

# **TERAPIA FOTODINÂMICA COMO ALTERNATIVA TERAPÊUTICA NA CERATOSE ACTÍNICA**

**Vânia Cesario de Barros**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Dermatologia, Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Dermatologia.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Marcia Ramos-e-Silva

Rio de Janeiro

2006

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

# TERAPIA FOTODINÂMICA COMO ALTERNATIVA TERAPÊUTICA NA CERATOSE ACTÍNICA

Vânia Cesario de Barros

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Marcia Ramos-e-Silva

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Dermatologia, Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Dermatologia.

Aprovada em:

Banca examinadora:

---

Presidente  
Prof. Dr. Absalom Lima Filgueira  
Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Lúcia Maria Soares de Azevedo  
Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Isabel Cristina Brasil Succi  
Universidade do Estado do Rio de Janeiro, UERJ

Rio de Janeiro

2006

Barros, Vânia Cesario

Terapia fotodinâmica como alternativa terapêutica na ceratose actínica / Vânia Cesario de Barros. – Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Medicina, 2006.

xiv, 98p. : il. ; 30cm

Dissertação: Mestre em Medicina (Dermatologia) – UFRJ / Faculdade de Medicina / Dermatologia, 2006.

Orientadora: Marcia Ramos-e-Silva.

1. Terapia fotodinâmica. 2. Ceratose actínica. 3. Ácido 5-aminolevulínico. 4. Luz intensa pulsada – Tese. I. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina. II. Título.

# **TERAPIA FOTODINÂMICA COMO ALTERNATIVA TERAPÊUTICA NA CERATOSE ACTÍNICA**

Vânia Cesario de Barros

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Marcia Ramos-e-Silva

Este trabalho recebeu apoio financeiro do CNPq – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

A farmácia Galênica foi responsável pelo fornecimento do medicamento e o Centro de Laser Ipanema Locações pelo equipamento de Luz Intensa Pulsada.

Ao meu marido Mauricio,

*Companheiro de todas os momentos, que sempre me apoiou, com amor, nos meus sonhos.*

Aos meus pais Raphael e Helena,

*Pelo amor incondicional e incentivo sempre. Pelas palavras e gestos de apoio, conforto, estímulo, orgulho.*

## AGRADECIMENTOS

À Professora Marcia Ramos-e-Silva, pela dedicação na orientação deste estudo até a sua efetivação, por seu apoio e estímulo e por sua estimada amizade.

À Professora Cleide Eiko Ishida, pela amizade, orientação e oportunidades durante a minha vida acadêmica, e por sua colaboração na elaboração e execução deste trabalho.

À colega Lorena Marques, pelo companheirismo e colaboração na realização deste estudo.

Ao Curso de Pós-Graduação em Dermatologia, representado pelo coordenador, Professor Absalom Lima Filgueira.

Ao Serviço de Dermatologia – HUCFF/UFRJ, pelo apoio oferecido durante todo o curso.

Ao CNPq, pela concessão de bolsa de pesquisa.

Ao Centro de Laser Ipanema Locações, por ter cedido gentilmente o equipamento de luz intensa pulsada, fundamental para a realização deste estudo.

À Farmácia Galênica, pela doação do 5-ALA utilizada neste trabalho.

Às auxiliares de enfermagem Rosângela Nascimento do Carmo, Maria Cristina de Jesus Lima e Lindalva Costa Cunha, pelo auxílio na realização deste trabalho.

Às secretárias do serviço de Dermatologia Deise Pereira da Cunha e Gilsara Jaccoud.

## RESUMO

BARROS, Vânia Cesario. **Terapia fotodinâmica como alternativa terapêutica na ceratose actínica**. 2006. 94p. Dissertação (Mestrado em Medicina - Dermatologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2006.

**Fundamentos:** A terapia fotodinâmica (TFD) é uma modalidade terapêutica não invasiva baseada no princípio de que as substâncias fotossensíveis, presentes nas células tumorais, quando submetidas à fotoativação, geram produtos citotóxicos que irão induzir à morte celular, e por conseqüência, promovem a destruição seletiva da neoplasia. A ceratose actínica (CA), é um marcador da exposição solar crônica e corresponde ao mais importante precursor do carcinoma espinocelular. Atualmente é considerada como carcinoma espinocelular *in situ*, isto é, intra-epidêmico, que quando não tratado adequadamente pode tornar-se invasivo e ocasionar metástases de evolução lenta. As opções terapêuticas incluem exérese cirúrgica, criocirurgia, quimioterapia local (5-fluororacil, diclofenaco), imiquimod entre outros. Contudo, esses procedimentos geram diferentes graus de morbidade, além de possuírem limitações, o que justifica a realização de novos estudos para avaliar o papel da Terapia fotodinâmica, e ampliar o arsenal terapêutico nestes casos.

**Objetivos:** Este estudo, buscou avaliar o uso da TFD como alternativa terapêutica para a ceratose actínica utilizando o ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) associado à luz intensa pulsada; a potencialidade clínica, compreendidos os efeitos imediatos e tardios, a resposta clínica e o resultado cosmético da TFD com agente fotossensibilizador tópico (ácido 5-aminolevulínico, 5-ALA) (TFD-ALA) para o tratamento das ceratoses actínicas e a luz intensa pulsada.

**Metodologia:** O estudo foi constituído de sessenta lesões, em 8 pacientes com idade mínima de 48 anos e máxima de 80 anos, todos apresentavam múltiplas ceratoses actínicas (CAs). Após a exposição ao 5-ALA tópico, por em média, 2 horas, as lesões foram expostas à lâmpada de Wood para ser verificada a fluorescência da protoporfirina IX (PpIX) e em seguida submetidas à luz intensa pulsada. No período de 48 horas, foram observados eritema, edema e crostas restritas ao local de aplicação da TFD. O período de cicatrização deu-se em média em 1 mês. O seguimento clínico foi de 6 meses.

**Resultados:** Observou-se resposta clínica completa (RC) em 86,6% das lesões, resposta parcial (RP) em 13,3% e não foi evidenciada resposta clínica ausente (RA). Os resultados cosméticos obtidos foram considerados bons a excelentes.

**Conclusão:** Os resultados obtidos no presente trabalho permitem indicar a TFD como alternativa terapêutica nas CAs. Entretanto, há a necessidade de estudos por um maior período de tempo a fim de avaliar a possibilidade de recidiva.

DESCRITORES: TERAPIA FOTODINÂMICA, CERATOSE ACTÍNICA, ÁCIDO 5-AMINOLEVULÍNICO, LUZ INTENSA PULSADA.

## ABSTRACT

BARROS, Vânia Cesario. **Terapia fotodinâmica como alternativa terapêutica na ceratose actínica.** 2006. 94p. Dissertação (Mestrado em Medicina - Dermatologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2006.

**Background:** Photodynamic therapy (PDT) is a non-invasive therapeutic method based on the principle that photosensitive substances present in tumorous cells, when subjected to photoactivation, generate cytotoxic products, which will lead to the death of these cells and, consequently, the selective destruction of the neoplasia. Actinic keratosis is an indication of chronic exposure to the sun and the most important precursor of squamous-cell carcinoma known for over a hundred years. It is now considered to be an “in situ”, i.e. intra-epidermal, squamous-cell carcinoma. When not treated adequately, it can become invasive and result in slow-developing metastasis. Options for therapies include clinical removal, cryosurgery, and local chemotherapy (5-fluorouracil, diclofenaco), imiquimod. Such therapies, however, cause various degrees of morbidity, as well as possess certain limitations justifying new studies to evaluate the role of photodynamic therapy and to increase the range of therapies available for these cases.

**Objective:** The present study sought to evaluate the PDT as an alternative therapy for actinic keratosis; the clinical potential, both short- and long-term effects, to the clinical response, and the cosmetic result of PDT with a topical photosensitizing agent (5-aminolevulinic acid) and intense pulsed light in the treatment of actinic keratosis.

**Methods:** Sixty lesions were studied in 8 patients with ages ranging from 48 to 80 years, all of whom were suffering from multiple lesions. After being exposed to topical 5-aminolevulinic (5-ALA) on average for two hours, the lesions were exposed to a Wood lamp, so that the fluorescence of the protoporphyrin IX (PpIX) could be observed and were then submitted to intense pulsed light. In the following 48 hours erythema and edema were observed, and afterwards scabs restricted to the areas treated by PDT. Healing period was one month on average. The clinical follow-up period took 6 months.

**Results:** Complete clinical response (CR) was observed in 86.6% of the lesions; partial clinical response (PR) in 13.3%; and there was no incidence of absent clinical response (AR). Cosmetic results obtained were considered good to excellent.

**Conclusion:** The results of the present study suggest the use of PDT as an alternative therapy for actinic keratosis. However, a long period of follow-up is required to evaluate the possibility of recurrence.

**KEYWORDS:** PHOTODYNAMIC THERAPY, ACTINIC KERATOSIS, 5-ALA, A-AMINOLEVULINIC, INTENSE PULSED LIGHT.

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVOS.....	4
2.1	PRIMÁRIO.....	4
2.2	SECUNDÁRIO.....	4
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	5
3.1	HISTÓRICO.....	5
3.2	MECANISMO DE AÇÃO DA TFD.....	7
3.3	FONTES DE LUZ UTILIZADAS NA TFD.....	11
3.4	AGENTES FOTOSSENSIBILIZADORES.....	16
3.5	TFD APLICADA NAS CERATOSES ACTÍNICAS.....	21
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	24
4.1	CASUÍSTICA.....	24
4.2	PROCEDIMENTO GERAL.....	26
4.3	TERAPIA FOTODINÂMICA COM 5-ALA.....	27
4.4	APLICAÇÃO DA LUZ INTENSA PULSADA.....	29
4.5	AVALIAÇÃO DA RESPOSTA CLÍNICA E SEGUIMENTO.....	30
4.6	ANÁLISE DOS RESULTADOS.....	31
5	RESULTADOS.....	33
5.1	CARACTERIZAÇÃO GERAL.....	33
5.2	FLUORESCÊNCIA DAS LESÕES SUBMETIDAS AO 5-ALA.....	35

5.3	EFEITOS IMEDIATOS E TARDIOS DA TFD-ALA.....	37
5.4	RESPOSTA CLÍNICA E ACOMPANHAMENTO APÓS TFD.....	38
5.5	FLUORESCÊNCIA E RESPOSTA CLÍNICA.....	40
6	DISCUSSÃO.....	48
7	CONCLUSÕES.....	61
8	SUGESTÕES.....	62
	REFERÊNCIAS.....	63
	ANEXOS.....	74

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

5-ALA	ácido 5-aminolevulínico
a.C.	antes de cristo
CA	ceratose actínica
CAs	ceratoses actínicas
CBC	carcinoma basocelular
cm	centímetro
CoA	Coenzima A
DMSO	dimetilsulfóxido
EDTA	etilenodiaminotetracético
F	feminino
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
J.cm <sup>-2</sup>	joule por centímetro quadrado
Laser	light amplification by stimulated emission of radiation
LED	light emitting diodes
LIP	luz intensa pulsada
M	masculino
Metil-ALA	metil ácido aminolevulínico
mg	miligramas
ml	mililitro
mm	milímetro

mW.cm <sup>-2</sup>	miliwatts por centímetro quadrado
Nd:YAG	Neodymium:YAG laser
nm	nanômetro
°C	grau celsius
PpIX	protoporfirina IX
PUVA	psoralênico/Radiação ultravioleta A
RA	resposta ausente
RC	resposta completa
RP	resposta parcial
TFD	terapia fotodinâmica
TFD-ALA	terapia fotodinâmica com ácido 5-aminolevulínico
V	volts
W	watts

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Localização das lesões tratadas.....	34
Gráfico 2	Intensidade da fluorescência nas lesões expostas ao 5-ALA.....	34
Gráfico 3	Intensidade da fluorescência nas lesões tratadas em relação à localização corporal.....	36
Gráfico 4	Ceratoses actínicas 1, 3 e 6 meses após a TFD.....	36
Gráfico 5	Resposta clínica 1, 3 e 6 meses após a TFD.....	38
Gráfico 6	Distribuição dos casos pela localização em relação à resposta clínica 6 meses após a TFD.....	38
Gráfico 7	Distribuição dos casos segundo a resposta clínica 6 meses após a TFD e a fluorescência observada após a aplicação do 5-ALA e a exposição à lâmpada de Wood.....	41

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Principais reações fotoquímicas, após a ativação do fotossensibilizador .....	10
Figura 2	Paciente durante a aplicação do 5-ALA.....	42
Figura 3	Paciente após a remoção do 5-ALA, antes da exposição à LIP.....	42
Figura 4	Paciente (figura 2) logo após a exposição à LIP.....	43
Figura 5	Paciente (figura 2) após 6 meses da TFD com RC.....	43
Figura 6	Paciente com crostas nas áreas tratadas após 7 dias da TFD.....	44
Figura 7	Paciente (figura 6) após 6 meses da TFD com RC.....	44
Figura 8	Paciente com descamação na área tratada após 7 dias da TFD .....	45
Figura 9	Paciente após 1 mês da TFD sem sinais de descamação .....	45
Figura 10	Paciente com ceratose actínica pré-tratamento.....	46
Figura 11	Fluorescência após 2 horas de exposição ao 5-ALA (figura 10).....	46
Figura 12	Paciente com ceratose actínica pré-tratamento.....	47
Figura 13	Paciente (figura 12) após 6 meses da TFD com RC.....	47

## 1. INTRODUÇÃO

A ceratose actínica (CA) é um marcador da exposição solar crônica que corresponde ao mais importante precursor do carcinoma espinocelular, reconhecido há mais de 100 anos, além de ser a lesão neoplásica mais comum, com uma prevalência de 11% a 25% no hemisfério Norte e de 40 a 50% na Austrália (FROST; GREEN, 1994). No Brasil, segundo o Instituto Nacional do câncer (2005), as estimativas para o ano de 2005 apontam que o câncer da pele não melanoma será o mais incidente na população brasileira, com 113 mil casos novos. A importância do tratamento precoce das ceratoses actínicas (CAs) se deve ao fato de que cerca de 1 a 10% destas progridem para carcinomas espinocelulares, mas aproximadamente 60% de todos os carcinomas espinocelulares são provenientes de (CAs) prévias (ORTONNE, 2002; JEFFES, 2000). Clinicamente a CA apresenta-se como lesão solitária ou múltipla, assintomática, rósea ou vermelha, de superfície escamosa, podendo ocorrer pequenas erosões ou crostas (FITZPATRICK et al., 2001), localizada predominantemente nas áreas fotoexpostas.

Atualmente, é considerada como carcinoma espinocelular *in situ*, isto é; intra-epidérmico, no qual verifica-se, através da histologia, os ceratinócitos das lesões que perdem a polaridade e passam a apresentar atipias e um elevado índice mitótico por toda a espessura da epiderme, embora a membrana basal permaneça inalterada (LEVER; SCHAUMBURG-LEVER, 1991). O carcinoma *in situ* quando não tratado adequadamente pode tornar-se invasivo e ocasionar

metástases de evolução lenta (FITZPATRICK et al., 2001). As opções terapêuticas incluem: exérese cirúrgica, criocirurgia, e quimioterapia local (5-fluoracil). Contudo, esses procedimentos geram diferentes graus de morbidade, além de possuírem limitações, o que justifica a realização de novos estudos para avaliar o papel da terapia fotodinâmica, e ampliar o arsenal terapêutico nestes casos. Entre as diversas enfermidades tratadas com essa modalidade terapêutica, as neoplasias cutâneas constituem alvo de estudos intensos em diversos países como Estados Unidos e Inglaterra, entre outros (IBBOTSON, 2002; MARMUR; SCHMULTS; GOLDEBERG, 2004).

O termo “fotodinâmica” foi utilizado primeiramente em 1904, quando von Tappeiner descreveu as reações químicas com consumo de oxigênio induzidas pela fotossensibilização em biologia (*apud* TAPPEINER, 1904; *apud* JESIONEK, 1905). Atualmente a TFD é considerada a modalidade terapêutica não invasiva baseada no princípio de que as substâncias fotossensíveis presentes nas células tumorais, quando submetidas à fotoativação, geram produtos citotóxicos que irão induzir à morte celular, e por conseqüência, promovem a destruição seletiva da neoplasia (BROWN S.; BROWN E.; WALKER,2004; DANIELL; HILL,1991). Estudos recentes buscaram desenvolver substâncias fotossensibilizadoras com propriedades ideais: retenção seletiva por células tumorais, alta capacidade de produção do oxigênio singlete, penetração suficiente nos tecidos e fotolabilidade (DOUGHERTY et al., 1998; KENNEDY; POTTIER, 1992). Entre as substâncias que possuem essas propriedades está o ácido 5-aminolevulínico (5-ALA), que é um aminoácido precursor da protoporfirina IX (PpIX) na via de biossíntese do

heme. A subsequente exposição do tecido com concentrações de PpIX à luz fotoativadora destruiria seletivamente o tumor (De ROSA; BENTLEY, 2000).

Os estudos realizados nas últimas duas décadas com a terapia fotodinâmica apresentam avanços relevantes (BROWN S.; BROWN E.; WALKER, 2004) e possibilitam o uso desta opção terapêutica para diferentes enfermidades, bem como a ampliação de suas indicações. Contudo, acredita-se na necessidade de novas investigações para que seja definida a real posição da TFD no elenco da terapêutica oncológica cutânea.

A TFD como tratamento da CA vêm sendo aplicada por alguns autores através do uso de fontes de luz *laser*, lâmpada de xenônio, tungstênio, LED; com comprimento de onda em torno de 630 nm, na dose entre 25 e 250 J.cm<sup>-2</sup>, associados ao 5-ALA, que atua como agente fotossensibilizador, com um tempo de exposição variável (CALZAVARA-PINTON, 1995; De ROSA; BENTLEY, 2000; MORTON et al., 2002; VARMA et al., 2001).

Tendo em vista as considerações acima e com o intuito de consolidar a TFD como opção terapêutica, este trabalho visa o estudo da utilização do 5-ALA tópico associado à luz intensa pulsada para ceratose actínica.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 PRIMÁRIO

- Avaliar o uso da terapia fotodinâmica como alternativa terapêutica para a ceratose actínica utilizando o ácido 5-aminolevulínico associado à luz intensa pulsada.

### 2.2 SECUNDÁRIO

- Utilizar a lâmpada de Wood para avaliar a absorção do ácido 5-aminolevulínico na pele acometida.
- avaliar se a exposição ao ácido 5-aminolevulínico por 2 horas é suficiente para a realização da TFD.
- Observar os efeitos imediatos e tardios, a resposta clínica e a resposta cosmética do uso do ácido 5-aminolevulínico tópico como agente fotossensibilizante.

### 3. REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 HISTÓRICO

Há cerca de 3000 anos os gregos já utilizavam a luz do sol como agente terapêutico (helioterapia), assim como os egípcios, indianos e chineses, que faziam uso da luz no tratamento de doenças como o vitiligo, psoríase, tumores de pele e até mesmo nos casos de psicoses (ACKROYD et al., 2001; DANIEL; HILL,1991). Com o advento do cristianismo, a adoração ao sol e a helioterapia tornaram-se práticas pagãs (DANIELL; HILL, 1991), mas, ao final do século XIII voltaram a ser consideradas como terapia efetiva para as ricketsias. Em 1815, o médico Cauvin declarou que a luz solar era um agente curativo para reumatismo, ricketsioses, paralisias, cicatrizes, fraqueza muscular, entre outras doenças. Já no final do século XIX, teve início o uso da fototerapia para o tratamento da varíola pelo médico dinamarquês Niels Finsen, (1860-1904) que recebeu o Prêmio Nobel em 1903, pelo tratamento da tuberculose cutânea (ACKROYD et al., 2001).

A modalidade terapêutica que utiliza a associação da luz com uma substância fotossensível é conhecida como fotoquimioterapia, que possui registros do seu uso na Índia, no ano 1400 a.C., o que somente foi aceito como tratamento efetivo em 1974 através da associação de psoralênicos à radiação ultravioleta A (PUVA) (DANIELL; HILL,1991).

No ano de 1900, Oscar Raab, um estudante de medicina alemão, relatou pela primeira vez a morte do *Paramecium caudatum*, um protozoário, após a exposição à luz solar na presença de acridina laranja. Esse efeito foi observado após uma tempestade com iluminação excessiva, onde o protozoário em meio à acridina morria mais rapidamente, o que introduziu a fotossensibilidade na medicina ocidental (*apud* DANIELL; HILL, 1991). Em 1903, von Tappeiner, professor de Oscar Raab, e o médico dermatologista Jesionek utilizaram a eosina 5% associada à luz artificial para o tratamento do câncer da pele, condiloma e lúpus vulgar, o que caracterizou o primeiro uso da terapia fotodinâmica (*apud* PASS, 1993). Já em 1904 von Tappeiner e Jodlbauer comprovaram a necessidade do consumo do oxigênio para induzir a reação de fotossensibilização em Biologia. Em 1907, von Tappeiner criou a expressão “*terapia fotodinâmica*” (TFD) para descrever o fenômeno da fotossensibilização associado à reação química dependente do consumo de oxigênio *in vivo* (DANIELL; HILL, 1991).

Em 1871, Hoppe-Seyler nomeou como hematoporfirina a substância produzida por Scherer, em 1841, com um resíduo livre de ferro do sangue, cujas propriedades fluorescentes foram descobertas por Thudichum, em 1867 (*apud* ACKROYD et al., 2001; *apud* DANIEL; HILL, 1991). Em 1911, em Viena, tiveram início alguns experimentos por Hausmann com a hematoporfirina, o que gerou o interesse por agentes fotossensibilizantes derivados da porfirina com a finalidade de aumentar a seletividade destes pelas células tumorais (*apud* ACKROYD et al., 2001).

Os avanços mais significativos ao longo do tempo na TFD, ocorreram no período entre as Guerras Mundiais, quando Frenchman Policard (1924)

demonstrou a localização das porfirinas nas células tumorais, e ainda com os trabalhos realizados por Auler e Banzer em Berlim, demonstrando a ação da TFD com a hematoporfirina acumulada nos tumores (*apud* DANIELL; HILL,1991). Em seguida, todos os estudos foram interrompidos com a chegada da Segunda Guerra Mundial (DANIELL; HILL,1991).

Em 1948, Figge et al. descobriram que a hematoporfirina concentrava-se seletivamente nas neoplasias e nos tecidos embrionários traumatizados, e sintetizaram um composto purificado, derivado de hematoporfirina, que então tornou-se o padrão para estudo da TFD. Em 1978, Dougherty et al. apresentaram dados comprovando a ação do derivado purificado fotoativado pela luz vermelha no tratamento cutâneo e de outras malignidades. Desde então, muitos investigadores passaram a estudar a TFD para vários tumores incluindo pulmão, esôfago, cólon, pleura, trato genito-urinário, cérebro, olhos e pele, bem como outras doenças, incluindo aterosclerose, doenças infecciosas, e artrite reumatóide. Devido ao fácil acesso da luz à pele, a maior parte das pesquisas com a TFD foi direcionada para a dermatologia.

### 3.2 MECANISMO DE AÇÃO DA TFD

A terapia fotodinâmica (TFD), na concepção atual, é a modalidade de tratamento baseada fundamentalmente na aplicação de substâncias fotossensibilizantes que se acumulam nas células alvo e são ativadas por uma fonte luminosa. Esse processo libera espécies reativas de oxigênio

(principalmente oxigênio singleto), responsáveis pelo dano de membranas celulares e destruição tumoral. O composto sensibilizante é administrado por via oral ou endovenosa, para o tratamento de tumores broncopulmonares, gastrointestinais ou cerebrais. Em tumores endometriais, carcinomas de bexiga e tumores cutâneos, o agente pode ser aplicado topicamente (FRITSCH, 1998; PASS, 1993). Para a realização da TFD são necessários três componentes essenciais que são capazes de promover a citotoxicidade das células proliferativas; são eles: o fotossensibilizador, fonte de luz e oxigênio (PASS, 1993; WIEDMANN; CACA, 2004; ZEITOUNI; OSEROFF; SHIEH, 2003).

A fonte de luz visível precisa ter o comprimento de onda adequado ao espectro de ação do fotossensibilizador para induzir a transformação do composto no estado eletrônico de repouso para um estado excitado de vida curta, denominado singleto. A partir de então, podem ocorrer duas reações, ou a do estado singleto para novamente ao repouso, emitindo energia na forma de fluorescência, por meio a liberação de fótons, ou na conversão em estado tripleto, de meia-vida longa, o que pode gerar duas reações: tipo I e tipo II, ambas dependentes do oxigênio (Figura 1). A reação tipo I consiste no estado tripleto que reage com a membrana celular, ou outras moléculas, através da transferência de um átomo de hidrogênio ou elétron, formando radicais livres que interagem com o oxigênio diretamente, produzindo produtos oxigenados. A reação tipo II é considerada a mais comum, ocorre quando o tripleto transfere a sua energia diretamente para o oxigênio intracelular, produzindo o oxigênio singleto, que é altamente reativo e responsável pela citotoxicidade característica da TFD. Acredita-se que ambas as reações possam ocorrer simultaneamente e de maneira

competitiva, porém alguns fatores determinam qual das reações irá predominar no tecido, como a característica do fotossensibilizador, substratos intracelulares e a concentração do oxigênio no meio (BRANCALEON; MOSELEY, 2002; De ROSA; BENTLEY, 2000).

Para a realização de uma TFD adequada, em síntese, faz-se necessário o conhecimento dos fatores que influenciam a extensão da citotoxicidade e da destruição provocada pelo tratamento. São eles: o tipo histológico tumoral e a sua localização, o tipo, a dose e a via de administração do fotossensibilizador, a fonte de luz e a dose, fluência ou intensidade da luz, disponibilidade do oxigênio no alvo, intervalo de tempo entre a administração do fotossensibilizador e a exposição a luz (DETTY; GIBSON; WAGNER, 2004; ROBERTS; CAIRNDUFF, 1995). A TFD não pode ser usada em pacientes com tumores em estágio avançado, trombose de vasos sanguíneos principais, porfiria aguda, problemas renais, leucopenia e trombocitopenia (DETTY; GIBSON; WAGNER, 2004).

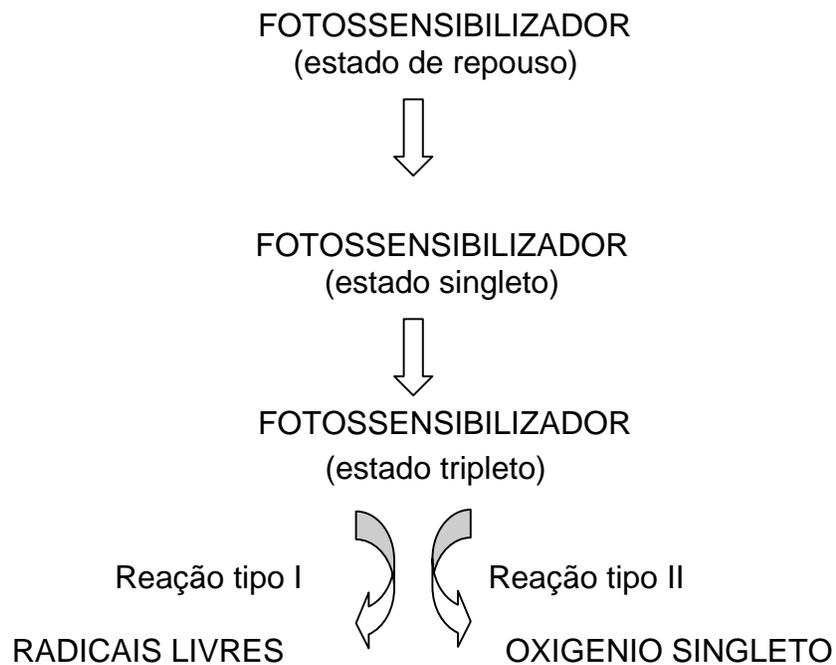


Figura 1 - Principais reações fotoquímicas, após a ativação do fotossensibilizador.

Adaptado de Wiedmann e Caca, 2004.

### 3.3 FONTES DE LUZ UTILIZADAS NA TFD

A fotoativação, em princípio, pode ser feita por meio de qualquer fonte de luz visível, desde que ela possua características espectrais específicas, alta potência de saída e máxima absorção pelo fotossensibilizante. Em estudos clínicos iniciais, foram utilizados lâmpadas incandescentes e projetores de diapositivos. Recentemente, aparelhos profissionais de luz não coerente têm sido desenvolvidos.

A seleção da fonte de luz para TFD precisa ser feita de acordo com dois aspectos fundamentais: a localização do tumor e o comprimento da luz visível necessários para a ativação da substância fotossensibilizadora (BRANCALEON; MOSELEY, 2002). Para as lesões oncológicas da pele, diferentes do melanoma, a TFD atua com a janela terapêutica entre os comprimentos de onda 400 a 700 nm. Contudo, as camadas mais superficiais da pele são atingidas com comprimentos entre 400 e 500 nm (WOLF; RINGER; KERL, 1993), o que pode não ser suficiente para o tratamento do câncer da pele. Desta forma, em oncologia, utilizam-se os comprimentos de onda entre 600 e 700 nm para que se tenha a capacidade de atingir as camadas mais profundas da pele (BRANCALEON; MOSELEY, 2002).

A TFD utiliza fontes de luz que precisam ser avaliadas quanto à profundidade da penetração na pele, o diâmetro do foco de luz e o espectro da emissão de luz coincidente com o pico de absorção do agente fotossensibilizador (MARMUR; SCHMULTS; GOLDBERG, 2004). A luz utilizada pode ser monocromática, produzida por um único comprimento de onda, como no *laser* (luz amplificada por emissão estimulada de radiação – *light amplification by stimulated*

*emission of radiation*), ou pode ser policromática, através de lâmpadas não coerentes, que emitem amplo espectro de comprimento de onda (BRANCALEON; MOSELEY, 2002), como a luz intensa pulsada (LIP). A eficiência da TFD sofre limitações pela capacidade da penetração da luz; logo, a escolha entre o *laser* ou outras lâmpadas depende do objetivo da aplicação (BRANCALEON; MOSELEY, 2002). Historicamente, predominou-se o uso do *laser* para a fotoativação, que possui propriedades como luz coerente (todas as ondas em fase), colimada (os raios emitidos são paralelos) e polarizada (o campo elétrico das ondas oscila no mesmo plano) (BRANCALEON; MOSELEY, 2002; TANZI; LUPTON; ALSTER, 2003). Recentemente, alguns pesquisadores iniciaram estudos com a LIP, que é uma fonte de luz policromática, não coerente, não colimada, de largo espectro e utiliza filtros capazes de bloquear comprimentos de onda indesejáveis.

Em 1917, Albert Einstein elaborou as bases teóricas do *laser*, mas, somente em 1959 Maiman desenvolveu o primeiro *laser* de rubi, que imita a luz vermelha. Com o passar do tempo, o *laser* teve um desenvolvimento significativo, passando a ter aplicabilidade em diferentes quadros clínicos (TANZI; LUPTON; ALSTER, 2003). A TFD foi inicialmente utilizada com *laser* de argônio e de vapor de metais (BRACALEON; MOSELEY, 2002). Como o *laser* emite luz de comprimento de onda específico, é possível ser planejada a profundidade da penetração da luz na pele, bem como a redução do tempo de exposição para que seja atingida a dose necessária para a realização da TFD (TANZI; LUPTON; ALSTER, 2003). Consequentemente, o comprimento de onda do *laser* precisa coincidir com o espectro de luz necessário para a ativação do agente sensibilizante, o que restringe o número de drogas a serem utilizadas (TANZI;

LUPTON; ALSTER, 2003). O diâmetro reduzido do foco de luz do *laser*, se por um lado dificulta o tratamento das lesões extensas, por outro lado auxilia na terapêutica das áreas de difícil acesso, como orais e genitais, e pode ser aplicado por meio da fibra ótica (TANZI; LUPTON; ALSTER, 2003).

O *laser* pode ser de diversos tipos como o gás, molecular, vapor metálico, estado sólido, íon gasoso, exímetro e corante (TANZI; LUPTON; ALSTER, 2003). Inicialmente foram utilizados os *lasers* de argônio (488 e 514 nm) e de vapor metálico (dependente do metal). Contudo, com o desenvolvimento tecnológico foi possível a combinação de várias características dessas fontes de luz, permitindo a utilização de uma ampla faixa de espectro da luz, como, por exemplo, no *laser* de corante, que é bombeado por um segundo *laser*, capaz de gerar a energia necessária para excitar o meio ativo (corante) escolhido entre vários tipos, permitindo o ajuste para a emissão do comprimento de onda desejado. (BRANCALEON; MOSELEY, 2002).

Na TFD, o mais utilizado é o *laser* de corante bombeado pelo *laser* de argônio que apresenta luz contínua, com comprimento de onda entre 500 a 750 nm, o que será determinado pelo tipo de corante. Um outro tipo muito comum na Europa, é aquele bombeado por vapor de metal, que atinge o mesmo comprimento de onda através da luz pulsada. Uma tecnologia mais recente é o *laser* do estado sólido, Neodymium: YAG-*Laser* (Nd:YAG) que possui comprimento de onda de 1064, 532, 355, 266 nm, com luz pulsada de alta velocidade e pulsos curtos (BRANCALEON; MOSELEY, 2002). Outro *laser* utilizado é o de diodo (600 a 950 nm), que é produzido com semicondutores

resfriados a ar, usados com luz contínua ou pulsada, acopladas à fibra ótica (BRANCALEON; MOSELEY, 2002).

O comprimento de onda mais utilizado é o de 630 nm, devido ao fato de coincidir com o pico de absorção de agentes fotossensibilizantes tópicos e sistêmicos, como o derivado de hematoporfirina e o ácido 5-aminolevulínico (ALA). Contudo, não há na literatura um consenso sobre as doses e intensidade de luz que devem ser utilizadas, existindo estudos com valores variando de 40 a 250 J.cm<sup>-2</sup> e 50 a 150 mW.cm<sup>-2</sup>, respectivamente (CALZAVARA-PINTON et al., 1996; MARMUR; SCHMULTS; GOLDBERG, 2004).

As lâmpadas permitem a combinação com diferentes agentes fotossensibilizantes por serem fontes de luz não coerente, isto é; cujas fases não são coincidentes, possuindo extensa banda de emissão. As fontes de luz não coerentes mais populares na TFD são os projetores de *slides* que são usados em associação com filtros ópticos, e devido ao grande diâmetro de seu foco, possibilitam o tratamento de lesões extensas, embora acarretam um maior tempo de exposição para que seja atingida a dose ideal para a TFD (BRANCALEON; MOSELEY, 2002). As lâmpadas usadas na TFD podem ser de vários tipos: incandescentes (filamento de tungstênio, vapor de xenônio, mercúrio e sódio), fluorescentes com revestimento de sódio e fósforo (BRANCALEON; MOSELEY, 2002) e as lâmpadas halógenas, que emitem grande espectro de radiação, o que obriga o uso de filtros. Como a TFD não necessita da coerência da luz, o fato de que as lâmpadas são capazes de abranger vários picos de absorção, aumenta as opções de agentes fotossensibilizantes a serem utilizados para a fotoativação.

As diferentes fontes de luz possuem vantagens e desvantagens. O *laser* é capaz de emitir comprimentos de onda específicos, o que permite reduzir o tempo de exposição graças à saída de alta energia e a capacidade de focar os alvos com maior precisão e facilidade (TAUB, 2004). Por outro lado, o *laser* não somente ainda possui um alto custo para sua aquisição e manutenção, como também é uma estrutura de grande porte, necessitando de operadores treinados para o seu manuseio, além de requerer ambiente seguro e restrito assim como requisitos especiais para o seu uso seguro, como óculos de proteção (VARMA et al., 2001). Quanto às lâmpadas, estas são menores, de custo reduzido e permitem o tratamento de áreas extensas por apresentarem foco de luz mais amplo quando comparado ao *laser*. Em contrapartida, as lâmpadas possuem uma menor saída de energia, o que aumenta o tempo de tratamento e muitas vezes não podem ser utilizadas em áreas de difícil acesso. Outra dificuldade relacionada ao uso das lâmpadas na TFD é o fato da emissão de luz ser policromática de amplo foco, o que não permite uma penetração homogênea da radiação na área lesada, prejudicando o tratamento.

Novas fontes de luz vêm sendo desenvolvidas pela tecnologia fotônica (BRANCELON; MOSELEY, 2002; TAUB, 2004) e poderão estar disponíveis em breve, como por exemplo, o LED (*light emitting diodes*), uma fonte de luz não coerente, logo policromática, e que oferece a opção de escolha entre os comprimentos de onda desde a radiação ultravioleta A (350 nm) até próximo ao infravermelho (1100 nm). Estes aparelhos são versáteis, de baixo custo, mas o rendimento de energia pode constituir limitação ao seu uso (BRANCALEON; MOSELEY, 2002).

### 3.4 AGENTES FOTOSSENSIBILIZADORES

Um fotossensibilizador ideal para o uso oncológico precisa ser quimicamente puro e possuir composição conhecida, precisa ter a capacidade de se localizar apenas no tecido alvo, bem como mínima toxicidade na ausência de luz, embora alta toxicidade na presença da luz, e baixa toxicidade sistêmica, sendo excretado rapidamente pelo organismo, *quantum* alto de energia para a fotorreação e produção de oxigênio singlete ou superóxidos, coeficiente de excitação entre 600 a 800 nm – faixa em que ocorre a máxima penetração da luz no tecido e energia suficiente para a produção do oxigênio singlete (DETTY; GIBSON; WAGNER, 2004).

Atualmente, ainda não estão bem esclarecidos os mecanismos de ação pelos quais ocorre a retenção seletiva dos agentes fotossensibilizadores por tecidos malignos, mas algumas hipóteses como a maior vascularização tumoral, a maior afinidade por células proliferativas e a escassa drenagem linfática já foram aventadas (WIEDMANN; CACA, 2004). A possibilidade de que o conteúdo lipídico elevado das células tumorais tenha uma função importante na seletividade das substâncias, por serem capazes de proporcionar um aumento dos receptores de lipoproteínas de baixa densidade e o decréscimo do Ph, o que poderia acarretar uma maior afinidade pelo fotossensibilizante, foi sugerida por Jori (1996), Wiedmann e Caca (2004).

A TFD pode ser realizada com o uso dos agentes fotossensibilizadores por diferentes vias de administração tais como: por aplicação tópica, intralesional ou endovenosa, além da apresentação na sua forma ativa, como os derivados das hematoporfirinas, ou como precursores dos agentes fotossensibilizadores como o ácido 5-aminolevulínico (ROBERTS; CAIRNDUFF, 1995).

Os agentes fotossensibilizantes endovenosos, como o derivado da hematoporfirina, apresentam um efeito citotóxico direto induzido pelo oxigênio singleto. Contudo, a destruição da microvascularização que leva ao infarto tumoral, parece ser o fator de maior importância (WIEDMANN; CACA, 2004). Já para os agentes tópicos, a destruição celular dá-se pelo efeito direto do oxigênio singleto (De ROSA; BENTLEY, 2000). A célula tumoral apresenta falhas na integridade da membrana, causando alterações de permeabilidade e da função de transporte entre os meios intra e extracelulares, levando à citotoxicidade mitocondrial, o que parece ser a principal causa da morte celular na TFD. A interrupção da neoangiogênese, juntamente com a liberação direta do citocromo C pela mitocôndria, somado ao aumento dos níveis de prostaglandinas, e estase sanguínea, também parecem contribuir para a morte celular na TFD (WIEDMANN; CACA, 2004).

As principais classes de agentes fotossensibilizadores são os derivados de clorinas, fitalocianinas, porfírenos e porfirinas (De ROSA; BENTLEY, 2000; DETTY; GIBSON; WAGNER, 2004). As clorinas são porfirinas hidrofílicas reduzidas, com absorção entre 640 e 700 nm, que incluem a diaspartil clorina e6 e a mono-L-aspartil clorina e6; purpurinas, que são moléculas semelhantes a clorofila, que resulta na tin-etil-etiopurpurina com absorção entre 630 e 715 nm;

derivados de benzoporfirina, sintetizados a partir da protoporfirina, com absorção em 690 nm; fitalocianinas, que são porfirinas sintéticas e possuem absorção entre 675 e 700 nm; porfíricos, isômeros das porfirinas com absorção entre 550 e 650 nm; hipericina, que corresponde a um pigmento ativo originário da flora (De ROSA; BENTLEY, 2000; PASS,1993). Atualmente, ainda em fase de aprovação pelos países produtores, novas drogas vêm sendo desenvolvidas, como a bacterioclorinas, texafrins e compostos fenotiazídicos (BROWN S.; BROWN E.; WALKER, 2004).

Atualmente, estudos intensivos vêm sendo realizados na procura de drogas mais seletivas, com a mínima invasão do organismo, de baixo custo e de fácil aplicação com o objetivo de melhorar a TFD no tratamento oncológico (BROWN S.; BROWN E.; WALKER, 2004). Outra alternativa, na tentativa de obter o fotossensibilizante ideal, seria a combinação de agentes com efeito sinérgico, o que permitiria o uso de drogas em concentrações mais baixas (PASS, 1993).

### 3.4.1 SUBSTÂNCIAS FOTOSSENSIBILIZADORAS TÓPICAS

Em 1990, Kennedy, Pottier e Pross iniciaram os estudos das porfirinas endógenas ao perceberem que a protoporfirina IX (PpIX) é uma substância fotossensível, fluorescente, com uma baixa penetração na pele devido ao grande tamanho da sua molécula. Com isso, os estudos passaram a ser direcionados para o aminoácido precursor natural no ciclo metabólico do heme denominado ácido 5-aminolevulínico (5-ALA), que não é fotossensível. Contudo, em contraste

com as porfirinas, é capaz de penetrar facilmente através do tecido ceratinizado anormal dos tumores da pele.

O 5-ALA é formado *in vivo* na mitocôndria, através da combinação da glicina e da succil CoA, catalisada pela enzima 5-ALA-sintetase, tornando-se o primeiro intermediário na biossíntese da heme. Após inúmeras reações, ocorre a formação da PpIX, que é então convertida a heme na presença do ferro por meio da ação da enzima ferroquelatase (DETTY; GIBSON; WAGNER, 2004). Através do *feedback* negativo, as concentrações de heme livre adequadas são capazes de inibir a 5-ALA sintetase. Desta forma, a aplicação exógena de 5-ALA em excesso é capaz de atravessar rapidamente a camada epidérmica anormal, desviando o *feedback* e produzindo PpIX. A enzima ferroquelatase possui uma capacidade limitada e com isso, a conversão da PpIX a heme é um processo mais lento, o que permite o acúmulo de PpIX dentro da mitocôndria (De ROSA; BENTLEY, 2000). A PpIX nos tecidos normais alcança sua concentração máxima em 1-6 horas após a administração do 5-ALA (PENG et al., 1997).

A PpIX é um tetrapirrol cíclico com propriedades foto-óticas únicas, emitem fluorescência vermelha quando excitada pela luz. O pico de absorção utilizado para as neoplasias cutâneas tratadas pela TFD tem o comprimento de onda mais longo de 635 nm para a excitação pela boa penetração no tecido tumoral. Através da transferência da energia do estado tripleto da molécula de PpIX para uma molécula de oxigênio próxima, ocorre a formação do oxigênio singleto, responsável pela morte celular (De ROSA; BENTLEY, 2000). A fonte de luz não coerente com espectro policromático entre 580 e 740 nm é apropriada para ativar

a PpIX tão bem quanto o *laser* que emite comprimento de onda específico de 630 nm (BRANCALEON; MOSELEY, 2002).

Os trabalhos atuais divergem quanto ao melhor protocolo de utilização do 5-ALA na TFD desde o tipo de veículo, agentes coadjuvantes, concentrações até o tempo ideal entre a aplicação tópica e a exposição à fonte de luz. Estes fatores interferem diretamente na penetração da droga, logo atuando no acúmulo de PpIX nas células tumorais (CAIRNDUFF et al., 1994; CASAS et al., 2000; FIJAN; HONIGSMANN; ORTEL, 1995; HALLER et al., 2000). Segundo De Rosa e Bentley (2000), a PpIX está totalmente clara em 24 horas após a aplicação.

Algumas substâncias são capazes de atuar como coadjuvantes na absorção do 5-ALA, como o ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) que age como quelante de ferro através da inibição da atividade da enzima ferroquelatase e da transformação de PpIX em heme, levando ao seu acúmulo (De ROSA; BENTLEY, 2000). Outra substância com essa capacidade é o dimetilsulfóxido (DMSO), devido à sua facilidade para penetrar na camada córnea, por sua porção rica em elétrons ser hidrofílica e a sua porção pobre em elétrons ser lipofílica. O DMSO é capaz de aumentar a penetração de várias substâncias através da pele, mas esse mecanismo ainda é desconhecido (CASAS et al., 2000). Quanto à incorporação do 5-ALA, foram demonstrados em alguns estudos que bons resultados são obtidos nos veículos de emulsões óleo-água em concentrações variáveis entre 10 e 20%, aplicados sob curativo oclusivo por 4 a 6 horas antes da irradiação com luz específica (CAIRNDUFF et al., 1994; CASAS et al., 2000; FIJAN; HONIGSMANN; ORTEL, 1995; HALLER et al., 2000).

A fluorescência emitida pela PpIX é capaz de demonstrar a penetração do 5-ALA nas lesões tumorais. A máxima excitação da PpIX é observada em 410 nm, mas a máxima emissão de fluorescência ocorre em 636 nm, podendo atingir até 730 nm, embora para que sejam atingidos níveis mais profundos de penetração no tecido tumoral utiliza-se geralmente uma fonte de luz com comprimento de onda com pico de 630 nm (MARTIN et al., 1995). Entre os métodos para detecção da fluorescência podem ser usados a lâmpada ultravioleta em local escuro (lâmpada de Wood) (MORTON et al., 2000), a biópsia da lesão associada a microscopia de fluorescência (HALLER et al., 2000), ou através do uso de lâmpadas com excitação entre 355 e 425 nm e subsequente captação por câmara de intensificação (ACKERMANN et al., 1998). Outra técnica utilizada para a avaliação da conversão do 5-ALA tópico em PpIX no carcinoma basocelular nodular foi a fotografia *in vivo* e por técnica de imagem de vídeo e microscopia-fluorescência no fragmento do tumor excisado utilizado por Martin et al. (1995). Os autores relataram a heterogeneidade e a variabilidade dessa fluorescência de acordo com a espessura tumoral.

### 3.5 TFD APLICADA NAS CERATOSSES ACTÍNICAS

A ceratose actínica (CA), também conhecida como ceratose solar é atualmente considerada como carcinoma espinocelular *in situ*, isto é; de localização intra-epidérmica e é considerada a lesão neoplásica mais comum, com uma prevalência de 11% a 25% no hemisfério Norte e de 40 a 50% na Austrália

(FROST; GREEN, 1994). A epidemiologia da CA é semelhante a dos carcinomas basocelular e espinocelular, bem como do melanoma e representam um importante problema de s

pode tornar-se invasivo e ocasionar metástases de evolução lenta (FITZPATRICK et al., 2001).

A TFD vêm sendo descrita na literatura para o tratamento de CA e foi revisada por diversos autores (BROWN S.; BROWN E.; WALKER, 2004; CALZAVARA-PINTON et al., 1996; MORTON et al., 2002; VARMA et al., 2001). Os trabalhos relacionados descrevem o tratamento da CA com diferentes fontes de luz como o *laser*, a lâmpada de xenônio, tungstênio e LED, mas todas com comprimentos de onda girando em torno de 630 nm e as doses de luz entre 25 e 250J.cm<sup>-2</sup>, e utilizam como agente fotossensibilizador o 5-ALA, em uma única sessão e com o tempo variável de exposição. A resposta clínica foi considerada entre 70 e 100% após 36 meses de acompanhamento (CALZAVARA-PINTON, 1995; De ROSA; BENTLEY, 2000; MORTON et al., 2002; VARMA et al., 2001). No Brasil, a TFD foi estudada através da associação do 5-ALA 20% com uma fonte de luz não coerente, proveniente de uma lâmpada halógena tipo ELH de 300w, 120V desenvolvida no Serviço de Engenharia Biomédica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por Bakos et al. (2003) para o tratamento de carcinomas basocelulares (CBC) superficiais e CA em uma única sessão. Os autores obtiveram 80% de cura e 20% de melhora após um seguimento de 4 semanas.

## 4. CASUÍSTICA E MÉTODO

Este estudo aberto, não-randomizado avaliou a eficácia do uso da Terapia fotodinâmica, como alternativa terapêutica para a ceratose actínica utilizando o ácido 5-aminolevulínico tópico (5-ALA) associado à luz intensa pulsada.

### 4.1 CASUÍSTICA

O estudo foi realizado em pacientes do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), que foram encaminhados ao Serviço de Dermatologia, no Ambulatório de Cirurgia Dermatológica, com diagnóstico clínico de ceratose actínica. Foram estudadas 60 lesões em 8 pacientes, ocorrendo 43 casos na região cefálica, 9 no tronco, e 8 nos membros.

A inclusão dos pacientes no estudo foi realizada de acordo com as normas estabelecidas pelo Comitê de Ética em Pesquisa Médica do HUCFF-UFRJ. O uso do ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) associado à luz intensa pulsada no tratamento das ceratoses actínicas (CAs) foi aprovado pelo processo CEP: 209-05. Os pacientes foram esclarecidos sobre as opções terapêuticas, concordaram com o procedimento proposto, com a participação do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (anexo), cientes da desobrigação da continuidade no estudo, sem prejuízo do seu tratamento e seguimento clínico.

#### 4.1.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO NO ESTUDO

Para a participação no grupo de estudo foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão:

- diagnóstico clínico de ceratose actínica;
- concordância na realização do tratamento proposto e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido;
- pacientes com idade acima de 18 anos;
- pacientes com idade abaixo de 80 anos;

Para a participação no grupo de estudo foram estabelecidos os seguintes critérios de exclusão:

- diagnóstico clínico de ceratose actínica hipertrófica;
- lesões submetidas a tratamento prévio há menos de 6 meses;
- gestantes ou pacientes amamentando;
- uso de substâncias fotossensibilizantes;
- história prévia de reações medicamentosas de fotossensibilidade;
- história prévia de crises convulsivas.

## 4.2 PROCEDIMENTO GERAL

Os procedimentos para a aplicação do ácido 5-aminolevulínico e da Luz Intensa Pulsada foram realizados no ambulatório de cirurgia dermatológica no HUCFF e conduzidos pelos médicos envolvidos no estudo. Todos os pacientes foram submetidos a observação do avaliador principal. Ao comparecerem ao setor, os paciente eram avaliados quanto a sua condição clínica para pertencerem ao estudo. Os procedimentos foram os seguintes:

- anamnese e exame clínico dermatológico;
- orientação sobre o procedimento adequado à aplicação tópica do fotossensibilizador, da fonte de luz e os períodos imediatos e de seguimento
- documentação fotográfica da área submetida ao procedimento;
- aplicação do ácido 5-aminolevulínico sobre a área afetada;
- avaliação da absorção do agente fotossensibilizante pela área lesada através da lâmpada de Wood;
- exposição da lesão à luz intensa pulsada;
- avaliação da resposta ao tratamento após 1 semana, 1 mês, 3 meses e 6 meses.

### 4.2.1 EXAME CLÍNICO DERMATOLÓGICO

Todos os pacientes foram submetidos à anamnese e ao exame físico dermatológico completo, no qual foi observada a presença de lesões clínicas

compatíveis com a ceratose actínica não hipertrófica (FITZPATRICK et al., 2001a, b; SAMPAIO; RIVITTI, 1998; AZULAY R.; AZULAY D., 1997).

#### 4.2.2 DOCUMENTAÇÃO FOTOGRÁFICA

Equipamento: máquina fotográfica digital Canon Power Shot G2 4.0 megapixels.

#### 4.2.3 PROCEDIMENTO ESPECÍFICO

Todos os pacientes foram fotografados com o intuito de documentar e comparar, por meio do segmento clínico, as respostas clínicas e cosméticas da TFD.

A documentação fotográfica foi realizada antes da realização do procedimento, após a exposição ao 5-ALA, com auxílio da lâmpada de Wood, e nas consultas de avaliação.

### 4.3 TERAPIA FOTODINÂMICA COM 5-ALA

#### 4.3.1 PREPARAÇÃO E FORMULAÇÃO DO 5-ALA

O agente fotossensibilizante utilizado foi o ácido 5-aminolevulínico (Sigma Chemical, ST. Louis, MO, EUA), incorporado a 20% em pomada simples. O 5-ALA foi preparada pela farmácia de manipulação Galênica e cedido para a realização desta pesquisa. Na sua formulação foi adicionado o ácido

etilenodiaminotetracético (EDTA) devido ao seu possível efeito estabilizante nas formulações com o 5-ALA (De Rosa; Bentley, 2000), bem como o dimetilsulfóxido (DMSO), devido às suas propriedades como promotor da absorção (De Rosa; Bentley, 2000).

A pomada simples foi constituída na seguinte composição:

- vaselina sólida 55%
- vaselina líquida 41,5%
- lanolina 3,5%
- DMSO 2%
- EDTA 2%

Após a preparação, a substância foi acondicionada em recipientes de 1ml, abrigada da luz e sob refrigeração (entre 2 e 8 °C).

#### 4.3.2 APLICAÇÃO DO FOTOSSENSIBILIZADOR

Os pacientes incluídos no estudo foram submetidos ao seguinte procedimento:

- assepsia com álcool 70%;
- aplicação da substância, com aproximadamente 2 cm de espessura ultrapassando em 0,5 mm, os limites clínicos da lesão;
- oclusão da área com uma camada de filme plástico, seguida de outra camada de papel aluminizado, aderidos à pele com fita de esparadrapo para abrigar a área da luz;

- o curativo foi mantido, em média, por 2 horas.

#### 4.3.3 AVALIAÇÃO DA ABSORÇÃO DO 5-ALA

Após aproximadamente 2 horas, foi retirado o curativo oclusivo, e o excesso do 5-ALA removido com soro fisiológico 0,9%. Em seguida, a área foi exposta à lâmpada de Wood em ambiente escuro e a fluorescência obtida fotografada.

#### 4.4 APLICAÇÃO DA LUZ INTENSA PULSADA

##### 4.4.1 EQUIPAMENTO

A luz intensa pulsada utilizada, o IPL Quantum SR (Lumenis, Inc, Santa Clara, Calif), que corresponde a uma fonte de luz não coerente, com comprimento de onda entre 560 e 1200 nm, fluência entre 15 e 45 J/cm<sup>2</sup> (RUIZ-RODRIGUEZ, et al., 2002), foi cedida para a realização das sessões de TFD pelo Centro de Laser Ipanema Locações.

##### 4.4.2 EXPOSIÇÃO À LUZ INTENSA PULSADA

As sessões da TFD foram realizadas utilizando fluência, tempo e potência, de acordo com extensa revisão bibliográfica. Neste estudo a fluência utilizada variou entre 25 e 32 J/cm<sup>2</sup>, com pulso duplo por disparo, sendo o primeiro pulso

com duração de 2,4 ms e o seguinte de 5 ms, o intervalo entre eles sendo de 20 ms, com filtros de comprimento de onda entre 560 e 1200 nm, medindo cerca de 8 por 34 mm.

Ao iniciar a sessão, os pacientes foram esclarecidos quanto ao procedimento a ser realizado e colocados em decúbito dorsal na maca. Em seguida, foram utilizados óculos de proteção de chumbo, conforme as normas preestabelecidas para o uso do equipamento. A equipe presente no local do procedimento também usou óculos de proteção específicos para o comprimento de onda utilizado.

Sobre a área a ser submetida à TFD, foi aplicada uma fina camada de gel aquoso, na temperatura entre 4 a 10 °C, responsável pela condução da luz. O filtro por onde é emitida a luz intensa pulsada foi mantido em contato com gel no momento de cada disparo. Foram feitos disparos em toda a área uma única vez.

Finalizada a sessão, foi aplicada uma fina camada de creme de propionato de clobetasol no local, e feito curativo com gaze e esparadrapo no intuito de abrigá-lo da luz. Os pacientes foram orientados a manter os curativos por 48 horas, e após a sua remoção, foi enfatizada a necessidade da proteção solar e alertados sobre os possíveis efeitos colaterais. Em caso de dor, foi feita a orientação para o uso de paracetamol 500mg.

#### 4.5 AVALIAÇÃO DA RESPOSTA CLÍNICA E SEGUIMENTO

Os pacientes foram reavaliados em 3 tempos após o procedimento: 7 dias, 1, 3 e 6 meses. O acompanhamento clínico após a realização da TFD foi realizado

com adoção do procedimento padrão constituído de anamnese, exame clínico e dermatológico. Os pacientes foram questionados quanto aos efeitos locais e sistêmicos, imediatos ou tardios do tratamento, como: exudação, edema, eritema, erosão, crostas, dor, queimação, prurido, fotossensibilidade, e infecção secundária. Previu-se a documentação fotográfica antes da aplicação da TFD e durante o período de acompanhamento.

A resposta clínica foi definida em três modalidades: completa (RC), parcial (RP) ou ausente (RA), e avaliada após 30 dias do TFD, (resposta clínica inicial) e ao final de 180 dias, (resposta clínica final). A resposta clínica completa (RC) foi definida como a ausência de qualquer evidência clínica da lesão na área tratada; a resposta parcial (RP) foi definida como qualquer sinal de lesão residual na área tratada; a resposta ausente (RA) definiu-se como lesão pouco alterada ou totalmente inalterada após o tratamento.

O seguimento desses pacientes foi realizado de acordo com a rotina do ambulatório de cirurgia dermatológica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, tendo em vista a possibilidade da resposta parcial e a possível necessidade do tratamento adequado das lesões que não foram submetidas à TFD nos pacientes incluídos neste estudo.

#### 4.6 ANÁLISE DOS RESULTADOS

A análise dos dados obtidos foi realizada com estatística descritiva, indicando-se os valores totais percentuais e fracionários para a caracterização demográfica (idade, sexo); parâmetros relativos as características clínicas:

localização (segmentos cefálico, tronco e membros) e tamanho das lesões. (menores que 2 cm e maiores ou iguais a 2cm). Os valores foram expressos em valores absolutos e percentuais em relação à amostra.

O efeito do agente fotossensibilizante tópico foi avaliado pelo valor percentual do padrão da resposta clínica total, parcial ou ausente. As variáveis como dimensões e a localização das lesões, foram relacionadas ao padrão da resposta clínica.

A eficácia da TFD foi avaliada, na amostra geral, pela quantidade das respostas completas em 6 meses de acompanhamento. Para tanto, as respostas clínicas à TFD foram quantificadas e totalizadas em valores absolutos e percentuais em relação à amostra geral.

As respostas clínicas parciais identificadas após 6 meses de seguimento foram consideradas para a determinação do efeito paliativo ou redutor da TFD. Estas foram igualmente quantificadas e totalizadas em valores absolutos e percentuais em relação a amostra geral.

A resposta cosmética final das lesões com a resposta clínica completa foi classificado como: excelente, na ausência de qualquer cicatriz ou sinal do tratamento; bom, quando da percepção de atrofia e/ou alterações da pigmentação discretas; regular, quando da percepção da fibrose, atrofia ou alterações da pigmentação moderadas; péssimo, quando da presença de fibrose, atrofia ou alteração da pigmentação marcantes.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 CARACTERIZAÇÃO GERAL

O estudo da TFD foi constituído de sessenta lesões, em 8 pacientes com idade mínima de 48 anos e máxima de 80 anos, todos apresentavam múltiplas lesões. Da amostra total, 4 casos foram perdidos após o primeiro mês de segmento, mas retornaram no sexto mês de acompanhamento. Deste modo, todas as 60 lesões foram incluídas na análise ao final dos 6 meses de acompanhamento.

A apresentação na região cefálica ocorreu em 43 lesões (71,66%), na região do tronco, em 9 lesões (15%) e nos membros, em 8 lesões (13,3%) (gráfico1). Das CAs tratadas, 23 lesões apresentavam tamanho menor do que 2 cm (38,33%) e 37 (61,66%) eram iguais ou maiores que 2 cm.

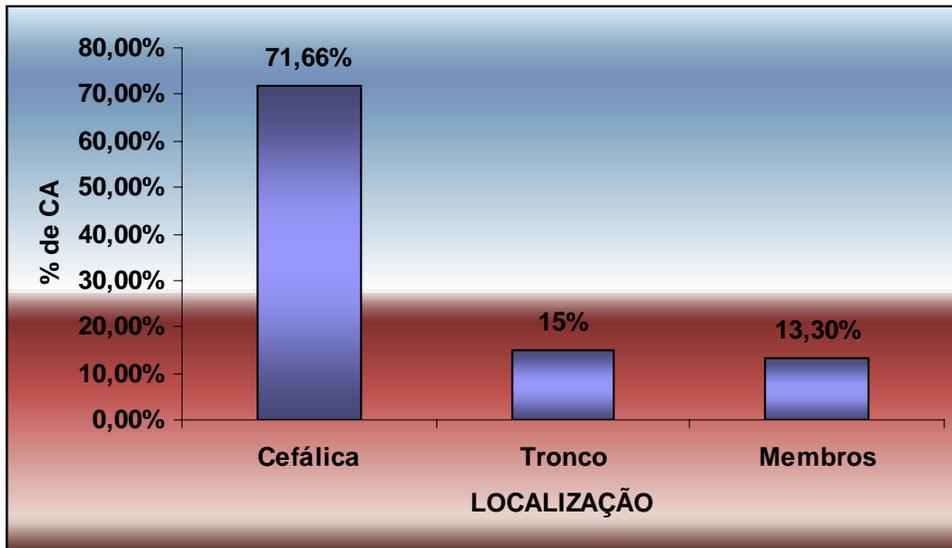


Gráfico 1 – Localização das lesões tratadas. Legenda: CA – ceratose actínica.

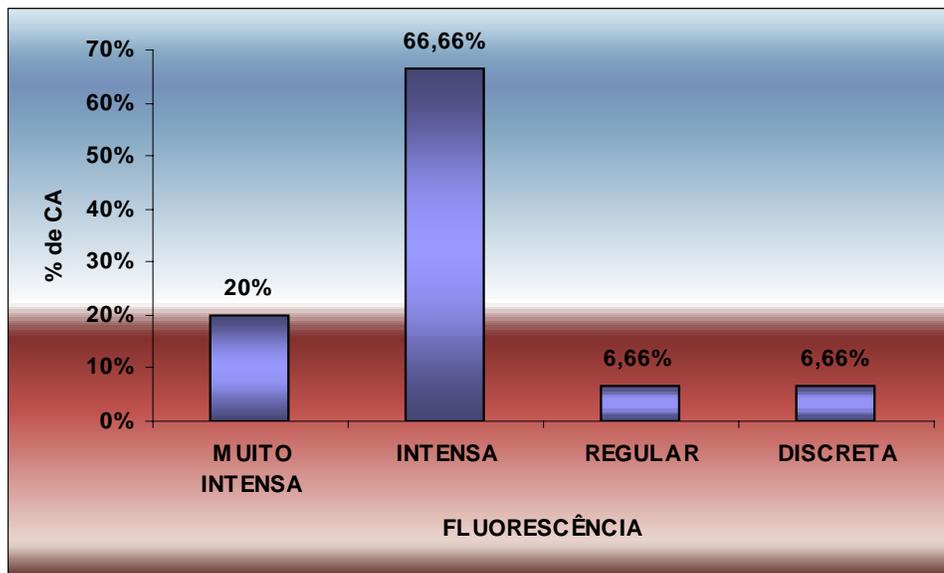


Gráfico 2 – Intensidade da fluorescência das lesões expostas ao 5-ALA. Legenda: CA – ceratose actínica.

## 5.2 FLUORESCÊNCIA DAS LESÕES SUBMETIDAS AO 5-ALA

Todas as lesões foram submetidas à avaliação da fluorescência com o auxílio da lâmpada de Wood. Esses resultados são indicativos da absorção do 5-ALA, já que a protoporfira IX, produzida a partir desta reação, é fluorescente. Os parâmetros estabelecidos foram: muito intensa, intensa, regular e discreta e comparados ao tempo de exposição ao 5-ALA, bem como a localização das lesões. Foram encontrados 12 lesões com fluorescência muito intensa (20%), 40 classificadas como intensa (66,66%), 4 como regular (6,66%) e 4 lesões como discreta (6,66%) (gráfico 2).

A resposta muito intensa foi observada na região cefálica totalizando 12 lesões (gráfico 3). Já a fluorescência classificada como intensa, ocorreu em 31 lesões na região cefálica e 9 no tórax. As respostas regular e discreta ocorreram em 4 casos cada uma, nos membros .

De todas as lesões cefálicas (43) 27,90% mostraram fluorescência muito intensa e 72,09% resposta intensa. Já na região do tórax, foi encontrada uma fluorescência intensa em 100% dos casos. Os membros exibiram, em 50% dos casos, uma fluorescência regular e 50%, discreta (gráfico 3).

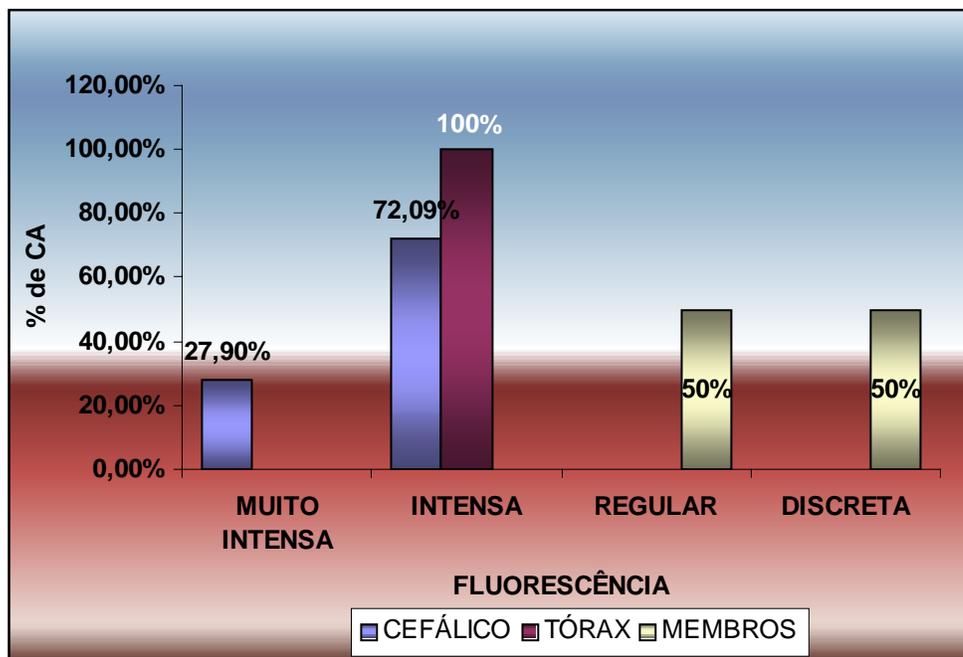


Gráfico 3 – Intensidade da fluorescência das lesões tratadas e em relação à localização corporal. Legenda: CA – ceratose actínica.

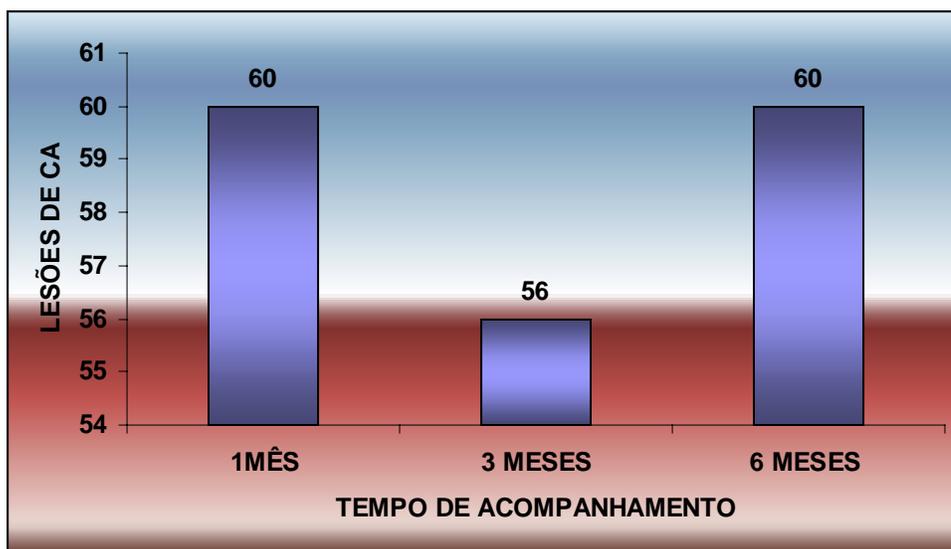


Gráfico 4 - Ceratoses actínicas após 1, 3 e 6 meses da TFD. Legenda: CA – ceratose actínica.

### 5.3 EFEITOS IMEDIATOS E TARDIOS DA TFD-ALA

Segundo o protocolo proposto para a realização da TFD, a equipe médica registrou observações acerca dos efeitos imediatos da oclusão após a aplicação do 5-ALA e conseqüente exposição à luz intensa pulsada nas doses e períodos especificadas anteriormente. Não houve registro de irritação local com o uso do curativo oclusivo com 5-ALA no período médio de 129 minutos. Durante a aplicação da luz intensa pulsada, todos os pacientes queixaram-se de queimação de intensidade leve a intensa, porém não foi necessária a aplicação de anestésico tópico ou intralesional. Imediatamente após a exposição à TFD da área lesada observou-se a presença de eritema e edema local.

Após 1 semana do tratamento, foi realizada a primeira etapa do seguimento dos pacientes, onde foi observada a presença de eritema local (51/60) e lesões crostosas (40/60), restritas às áreas tratadas. Foram também registrados relatos de dor em queimação nas primeiras 24 à 48 horas (60/60), mas que não necessitaram do uso de analgésicos.

Ao final do primeiro mês após a TFD foram observadas áreas de eritema moderado, bem como algumas crostas (4/60) e a regressão total de algumas lesões (32/60). Após 3 meses de acompanhamento, notou-se, em alguns casos, o surgimento de lesões hipocrômicas (6/56) na área tratada, que envolveram ao longo do seguimento. Em oito lesões (8/60) foi observada a presença de alteração residual após 6 meses (resposta parcial).

A resposta cosmética decorrente da TFD em lesões com resposta completa e parcial foi considerada de boa (29/60) a excelentes (31/60) para a totalidade dos casos.

#### 5.4 RESPOSTA CLÍNICA E ACOMPANHAMENTO APÓS TFD

A resposta clínica das áreas tratadas com a TFD está representada no gráfico 4. A resposta completa avaliada após o primeiro mês, ocorreu em 32 lesões (53,3%). Após 3 meses esse número aumentou para 48 (85,71%), e para 52 lesões após 6 meses (86,6%). No período de 6 meses, o seguimento foi interrompido no terceiro mês em 4 casos, por motivo de doença, embora os mesmos tenham retornado após 6 meses apresentando regressão completa.

Quanto à resposta clínica parcial, observou-se sua ocorrência em 28 casos (28/60) após 1 mês de acompanhamento, seguidos de 8 (8/56) casos após 3 meses de observação, o que também se manteve após o sexto mês de acompanhamento, além dos 4 casos que não compareceram para revisão no terceiro mês e apresentavam resposta completa ao término do sexto mês (8/60). Não foram observadas respostas ausentes ao longo dos 6 meses de acompanhamento (gráfico 5).

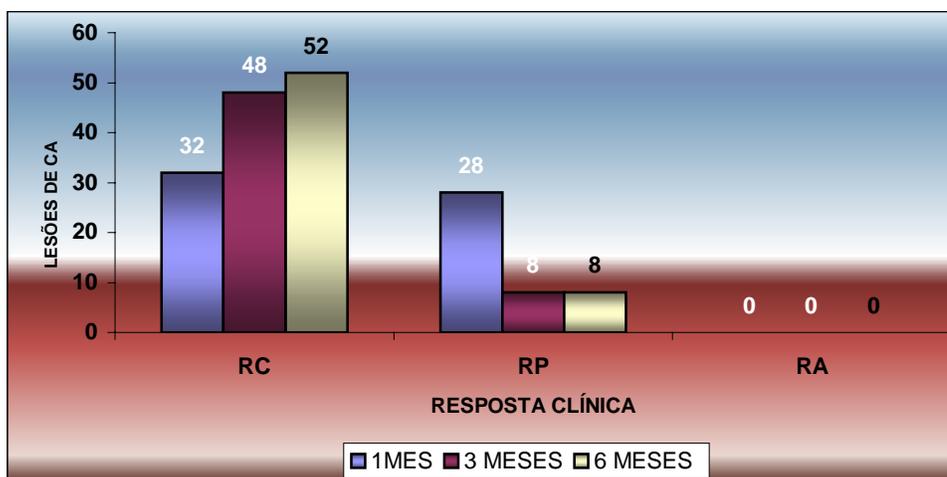


Gráfico 5 - Resposta clínica 1, 3 e 6 meses após a TFD. Legenda: CA – ceratoze actínica, RC – resposta completa, RP – resposta parcial, RA – resposta ausente.

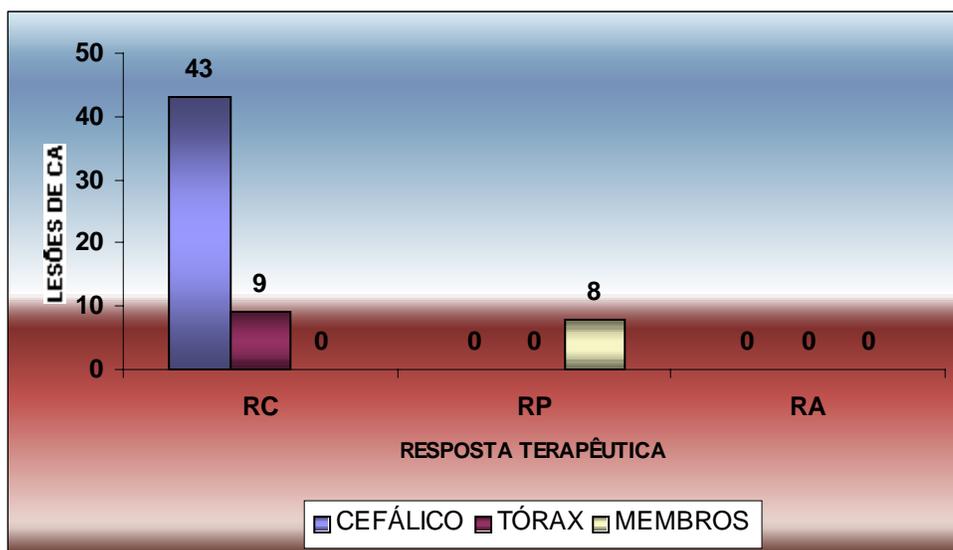


Gráfico 6 – Distribuição dos casos por localização clínica, em relação à resposta terapêutica 6 meses após a TFD. Legenda: RC – resposta completa, RP – resposta parcial, RA – resposta ausente.

A resposta clínica parcial ocorreu unicamente nos membros. Nestes casos houve uma redução significativa das lesões e melhora das características estéticas (gráfico 6). Após o término do período de segmento, essas lesões foram submetidas novamente a TFD.

## 5.5 FLUORESCÊNCIA E RESPOSTA CLÍNICA

A relação entre a resposta clínica após 6 meses de acompanhamento, quando comparada à fluorescência observada após o período de exposição sob oclusão do 5-ALA nas 60 lesões avaliadas, demonstrou que os casos classificados como fluorescência regular ou discreta obtiveram resposta clínica parcial. Das lesões com fluorescência muito intensa, todas (12) apresentaram resposta clínica completa, assim como as de fluorescência intensa (40). Neste estudo a ausência de fluorescência não foi observada. Em 23% dos casos com resposta clínica completa (52), foi observada fluorescência muito intensa e em 76,09%, intensa. Nas lesões com resposta clínica parcial, 50% obtiveram fluorescência regular e 50% discreta (gráfico 7).

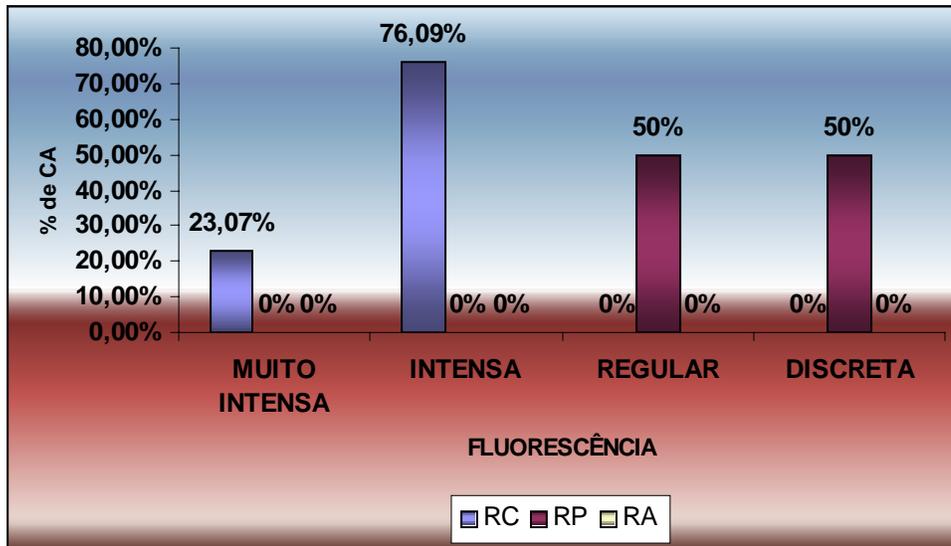


Gráfico 7 – Distribuição dos casos segundo a resposta clínica obtida 6 meses após a TFD e a fluorescência observada após a exposição ao 5-ALA. Legenda: CA – ceratose actínica, RC – resposta completa, RP – resposta parcial, RA – resposta ausente.



Figura 2 – Paciente durante a aplicação do 5-ALA.

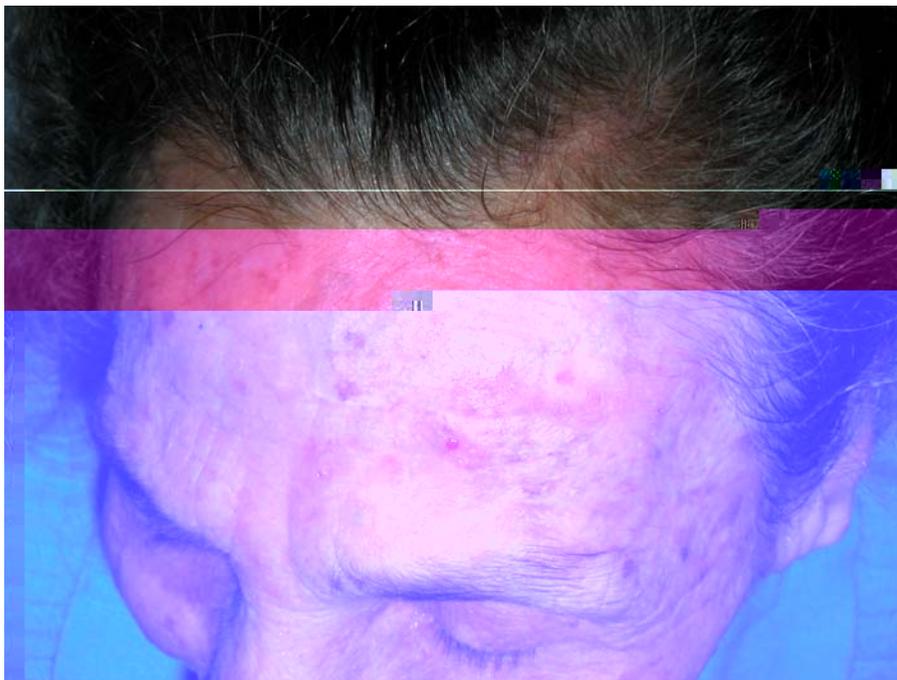


Figura 3 – Paciente após a remoção do 5-ALA, antes da exposição à LIP.



Figura 4 – Paciente (figura 2) logo após a exposição à LIP.



Figura 5 – Paciente (figura 2) após 6 meses da TFD com RC.

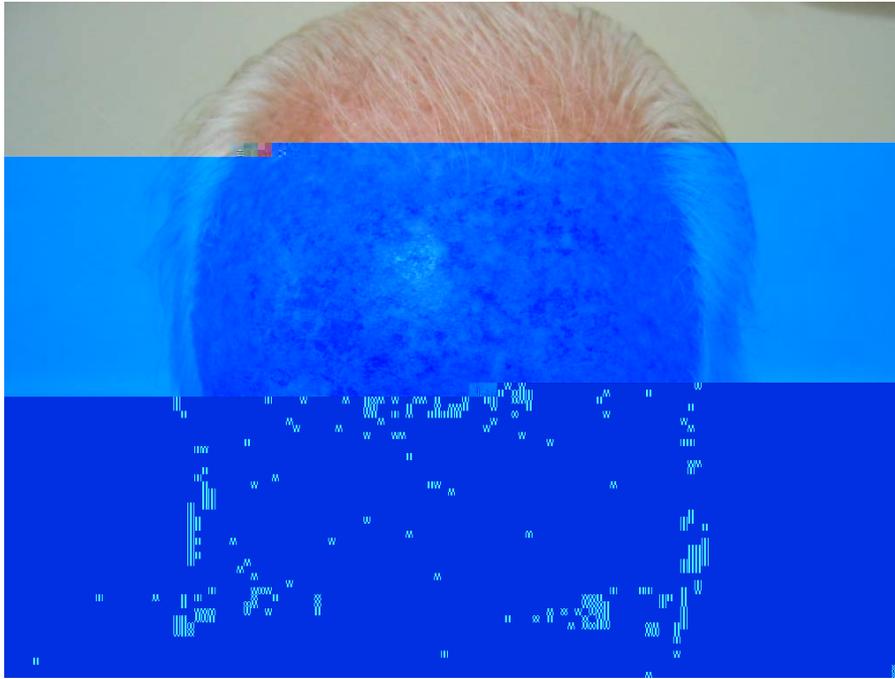


Figura 6 – Paciente com crostas nas áreas tratadas após 7 dias da TFD.



Figura 7 – Paciente (figura 6) após 6 meses da TFD com RC.



Figura 8 – Paciente com descamação na área tratada após 7 dias da TFD.

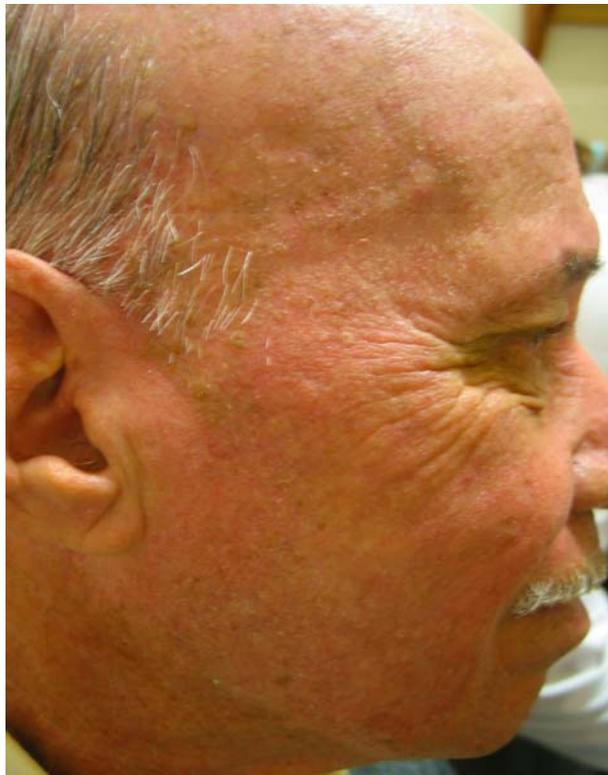


Figura 9 – paciente após 1 mês da TFD sem sinais de descamação.



Figura 10 - Paciente com ceratose actínica pré-tratamento.



Figura 11 – Fluorescência após 2 horas de exposição ao 5-ALA (figura 10).



Figura 12 - Paciente com ceratose actínica pré-tratamento.



## 6. DISCUSSÃO

O princípio da terapêutica fotodinâmica foi observado por Raab, em 1903, que conseguiu a morte rápida de *Paramecium caudatum*, após exposição à luz na presença do corante acridina orange. A seguir, von Tappeiner, autor do termo fotodinâmica, e Jesionek relataram o uso de eosina tópica e a luz visível no tratamento de tumores cutâneos, condilomas planos e lúpus vulgar. Foi feito uso clínico da TFD pela primeira vez por Dougherty et al., em 1978, com relato de sucesso no tratamento de câncer cutâneo e outras neoplasias. Desde então, a técnica vêm sendo aplicada experimentalmente para o tratamento de vários tumores, como de esôfago, gastrointestinais, broncogênicos e cutâneos (KALKA K.; MERK H.; MUKHTAR H., 2000). Em 1990, Kennedy et al. introduziram uma nova abordagem da TFD envolvendo a produção de protoporfirinas endógenas, mediante a utilização de 5-ALA a 20% tópico seguido de exposição única à luz filtrada de projetor de diapositivos. Os autores relataram índice de cura de 90% em ceratoses actínicas. A aplicação tópica do 5-ALA é capaz de proporcionar maior penetração através da epiderme com a camada córnea alterada, o que é bem menor através da epiderme normal, permitindo a fotossensibilização seletiva dos tumores cutâneos. As células tumorais metabolizam o 5-ALA produzindo porfirinas endógenas, particularmente a protoporfirina IX, que são capazes de destruir o tecido tumoral quando irradiada pela luz visível, por meio da liberação de intermediários de oxigênio altamente reativos, que oxidam irremediavelmente os componentes celulares essenciais, causando dano tecidual e necrose (FRITSCH

C.; GOERZ G.; RUZICKA T., 1998). Além disso, o 5-ALA não é capaz de causar fotossensibilidade prolongada, mesmo com o uso sistêmico, ao contrário dos fotossensibilizantes primitivamente utilizados (porfirinas exógenas).

A terapia fotodinâmica promove a destruição seletiva das lesões neoplásicas, através da fotoativação de substâncias fotossensíveis presentes nas células tumorais, gerando produtos citotóxicos e induzindo à morte celular (BROWN S.; BROWN E.; WALKER, 2004; DANIELL; HILL, 1991).

A escolha da terapêutica ideal para as ceratoses actínicas é alvo de inúmeras investigações que buscam altas taxas de cura, custo reduzido, execução em larga escala, tratamento de várias lesões ao mesmo tempo, boa tolerância pelo paciente, baixo índice de efeitos indesejáveis, cicatrização rápida e resultado cosmético de boa qualidade (ZEITOUNI; OSEROFF; SHIEIH, 2003). Os avanços obtidos com os estudos realizados nas últimas décadas, permitiram ampliar as indicações da TFD e utilizá-la como recurso experimental para algumas neoplasias cutâneas não-melanoma (BROWN S.; BROWN E.; WALKER, 2004).

O emprego do 5-ALA como agente fotossensibilizante deu-se devido à sua capacidade de reunir propriedades desejáveis (KENNEDY; POTTIER, 1992), como a retenção seletiva por células tumorais, alta capacidade de produção do oxigênio singleto, penetração suficiente nos tecidos e fotolabilidade (DOUGHERTY et al., 1998; JORI, 1996). O 5-ALA é um precursor da PpIX que, em concentrações ideais no tecido neoplásico após a sua ativação, destruiria seletivamente o tumor (De ROSA; BENTLEY, 2000).

Este estudo buscou avaliar a potencialidade clínica, compreendidos os efeitos imediatos e tardios, a resposta clínica e a resposta cosmética da TFD com o 5-ALA para o tratamento da ceratose actínica através da luz intensa pulsada.

A TFD com 5-ALA tópico foi realizada em 60 lesões. A discussão envolverá a análise dos resultados obtidos das etapas de aplicação tópica do 5-ALA, das medidas de fluorescência, da iluminação com a luz intensa pulsada, dos períodos de seguimento e da resposta clínica e cosmética.

A pele normal não é capaz de produzir PpIX suficiente para evidenciar fluorescência. Desta forma, a sua detecção demonstra a absorção do 5-ALA pelo tecido tumoral (KENNEDY; MARCUS; POTTIER, 1996). Este estudo demonstrou a fluorescência através da lâmpada de Wood, obtida no local da lesão submetida ao 5-ALA quando comparada às áreas adjacentes, o que é indicativo da absorção da droga pela pele. Esses dados estão de acordo com os resultados obtidos por Kennedy, Marcus e Pottier (1996), que detectaram a fluorescência PpIX de cor rosa-avermelhado, a partir da iluminação com luz violeta ou azul. Wang et al. (1995) *apud* Kennedy et al. (1996), estudaram 17 pacientes, incluindo ceratoses actínicas, carcinomas basocelulares e linfomas cutâneos de células T e detectaram o pico de fluorescência de 635 nm, em concordância com a literatura (ACKERMANN et al., 1998; GRAPENGISSER et al., 2002; MARTIN et al., 1995).

A penetração do 5-ALA aplicado na superfície cutânea já está bem estabelecida (KENNEDY et al., 1990; KENNEDY; POTTIER, 1992). Este agente fotossensibilizante penetra mais rapidamente na área lesada, como no carcinoma basocelular e na ceratose actínica, do que na pele normal (SZEIMIES, 1994; WENNBERG, 2000). O mecanismo de ação que acelera esta penetração ainda

não está bem compreendido, assim como a razão pela qual há uma variabilidade no acúmulo e na distribuição nos tecidos do 5-ALA de acordo com o tipo de lesão cutânea (KENNEDY, 1996; FRITSCH, 1999).

A pele é um órgão de fácil acesso pelas fontes de luz externas. Desta forma, qualquer comprimento de onda emitida por uma luz, pode ser utilizada desde que esteja de acordo com o espectro de absorção do agente fotossensibilizador no tratamento de lesões dermatológicas com a TFD (TAUB, 2004). Os picos de absorção das porfirinas na TFD ocorrem por volta de 505, 540, 580 e 630nm, e o pico máximo por volta de 410 nm (TAUB, 2004). A aplicabilidade de fontes com comprimento de onda mais longos (630 nm ou mais) pode ser considerada pela maior capacidade de penetração no tecido, enquanto comprimentos menores (400-500nm) penetram somente entre 1 a 3 mm, embora para lesões intra-epidérmicas, estes já sejam suficiente (TAUB, 2004). O tratamento com a luz visível é, geralmente, doloroso, o que pode ser reduzido com a eliminação dos comprimentos de onda inferiores a 515, 530, 570 e 610 nm (TAUB, 2004). Estudos mais recentes se referem, como método alternativo para a diminuição da dor, a redução do período de exposição ao 5-ALA (TAUB, 2004).

Segundo o relato de alguns autores, as fontes de luz não coerente, desde o projetor de slide até lâmpada halógena, de xenônio e fluorescente, possuem maior praticidade e economia quando comparadas aos *lasers*, e podem ser até mais efetivas (CAPPUGI, 2001; SZEIMIES, 1996). Para o tratamento de lesões extensas, alguns pesquisadores sugerem que as fontes de luz não coerente possuem melhor resultado para a TFD, o que gerou maior interesse nesse tipo de equipamento (FRITSCH, 1998; KALKA, 2000).

Este estudo optou pelo uso do filtro de 560 nm de acordo com os picos de absorção das porfirinas, já relatados acima. Durante a aplicação da luz intensa pulsada, os pacientes relataram sensação de queimação, que variou de leve a intensa, mas não houve a necessidade do uso de anestésicos, já que o tempo de exposição total até o término da aplicação não excedeu cinco minutos. O fato dos pacientes tolerarem bem a terapia fotodinâmica corrobora com a indicação ambulatorial do procedimento. A presença de dor de leve à intensa, edema e eritema discreto nas aplicações sem o uso de anestésicos foram observadas por Rhodes et al. (2004) no tratamento com o metil-ALA tópico associado à fonte de luz não coerente. Da mesma forma, Mamur, Schumults e Goldeberg (2004) revisaram dez estudos com o uso do 5-ALA 20% tópico para o tratamento do carcinoma basocelular (sete com fonte de luz não coerente e três com fonte de 630 nm) e seis estudos para a terapêutica do carcinoma espinocelular (três com fonte de luz não coerente e três com fonte de 620 nm).

O relato da dor como o principal efeito colateral durante a aplicação da luz na TFD, tem sido alvo de investigação. Grapengiesser et al. (2002) utilizaram 5-ALA 20% tópico associado à lâmpada não coerente como fonte de luz em 69 neoplasias cutâneas não-melanoma (31 carcinomas basocelulares, 32 ceratoses actínicas e 6 disceratoses de bowen). Em alguns estudos clínicos de TFD, tem sido empregados anestésico tópico e, mais raro, intradérmico. Haller et al. (2000) utilizaram anestésico tópico oclusivo (EMLA®) uma hora antes de tratar 26 carcinomas basocelulares com 5-ALA 20% e fonte de luz não coerente. Já Morton et al. (2000) e Varma et al. (2001) utilizaram a lidocaína 1% intradérmica apenas

quando necessário, e Fijan, Honigsmann e Ortel (1995) aplicaram anestésico, mepivacaína 2% intradérmico, em 30% dos pacientes submetidos à TFD com 5-ALA 20% e fonte de luz não coerente. Já Morton et al. (2000) e Varma et al. (2001) utilizaram lidocaína intradérmica apenas quando necessário, e Firjan, Honigsmann e Ortel (1995) aplicaram anestésico mepivacaína 2% intradérmico, em 30% dos pacientes submetidos à TFD com 5-ALA 20% associados à fonte de luz não coerente.

Após uma semana da realização da TFD, na primeira consulta de acompanhamento, os pacientes relataram a presença de eritema, edema discreto, algumas crostas e dor em queimação nas primeiras quarenta e oito horas. Após esse período apenas as crostas e o eritema restaram em alguns casos. Não foi necessário o uso do analgésico prescrito, assim como não houve reação de fotossensibilização local ou sistêmica decorrente do uso do 5-ALA tópico. Não foram relatadas dificuldades quanto aos cuidados locais, assim como não houve registros de casos de infecção secundária nas lesões tratadas. Estas considerações corroboram a qualificação da segurança e da mínima invasão do método TFD-ALA. Ao final do primeiro mês de acompanhamento, algumas lesões ainda apresentavam eritema e crostas, o que não permitia uma avaliação segura, quanto à resposta clínica. A TFD teve a sua resposta avaliada após o terceiro mês de evolução e a resposta clínica final considerada no sexto mês de seguimento, de acordo com os critérios anteriormente especificados.

No presente estudo, a resposta completa foi observada em 52 (86,66%) lesões, e resposta parcial em 8 (13,33%) lesões, em um universo de 60 lesões avaliadas. Esse valor pode ser considerado adequado para a inclusão da TFD no

arsenal terapêutico da ceratose actínica. Este resultado foi semelhante ao obtido por Ruiz-Rodrigues et al. (2002), que relataram o uso combinado do 5-ALA com a luz intensa pulsada no tratamento de 17 pacientes com ceratoses actínicas na face. O fotossensibilizador foi aplicado sob oclusão por 4 horas e, após a sua remoção, as lesões foram submetidas à exposição com filtro de 615 nm. Após 3 meses de acompanhamento, 15 pacientes (88%) obtiveram resposta clínica completa e todos relataram uma resposta cosmética excelente, após um curto período de até 10 dias de eritema, edema e crostas após o tratamento.

Em um estudo retrospectivo, Avram e Goldman (2004) relataram o tratamento do fotoenvelhecimento associado à múltiplas ceratoses actínicas, no qual o período de exposição ao 5-ALA foi de 1 hora, seguido da exposição à LIP com filtro de 560nm e da proteção solar imediatamente após o tratamento, com uma resposta clínica completa de 68% após única sessão. O referido estudo utilizou o mesmo tipo de luz não coerente deste trabalho, com o mesmo filtro de 560 nm, mas com o tempo de exposição inferior, já que neste, a exposição foi em torno de 2 horas.

Tendo em vista a importância da análise do valor terapêutico da TFD para os pacientes e os propósitos sociais mais amplos do projeto, pode-se eleger a resposta clínica completa final, como os dados mais relevantes do trabalho. Desta forma, o aprofundamento desta discussão conduziu à avaliação dos possíveis fatores envolvidos na resposta clínica.

Calzavara-Pinton et al. (1995) realizaram TFD em várias aplicações, como nas ceratoses actínicas, nos carcinomas basocelular e epidermóide. Todas as ceratoses actínicas (50 lesões) e carcinomas basocelulares superficiais (23)

obtiveram resposta clínica completa, assim como 91,6% dos carcinomas espinocelulares superficiais (11/12), também apresentaram resposta completa. Todos os carcinomas basocelulares pigmentados (4) foram resistentes ao tratamento. Este fato vai de encontro à literatura, já que a absorção da luz pela melanina causa a diminuição do processo de ativação fotodinâmica, tornando o melanoma contra-indicado para a TFD. Calzavara-Pinton et al. confirmaram através do estudo histopatológico das áreas previamente tratadas, a resposta clínica completa das ceratoses actínicas (50 lesões) após 3 a 6 meses de segmento e relataram 10% de recidivas após um período de 24 a 36 meses.

Szeimies et al. (2002) trataram 36 ceratoses actínicas em 10 pacientes com emulsão de 5-ALA por 6 horas associada à fonte de luz não coerente. Após 3 meses de seguimento, 71% das lesões no segmento cefálico haviam apresentado resolução completa, embora as localizadas nas extremidades tivessem apresentado remissão apenas parcial. Em um outro trabalho, 10 adultos foram tratados com a mesma formulação do 5-ALA 20%, mas, por um período maior, entre 14 e 18 horas e expostos ao *laser* de 595 nm. Resposta clínica completa ao final de 3 meses de acompanhamento, sem nenhum relato de efeitos adversos (ALEXIADES-ARMEAKAS; GERONEMUS, 2003).

A resposta das ceratoses actínicas à TFD é semelhante à resposta obtida com outros tratamentos tópicos, como crioterapia com nitrogênio líquido e peelings químicos. Szeimies et al. avaliaram a resposta terapêutica da TFD nas ceratoses actínicas e compararam com a crioterapia. Foram estudados 193 pacientes, perfazendo um total de 699 lesões, aonde obtiveram 75% de resolução na TFD realizada com metil-5-ALA e fonte de luz vermelha não coerente (570 a 670 nm) e

80% com a crioterapia, embora os resultados cosméticos tenham sido considerados melhores com a TFD. A crioterapia é um dos tratamentos mais utilizados para as ceratoses actínicas, mas em geral, costuma deixar hipopigmentação residual ou cicatrizes (ZOUBOULIS, 1998). A TFD é considerada como uma importante opção terapêutica na CA, com uma resposta clínica semelhante à crioterapia, mas com uma resposta cosmética superior (SZEIMIES et al.).

Um estudo realizado por Morton et al. (1996) comparou a eficácia da TFD realizada com 5-ALA aplicado topicamente com a crioterapia em 40 lesões. A cura ocorreu em 10 das 20 lesões tratadas com crioterapia e em 15 de 20 lesões tratadas com TFD, após uma aplicação. A diferença tornou-se estatisticamente significativa após correção para o tamanho da lesão. Além disso, ocorreram menos efeitos adversos com a TFD (MORTON et al., 1996).

A resposta acral foi inferior em quatro estudos realizados que avaliavam a TFD para CA, em comparação às lesões faciais, com um resposta completa obtida em 44% dos casos (105 de 240) nas extremidades, contra 91% (286 de 315) na face (SZEIMIES et al., 1996; JEFFES et al., 1997; ITOH et al., 2000; FINK-PUCHES et al., 1997). Os resultados mencionados são superiores aos encontrados neste estudo, em que todas as lesões localizadas nos membros (8/60) obtiveram resposta parcial.

Foram estudados 323 ceratoses actínicas em 6 estudos abertos, situadas na face e couro cabeludo de pacientes caucasianos, cuja resposta completa foi obtida em 71 a 100% dos casos após tratamento único com TFD (KENNEDY, 1990; WOLF, 1993; SZEIMEIS, 1996; JEFFES, 1997; KORRER, 1999;

STEFANIDOU, 2000). Itoh et al. relataram a eficácia da TFD com 5-ALA para as CAs, em pacientes orientais, quando obtiveram 82% de resposta completa após 3 a 6 tratamentos.

Kurwa et al. (1999) realizaram um estudo randomizado, comparativo entre a TFD com 5-ALA e o 5-fluorouracil, ambos com uso tópico, no qual foram avaliados 17 pacientes com lesões extensas em ambas as mãos e apresentaram uma redução da área acometidas de 73% com a TFD e 71% com o 5-fluorouracil. O uso da TFD é considerado tão efetivo quanto, e melhor tolerado do que o 5-fluorouracil aplicado por 3 semanas, duas vezes ao dia (KURWA et al., 1999).

Novas alternativas terapêuticas para a CA incluem o imiquimod, que produz logo no início do tratamento crostas significativas e o diclofenaco, que é bem tolerado pelos pacientes, mas necessita de tratamento por um longo período (TAUB, 2004).

Estudos para a escolha da fonte de luz ideal e do melhor comprimento de onda para a TFD na CA, ainda vêm sendo realizados, sem conclusões até o presente momento. Alguns estudos falam a favor da luz vermelha (630 nm), mas a luz azul (417 nm) foi utilizada no estudo de fase III conduzido para a liberação do 5-ALA pelo órgão de fiscalização americano, FDA (Food and Drug Administration). O referido trabalho avaliou cerca de 243 lesões de CAs na face e no couro cabeludo, onde 70% das lesões obtiveram resposta completa após tratamento único ao final de 12 semanas. Os efeitos indesejáveis relatados no estudo durante a TFD fazem referência à queimação, com duração média de 6 minutos durante a aplicação da fonte de luz (GOLD, 2002). Esses achados são semelhantes aos encontrados neste presente estudo, já que a sensação dolorosa foi descrita pelos

pacientes como “queimação”, que manteve-se apenas durante a exposição à luz pulsada e não excedeu de 5 minutos. Na Europa a formulação encontrada é a do ácido metil 5-aminolevulínico, que segundo a maior parte dos trabalhos, vêm sendo utilizada com a luz vermelha (630 nm), e esta obteve aprovação para o seu uso nas ceratoses actínicas não hipertróficas após 3 horas de exposição ao fotossensibilizador, sob oclusão, apresentando resposta clínica completa em 70% das lesões (MORTON, 2002).

Devido à observação de que nos estudos realizados com a TFD para o tratamento de lesões malignas e pré-malignas, a resposta cosmética era muito boa, alguns autores passaram a estudar uma forma de tornar a TFD mais próxima do cotidiano dos dermatologistas e pacientes (GOLD, 2004). Os estudos iniciais foram realizados com a própria luz azul associada ao 5-ALA tópico, assim como *lasers* de atividade vascular, com comprimentos de onda entre 585 e 600 nm, e a luz intensa pulsada que varia entre 500 e 1200 nm (TOUMA, 2003). Baseado nestes estudos, a luz intensa pulsada foi a fonte utilizada no presente estudo. Alguns autores se detiveram na tentativa de reduzir o tempo de exposição ao 5-ALA, já que nos trabalhos iniciais este período era de 1 a 2 dias, sob oclusão, o que dificultava a adesão dos médicos e pacientes à TFD.

Gold et al. (2003) estudaram 10 pacientes com CAs expostos ao 5-ALA em toda a face por 30 minutos à 1 hora seguido da luz intensa pulsada. Foram realizadas 3 sessões de TFD, com intervalos de 1 mês cada. A resposta completa foi obtida em 85% dos casos, e 90% dos pacientes relataram melhora importante do aspecto estético da face. No referido trabalho, também foram avaliados 17 pacientes quanto aos sinais de fotoenvelhecimento e CAs após 2 sessões de

tratamento com intervalo mensal, onde foi encontrada melhora de 87% nas alterações estéticas como rugas, textura da pele, telangectasias e alterações pigmentares (GOLD, 2003). No presente estudo a melhora estética também foi considerada significativa e relatada por todos os pacientes em relação às alterações pigmentares e a textura da pele, quando comparada às áreas tratadas com as adjacentes.

Na literatura, a melhora estética foi chamada de “fotorejuvenescimento fotodinâmico” por Ruiz-Rodrigues et al. (2002), quando foram tratados 17 pacientes com fotoenvelhecimento difuso combinados a CAs, com 5-ALA em emulsão água e óleo, aplicado por 4 horas antes da exposição à luz intensa pulsada com filtro para comprimentos de onda inferiores a 615 nm. As CAs tiveram resposta após 1 mês de tratamento, mas o eritema, edema e crostas obtiveram melhora após 10 dias. No presente estudo, o eritema e as crostas tiveram resolução entre 7 e 30 dias de evolução na maioria das lesões.

As CAs tratadas com a TFD com 5-ALA, na avaliação dos pacientes, obtiveram melhora das características estéticas mesmo nos casos de resposta clínica parcial. Os resultados estéticos foram considerados pela equipe de bons a excelentes. Na maioria dos casos foi encontrada pele com superfície lisa, cor homogênea ou ligeiramente hipocrômica, o que foi resolvido após 6 meses de acompanhamento. Não foram observadas cicatrizes ou áreas atróficas e muitas vezes a região tornou-se imperceptível ao examinador ao final do segmento.

De modo geral, corrobora-se como vantagens do método da TFD com 5-ALA, o fato do procedimento ser ambulatorial, não invasivo, a possibilidade do tratamento de múltiplas lesões em uma única sessão, período de cicatrização

reduzido, ausência de fotossensibilidade prolongada e resultados cosméticos de excelentes a bons, de acordo com a avaliação realizada. Entre as desvantagens, incluem-se o custo ainda elevado do tratamento, o período de oclusão da droga, e a rigorosidade de seguimento por um período prolongado a fim observar possíveis recidivas.

## 7. CONCLUSÕES

- A TFD com o 5-ALA tópico consiste em uma alternativa terapêutica para o tratamento das ceratoses actínicas, com qualificação de segurança, invasão mínima e baixa frequência de efeitos adversos, permitindo que o procedimento possa ser ambulatorial e seguro na fase de aplicação da luz e seus períodos imediatos.
- A utilização da luz intensa pulsada, associada ao 5-ALA por um período de exposição de 2 horas mostrou-se eficiente no tratamento da ceratose actínica e compatível com alguns resultados obtidos na literatura.
- A lâmpada de Wood foi usada neste estudo para evidenciar a absorção do 5-ALA através da pele e mostrou-se eficaz, já que todas as lesões apresentaram fluorescência mais intensa restrita ao seu local.
- Os efeitos imediatos e tardios da técnica foram bem tolerados pelos pacientes e a resposta clínica foi considerada satisfatória após os 6 meses de acompanhamento. A resposta cosmética foi avaliada de boa a excelente ao término do estudo.
- Entre as principais fatores limitantes para a execução da técnica no Brasil considera-se o alto custo financeiro dos agentes fotossensibilizantes, bem como o das fontes de luz utilizadas e a dificuldade de acesso à droga.

## 8. SUGESTÕES

- O desenvolvimento de novas técnicas poderá permitir avaliar a distribuição da Pplx na profundidade dos tecidos com maior precisão.
- O domínio da tecnologia com a produção de novos agentes e equipamentos de baixo custo, será capaz de aprimorar a TFD e permitir o seu emprego em larga escala.
- A realização de novos estudos com maior período de acompanhamento a fim de avaliar possíveis casos de recidiva.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ackermann G, Abels C, Baumler W, Langer S, Landthaler M, Lang EW et al. Simulations on the selectivity of 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence in vivo. *J Photochem Photobiol B Biol* 1998; 47:121-8.
2. Ackroyd R, Kelty C, Brown N, Reed M. The history of photodetection of the photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol B Biol* 2001; 74(5):656-69.
3. Alexiades-Armenakas MR, Geronemus RG. *Laser-mediated photodynamic therapy of actinic keratoses. Arch Dermatol* 2003; 139:1313-20.
4. Avram DK, Goldman MP. Effectiveness and safety of ALA-IPL in treating actinic keratoses and photodamage. *J Drugs Dermatol* 2004; 3:S36–S39.
5. Azulay, RD & Azulay DR. Oncologia dermatológica. In: Azulay, RD & Azulay DR. *Dermatologia 2<sup>a</sup> ed.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan;1997. p 320-377.
6. Bakos RM, Bakos L, Ferlin E, Cestari T, Orlandini T, Rezende R et al. Terapêutica fotodinâmica com ácido delta-aminolevulínico em neoplasias queratinocíticas superficiais. *An Bras Dermatol* 2003; 78(2):197-207.
7. Ben-Hur E, Oetjen J, Horowitz B. Silicon phthalocyanine Pc 4 and red light causes apoptosis in HIV-infected cells. *Photochem Photobiol* 1997; 65:456–60.
8. Brancalion L, Moseley H. *Laser and non-laser light sources for photodynamic therapy. Lasers Med Sci* 2002; 17:173-86.

9. Brasil. Ministério da Saúde/MS. Instituto Nacional do Câncer – INCA. Câncer de pele – não melanoma. MS 2005. Available in [www.inca.gov.br](http://www.inca.gov.br) (último acesso em 4 de abril de 2006).
10. Brown SB, Brown EA, Walker I. The present and future role of photodynamic therapy in cancer treatment. *Lancet Oncol* 2004; 5:497-507.
11. Cairnduff F, Stringer MR, Hudson EJ, Ash DV, Brown SB. Superficial photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid for superficial primary and secondary skin cancer. *B J Cancer* 1994; 69: 605-8.
12. Calzavara-Pinton PG. Repetitive photodynamic therapy with topical delta-aminolevulinic acid as an appropriate approach to the routine treatment of superficial non-melanoma skin tumours. *J Photochem Photobiol B Biol* 1995; 29: 53-57.
13. Calzavara-Pinton PG, Szeimies RM, Ortel B, Zane C. Photodynamic therapy with systemic administration of photosensitizers in dermatology. *J Photochem Photobiol B Biol* 1996; 36: 225-31.
14. Cappugi P, et al. topical 5-aminolevulinic acid and photodynamic therapy in dermatology: a minireview. *J Chemother.* 2001; 13:494-502.
15. Casas A, Fukuda H, Venosa GDI, Battle AMC. The influence of the vehicle on the synthesis of porphyrins after topical application of 5-aminolevulinic acid. Implications in cutaneous photodynamic sensitization. *Br J Dermatol* 2000; 143: 564-72.
16. Cox NH, Eedy DJ, Morton CA. Guidelines for management of Bowen's disease. *Br J Dermatol* 1991; 141:633-41.

17. Daniell MD, Hill JS. The history of photodynamic therapy. *Aust N Z J Surg* 1991; 62:340-61.
18. De Rosa FS, Bentley MVLB. Photodynamic therapy of skin cancers; sensitizers, clinical studies and future directives. *Pharm Res* 2000; 17 (12): 1447-55.
19. Detty MR, Gibson SL, Wagner SJ. Current clinical and preclinical photosensitizers for use in photodynamic therapy. *J Med Chem* 2004; 47(16): 1-19.
20. Dougherty TJ, Gomer CG, Henderson BW, Jori G, Kessel D, Korblik M et al. Photodynamic therapy. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:889-905.
21. Dougherty TJ. Photodynamic therapy. *Photochem Photobiol* 1993; 58:895–900.
22. Dougherty TJ, Kaufmann JE, Goldfarb A, Weishaupt KR, Boyle D, Mittleman A. Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumours. *Cancer Res* 1978; 38:1628-35.
23. Feyh J. Photodynamic treatment for cancers of head and neck. *J Photochem Photobiol B Biol* 1996; 36:175-7.
24. Figge FHJ, Weiland GS, Manganiello LDJ. Cancer detection and therapy: affinity of neoplastic embryonic and traumatized tissue for porphyrins and metalloporphyrins. *Proc Soc Exp Biol Med* 1948; 68:640.
25. Fijan SR, Honigsmann H, Ortel B. Photodynamic therapy of epithelial skin tumours using delta-aminolevulinic acid and desferrioxamine. *B J Dermatol* 1995; 133:282-8.

26. Fijan SR, Honigsmann H, Tanew. Efficacy, of topical photodynamic therapy of a gigant keratoacanthoma demonstrated by partial irradiation. *Br J Dermatol* 1999; 141:936-8.
27. Fink-Puches R, Hofer A, Smolle J et al. Primary clinical response and long-term follow-up of solar keratoses treated with topically applied 5-aminolaevulinic acid and irradiation by different wave bands of light. *J Photochem Photobiol B Biol* 1997; 41:145–51.
28. Fitzpatrick TB, Johnson RA, Wolff K, Suurmond D. Hiperplasias e neoplasias benignas. In Fitzpatrick TB, Johnson RA, Wolff K, Suurmond D. *Dermatologia atlas e texto*. 4<sup>a</sup> ed. Rio de janeiro: McGraw-Hill; 2001a. p 160-209.
29. Fitzpatrick TB, Johnson RA, Wolff K, Suurmond D. Lesões pré-cancerosas e carcinomas cutâneos. In Fitzpatrick TB, Johnson RA, Wolff K, Suurmond D. *Dermatologia atlas e texto*. 4<sup>a</sup> ed. Rio de janeiro: McGraw-Hill; 2001a. p 248-269.
30. Fritsch C et al. Optimum porphyrin accumulation in epithelial skin tumours and psoriatic lesion after topical application of delta-aminolevulinic acid. *Br J Cancer* 1999; 79:1603-1608.
31. Fritsch C, Goerz G, Ruzicka T. Photodynamic Therapy in Dermatology. *Arch Dermatol* 1998;134:207-14.
32. Frost CA, Green AC. Epidemiology of solar keratoses. *Br J Dermatol* 1994; 131:455-64.
33. Gold MH. The evolving role of aminolevulinic acid hydrochloride with photodynamic therapy in photoaging. *Cutis* 2002; 69:8–13.

34. Gold MH. Intense pulsed light therapy for photorejuvenation enhanced with 20% aminolevulinic acid photodynamic therapy. *J Lasers Med Surg* 2003; 15(Suppl):47.
35. Gomer CJ, Rucker N, Ferrario A, Wong S. Properties and applications of photodynamic therapy. *Radiat Res* 1989; 100:1–18.
36. Hacker SM, Browder JF, Ramos-Caro FA. Basal cell carcinoma. Choosing the best method of treatment for a particular lesion. *Posgrad Med* 1993; 93 (8): 101-04,106-08,111.
37. Haller JC, Cairnduff F, Slack G, Schofield J, Whitehurst C, Tunstall R et al. Routine double treatments of superficial basal cell carcinomas using aminolevulinic acid-based photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1270-4.
38. Hendrich C, Siebert WE. Photodynamic therapy for rheumatoid arthritis. *J Lasers Surg Med* 1997; 21:359–64.
39. Ibboston SH. Topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for treatment of skin conditions other than non melanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 2002; 146:178-88.
40. Itoh Y, Ninomiya T, Henta T et al. Topical 5 aminolaevulinic acid-based photodynamic therapy for Japanese actinic keratoses. *J Dermatol* 2000; 27: 513–18.
41. Jeffes EWB, Tang EH. Actinic keratosis. Current treatment options. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1:167-79.

42. Jeffes EW, McCullough JL, Weinstein GD et al. Photodynamic therapy of actinic keratoses with topical 5-aminolaevulinic acid. *Arch Dermatol* 1997; 133: 727–32.
43. Jesionek A, Von Tappeiner H. Behandlung der Hautcarcinome mit fluoreszierenden Stoffen. *Dtsch Arch Klin Med* 1905; 85:223–7.
44. Jones CM, Mang T, Cooper M, Wilson D, Stoll HL. Photodynamic therapy in the treatment of Bowen's disease. *J Am Acad dermatol* 1992; 27:979-82.
45. Jori G. Tumor photosensitizers: approaches to enhance the selectivity and efficiency of photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol B Biol* 1996; 36:87-93.
46. Kalka K, Merk H, Mukhtar H. Photodynamic Therapy in Dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:389-413.
47. Kennedy JC, Marcus SL, Pottier RH. Photodynamic therapy and photodiagnosis using endogenous photosensitization induced by 5-aminolevulinic acid: mechanisms and clinical results. *J Clin Laser Med & Surg* 1996;14(5):289-304.
48. Kennedy JC, Pottier RH. Endogenous protoporphyrin IX, a clinically useful photosensitizer for photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol B* 1992; 14:275-292.
49. Kennedy JC, Pottier RH. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present experience. *J Photochem Photobiol B* 1990; 6:143-8.
50. Kurwa HA, Yong-Gee SA, Seed PT, Markey AC, Richard J. Barlow RJ. A randomized paired comparison of photodynamic therapy and topical 5-

- fluorouracil in the treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 414–18.
51. Lever WF, Schaumburg-lever G. Tumores e cistos da epiderme. In: *Histopatologia da pele*. 7<sup>a</sup> ed. São Paulo: Editora Manole; 1991 a. p 476-525.
52. Lever WF, Schaumburg-lever G. Tumores dos apêndices epidérmicos. In: *Histopatologia da pele*. 7<sup>a</sup> ed. São Paulo: Editora Manole; 1991 a. p 526-91.
53. Lui H; Bissonnette R, Photodynamic therapy. In: Goldman, M.P.; Fitzpatrick, R.E. (Ed). 2<sup>a</sup>. ed. *Cutaneous laser surgery*. 2<sup>a</sup>. ed. Saint Louis, Mosby, pp.437-58, 1999.
54. Marmur ES, Schmults CD, Goldberg DJ. A review of *laser* and Photodynamic therapy for the treatment of nonmelanoma skin cancer. *Dermatol Surg* 2004; 30:264-271.
55. Martin A, Tope WD, Grevelink JM, Starr JC, fewkes JL, flotte TJ et al. Lack of seletivity of protoporphyrins IX fluorescence for basal cell carcinoma after topical application of 5-aminolevulinic cid: implications of photodynamic treatment. *Arch Dermatol Res* 1995; 287:665-74.
56. McCaughan JS Jr, Brown DG, Hawley PC. Photodynamic therapy: an eight year experience. In: BW, Dougherty TJ, eds. *Photodynamic Therapy: Basic Principles and Clinical Applications*. New York: Dekker, 1992; 323–31.
57. Morton CA, Brown SB, Collins S, et al. Guidelies for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol* 2002; 146:552–67.

58. Morton CA, Mackie RM, Whitehurst C, et al. Photodynamic therapy for basal cell carcinoma: effect of tumour thickness and duration of photosensitizer application on response. *Arch Dermatol* 1998; 134:249-9.
59. Morton CA, Whitehurst C, Moseley H, et al. Comparison of photodynamic therapy with cryotherapy in the treatment of Bowen's disease. *Brit J Dermatol* 1996; 135:766-71.
60. Ortonne JP. From actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2002; 146(Suppl):20-3.
61. Pass HI. Photodynamic Therapy in Oncology: Mechanisms and Clinical Use. *J Natl Cancer Inst.* 1993; 85:443-56.
62. Pass HI, Delaney TF. Innovative photodynamic therapy at the National Cancer Institute: intraoperative intracavity treatment. In: Henderson BW, Dougherty TJ, eds. *Photodynamic Therapy: Basic Principles and Clinical Applications*. New York: Dekker, 1992: 287–301.
63. Ratkay LB, Chowdhary RK, Damaroon A, et al. Amelioration of antigen-induced arthritis in rabbits by induction of apoptosis of inflammatory cells with local application of transdermal photodynamic therapy. *Arthritis Rheum* 1998; 41:525–43.
64. Rowe PM. Photodynamic therapy begins to shine. *Lancet* 1988;351:1496).
65. Ruiz-Rodriguez R, Sanz-Sanchez T, Cordobo S. Photodynamic photorejuvenation. *Dermatol Surg* 2002; 28:742–4.
66. Saito T, Hayashi J, Sato H, Kawabe H, Aizawa K. Scanning electron microscopic analysis of acute photodynamic therapy for atherosclerotic plaques

- of rabbit aorta using a pheophorbide derivative. *J Clin Laser Med Surg* 1996; 14:1–6.
67. Sampaio SAP; Rivitti EA. Tumores epiteliais malignos. In: Sampaio SAP; Rivitti EA. *Dermatologia* 1<sup>a</sup> ed. São Paulo: Artes Médicas; 1998. p 839-45.
68. Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S et al., Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:258-62.
69. Szeimies RM, Landthaler M. Photodynamic therapy and fluorescence diagnosis of skin cancers. *Recent Results Cancer Res* 2002; 160:240-5.
70. Szeimies RM, Karrer S, Sauerwald A, Landthaler M. Photodynamic therapy with topical application of 5-aminolevulinic acid in the treatment of actinic keratosis: na initial clinical study. *Dermatology* 1996; 192:246 51.
71. Szeimeis RM, et al. Topical photodynamic therapy in dermatology. *J Photochem Photobiol B* 1996; 36:213-219.
72. Szeimies RM, et al. Penetration potency of topical applied delta-aminolevulinic acid for photodynamic therapy of basal cell carcinoma. *Photochem Photobiol* 1994;59:73-76.
73. Taub AM. Photodynamic therapy in dermatology: history and horizons. *J Drugs Dermatol* 2004; 3:S8-S25.
74. Torezan LAR. Avaliação da eficácia da terapia fotodinâmica com ácido 5-aminolevulínico tópico no carcinoma basocelular (dissertação). São Paulo: Universidade de São Paulo: 2000.

75. Tovo LFR, Festa Neto C, Castro CVB, Sampaio SAP. Carcinoma basocelular. Projeto diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho federal de Medicina; 2002; 1-16.
76. Touma D, Whitehead S, Konnikov N, et al. Short incubation 8-ALA-PDT for treatment of actinic keratoses and facial photodamage. *J Lasers Med Surg* 2003;15(Suppl):47.
77. Varma S, Wilson H, Kurwa HÁ, Gambles B, Charman C, Pearse AD et al. Bowen's disease, solar keratoses and superficial basal cell carcinomas treated by photodynamic therapy using a large-field incoherent light source. *B J Dermatol* 2001;144:567-74.
78. Von Tappeiner H, Jodblauer A. Über die wirkung der photodynamischen (fluoreszierenden) stoffe auf protozoen und enzyme. *Dtsch Arch Klin Med* 1904; 80:427-87.
79. Wang I, Bendsoe N, Klinteberg CAF, Enejero AMK, Andersson-Engels S, Svanberg S et al. Photodynamic therapy vs Cryosurgery of basal cell carcinomas: results of phase III clinical trial. *Br J Dermatol* 2001; 144: 832-40.
80. Wennberg AM et al. Delta-aminolevulinic acid in superficial basal cell carcinomas and normal skin-a microdialysis and perfusion study. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25:317-322.
81. Wiedmann MW, Caca K. General principles of photodynamic therapy (PDT) and gastrointestinal application. *Curr Pharm Biotechnol* 2004; 5(4):1-12.
82. Wolf, P.; Riege, E.; Kerl, H. Topical photodynamic therapy with endogenous porphyrins after application of 5-aminolevulinic acid. An alternative treatment

modality for solar keratoses, superficial squamous cell carcinomas and basal cell carcinomas? J Am Acad Dermatol 1993; 28:17-21.

83. Zeitouni NC, Shieh S Oseroff AR. *Laser and photodynamic therapy in the management of cutaneous malignancies*. Clinics Dermatol 2001; 328-39.

84. Zeitouni NC, Shieh S Oseroff AR. *Laser and photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancers. Current review and update*. Mol Immunol 2003; 39:1133-6.

85. Zouboulis CC. *Cryosurgery in dermatology*. Eur J Dermatol 1998; 8:466-74.

## ANEXOS

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO  
PARA A PARTICIPAÇÃO DO ESTUDO DA TERAPIA FOTODINÂMICA COMO  
ALTERNATIVA TERAPÊUTICA NA CERATOSE ACTÍNICA**

Eu, \_\_\_\_\_, portador da carteira de identidade n.º \_\_\_\_\_, residente à \_\_\_\_\_ no bairro de \_\_\_\_\_, município \_\_\_\_\_, concordo em participar do estudo de pesquisa científica sobre terapia fotodinâmica como alternativa terapêutica na ceratose actínica. Este estudo será conduzido pela Dra. Vânia Cesario de Barros, telefone 2562-2580, mestranda do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), sob responsabilidade da Dra. Marcia Ramos-e-Silva. O objetivo do estudo consiste em avaliar o uso da terapia fotodinâmica no tratamento da ceratose actínica.

Tendo compreendido o acima descrito, estou ciente de que:

1. a ceratose actínica é uma lesão pré-maligna, que pode ser tratada de diversas formas como a retirada cirúrgica, crioterapia (através do nitrogênio líquido), aplicação de 5-fluoracil entre outras;
2. a pesquisa é importante para avaliar o uso da terapia fotodinâmica como tratamento alternativo da ceratose actínica;
3. entendo que terei de me submeter à aplicação do ácido 5-aminolevulinico, aguardar a sua absorção e em seguida me expor a Luz Intensa Pulsada, o que consiste num procedimento pouco doloroso, porém doloroso e com pequeno risco de queimaduras, infecção ou cicatriz inestética. Observando que, mesmo quando excluído do estudo, poderei me submeter a outra modalidade de tratamento no HUCFF;
4. permitirei que façam um questionário curto sobre minha saúde, um exame físico e que tirem fotografias das minhas lesões no pré e pós tratamento;
5. apesar de estudos terem demonstrado a segurança do tratamento, caso haja alguma complicação decorrente da mesma, terei garantia de acompanhamento ambulatorial no HUCFF;
6. tenho plena liberdade para recusar a participação no estudo ou para retirar meu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem que haja qualquer penalidade ou prejuízo ao meu cuidado;
7. serei informado sobre a evolução dos procedimentos e poderei desistir em qualquer fase da pesquisa, sem nenhuma penalidade;
8. o projeto foi-me lido e explicado pela Dra. Vânia Cesario de Barros, e se encontra à minha disposição na íntegra com a mesma para lê-lo a qualquer momento;
9. em caso de dúvidas, poderei procurar a Dra. Vânia, na Secretaria de Dermatologia, localizada no 5º andar do HUCFF (tel. 2562-2580), ou no ambulatório de Cirurgia Dermatológica no HUCFF às quintas-feiras de manhã;
10. será preservado o sigilo sobre a minha identidade.

Rio de Janeiro, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente ou responsável

\_\_\_\_\_  
Assinatura do médico que obteve o  
consentimento e CRM

\_\_\_\_\_  
Assinatura da testemunha

\_\_\_\_\_  
Assinatura da testemunha

Tabela 1 - Dados demográficos e clínicos dos casos estudados. Legenda: M - masculino, F - feminino, 0 - ausente, + - discreta, ++ moderada, +++ intensa, RC - resposta completa, RP - resposta parcial, RA - resposta ausente.

No.	IDENTIFICAÇÃO	SEXO	IDADE	LOCALIZAÇÃO	DIMENSÃO (cm)	TEMPO DE EXPOSIÇÃO AO ALA (min)	FLUORESCÊNCIA
1	JPA	M	62	Tórax	>2	150	+++
2	JPA	M	62	Tórax	>2	150	+++
3	JPA	M	62	Tórax	>2	150	+++
4	JPA	M	62	Tórax	>2	150	+++
5	JPA	M	62	Tórax	>2	150	+++
6	JPA	M	62	Tórax	>2	150	+++
7	MNG	F	80	Cefálico	<2	125	++++
8	MNG	F	80	Cefálico	<2	125	++++
9	MNG	F	80	Cefálico	<2	125	++++
10	MNG	F	80	Cefálico	<2	125	++++
11	OSOS	M	79	Cefálico	>2	120	+++
12	OSOS	M	79	Cefálico	>2	120	+++
13	OSOS	M	79	Cefálico	>2	120	+++
14	OSOS	M	79	Cefálico	>2	120	+++

15	OSOS	M	79	Cefálico	>2	120	+++
16	OSOS	M	79	Cefálico	>2	120	+++
17	IAM	F	75	Membros	<2	130	+
18	IAM	F	75	Membros	<2	130	+
19	IAM	F	75	Membros	<2	130	+
20	IAM	F	75	Membros	<2	130	+
21	MRPS	F	69	Membros	<2	120	++
22	MRPS	F	69	Membros	<2	120	++
23	MRPS	F	69	Membros	<2	120	++
24	MRPS	F	69	Membros	<2	120	++
25	BM	M	72	Cefálico	>2	130	+++
26	BM	M	72	Cefálico	>2	130	+++
27	BM	M	72	Cefálico	>2	130	+++
28	BM	M	72	Cefálico	>2	130	+++
29	BM	M	72	Cefálico	>2	130	+++
30	BM	M	72	Cefálico	>2	130	+++
31	JPA	M	62	Tórax	<2	140	+++

32	JPA	M	62	Tórax	<2	140	+++
33	JPA	M	62	Tórax	<2	140	+++
34	OSOS	M	79	Cefálico	>2	120	+++
35	OSOS	M	79	Cefálico	>2	120	+++
36	OSOS	M	79	Cefálico	>2	120	+++
37	OSOS	M	79	Cefálico	>2	120	+++
38	MO	F	48	Cefálico	<2	130	++++
39	MO	F	48	Cefálico	<2	130	++++
40	MO	F	48	Cefálico	<2	130	++++
41	MO	F	48	Cefálico	<2	130	++++
42	MO	F	48	Cefálico	<2	130	++++
43	MO	F	48	Cefálico	<2	130	++++
44	BM	M	72	Cefálico	>2	130	+++
45	BM	M	72	Cefálico	>2	130	+++
46	BM	M	72	Cefálico	<2	130	+++
47	BM	M	72	Cefálico	<2	130	+++
48	BM	M	72	Cefálico	>2	130	+++

49	BM	M	72	Cefálico	>2	130	+++
50	BM	M	72	Cefálico	>2	130	+++
51	BM	M	72	Cefálico	>2	130	+++
52	BM	M	72	Cefálico	>2	130	+++
53	BM	M	72	Cefálico	>2	130	+++
54	JPA	M	62	Cefálico	>2	120	+++
55	JPA	M	62	Cefálico	>2	120	+++
56	JPA	M	62	Cefálico	>2	120	+++
57	JPA	M	62	Cefálico	>2	120	+++
58	JPA	M	62	Cefálico	>2	120	+++
59	JPA	M	62	Cefálico	>2	120	++++
60	RC	M	65	Cefálico	>2	150	++++

Tabela 2 - Procedimento utilizado na TFD. Legenda: M - masculino, F - feminino, 0 - ausente, + - discreta, ++ moderada, +++ intensa, RC - resposta completa, RP - resposta parcial, RA - resposta ausente, x - ausente.

No.	IDENTIFICAÇÃO	FILTRO (nm)	FLUÊNCIA (J/cm <sup>2</sup> )	TIPO DE PULSO	DURAÇÃO DO 10. PULSO (ms)	DURAÇÃO DO 20. PULSO (ms)	DURAÇÃO DO 30. PULSO (ms)	INTERVALO ENTRE OS PULSOS (ms)
1	JPA	560	25	duplo	2,4	5	X	20
2	JPA	560	25	duplo	2,4	5	X	20
3	JPA	560	25	duplo	2,4	5	X	20
4	JPA	560	25	duplo	2,4	5	X	20
5	JPA	560	25	duplo	2,4	5	x	20
6	JPA	560	25	duplo	2,4	5	x	20
7	MNG	560	25	duplo	2,4	5	x	20
8	MNG	560	25	duplo	2,4	5	x	20
9	MNG	560	25	duplo	2,4	5	x	20
10	MNG	560	25	duplo	2,4	5	x	20
11	OSOS	560	25	duplo	2,4	5	x	20
12	OSOS	560	25	duplo	2,4	5	x	20
13	OSOS	560	25	duplo	2,4	5	x	20
14	OSOS	560	25	duplo	2,4	5	x	20
15	OSOS	560	25	duplo	2,4	5	x	20
16	OSOS	560	25	duplo	2,4	5	x	20
17	IAM	560	25	duplo	2,4	5	x	20

18	IAM	560	25	duplo	2,4	5	x	20
19	IAM	560	25	duplo	2,4	5	x	20
20	IAM	560	25	duplo	2,4	5	x	20
21	MRPS	560	25	duplo	2,4	5	x	20
22	MRPS	560	25	duplo	2,4	5	x	20
23	MRPS	560	25	duplo	2,4	5	x	20
24	MRPS	560	25	duplo	2,4	5	x	20
25	BM	560	30	duplo	2,4	5	x	20
26	BM	560	30	duplo	2,4	5	x	20
27	BM	560	30	duplo	2,4	5	x	20
28	BM	560	30	duplo	2,4	5	x	20
29	BM	560	30	duplo	2,4	5	x	20
30	BM	560	30	duplo	2,4	5	x	20
31	JPA	560	25	duplo	2,4	5	x	20
32	JPA	560	25	duplo	2,4	5	x	20
33	JPA	560	25	duplo	2,4	5	x	20
34	OSOS	560	25	duplo	2,4	5	x	20
35	OSOS	560	25	duplo	2,4	5	x	20
36	OSOS	560	25	duplo	2,4	5	x	20
37	OSOS	560	25	duplo	2,4	5	x	20
38	MO	560	30	duplo	2,4	5	x	20

39	MO	560	30	duplo	2,4	5	x	20
40	MO	560	32	duplo	2,4	5	x	20
41	MO	560	32	duplo	2,4	5	x	20
42	MO	560	32	duplo	2,4	5	x	20
43	MO	560	32	duplo	2,4	5	x	20
44	BM	560	32	duplo	2,4	5	x	20
45	BM	560	32	duplo	2,4	5	x	20
46	BM	560	32	duplo	2,4	5	x	20
47	BM	560	32	duplo	2,4	5	x	20
48	BM	560	32	duplo	2,4	5	x	20
49	BM	560	32	duplo	2,4	5	x	20
50	BM	560	32	duplo	2,4	5	x	20
51	BM	560	32	duplo	2,4	5	x	20
52	BM	560	32	duplo	2,4	5	x	20
53	BM	560	32	duplo	2,4	5	x	20
54	JPA	560	30	duplo	2,4	5	x	20
55	JPA	560	30	duplo	2,4	5	x	20
56	JPA	560	30	duplo	2,4	5	x	20
57	JPA	560	30	duplo	2,4	5	x	20
58	JPA	560	30	duplo	2,4	5	x	20
59	JPA	560	30	duplo	2,4	5	x	20

60	RC	560	32	duplo	2,4	5	x	20
----	----	-----	----	-------	-----	---	---	----

Tabela 3 - Reação imediata e após 1 semana à TFD. Legenda: M - masculino, F - feminino, 0 - ausente, + - discreta, ++ moderada, +++ intensa, RC - resposta completa, RP - resposta parcial, RA - resposta ausente.

No.	IDENTIFICAÇÃO	SEXO	REAÇÃO IMEDIATA	DOR DURANTE TFD	DOR APÓS 24-48h DA TFD	REAÇÃO APÓS 1 SEMANA	DOR APÓS 1 SEMANA
1	JPA	M	eritema moderado	++	++	Crostas escuras	0
2	JPA	M	eritema moderado	++	++	Crostas escuras	0
3	JPA	M	eritema moderado	++	++	Crostas escuras	0
4	JPA	M	eritema moderado	++	++	Crostas escuras	0
5	JPA	M	eritema moderado	++	++	Crostas escuras	0
6	JPA	M	eritema moderado	++	++	Crostas escuras	0
7	MNG	F	eritema intenso	+++	+++	Eritema e crostas	0
8	MNG	F	eritema intenso	+++	+++	Eritema e crostas	0
9	MNG	F	eritema intenso	+++	+++	Eritema e crostas	0
10	MNG	F	eritema intenso	+++	+++	Eritema e crostas	0
11	OSOS	M	eritema discreto	+	+	Eritema discreto	0
12	OSOS	M	eritema discreto	+	+	Eritema discreto	0
13	OSOS	M	eritema discreto	+	+	Eritema discreto	0

14	OSOS	M	eritema discreto	+	+	Eritema discreto	0
15	OSOS	M	eritema discreto	+	+	Eritema discreto	0
16	OSOS	M	eritema discreto	+	+	Eritema discreto	0
17	IAM	F	eritema discreto	+	+	Eritema discreto, crostas oscuras	0

29	BM	M	eritema discreto	++	++	Eritema e crostas	0
30	BM	M	eritema discreto	++	++	Eritema e crostas	0
31	JPA	M	eritema moderado	++	++	Crostas escuras	0
32	JPA	M	eritema moderado	++	++	Crostas escuras	0
33	JPA	M	eritema moderado	++	++	Crostas escuras	0
34	OSOS	M	eritema discreto	+	+	Eritema discreto e crostas	0
35	OSOS	M	eritema discreto	+	+	Eritema discreto e crostas	0
36	OSOS	M	eritema discreto	+	+	Eritema discreto e crostas	0
37	OSOS	M	eritema discreto	+	+	Eritema discreto e crostas	0
38	MO	F	eritema moderado	+++	+++	Eritema e crostas	0
39	MO	F	eritema moderado	+++	+++	Eritema e crostas	0
40	MO	F	eritema moderado	+++	+++	Eritema e crostas	0
41	MO	F	eritema moderado	+++	+++	Eritema e crostas	0
42	MO	F	eritema moderado	+++	+++	Eritema e crostas	0
43	MO	F	eritema moderado	+++	+++	Eritema e crostas	0

44	BM	M	eritema discreto	+++	+++	Eritema e crostas	0
45	BM	M	eritema discreto	+++	+++	Eritema e crostas	0
46	BM	M	eritema discreto	+++	+++	Eritema e crostas	0
47	BM	M	eritema discreto	+++	+++	Eritema e crostas	0
48	BM	M	eritema discreto	+++	+++	Eritema e crostas	0
49	BM	M	eritema discreto	+++	+++	Eritema e crostas	0
50	BM	M	eritema discreto	++	++	Eritema, crostas e descamação	0
51	BM	M	eritema discreto	++	++	Eritema, crostas e descamação	0
52	BM	M	eritema discreto	++	++	Eritema, crostas e descamação	0
53	BM	M	eritema discreto	++	++	Eritema e crostas	0
54	JPA	M	eritema moderado	++	++	Eritema leve	0
55	JPA	M	eritema moderado	++	++	Eritema leve	0
56	JPA	M	eritema moderado	++	++	Eritema leve	0
57	JPA	M	eritema moderado	++	++	Eritema leve	0
58	JPA	M	eritema moderado	++	++	Eritema leve	0

59	JPA	M	eritema intenso	+++	+++	Eritema moderado crostas oscuras	0
60	RC	M	eritema intenso	+++	+++	Eritema moderado e crostas	0

Tabela 4 - RESPOSTA CLÍNICA OBSERVADA Legenda: M - masculino, F - feminino, 0 - ausente, + - discreta, ++ moderada, +++ intensa, RC - resposta completa, RP - resposta parcial, RA - resposta ausente, x - ausente.

No.	IDENTIFICAÇÃO	SEXO	APÓS 1 MÊS DA TFD	APÓS 3 MESES DA TFD	APÓS 6 MESES DA TFD	APÓS 12 MESES DA TFD
1	JPA	M	regressão da lesão	discreta hipocromia local	sem alterações locais	sem alterações locais
2	JPA	M	regressão da lesão	discreta hipocromia local	sem alterações locais	sem alterações locais
3	JPA	M	regressão da lesão	discreta hipocromia local	sem alterações locais	sem alterações locais
4	JPA	M	regressão da lesão	discreta hipocromia local	sem alterações locais	sem alterações locais
5	JPA	M	regressão da lesão	discreta hipocromia local	sem alterações locais	sem alterações locais
6	JPA	M	regressão da lesão	discreta hipocromia local	sem alterações locais	sem alterações locais
7	MNG	F	eritema local	x	sem alterações locais	sem alterações locais
8	MNG	F	eritema local	x	sem alterações locais	sem alterações locais
9	MNG	F	eritema local	x	sem alterações locais	sem alterações locais
10	MNG	F	eritema local	x	sem alterações locais	sem alterações locais
11	OSOS	M	regressão da lesão	sem alterações locais	sem alterações locais	sem alterações locais
12	OSOS	M	regressão da lesão	sem alterações locais	sem alterações locais	sem alterações locais

13	OSOS	M	regressão da lesão	sem alterações locais	sem alterações locais	sem alterações locais
14	OSOS	M	regressão da lesão	sem alterações locais	sem alterações locais	sem alterações locais
15	OSOS	M	regressão da lesão	sem alterações locais	sem alterações locais	sem alterações locais
16	OSOS	M	regressão da lesão	sem alterações locais	sem alterações locais	sem alterações locais
17	IAM	F	área residual da lesão	discreta área residual da lesão	discreta área residual da lesão	discreta área residual da lesão
18	IAM	F	área residual da lesão	discreta área residual da lesão	discreta área residual da lesão	discreta área residual da lesão
19	IAM	F	área residual da lesão	discreta área residual da lesão	discreta área residual da lesão	discreta área residual da lesão
20	IAM	F	área residual da lesão	discreta área residual da lesão	discreta área residual da lesão	discreta área residual da lesão
21	MRPS	F	lesão crostosa em regressão	discreta área residual da lesão	discreta área residual da lesão	discreta área residual da lesão
22	MRPS	F	lesão crostosa em regressão	discreta área residual da lesão	discreta área residual da lesão	discreta área residual da lesão
23	MRPS	F	lesão crostosa em regressão	discreta área residual da lesão	discreta área residual da lesão	discreta área residual da lesão
24	MRPS	F	lesão crostosa em regressão	discreta área residual da lesão	discreta área residual da lesão	discreta área residual da lesão
25	BM	M	área residual da lesão	sem alterações locais	sem alterações locais	sem alterações locais
26	BM	M	área residual da lesão	sem alterações locais	sem alterações locais	sem alterações locais

27	BM	M	área residual da lesão	sem alterações locais	sem alterações locais	sem alterações locais
28	BM	M	área residual da lesão	sem alterações locais	sem alterações locais	sem alterações locais
29	BM	M	área residual da lesão	sem alterações locais	sem alterações locais	sem alterações locais
30	BM	M	área residual da lesão	sem alterações locais	sem alterações locais	sem alterações locais
31	JPA	M	regressão da lesão	sem alterações locais	sem alterações locais	sem alterações locais
32	JPA	M	regressão da lesão	sem alterações locais	sem alterações locais	sem alterações locais
33	JPA	M	regressão da lesão	sem alterações locais	sem alterações locais	sem alterações locais
34	OSOS	M	regressão da lesão	sem alterações locais	sem alterações locais	sem alterações locais
35	OSOS	M	regressão da lesão	sem alterações locais	sem alterações locais	sem alterações locais
36	OSOS	M	regressão da lesão	sem alterações locais	sem alterações locais	sem alterações locais
37	OSOS	M	regressão da lesão	sem alterações locais	sem alterações locais	sem alterações locais
38	MO	F	regressão da lesão	sem alterações locais	sem alterações locais	x
39	MO	F	regressão da lesão	sem alterações locais	sem alterações locais	x
40	MO	F	regressão da lesão	sem alterações locais	sem alterações locais	x

41	MO	F	regressão da lesão	sem alterações locais	sem alterações locais	x
42	MO	F	regressão da lesão	sem alterações locais	sem alterações locais	x
43	MO	F	regressão da lesão	sem alterações locais	sem alterações locais	x
44	BM	M	área residual da lesão	sem alterações locais	sem alterações locais	sem alterações locais
45	BM	M	área residual da lesão	sem alterações locais	sem alterações locais	sem alterações locais
46	BM	M	área residual da lesão	sem alterações locais	sem alterações locais	sem alterações locais
47	BM	M	área residual da lesão	sem alterações locais	sem alterações locais	sem alterações locais
48	BM	M	área residual da lesão	sem alterações locais	sem alterações locais	x
49	BM	M	área residual da lesão	sem alterações locais	sem alterações locais	x
50	BM	M	área residual da lesão	sem alterações locais	sem alterações locais	x
51	BM	M	área residual da lesão	sem alterações locais	sem alterações locais	x
52	BM	M	área residual da lesão	sem alterações locais	sem alterações locais	x
53	BM	M	área residual da lesão	sem alterações locais	sem alterações locais	x
54	JPA	M	regressão da lesão	sem alterações locais	sem alterações locais	x

55	JPA	M	regressão da lesão	sem alterações locais	sem alterações locais	x
56	JPA	M	regressão da lesão	sem alterações locais	sem alterações locais	x
57	JPA	M	regressão da lesão	sem alterações locais	sem alterações locais	x
58	JPA	M	regressão da lesão	sem alterações locais	sem alterações locais	x
59	JPA	M	regressão da lesão	sem alterações locais	sem alterações locais	x
60	RC	M	regressão da lesão	sem alterações locais	sem alterações locais	x

Tabela 5 - Resposta observada 1, 3, 6 e 12 meses após a TFD. Legenda: M - masculino, F - feminino, 0 - ausente, + - discreta, ++ moderada, +++ intensa, RC - resposta completa, RP - resposta parcial, RA - resposta ausente, x - ausente.

No.	IDENTIFICAÇÃO	SEXO	RESULTADO COSMÉTICO APÓS 6 MESES	APÓS 1 MÊS DA TFD	APÓS 3 MESES DA TFD	APÓS 6 MESES DA TFD	APÓS 12 MESES DA TFD
1	JPA	M	excelente	RC	RC	RC	RC
2	JPA	M	excelente	RC	RC	RC	RC
3	JPA	M	excelente	RC	RC	RC	RC
4	JPA	M	excelente	RC	RC	RC	RC
5	JPA	M	excelente	RC	RC	RC	RC
6	JPA	M	excelente	RC	RC	RC	RC
7	MNG	F	boa	RP	x	RC	RC
8	MNG	F	boa	RP	x	RC	RC
9	MNG	F	boa	RP	x	RC	RC
10	MNG	F	boa	RP	x	RC	RC
11	OSOS	M	boa	RC	RC	RC	RC
12	OSOS	M	boa	RC	RC	RC	RC
13	OSOS	M	boa	RC	RC	RC	RC
14	OSOS	M	boa	RC	RC	RC	RC

15	OSOS	M	boa	RC	RC	RC	RC
16	OSOS	M	boa	RC	RC	RC	RC
17	IAM	F	boa	RP	RP	RP	RP
18	IAM	F	boa	RP	RP	RP	RP
19	IAM	F	boa	RP	RP	RP	RP
20	IAM	F	boa	RP	RP	RP	RP
21	MRPS	F	boa	RP	RP	RP	RP
22	MRPS	F	boa	RP	RP	RP	RP
23	MRPS	F	boa	RP	RP	RP	RP
24	MRPS	F	boa	RP	RP	RP	RP
25	BM	M	boa	RP	RC	RC	RC
26	BM	M	boa	RP	RC	RC	RC
27	BM	M	boa	RP	RC	RC	RC
28	BM	M	boa	RP	RC	RC	RC
29	BM	M	boa	RP	RC	RC	RC
30	BM	M	boa	RP	RC	RC	RC
31	JPA	M	excelente	RC	RC	RC	RC

32	JPA	M	excelente	RC	RC	RC	RC
33	JPA	M	excelente	RC	RC	RC	RC
34	OSOS	M	excelente	RC	RC	RC	RC
35	OSOS	M	excelente	RC	RC	RC	RC
36	OSOS	M	excelente	RC	RC	RC	RC
37	OSOS	M	excelente	RC	RC	RC	RC
38	MO	F	excelente	RC	RC	RC	X
39	MO	F	excelente	RC	RC	RC	X
40	MO	F	excelente	RC	RC	RC	X
41	MO	F	excelente	RC	RC	RC	X
42	MO	F	excelente	RC	RC	RC	X
43	MO	F	excelente	RC	RC	RC	X
44	BM	M	boa	RP	RC	RC	RC
45	BM	M	boa	RP	RC	RC	RC
46	BM	M	boa	RP	RC	RC	RC
47	BM	M	boa	RP	RC	RC	RC
48	BM	M	excelente	RP	RC	RC	X

49	BM	M	excelente	RP	RC	RC	X
50	BM	M	excelente	RP	RC	RC	X
51	BM	M	excelente	RP	RC	RC	X
52	BM	M	excelente	RP	RC	RC	X
53	BM	M	excelente	RP	RC	RC	X
54	JPA	M	excelente	RC	RC	RC	X
55	JPA	M	excelente	RC	RC	RC	X
56	JPA	M	excelente	RC	RC	RC	X
57	JPA	M	excelente	RC	RC	RC	X
58	JPA	M	excelente	RC	RC	RC	X
59	JPA	M	excelente	RC	RC	RC	X
60	RC	M	boa	RC	RC	RC	X

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)