

ELISÂNGELA RAMOS DE OLIVEIRA

**QUERATOSES ACTÍNICAS DISSEMINADAS DE MEMBROS
SUPERIORES: COMPARAÇÃO DA TERAPIA FOTODINÂMICA
COM ÁCIDO AMINOLEVULÍNICO 15% E METIL
AMINOLEVULÍNICO 15% ATRAVÉS DO PROTÓTIPO KERATO
PDT**

Dissertação apresentada como requisito à obtenção do título de Mestre em Pesquisa e Desenvolvimento: Biotecnologia Médica da Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho” – UNESP.

Orientadora: Professora Doutora Ana Gabriela Sálvio

Co-orientadora : Professora Doutora Natália Mayumi Inada.

BOTUCATU – SP

2014

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE - CRB 8/5651

Oliveira, Elisângela Ramos de.

Queratoses actínicas disseminadas de membros superiores : comparação da terapia fotodinâmica com ácido aminolevulínico a 15% e metil aminolevulínico 15% através do prototipo QueratoPDT / Elisângela Ramos de Oliveira. - Botucatu, 2014

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Dra Ana Gabriela Salvio

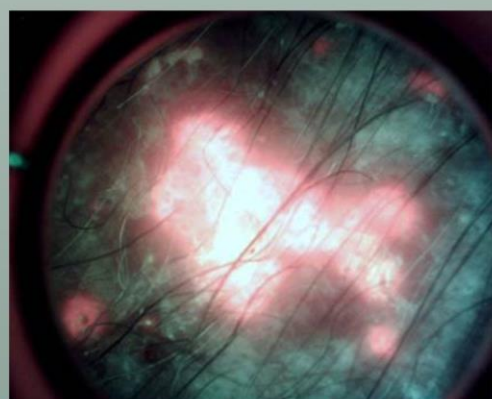
Coorientador: Dra Natalia Mayumi Inada

Capes: 90400003

1. Pele - Câncer. 2. Ceratose. 3. Fotoquimioterapia. 4. Ácidos - Uso terapêutico.

Palavras-chave: ALA; Metil-ALA; Terapia Fotodinâmica; queratose actínica.

Dedicatória

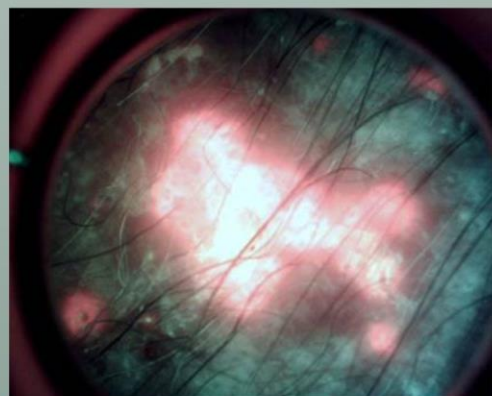


Dedico este trabalho à minha família:

*Ao meu esposo, Luiz André V. Sordi, aos meus pais
Napoleão R. de Oliveira e Sirlei Apª de Oliveira, aos meus
irmão: Nilson Luiz de Oliveira e Camila R. de Oliveira.*

A vocês todo meu amor!

*Agradecimentos
Especiais*



Em primeiro, agradeço a Deus por todas as alegrias, pela saúde e pela força que me concedeu, para que conseguisse chegar até aqui.

Ao meu esposo Luiz André V. Sordi, por estar sempre ao meu lado em todos os momentos. Por sua paciência e cumplicidade.

Aos meus pais, Napoleão R. de Oliveira e Sirlei Ap^a de Oliveira, essa conquista divido com vocês.

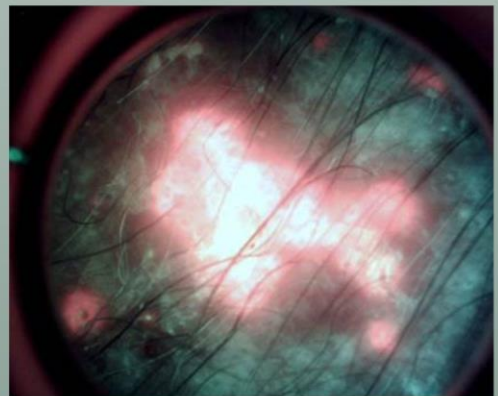
Aos meus irmãos, Nilson Luis de Oliveira e Camila R. de Oliveira, pelo apoio, amizade e carinho.

Aos meus sogros, Luiz Danile V. Sordi e Maria Helena Sordi, pelo respeito e carinho que sempre tiveram comigo.

À todos meus amigos, aos quais tive muita sorte por contar com a sincera amizade....Em especial: Patricia A. Ramirez, Donald Botelho, Paulo R. de Lourenço, Ana Claudina C. Candelária, Ana Paula F. Damedo, Nádia J. Devides, Aline Bonilha e Alessandro Gabriel M. Veiga pela ajuda e amizade ao longo do curso.

Muito obrigado a todos!

Agradecimentos



Agradecimentos ao Hospital Amaral carvalho

*À equipe do Ambulatório de Pele e Prevenção do melanoma,
Dr. Ary Assumpção Junior, por participar no desenvolvimento deste trabalho.
À Enfermeira Valentina Bonilha, as técnicas de enfermagem: Reniele Didone, Camila
Soares, Helen Nicolini, Wanessa Amancio e Bruna Santos, as escriturárias: Vânia de
Assis e Danieli dos S. Leme, pela ajuda essencial na realização deste trabalho, cada uma à
sua maneira contribuiu para que este trabalho fosse concretizado.
Aos **pacientes** do Hospital Amaral Carvalho que participaram deste trabalho, pelos
ensinamentos de vida e pelo carinho contínuo.*

Muito obrigada!

Agradecimentos institucionais

À Universidade Estadual Paulista

“Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu – SP.

Ao Programa de Pós-graduação:

Pesquisa e Desenvolvimento

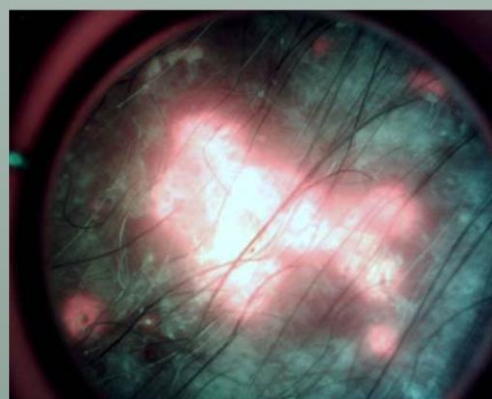
(Biotecnologia Médica), na pessoa do

Coordenador Dr. Paulo Eduardo de Abreu Machado MD PhD,

vice-coordenadora Profa. Dra. Rejane Maria Tommasini Grottoe

a todos os professores do programa.

Homenagem



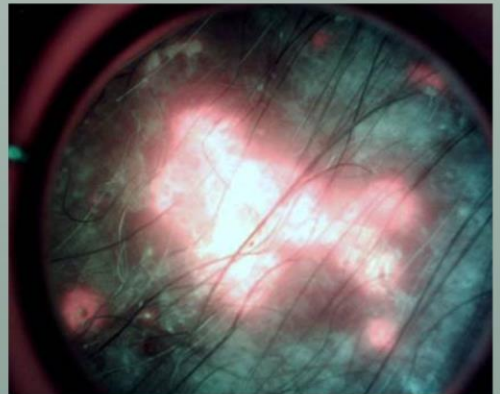
À minha orientadora, Dra. Ana Gabriela Sálvio, pela oportunidade de desenvolver este trabalho. Pelos ensinamentos e confiança depositados.

À minha co-orientadora, Dra. Natália Mayumi Inada, pelo incentivo e disponibilidade em me ajudar.

À equipe do Instituto de física de São Carlos na pessoa na pessoa Profº Dr. Vanderlei Salvador Bagnato, pelo apoio e incentivo na realização deste trabalho.

Obrigada!

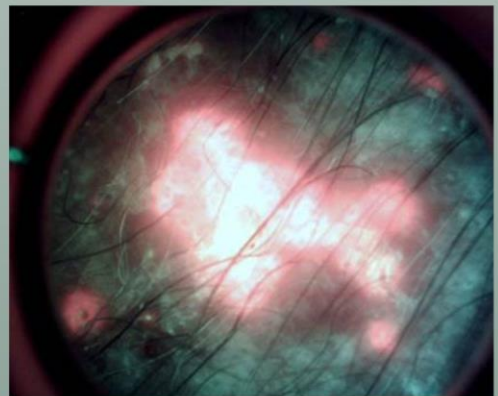
Epígrafe



*“Não se para enquanto não se chega ao fim...
Em Ciência, as soluções são sempre provisórias,
mas a procura de soluções, essa sim, é permanente”.*

(Albert Einstein)

Resumo

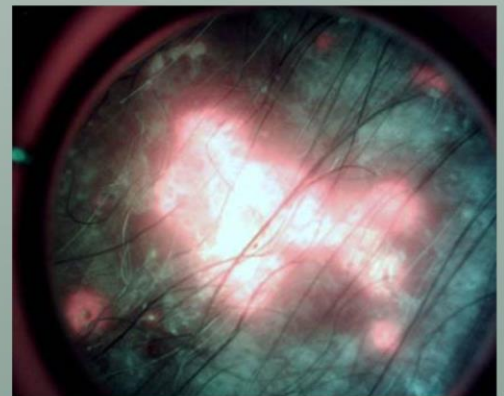


OLIVEIRA , E.R: **Queratoses actínicas disseminadas de membros superiores: comparação da terapia fotodinâmica com ácido aminolevulínico 15% e metil aminolevulínico 15% através do protótipo kerato PDT.** Dissertação (Mestrado Profissional – Biotecnologia Médica). Universidade Estadual Paulista. Botucatu/SP, 2014.

O câncer de pele é o tipo mais frequente de câncer no Brasil, correspondendo a 25% de todos os cânceres registrados no País. Queratoses actínicas (QAs) são lesões pré-Metilignas comuns, com uma incidência estimada em 60% dos pacientes com idade acima de 60 anos, as QAs podem evoluir para carcinoma espinocelular (CEC) que é um tipo de câncer de pele não melanoma agressivo, podendo ser responsável por 34% das mortes por câncer de pele em todo mundo. A terapia fotodinâmica (TFD) em QAs com o ácido 5-aminolevulínico (ALA) ou aminolevulinato de metila (Metil-ALA) é uma opção de tratamento aceita para esta doença, devido à sua eficácia e excelentes resultados estéticos. O objetivo deste trabalho foi Avaliar e comparar a dor referida pelos pacientes, durante o tratamento de TFD utilizando o medicamento ALA e Metil-ALA a15%. Foram selecionados 40 pacientes com QAs em membros superiores, e realizado a divisão de dois grupos de 20 pacientes, grupo I administrado o medicamento ALA e no grupo II administrado Metil-ALA, em seguida os membros foram ocluídos permanecendo por 3 horas, após o curativo foi removido e realizado a iluminação da área por 40 minutos, com fluência de 36 J/cm², no protótipo Kerato PDT a base de emissores de LED. Durante a iluminação e a cada 5 minuto foi aplicada uma escala visual numérica (EVN) para mensurar a dor referida. As lesões foram quantificadas e fotografadas antes e 30 dias após o tratamento. Os valores obtidos foram submetidos a análise estatística pelo teste t de Student, teste t pareado, teste de Friedman e teste de Tukey. Os resultados mostraram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, e que ambos os medicamentos utilizados mostraram-se eficazes no tratamento de QAs. Comparando a dor referida pelos pacientes durante o tratamento, não houve diferença estatística entre o sexo feminino e o masculino, e nem entre os dois grupos, porém para o sexo masculino a escala de dor foi estatisticamente maior quando utilizado Metil-ALA. Concluimos que ambos os medicamentos podem ser indicados para o tratamento de QAs disseminadas em membros superiores, e mais estudos voltados na comparação entre ALA e Metil-ALA devem ser desenvolvidos, com o objetivo de confirmar ou não os resultados apresentados.

Palavras chaves: Queratoses actínicas, terapia fotodinâmica, ALA, Metil-ALA.

Abstract



OLIVEIRA, E.R : Disseminated actinic keratoses of the upper limbs: comparison of photodynamic therapy with aminolevulinic acid 15% and 15% methyl aminolevulinic through the kerato prototype PDT. Dissertation (Master Professional - Medical Biotechnology). Universidade Estadual Paulista. Botucatu / SP, 2014.

Skin cancer is the most common type of cancer in Brazil, accounting for 25 % of all cancers registered in actinic keratoses country (AKs) are common precancerous lesions , with an estimated 60% of patients over the age incidence 60 years, AKs can progress to squamous cell carcinoma (SCC) is a type of aggressive skin cancer melanoma, may be responsible for 34 % of deaths from skin cancer in the world. Photodynamic therapy (PDT) for AK with 5 - aminolevulinic acid (ALA) or methyl aminolevulinate (Methyl- ALA) is an accepted treatment option for this disease , due to its effectiveness and excellent cosmetic results . The aim of this study was to evaluate and compare the pain reported by the patients during the treatment of PDT using the medicine Methyl- ALA and ALA a15 %. AK 40 patients were selected for the upper limbs, the division performed and two groups of 20 patients, the drug administered group I and group II ALA administered -ALA methyl , then the remaining members were occluded for 3 hours, after curative was removed and held the lighting in the area for 40 minutes with a fluence of 36 J / cm ² , the prototype Kerato PDT -based LED emitters . During the lighting and every 5 minutes a numerical visual scale (NVS) was applied to measure referred pain . The lesions were imaged and quantified before and 30 days after treatment. Data were statistically analyzed by Student's paired t-test, Friedman test and Tukey 's t test. The results showed no statistically significant difference between the two groups, and that both drugs used were effective in the treatment of AKs . Comparing the pain reported by the patients during treatment , there was no statistical difference between the feMetile and the Metile , nor between the two groups, although for Metiles the pain scale was statistically higher when used Methyl- ALA . We conclude that both drugs may be indicated for the treatment of AKs scattered in the upper limb, and more studies focused on comparing Methyl- ALA and ALA must be developed in order to confirm or not the results.

Key words: Actinic keratoses, photodynamic therapy, ALA, methyl-ALA

Lista de Ilustrações

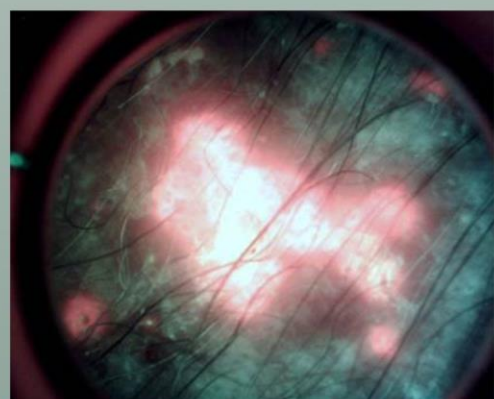


Figura 1 -	Diagrama de Jablonski modificado; Diagrama de Jablonski modificado. O FS após absorver um fóton passa do estado fundamental ao estado excitado podendo participar de dois tipos de reações. Na reação tipo I o FS em seu estado excitado participa em reações de transferência de elétrons gerando radicais ou íons radicais. Na reação tipo II é formado oxigênio singlete ($1O_2$) através da transferência de energia entre o FS excitado e o oxigênio molecular ($3O_2$).....	33
Figura 2 -	Metabolismo do grupo heme. O ALA é sintetizado a partir da glicina e succinil-CoA. Após ser metabolizado por diferentes enzimas é convertido em protoporfirina IX. Adaptado (TOREZAN; NIWA e NETO, 009).....	35
Figura 3 -	Protoporfirina IX evidenciada através da luz azul em Paciente H.S, sexo masculino.....	35
Figura 4 -	Protótipo Kerato PDT desenvolvido pelo Grupo de Óptica, Laboratório de Biofotônica e Laboratório de Apoio Técnico (LAT) do Instituto de Física de São Carlos.....	38
Figura 5 -	Paciente durante os 40 minutos de iluminação, com Protótipo Kerato PDT, usando luz num comprimento de onda de 630 ± 10 ..	38
Figura 6 -	Protótipo Kerato PDT, usando uma luz num comprimento de onda de 630 ± 1 nm.....	50
Figura 7 e 8 -	Ilustração gráfica da distribuição dos pacientes tratados com Metil-ALA 15% de acordo com o sexo.....	52
Figura 9 à 12 -	Ilustração gráfica do número absoluto e porcentagem de redução das QAs após o tratamento com ALA e Metil-ALA.....	54
Figura 13 à 23 -	Ilustração fotográfica do pré tratamento e 30 dias pós tratamento, mostrando a redução do número de lesões.....	56
Figura 24 -	Ilustração gráfica da comparação das medianas, e dor referida durante o tratamento com ALA e METIL de 0 a 40 minutos.....	67

Lista de Tabelas

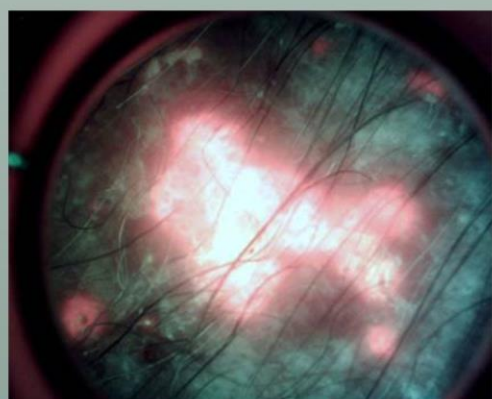
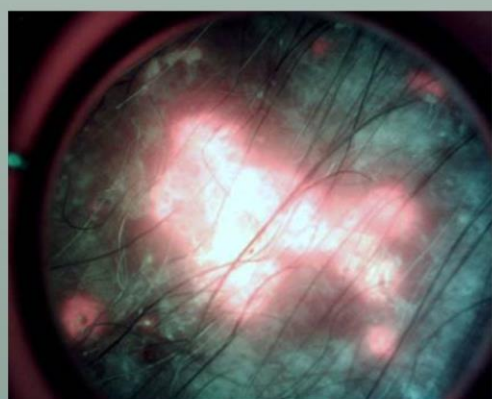


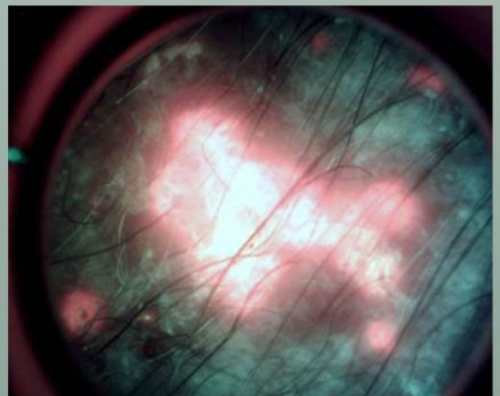
Tabela 1 -	Representação dos números de lesões antes e após o tratamento com ALA e Metil-ALA.....	53
Tabela 2 -	Representação da dor referida pelos pacientes do sexo feminino e masculino durante o tratamento com as medicações ALA e Metil-ALA.....	68

Lista de Abreviaturas



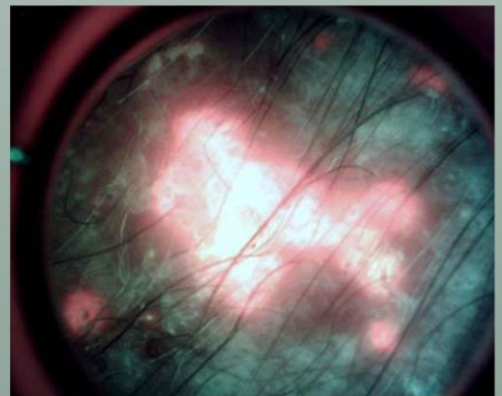
5-FU	Fluorouracil
ALA	Ácido 5- aminolevulínico
CBC	Carcinoma basocelular
CEC	Carcinoma espinocelular
EVN	Escala visual numérica
FS	Fotossensibilizador
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LED	Diodo emissor de luz
Metil-ALA	Aminolevulinato de Metila
PpIX	Protoporfirina IX
QAs	Queratoses actínicas
TFD	Terapia Fotodinâmica
UV	Ultra violeta

Sumário



1. INTRODUÇÃO E SINTESE BIBLIOGRÁFICA.....	26
1.1 Câncer de Pele.....	27
1.2 Queratose Actínica.....	27
1.2.1 Campo de Cancerização	28
1.3 Tratamentos.....	29
1.3.1 CURETAGEM.....	30
1.3.2 CRIOTERAPIA.....	30
1.3.3 FLUOROURACIL.....	31
1.3.4 PEELING QUÍMICOS.....	31
1.3.5 IMUNOMODULADORES.....	31
1.3.6 TERAPIA FOTODINÂMICA.....	32
REFERÊNCIAS.....	40
 ARTIGO.....	 46
INTRODUÇÃO.....	47
OBJETIVOS.....	48
MÉTODOS.....	49
RESULTADO.....	51
DISCUSSÃO.....	68
CONCLUSÃO.....	71
REFERÊNCIAS.....	72
 ANEXOS.....	 75

1. Introdução e Síntese Bibliográfica



1.1 CANCER DE PELE

Segundo o Instituto Nacional do Câncer o câncer de pele é o tipo mais frequente de câncer no Brasil, correspondendo a 25% de todos os cânceres registrados no País (INCA, 2013). Os Cânceres de pele são divididos em câncer de pele melanoma e câncer de pele não-melanoma. A maioria dos cânceres de pele são derivados de células constituintes da epiderme. O melanoma tem origem nos melanócitos, células que produzem a pigmentação da epiderme. É um câncer invasivo, que requer diagnóstico rápido e preciso (LACY, 2013). Os cânceres de pele não-melanoma, são divididos em carcinoma basocelular (CBC) e carcinoma espinocelular (CEC), e originam-se nas células denominadas queratinócitos (LACY, 2013). Nos EUA, 2 milhões de novos casos de câncer não melanoma são diagnosticados a cada ano, sendo que 80% são CBC e 16% são CEC. A incidência de CEC e CBC está aumentando em toda a Europa, nos EUA, no hemisfério sul e na Austrália (LEHMANN, 2007). Desde a década 1950, sabe-se que a exposição excessiva à radiação ultravioleta (UV) está associada com um risco aumentado de câncer de pele não melanoma. Os raios ultravioleta, UVA e UVB são ambos oncogênicos e imunossupressores, mas principalmente o UVB tem ação direta na mutação oncogênica (LEHMANN, 2007, HAJDARBEGOVIC, 2012).

1.2 QUERATOSES ACTÍNICAS (QAs)

Queratoses actínicas (QAs) são lesões epidérmicas displásicas, pré-cancerosas, que frequentemente aparecem em áreas da pele expostas ao sol (NEIDECKER, 2009). Essas lesões pré-Metilignas são as mais comuns, com uma incidência estimada em 60% dos pacientes com idade acima de 40 anos (TIERNEY, 2008). As regiões mais acometidas pelas QAs são: mãos, antebraço, face, decote, orelha, pescoço e couro cabeludo em indivíduos calvos (SCHWARTZ & HOWARD, 1999). Com base em sua característica histológica, existem cinco tipos de QAs, classicamente descritas: hipertrófica, atrófica, bowenóide, acantolítica e pigmentada variante. As QAs também podem ser caracterizadas histologicamente pelo grau de queratinócitos atípicos, sendo descritas pela neoplasia intraepitelial, sendo assim classificadas por classes: sendo classe I as consideradas leves,

classe II as moderadas, e classe III as que possuem queratinócitos severamente atípicos (NASHAN, 2013). Acredita-se atualmente que as QAs são lesões iniciais que estão em contínua evolução para CEC. Biologicamente, múltiplas mutações e contínuas agressões ao ciclo celular, são os principais passos na transição para Metilignidade. Embora múltiplas mutações estejam envolvidas, tal como no gene p16, acredita-se que a alteração primária acontece no proto oncogene p53, além disso, a radiação ultravioleta, colabora para que aconteça danos ao ciclo celular, facilitando o crescimento e disseminação do tumor (FENSKE, 2010). Anteriormente, alguns clínicos hesitavam em tratar essas lesões devido à crença equivocada que regrediriam espontaneamente, porém hoje sabe-se que seu tratamento é necessário, pois essas lesões possuem um potencial de progresso para carcinoma espinocelular, com possibilidade de atingir tecidos mais profundos, e eventualmente metástases e até a possível morte do paciente (LOBER and FENSKE, 2004). Existem inúmeras investigações que mostram que aproximadamente 60% dos CECs surgem de QAs (FENSKE, 2010). O CEC tem grande potencial de metástase e pode ser responsável por até 34% das mortes por câncer de pele em todo o mundo entre pessoas com 65 a 84 anos (QUAEDVLIEG, 2006). Até a presente data, não existem critérios clínicos que ajudem a distinguir entre as lesões que permanecerão estáveis e as que irão progredir para CEC. Existem fatores de risco que podem ser indicativos de progressão como imunossupressão, história de câncer de pele não melanoma, acometimento de locais de alto risco (lábios, nariz, orelhas, ou pálpebras), sexo masculino, idade avançada, foto tipo I e II de pele segundo a classificação de Fitzpatrick e a exposição contínua aos raios ultravioleta (SAMARO, 2013). Relatos apontam que a taxa de progressão das QAs para CEC variam de 0.025% a 16% por ano. Portanto sugere-se um acompanhamento clínico, observando riscos para progressão do CEC, que são endurecimento e inflamação, diâmetro maior que 1 cm, o rápido alargamento, sangramento, eritema e ulceração. Todas as QAs que apresentem essas características devem ser consideradas de maior risco de progressão Metiligna (QUAEDVLIEG, 2006; FENSKE, 2010).

1.2.1 CAMPO DE CANCERIZAÇÃO

O termo campo de cancerização, é um conceito muito utilizado atualmente, e está relacionado com as células cancerígenas e com alterações genéticas associadas, porém sem crescimento invasivo, e com aparência histológica normal em um tecido ou órgão, em

particular a pele, que é o órgão mais exposto a carcinógenos ambientais, em particular a radiação ultravioleta. (PASSOS, 2013). O conceito campo de cancerização foi concebido em 1944, e o termo descrito em 1953, para definir mucosas histologicamente alteradas em tumores removidos. Desde então, vem sendo utilizado para descrever lesões em diversas regiões corpóreas, como, orofaringe, esôfago, estômago, pulmão, cólon, ânus, colo do útero e bexiga, assim como a pele (FENSKE, 2010). Este conceito pode ser facilmente adotado na prática dermatológica, com o objetivo de definir a pele cronicamente foto danificada, com múltiplas lesões pré Metilignas (QA) ou o câncer de pele sem crescimento invasivo (SZEIMIES, 2012). O campo de cancerização permite definir os diferentes estágios da doença, incluindo QAs subclínicas e QAs grau I a III, avaliando diversas lesões, e aquelas com potencial de invasão e evolução para CEC (NASHAN, 2013).

1.3 TRATAMENTOS

As opções de tratamento para as QAs baseiam-se em três protocolos, primeiro: a profilaxia, que está voltada para a redução da exposição solar; segundo: a eliminação das lesões já instaladas; e terceiro: medidas preventivas, como o uso regular de protetor solar e roupas, limitar o tempo ao ar livre durante o horário de pico solar, no intuito de reduzir o desenvolvimento de novas lesões (NEIDECKER, 2009). O tratamento de eliminação das QAs são baseados em métodos de destruição dessas células pré-Metilignas, variam entre curetagem, crioterapia com nitrogênio líquido, quimioterápicos tópicos e também os *peelings* químicos (CALLEN, 1997). Imunomoduladores também têm sido uma opção no tratamento das QAs (BERKER, 2007). Um significativo número de estudos apoiam a eficácia da terapia fotodinâmica (TFD) no tratamento das QAs disseminadas, que vêm a favor do trabalho pioneiro de Kennedy em 1990 (CHAMBERLAIN and KURWA, 2003). Em 1990, Kennedy e colaboradores introduziram o uso do ácido 5 aminolevulínico (ALA) na TFD, medicamento precursor de um fotossensibilizador (FS) endógeno e de aplicação tópica, que estimulou a aplicação de TFD em diferentes áreas da dermatologia e da estética (KENNEDY, 1990).

A opção por determinado método depende de uma avaliação clínica, tendo em consideração os prós e contras de cada método e da avaliação do paciente e suas lesões. Porém a terapia fotodinâmica tópica tem a resultados similares ou até mesmo mais

elevados que os tratamentos tradicionais sendo que a TFD assim como os tratamentos clínico, possibilita tratar um campo de cancerização onde encontram-se lesões subclínicas, enquanto o cirúrgico e a crioterapia tratam apenas visíveis (SHERGILL, 2013). Em um estudo de revisão literária que levantou os resultados dos tratamentos químicos: diclofenaco 3% em 2,5 % de ácido hialurônico, 5-fluorouracil, imiquimod, ingenol, mebutate comparados ao veículo ou placebo, conclui que a eficácia dos tratamentos clínicos foi semelhante, mas os seus efeitos adversos associados ao tratamento e os resultados cosméticos são diferentes (GUPTA, 2012). Nesse mesmo estudo de revisão literária, mostrou a eficácia da TFD no tratamento das lesões individuais, quando comparado com o placebo (GUPTA, 2012). ALA- PDT também foi favorecido significativamente em comparação com crioterapia, e segundo a avaliação dos participantes o tratamento imiquimod e terapia fotodinâmica resultaram em melhores resultados cosméticos que crioterapia e 5-fluorouracil (GUPTA, 2012).

1.3.1 CURETAGEM

A curetagem ou destruição cirúrgica é um tratamento indicado quando o paciente possui um número limitado de lesões, e essas são hipertróficas e extensas. Esse tratamento consiste na infiltração anestésica, seguida da raspagem ou shaving da região afetada. Tem como vantagem a possibilidade da avaliação histológica da lesão extirpada. Uma desvantagem é a possibilidade de haver uma infecção no local, e também a necessidade de uma estrutura hospitalar (LOBER and FENSKE, 2004; BERKER, 2007).

1.3.2 CRIOTERAPIA

Outra forma de tratamento é a crioterapia, onde é utilizado nitrogênio líquido à temperatura de 196° C negativo. Neste tratamento um jato muito fino de nitrogênio é aplicado diretamente sobre a lesão. A duração de resfriamento, conhecida como o tempo de congelamento, varia de 40 a 90 segundos para lesões de 1 a 1,5 cm. O tempo pode variar dependendo do tamanho e espessura da lesão (KUFLIK, 2004). Este método tem se mostrado eficaz por décadas, vários estudo têm avaliado sua eficácia após o congelamento completo das QAs. Sua eficácia pode ser melhorada quando aumentado o tempo de congelamento das lesões, porém, isso pode gerar um desconforto maior, necrose do local, e risco de hipopigmentação residual (GOLDENBERG, 2013).

1.3.3 5-FLUOROURACIL (5-FU)

O 5-Fluorouracil; um quimioterápico tópico já bem estabelecido como um tratamento barato e conveniente, é mais eficaz se aplicado duas vezes por dia (KURWA, 1999). Esta modalidade tem se tornado popular no tratamento das QAs. Possui uma direta ação na síntese do DNA, e em menor grau no RNA, causando um efeito que induz a morte das células doentes. Como efeito colateral, se observam irritações, inflamações e ulcerações (LOBER and FENSKE, 2004; ARITS, 2013). A indicação aprovada para o uso do creme 5-FU é em múltiplas QAs e CBCs superficiais. A eficácia do tratamento consiste na reação inflamatória, variando de vermelhidão, edema, dor, a úlcera e crosta. O 5-FU não deve ser usado em mucosas, sendo pouco absorvido quando aplicado em pele saudável (BAGATIN, 2010).

1.3.4 PEELINGS QUIMICOS

O *Peeling* químico consiste na aplicação de um ou mais agentes cáusticos, que consistem nos alfa-hidroxiácidos, os beta-hidroxiácidos, ácido tricloroacético, resorcinol, ácido azelaico, solução de jessner ou tretinoína. Essas substâncias ativas promovem a destruição controlada da epiderme, seguida de sua reepitelialização (VELASCO, 2004). Esse método tem sido muito utilizado no tratamento das QAs, pois age com controle de profundidade na pele. Tem-se obtidos resultados positivos em face e couro cabeludo (BERKER, 2007).

1.3.5 IMUNOMODULADORES

Imunomoduladores (Imiquimod 5%) agem diretamente nos receptores toll-like, aumentando a produção de citocinas que agem nas moléculas associadas à patógenos, dando início a uma resposta inflamatória (AIMÉE, 2013). Essa modalidade é uma opção de tratamento das QAs, porém o fato de ser um tratamento de elevado custo torna seu uso restrito (BERKER, 2007). Este tratamento regula o nível de citocinas e modifica a resposta imune. Segundo estudos realizados, mais de 95% dos pacientes desenvolvem no local da aplicação eritema e crostas, porém, diferentes regimes de aplicação como duração do tratamento e intervalos, e ciclos de menor duração têm mostrado mais eficácia, minimizando a toxicidade cutânea local (HELD, 2013).

1.3.6 TERAPIA FOTODINAMICA

A terapia fotodinâmica tem sua origem no início do século XX, em Munique, onde foram observados seus efeitos decorrentes da fotossensibilização (VON TAPPEINER, 1904). Esses relatos estão associados a uma pesquisa do mecanismo de ação da droga quinina contra a Metilária, onde observou-se os efeitos destrutivos a um protozoário (*Paramecium caudatum*) decorrentes da ativação do corante acridina pela luz solar (VON TAPPEINER, 1904). Pesquisas posteriores vieram e confirmaram a ação fotodinâmica e a importância do oxigênio na TFD, porém a utilização da TFD em seres humanos aconteceu em 1903, onde foi utilizada no tratamento de câncer de pele, sífilis e tuberculose cutânea. Posteriormente surgiram novos experimentos em lúpus vulgar, pitíriase versicolor, psoríase, molusco contagioso e câncer de pele não melanoma (SZEIMIES, 2001). Diversas pesquisas sucederam, utilizando drogas, e observando o efeito da luz. Mas foi em 1990, que Kennedy revolucionou a TFD através de uma substância tópica: o ácido 5 aminolevulínico, mostrando excelentes resultados em câncer de pele não melanoma (KENNEDY, 1990).

Essa terapia baseia-se na aplicação de um medicamento fotossensibilizador o qual é ativado por luz (LEHMANN, 2007). Depois da absorção da luz pelo fotossensibilizador, ele passa do estado fundamental a um estado excitado (triplete), e neste estado pode participar de dois tipos de reações (Figura 1). Na reação do tipo I ocorre uma transferência de elétrons ou de átomos de hidrogênio entre o fotossensibilizador no estado triplete excitado e as moléculas biológicas, gerando radicais ou íons-radicais (BAGNATO, 2008). A maioria desses radicais reage instantaneamente com o oxigênio e geram uma variedade de intermediários altamente reativos como peróxido de hidrogênio (H_2O_2), radical superóxido ($O_2^{\bullet}$) e radical hidroxila ($OH^{\bullet}$) (FREITA, 1991; OCHSNER, 1997). Na reação do tipo II, é formado o oxigênio singleto (1O_2), que é um dos agentes citotóxicos mais importantes produzidos durante a TFD e o responsável pela fotoinativação das células tumorais. Ele é gerado via processo de transferência de energia durante uma colisão do sensibilizador, produzindo a inversão do spin de um dos elétrons mais externos da molécula de oxigênio, o que resulta na forma altamente reativa de oxigênio. A ativação promove uma foto-reação capaz de obter respostas celulares como: necrose, apoptose e autofagia, com posterior recuperação (SOUZA, 2007). Atualmente a TFD está aprovada para uso clínico em vários países, devido ser uma forma eficaz para tratar campo de

cancerização, com a presença de diversos tipos de câncer não melanoma em fase inicial, e suas lesões precursoras como carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular e queratoses actínicas (BABILAS, 2005, SANABRIA, 2013,). Um estudo recente mostrou que a TFD tem o potencial de reduzir as características histológicas Metilignas das QAs que são o número de queratinócitos atípicos presentes na lesão. Este estudo também relata que a TFD diminui a expressão imuno-histoquímica dos marcadores Ki-67 que expressa à proliferação celular, e o gene supressor TP53 tal gene está envolvido no desenvolvimento de cânceres em humanos (MORTON, 2012). Uma das maiores vantagens da TFD é a possibilidade de tratar grandes campos de cancerização com múltiplas lesões incipientes, em uma única sessão. A TFD também é especialmente útil em pacientes idosos, que muitas vezes apresentam comorbidades quando a excisão cirúrgica pode ser contraindicada. Os adversos mais frequentes com a TFD são dor e sensação de ardor durante a exposição à luz. E em geral as reações estão localizadas em área de tratamento, raramente sendo relatadas náusea, fadiga, parestesia e dor de cabeça (BORRONI, 2013).

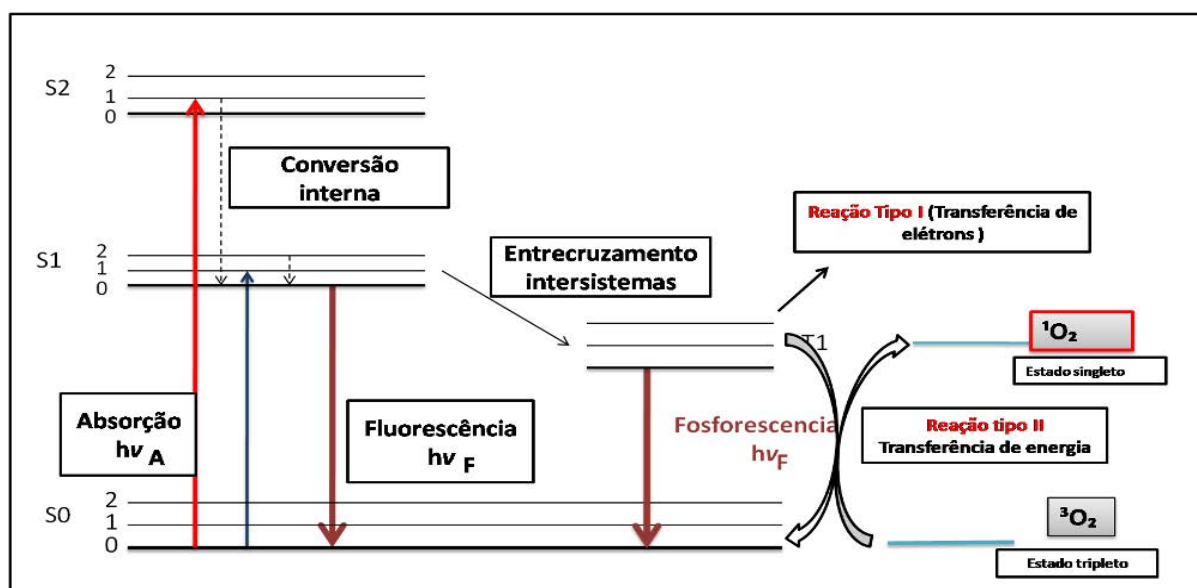


Figura 1 – Diagrama de Jablonski modificado. Tipo I e II da reação após a absorção do fotossensibilizador, gerando radicais e oxigênio singlete.

Um dos componentes fundamentais para o tratamento com a TFD, são os fotossensibilizadores (FS). Estes são administrados via sistêmica (oral ou intravenosa) ou topicamente antes da iluminação, devendo ter um período de incubação suficiente para que sejam capazes de transferir a energia do fóton absorvido em torno da molécula de

oxigênio, gerando espécies relativas de oxigênio, ou radicais livres para induzir a morte das células doentes, sem danificar os tecidos saudáveis. A grande desvantagem do uso de fotossensibilizador via sistêmica é a prolongada fotossensibilidade à luz solar, fato que incentivou o desenvolvimento de novos fármacos de uso tópico com especial interesse na dermatologia. No entanto, a maioria dos fotossensibilizadores cutâneos, são limitados pela solubilidade e inadequada seletividade. Devido a isso têm sido produzidas formulações farmacêuticas em solução aquosa, com o objetivo de efetivar a ação dos fotossensibilizadores (HUANG, 2013; MATEI, 201; PASSOS 2013).

O ácido aminolevulínico (ALA) e aminolevulinato de metila (Metil-ALA) são pró-drogas consideradas altamente eficazes para o carcinoma basocelular superficial, doença Bowen e as lesões pré-Metilignas chamadas de queratoses actínicas, e também outras dermatoses (MIKOLAJEWSKA, 2010).

O ALA é um pró-fármaco que é convertido enzimaticamente em protoporfirina IX (PpIX) in situ pelo ciclo bioquímico do grupo heme. É uma molécula hidrofílica e de baixo peso molecular, captada pelas células, principalmente através de transporte ativo. O ALA é o primeiro intermediário na via de biossíntese do grupo heme, sendo sintetizado a partir da glicina e succinil – CoA, no interior da mitocôndria. Depois, no citoplasma da célula, a enzima ALA-deshidratase induz a condensação de 2 moléculas de ALA para produzir 2 moléculas de água e porfobilinogênio. A junção de 4 moléculas de porfobilinogênio formam o uroporfirinogênio III. Posteriormente este convertido em coproporfirinogênio III e exposto à enzima coproporfirina oxidase III e produz protoporfirinogênio IX que é convertido em PpIX, pela ação da protoporfirinogênio oxidase (Figura 2). A PpIX o intermediário porfirínico da célula com atividade fotodinâmica, e quando ativada por luz azul, emite fluorescência vermelha intensa e está localizada principalmente na mitocôndria e dispara a produção de espécies reativas de oxigênio após a ativação pela luz visível (TOREZAN, 200; NOVAK, 2011; DIRSCHKA, 2012). A enzima ALA sintetase controla síntese de ALA no interior da célula, sendo inibida pelo acúmulo de Heme. Quando o excesso de ALA exógeno é aplicado topicamente, como a conversão de PpIX para heme é lenta a PpIX em excesso na mitocôndria, vai difundir-se para o retículo endoplasmática e membrana celular ativos finais da TFD (Figura 3)

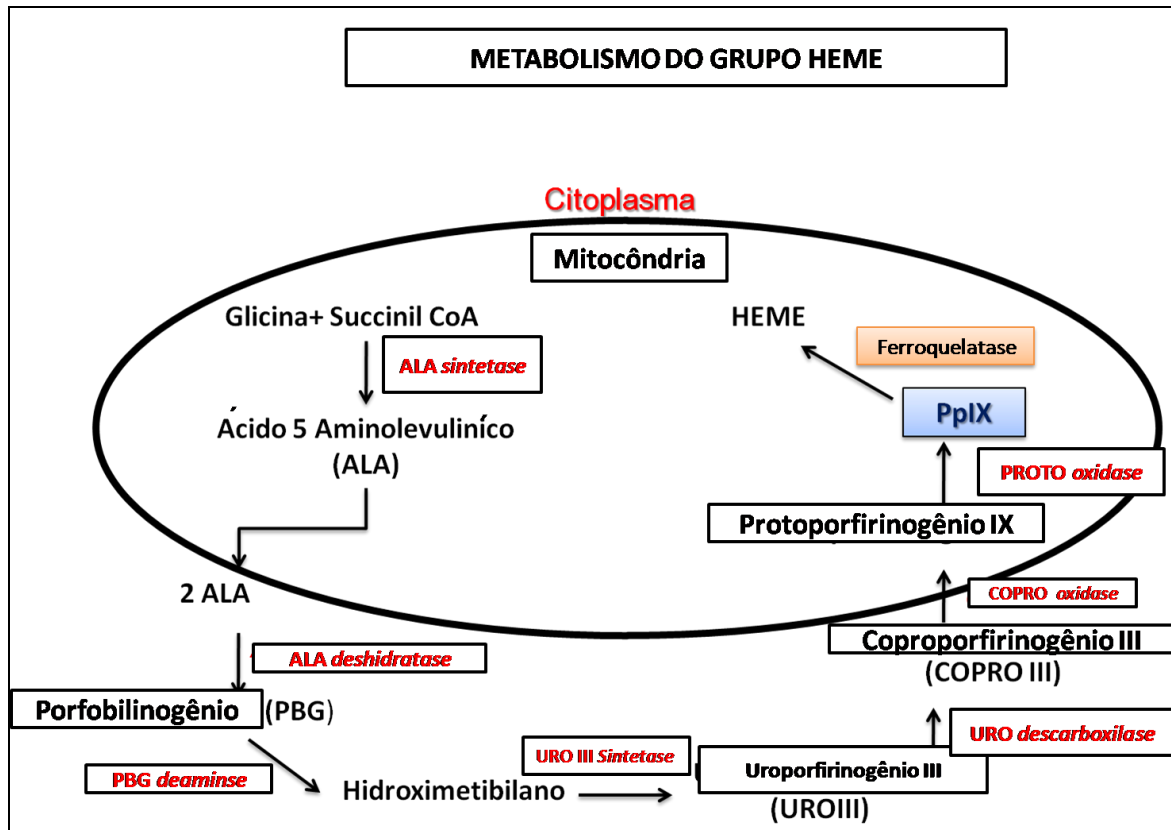


Figura 2 – Metabolismo do grupo heme. O ALA é sintetizado a partir da glicina e succinil-CoA. Após ser metabolizado por diferentes enzimas é convertido em protoporfirina IX. Adaptado (TOREZAN; NIWA e NETO, 2009).

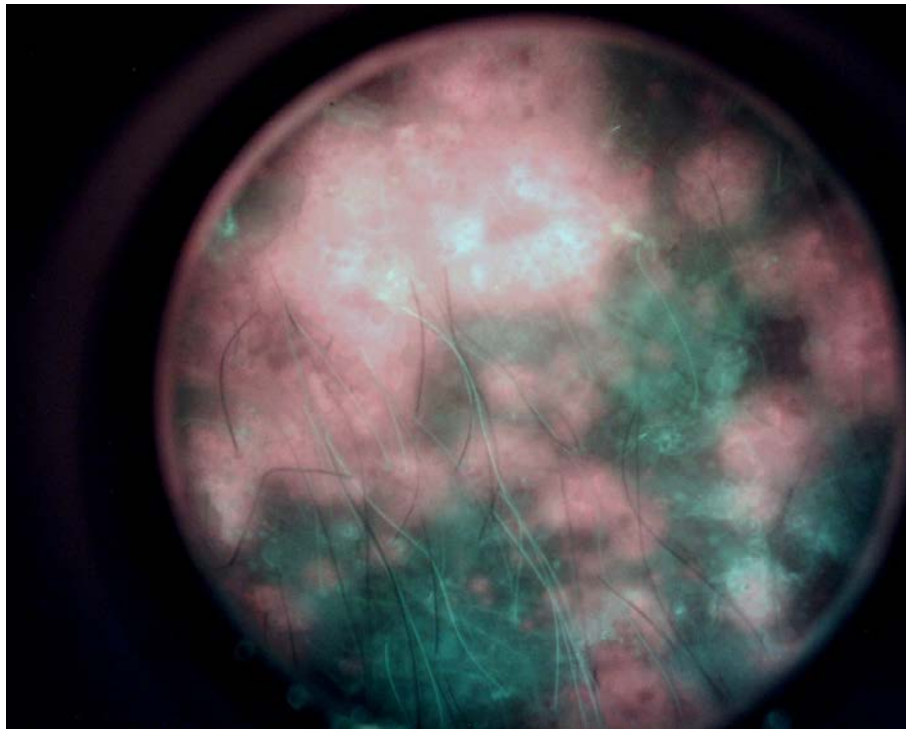


Figura 3 – Protoporfirina IX evidenciada através da luz azul em Paciente H.S, sexo masculino.

As principais desvantagens da TFD tópica com ALA e Metil-ALA são a pequena profundidade de penetração (<2 mm) no local da aplicação, e a dor experimentada durante a exposição à luz. A distribuição de uma droga aplicada topicamente na pele depende de diversos parâmetros, tais como a sua permeabilidade através do estrato córneo, a difusão através da epiderme e derme, e o tempo de aplicação da droga (MIKOLAJEWSKA, 2010). Devido a essas desvantagens as características que são descritas na literatura durante a utilização dos fotossensibilizadores ALA e Metil-ALA são: penetração no local da aplicação, intensidade da fluorescência através da formação da PpIX, e seletividade para as células alteradas. Uma das desvantagens observadas na utilização do ALA seria a baixa biodisponibilidade, o que diminuiria a penetração e tende a limitar a sua utilidade para o tratamento de lesões superficiais. Ao contrário do ALA, o Metil-ALA possui uma molécula hidrofílica, sendo assim tem características de penetração mais favoráveis, o que o torna mais seletivo para as lesões. Devido ao Metil-ALA ser mais seletivo, as células epidérmicas e mesenquimais adjacentes no local do tratamento, permanecem relativamente normais, e apresentam um baixo grau de produção de porfirina. Esta característica de maior seletividade diminuiria danos ao tecido normal ao redor da lesão durante a iluminação (BAGLO, 2013; LEE, 2013).

O ácido aminolevulínico atualmente está aprovado nos Estados Unidos apenas para o tratamento de Queratoses actínicas (ZEITOUNI, 2013). Estudos avaliando a intensidade da fluorescência do ALA em CBC nodular mostraram que na profundidade do tumor pouca ou nenhuma fluorescência pode ser detectada, (Felício, 2008). Em estudo realizado comparando o tratamento cirúrgico com o tratamento com ALA -TFD em CBC nodular ($\leq 0,7$ milímetros de espessura), a taxa de cura ALA-PDT foi 94,4% sendo quase comparável com as taxas de cura de CBC nodular tratadas com excisão cirúrgica (97,7%) (ROOZEBOOM, 2013).

O aminolevulinato de metila com a luz vermelha, é atualmente muito utilizado em vários países, tendo aprovação na Europa para tratar QAs, doença de bowen, e carcinoma basocelular superficial e nodular. Alguns estudos indicam que o Metil-ALA é mais lipofílico e, portanto Metil-ALA poderia penetrar mais profundamente na lesão. Mas os estudos que comparam estes agentes, quando usado para tratar QAs e CBC nodular não conseguiram demonstrar diferença na resposta (MORTON, 2013).

A fonte de luz usada na TFD tem um papel fundamental no tratamento. O protótipo Kerato PDT foi desenvolvido pelo Grupo de Óptica, Laboratório de Biofotônica e Laboratório de Apoio Técnico (LAT) do Instituto de Física de São Carlos (Patente PI: 1000413-0) com o objetivo de tratar queratoses actínicas disseminadas em membros superiores. Este aparelho é constituído basicamente por placas de arranjos de LED (diodo emissor de luz), emitindo uma banda centrada no comprimento de onda de $620\text{ nm} \pm 10$, com irradiância de $0,015\text{ W/cm}^2$, (Figura 4 e 5). Estas placas foram distribuídas de forma a possibilitar a iluminação uniforme de todo o antebraço e mão do paciente, no tratamento de queratoses actínicas disseminadas. O controle de iluminação é realizado através de uma caixa de alimentação elétrica, permitindo ao usuário a variação da irradiância luminosa dos LEDs e da iluminação individual, sendo mão, punho e antebraço, ou a combinação dessas placas. O protótipo kerato PDT foi utilizado pela primeira vez, em um estudo onde foi avaliado o tempo ideal de oclusão do fotossensibilizador ALA a 15% em queratoses actínicas disseminadas de membros superiores (BONILHA, 2011). Concluiu-se neste trabalho que este aparelho é eficaz no tratamento de QAs disseminadas e que são poucas as opções de tratamentos que abrangem uma área extensa de QAs em uma única aplicação. Faz-se então necessário pesquisas com o intuito de viabilizar a sua utilização.



Figura 4 – Protótipo Kerato PDT desenvolvido pelo Grupo de Óptica, Laboratório de Biofotônica e Laboratório de Apoio Técnico (LAT) do Instituto de Física de São Carlos.

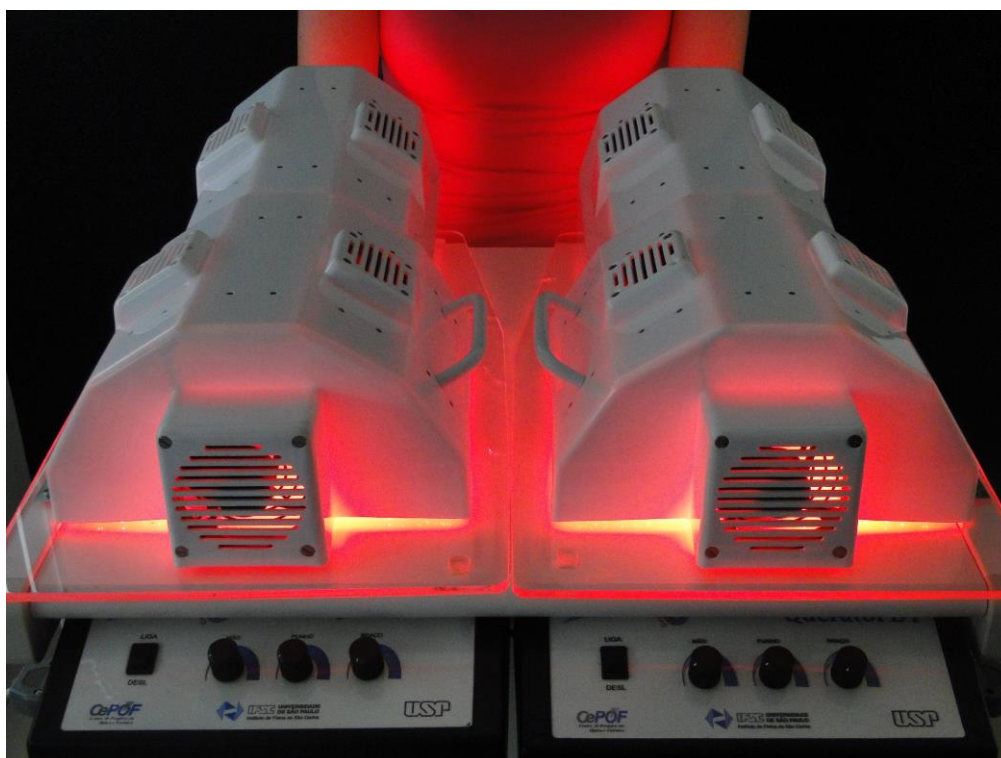


Figura 5 – Paciente durante o tratamento da TFD, com Protótipo Kerato PDT, usando luz num comprimento de onda de 630 ± 10 .

O efeito colateral mais observado durante o tratamento com a TFD é a dor durante a exposição à luz, dor essa que é relatada pelos pacientes como queimação ou sensação de ardência no local (ISSA, 2010). Estudos mostram que existem alguns fatores importantes, que podem estar relacionados com a dor como, o fotossensibilizador de escolha, o local de aplicação da TFD, sendo que quando realizada em áreas dérmicas bem inervadas da pele, tais como o rosto, as mãos, região perineal e áreas extensas, a dor tende a ser mais elevada. Outro fator importante, que também pode estar relacionado com a dor e que frequentemente é mencionado, é o tipo de luz (vermelha ou azul) e a dose e intensidade de energia utilizados durante o tratamento. O tipo de lesão tratada, também pode influenciar na dor referida pelos pacientes durante o tratamento, sendo que alguns estudos relatam que a dor pode ser mais intensa no tratamento de QAs do que em CBCs, porém a localização e extensão da lesão pode influenciar mais do que o tipo da lesão tratada (WARREN, 2009).

As conceituações para a dor são diversas. A Associação Internacional para Estudos da Dor define-a como uma experiência sensorio-emocional desagradável associada a um dano real ou potencial (MANICA, 2004). O estímulo doloroso pode ser desencadeado por dano mecânico, extremos de temperatura, ou substâncias químicas irritantes. Sabe-se que na pele as terminações nervosas livres são responsáveis pela sensação de dor, e que existe uma variação da intensidade dessa dor, dependendo da região afetada pelos danos externos (POZIOMCZYK, 2011). Dor é uma experiência individual, com características próprias do organismo, associada a sua história passada, além do contexto no qual ela é percebida, por isso desde os primórdios, o homem vem, progressivamente, procurando compreender as causas da dor com finalidade de livrar-se dela (PEDROSO, 2006).

Os instrumentos para medir a dor podem ser unidimensionais ou multidimensionais. Escalas unidimensionais avaliam somente uma das dimensões da experiência dolorosa, e dentre as mais utilizadas, destacam-se a Escala Visual Numérica (EVN), graduada de zero a dez, no qual zero significa ausência de dor, e dez, a pior dor imaginável, e a Escala Visual Analógica (EVA), que é um instrumento simples, sensível e reprodutível, permitindo análise contínua da dor, que consiste em uma linha reta, não numerada, indicando-se em uma extremidade a marcação de ausência de dor, e na outra extremidade a pior dor imaginável (PEDROSO, 2006).

REFERÊNCIAS

- 1 ARITIS, A.H.M.M. et al. Photodynamic therapy versus topical fluorouracil for treatment of superficial basal-cell carcinoma: a single blind, non-inferiority, randomized controlled trial. **Lancet Oncol.**, v. 14, p. 647-654, 2013.
 - 2 BABILAS, P. et al. Photodynamic therapy in dermatology – an update. Blackwell Munksgaard. **Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.**, v. 21, p. 142-149, 2005.
 - 3 BAGATIN, E. 5-fluorouracil for actinic keratosis. **Expert Rev. Dermatol.**, v. 5, p. 131, 2010.
 - 4 BAGLO, Y. et al. Homology modeling of human c-butyric acid transporters and the binding of pro-drugs 5-aminolevulinic acid and methyl aminolevulinic acid used in photodynamic therapy. **PLoS One**, v. 8, n. 6, p. e.65200, 2013. doi: 10.1371/journal.
 - 5 BAGNATO, V.S. **Novas técnicas óticas**. São Paulo: Livraria de Física, 2008.
 - 6 BERKER, D.; MCGREGOR, J.M.; HUGHES, B.R. Guidelines for the management of actinic keratoses. **J. Compil. Assoc. Dermatol.**, v. 156, p. 222-230, 2007.
 - 7 BONILHA, V.S.G. **Tratamento de queratose actínica disseminada através da terapia fotodinâmica**. 2011. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade Estadual de São Paulo, Botucatu, 2012.
 - 8 BORRONI, R.G. et al. Risk of cute postoperative hypertension after topical photodynamic therapy for non-melanoma skin cancer. **Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.**, v. 29, p. 73-77, 2013.
 - 9 CALLEN, J.P.; BICKERS, D.R.; MOY, R.L. Actinic Keratoses. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 36, p. 650-653, 1997.
-

- 10 CHAMBERLAIN, A.J.; KURUWA, H.A. Photodynamic therapy: is it a valuable treatment option for actinic keratoses? **Am. J. Clin. Dermatol.**, v. 4, p. 149-155, 2003.
 - 11 DIRSCHKA, T. et al. Photodynamic therapy with BF-200 ALA for the treatment of actinic keratosis: results of a multicentre, randomized, observer-blind phase III study in comparison with a registered methyl-5-aminolaevulinate cream and placebo. **Br. Assoc. Dermatol.**, v. 166, p. 137-146, 2012.
 - 12 FENSKE, N.A.; SPENCER, J.; FRIEDMAN, A. Actinic keratosis: past, present and future. **J. Drugs Dermatol.**, v. 9, Suppl. 5, pt. 1, p. s45-49.
 - 13 FREITAS, I.; BARONZIO, G.F. Tumor hypoxia, reoxygenation and oxygenation strategies: possible role in photodynamic therapy. **J. Photochem. Photobiol. B.**, v. 11, p. 3-30, 1991.
 - 14 GOLDENBERG, G. et al. An investigator-initiated study to assess the safety and efficacy of imiquimod 3.75% cream when used after cryotherapy in the treatment of hypertrophic actinic keratosis on dorsal hands and forearms. **J. Clin. Aesthet. Dermatol.**, v. 6, p. 36-43, 2013.
 - 15 GUPTA, A.K. et al. Interventions for actinic keratoses. **Cochrane Database Syst. Rev.**, v. 12, p. CD004415, 2012. doi: 10.1002/14651858.CD004415.pub2.
 - 16 HAJDARBEGOVIC, E.; VERKOUTEREM, J.; BALAK, D. Non-melanoma skin cancer: the hygiene hypothesis. **Med. Hypotheses**, v. 79, p. 872-874, 2012.
 - 17 HELD, L. et al. Effective combination photodynamic therapy and imiquimod 5% cream in the treatment of actinic keratosis: three cases. **Biol. Med. Res. Int.**, p. 1-5, 2013.
-

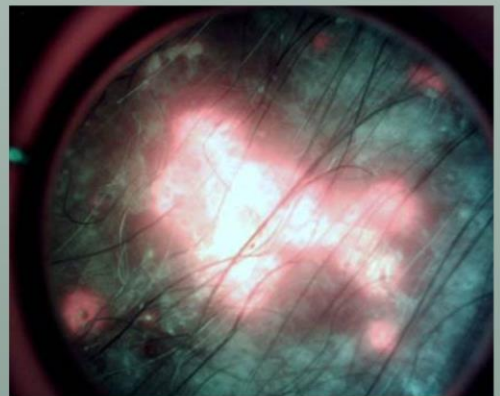
- 18 HUANG, P. et al. Photosensitizer-conjugated silica-coated gold nanoclusters for fluorescence imaging-guided photodynamic therapy. **Biomaterials**, v. 34 p. 4643-4654, 2013.
 - 19 INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Coordenação de prevenção e vigilância. **Manual de operações do SisBasepop**: versão web: sistema de registro de câncer de base populacional. Rio de Janeiro: INCA, 2013.
 - 20 ISSA, M.C.; AZULAY, M.M. Terapia fotodinâmica: revisão da literatura e documentação iconográfica. **An. Bras. Dermatol.**, v. p. 501-11, 2010.
 - 21 KENNEDY, J.C.; POTTIER, R.H.; PROSS, D.C. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience. **J. Photochem. Photobiol. B.**, v. 6, p. 143-148, 1990.
 - 22 KUFLIK, E.G. Cryosurgery for skin cancer: 30-year experience and cure rates. **Dermatol. Surg.**, v. 30, p. 297-300, 2004.
 - 23 KURWA, H.A. et al. A randomized paired comparison of photodynamic therapy and topical 5-fluorouracil in the treatment of actinic keratoses. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 41, p. 414-418, 1999.
 - 24 LACY, K.; WISAN, A. **Skin cancer**. Philadelphia: Elsevier, 2013. v. 41, p. 402-405.
 - 25 LEE, P.K.; KLOSER, A. Current methods for photodynamic therapy in the US: comparison of METIL/PDT and ALA/PDT. **J. Drugs Dermatol.**, v. 12, p. 925-930, 2013.
 - 26 LEHMANN, P. Methyl aminolaevulante-photodynamic therapy: a review of clinical trials in the treatment of actinic keratoses and nonmelanoma skin cancer. **Br. J. Dermatol.**, v. 156, p. 793-801, 2007.
-

- 27 LOBER, B.A.; FENSKE, N.A. Optimum treatment strategies for actinic keratosis (intraepidermal squamous). **Am. J. Clin. Dermatol.**, v. 5 p. 395-401, 2004.
- 28 MANICA, J. **Anestesiologia: princípios e técnicas**. Porto Alegre: Artes Médicas, 2004. p. 1139-1155.
- 29 MATEI, C. et al. Photodynamic therapy in the treatment of basal cell carcinoma. **J. Med. Life**, v. 6, p. 50-54, 2013.
- 30 MIKOLAJEWSKA, P. et al. Microneedle pre-treatment of human skin improves 5-aminolevulinic acid (ALA) and 5-aminolevulinic acid methyl ester (METIL) induced PpIX production for topical photodynamic therapy without increase in pain or erythema. **Pharm Res.**, v. 27, p. 2213-2220, 2010.
- 31 MORTON, C.A. Can photodynamic therapy reverse the signs of photoageing and field cancerization. **Br. J. Dermatol.**, v.167, p. 2, 2012.
- 32 MORTON, C.A. et al. European guidelines for topical photodynamic therapy part 1: treatment delivery and current indications – actinic keratoses, bowen's disease, basal cell carcinoma. **J. Dermatol. Venereol.**, v. 27, p. 536-544, 2013.
- 33 NASHAN, D.; MEISS, F.; MULLER, M. Therapeutic strategies for actinic keratoses – a systematic review. **Eur. J. Dermatol.**, v. 23, p. 14-32, 2013.
- 34 NEIDECKER, M.V. et al. Pharmacoeconomic considerations in treating actinic keratosis. **Pharmacoeconomic**, v. 27, p. 451-464, 2009.
- 35 NOVAK, B.; SCHULTEN, R.; LUBBERT, H. Delta-aminolevulinic acid and its methyl ester induce the formation of protoporphyrin IX in cultured sensory neurones. Naunyn-schmiedeberg's. **Arch. Pharmacol.**, v. 384, p. 583-602, 2011.
-

- 36 OCHSNERO, M. Photophysical and photobiological processes in the photodynamic therapy of tumours. **J. Photochem. Photobiol. B**, v. 39, p. 1-18, 1997.
- 37 PASSOS, S.K. et al. Quantitative approach to skin field cancerization using a nanoencapsulated photodynamic therapy agent: a pilot study. **Clin. Cosmet. Invest. Dermatol.**, v. 6, p. 51-9, 2013.
- 38 PEDROSO, R.A.; CELICH, K.L. Dor: quinto elemento vital, um desafio para o cuidar em enfermagem. **Texto Contexto Enferm.**, v. 15 p. 270-276, 2006.
- 39 POZIOMCZYK, C.S. et al. Avaliação da dor em criocirurgia de ceratoses actínicas. **An. Bras. Dermatol.**, v. 86 p. 645-650, 2011.
- 40 QUAEDVLIEG, P.J.F. et al. Actinic Keratosis: how to differentiate the good from the bad ones? **Eur. J. Dermatol.**, v. 16, p. 335-339, 2006.
- 41 ROOZEBOOM, M.H. et al. Fractionated 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy after partialdebulking versus surgical excision for nodular basal cell carcinoma: a randomized controlled trial with at least 5-year follow-up. **J. Am. Dermatol.**, v. 69, p. 280-287, 2013.
- 42 SAMRAO, A.; COCKERELL, C.J. Pharmacotherapeutic Management of Actinic Keratosis: focus on Newer Topical Agents. **Am. J. Clin. Dermatol.**, v. 14, p. 273-77, 2013.
- 43 SANABRIA, M.S. et al. Direct and indirect photodynamic therapy effects on the cellular and molecular componentes of the tumor microenvironment. **Biochim. Biophys. Acta**, v. 1835. p. 36-45, 2013.
- 44 SCHWARTZ, R.A. et al. **Dermatology in general medicine**. New York: MaCGraw Hill, 1999. cap. 79, p. 823-839.
-

- 45 SHERGILL, B.; ZOKAIE, S.; CARR, A.J. Non-adherence to topical treatments for actinic keratosis. **Dove Med. Press**, v. 8, p. 35-41, 2014.
- 46 SOUZA, C.S. Optimized photodynamic therapy with systemic photosensitizer following debulking technique for nonmelanoma skin cancers. **Am. Soc. Dermatol. Surg.**, v. 33, p. 194-198, 2007.
- 47 SZEIMIES, R.M. et al. Clinical, histopathological and immunohistochemical assessment of human skin field cancerization before and after photodynamic therapy. **British J. Dermatol.**, v. 167, p. 150-159, 2012.
- 48 TIERNEY, E.P. Photodynamic therapy for actinic keratoses: survey of patient perceptions of treatment satisfaction and outcomes. **J. Cosmet. Laser Ther.**, v. 10, p. 81-86, 2008.
- 49 TOREZAN, L.; NIWA, A.B.M.; NETO, C.F. Terapia fotodinâmica em dermatologia: princípios básicos e aplicações. **An. Bras. Dermatol.**, v. 84, p. 445-459, 2009.
- 50 VELASCO, M.V.R. et al. Facial skin rejuvenation by chemical peeling: focus on phenol peeling. **An. Bras. Dermatol.**, v. 79, p. 91-99, 2004.
- 51 VON TAPPEINER, H.; JOLDBAUER, A. Ueber die Wirkung der photodynamischen (fluoreszierenden) Stoffe auf Protozoen und Enzyme. **Dtsch. Arch. Klin. Med.**, v. 80, p. 427-87, 1904.
- 52 WARREN, C.B. et al. Pain associated with aminolevulinic acid photodynamic therapy of skin disease. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 61, p. 1033-1043, 2009.
- 53 ZEITOUNI, N.C. et al. A retrospective review of pain control a two-step irradiance schedule during topical ALA-photodynamic therapy of non-melanoma skin cancer. **Lasers Surg. Med.**, v. 45, p. 89-94, 2013.
-

Artigo



INTRODUÇÃO

A terapia fotodinâmica (TFD) é uma modalidade que vem sendo muito utilizada atualmente em cânceres não melanoma como carcinoma basocelular (CBC), doença de bowen, e também em lesões consideradas pré-Metilignas as queratoses actínicas (QAs)^{1,2,3,4,5,6}. Esta modalidade de tratamento é baseada na combinação de uma fonte de luz com intensidade e dose de energia específica, juntamente com a aplicação prévia de um fotossensibilizador para causar a apoptose das células alvo^{1,2,3,4,5}. Atualmente muitas pesquisas são realizadas comparando: o tipo de luz, a fluência de energia, e os fotossensibilizadores^{1,4,6}. O ácido 5- aminolevulínico (ALA) e aminolevulinato de metila (Metil-ALA) atuam como pró-fármacos que penetram na pele após a administração tópica e são metabolizados em protoporfirina IX (PpIX)^{1,2,3,4,7}. A PpIX está localizada principalmente na mitocôndria e dispara a produção de espécies reativas de oxigênio após a ativação pela luz visível, devido ao aumento maior de PpIX em células neoplásicas o processo destrói seletivamente as células doentes^{1,3,4,7}. As diferentes características observadas na utilização dos pró-fármacos ALA e Metil-ALA são: penetração do pró-fármaco na pele, intensidade pela fluorescência através da formação da PpIX que é o verdadeiro fotossensibilizador, e seletividade para células doentes preservando assim as células sadias^{2,4}. Estudos avaliando a intensidade da fluorescência do ALA em CBC nodular mostraram que na profundidade do tumor pouca ou nenhuma fluorescência pode ser detectada⁴. Estudos sugerem que o Metil-ALA possui uma maior penetração no local da aplicação, tornando-se mais seletivo para células doentes, apresentando uma produção menor de porfirina que o ALA⁴. Estudos avaliando a eficácia da TFD em CBCs mostram que vários aspectos são relevantes, como o subtipo da lesão da tratada, curetagem prévia e números de sessões com a TFD. Alguns estudos mostram uma porcentagem de cura mais elevada com Metil-ALA e uma melhor resposta tanto com ALA como com Metil-ALA quando seguidos de curetagem prévia^{5,6}.

Queratoses actínicas, são lesões encontradas em indivíduos com a pele danificada pelo sol. As regiões corpóreas de maior exposição solar são face, orelhas, antebraço e mãos^{8,9,10}. As QAs possuem um risco de progressão para carcinoma espinocelular (CEC) havendo relatos na literatura de uma taxa de progressão de 0.025% a 16% por ano, para uma lesão individual. Alguns estudos mostram que 60% a 65% de todos os CECs

primários foram diagnosticados inicialmente como QA^{11,12}. Devido ao risco de progressão para CEC, o tratamento das QAs se faz necessário. Atualmente existe uma variedade de estratégias de tratamento que estão disponíveis, elas têm riscos e benefícios específicos. Os tratamentos mais utilizados são a curetagem, crioterapia, 5-fluorouracil, *peelings* químicos e a terapia fotodinâmica¹². A TFD em QA com o ácido 5-aminolevulínico ou aminolevulinato de metila, é uma opção de tratamento aceita para esta doença, devido à sua eficácia e excelentes resultados estéticos¹³. Um estudo realizado comparando a formação de PpIX demonstrou que o Metil-ALA apresentou maior formação de PpIX em queratoses actínicas do que o ALA em pele normal, porém quando comparado ALA e Metil-ALA em queratoses actínicas, a formação de PpIX foi maior com o ALA¹⁴. Em um estudo comparando a dor no tratamento de QAs com ALA e Metil-ALA mostra um menor relato de dor no tratamento com Metil-ALA². Outro estudo comparando a eficácia e a dor no tratamento com ALA e Metil-ALA nas QAs de couro cabeludo, mostrou melhora tanto com ALA como Metil-ALA¹⁵. Sendo assim não encontramos na literatura estudos avaliando a eficácia ou comparando a dor entre ALA e Metil-ALA em QAs disseminadas em membros superiores.

OBJETIVOS

1 Objetivo Específico

Comparar a eficácia entre ácido 5-aminolevulínico (ALA) 15% e ácido aminolevulínico de metila (Metil-ALA) 15%, no tratamento das QAs disseminadas de membros superiores.

2 Objetivos Secundários

- Avaliar e comparar a dor referida pelos pacientes, durante o tratamento de TFD, utilizando o medicamento ALA 15% e Metil-ALA 15%.
 - Descrever as características demográficas, epidemiológicas e clínicas dos pacientes com queratoses actínicas.
-

MÉTODOS

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Fundação Hospital Amaral Carvalho, Jaú – SP, sob o nº 000042/2012.

Foram incluídos 40 pacientes de acordo com a ordem de atendimento e diagnóstico de queratoses actínicas disseminadas em antebraços e mãos, no Departamento de Pele do Hospital Amaral Carvalho. Os pacientes foram orientados de forma verbal e escritas a respeito do tratamento a ser administrado, todos assinaram o TCLE (Termo de consentimento Livre e Esclarecido), em seguida passaram por uma avaliação com o objetivo de quantificar as lesões presentes e realizar registro fotográfico dos membros superiores, retornando 30 dias após o tratamento para nova contagem das lesões e novo registro fotográfico.

Foram utilizados como critérios de exclusão: menores de 18 anos; mulheres grávidas, lactação, história de fotossensibilização cutânea, porfiria, hipersensibilidade a porfirinas ou fotodermatose, qualquer condição de imunossupressão associados (por exemplo, HIV, doença sistêmica) paciente em uso de outro tratamento nas lesões.

PROTÓTIPO KERATO PDT

O protótipo Kerato PDT utilizado neste estudo foi desenvolvido pelo Grupo de Óptica, Laboratório de Biofotônica e Laboratório de Apoio Técnico (LAT) do Instituto de Física de São Carlos (Patente PI: 1000413-0) com o objetivo de tratar queratoses actínicas disseminadas em membros superiores. Este aparelho é constituído basicamente por placas de LED (diodo emissor de luz), emitindo uma banda centrada no comprimento de onda de 630 nm, resultando em uma fluência de 36 J/cm² com irradiância de 0,015 W/cm². O tempo total de iluminação de 40 minutos. A disposição anatômica de suas placas de LED permite a iluminação uniforme dos membros superiores simultaneamente. (figura 6).

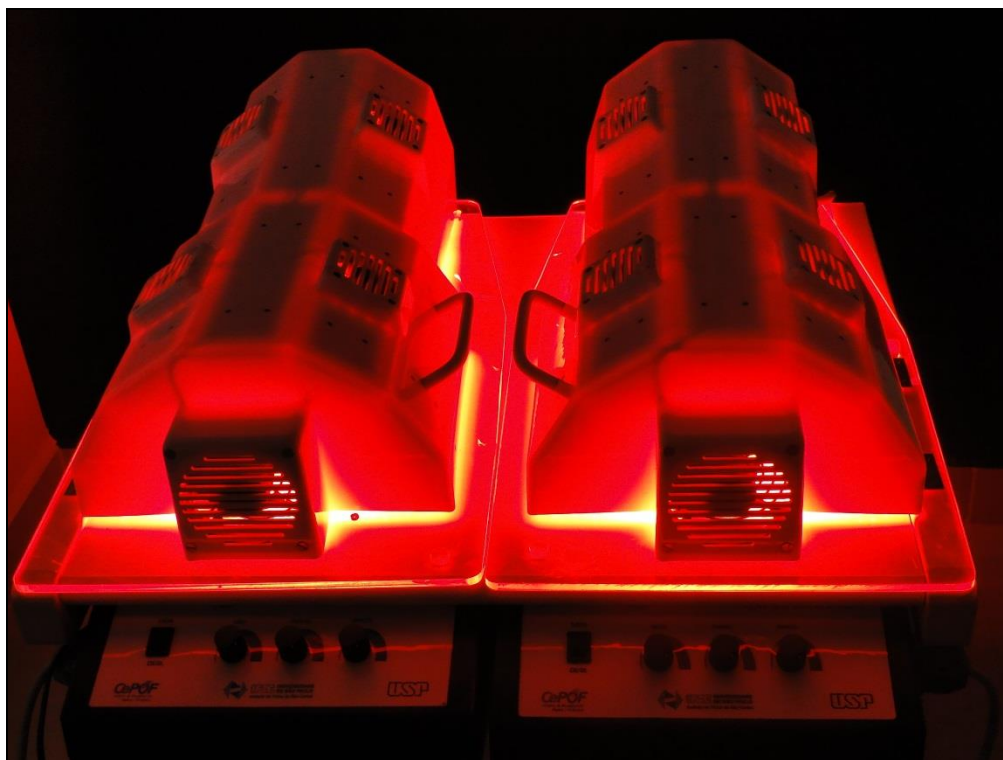


Figura 6 – Protótipo Kerato PDT, usando uma luz num comprimento de onda de $630 \pm 1\text{nm}$.

TRATAMENTO

Os pacientes selecionados, foram divididos em 2 grupos, sendo que no grupo I ($n=20$) foi administrado a formulação creme base ALA a 15%, e no grupo II ($n=20$) Metil-ALA a 15%, produzidos pela PDT Pharma e Comércio LTDA (Cravinhos, SP). Os pacientes de ambos os grupos foram orientados sobre a EVN (Escala Visual Numérica), e como quantificar a dor sentida durante a aplicação do tratamento, após foram submetidos ao tratamento proposto.

Os 40 pacientes passaram por uma higienização das lesões com clorexidina alcoólica 0,5%, em seguida foi realizado uma curetagem dessas lesões e administrado uma camada de 2 mm de espessura do medicamento tópico nos membros superiores. No *grupo I* ($n=20$) foi administrado ácido aminolevulínico a 15% em creme, no *grupo II* ($n=20$) administrado aminolevulinato de metila a 15% em creme. Os membros foram então cobertos por um filme plástico de PVC, e depois envolvidos por papel alumínio, e por último com atadura de crepe para evitar a degradação da luz. Os pacientes foram

orientados a permanecer por 3 horas com o curativo ocluso. Após decorrido o tempo o curativo oclusivo foi removido e realizado uma higienização dos membros superiores com soro fisiológico 0,9% com o objetivo de remover o creme remanescente. Os membros foram então iluminados por 40 minutos, com fluência de 36 J/cm^2 e irradiância de $0,015 \text{ W/cm}^2$. Durante a iluminação, a cada 5 minutos foi anotada a dor referida pelo paciente através da EVN (escala visual numérica). Após 30 dias do tratamento, os pacientes retornaram para nova avaliação clínica e contagem nº de lesões residuais bem como para realizar registro fotográfico dos membros tratados.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi aplicado o teste t de Student separadamente para os dois momentos, antes e 30 dias após o tratamento, para comparar a redução do número das lesões e a dor referida pelos pacientes com as duas medicações utilizadas ($P < 0,05$). Também foi utilizado o teste t pareado ($P < 0,05$) para comparação do efeito separadamente para cada medicação.

Foi aplicado o Teste de Friedman para verificar a influência do tempo na escala da dor, e o teste de Tukey para comparação das medianas. Para comparação dos medicamentos em cada tempo, e para comparação da escala da dor entre os sexos feminino e masculino para cada medicação, foi realizado o teste t de Student.

RESULTADOS

Dos 40 pacientes selecionados, com diagnóstico de queratose actínica disseminadas em membros superiores, observou-se a prevalência de gênero masculino, sendo que no grupo ALA, 65 % ($n=13$) eram do sexo masculino (Figura 7), e no grupo Metil, 55 % ($n=11$) eram do sexo masculino (Figura 8). A idade dos pacientes variou de 48 à 87 anos (média 70,7; mediana 70) sendo que o fototipo prevalente foi I e II segundo a escala de Fitzpatrick.

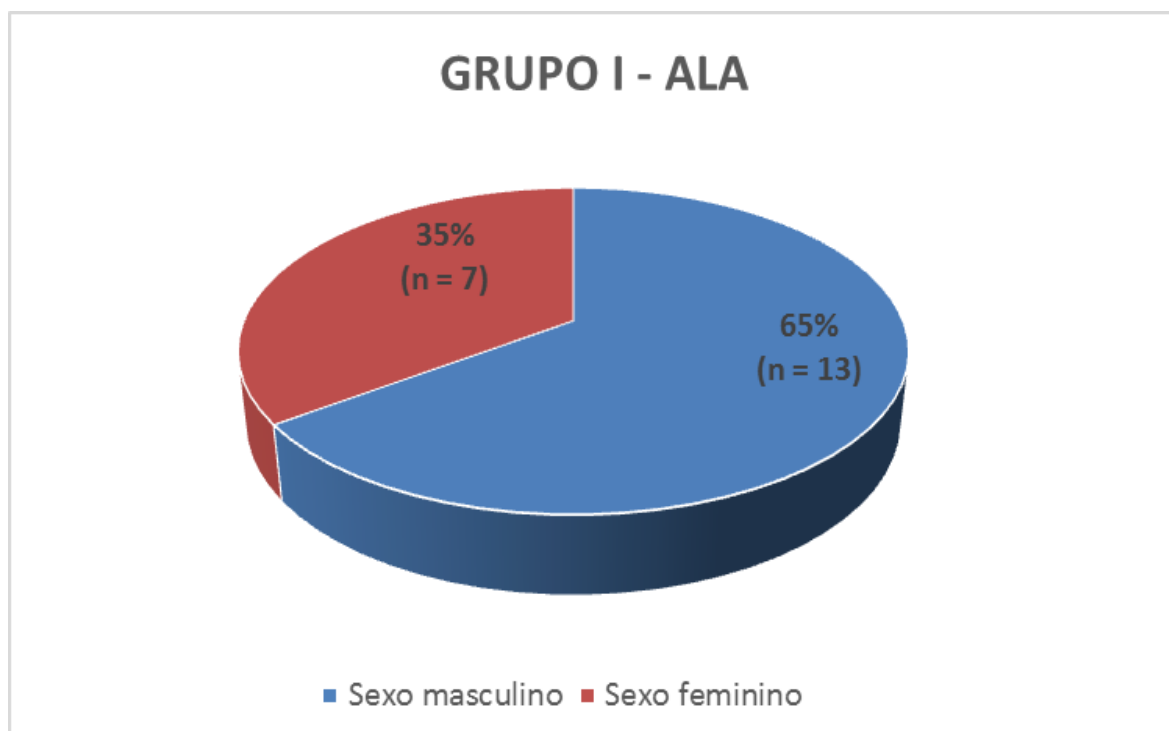


Figura 7 – Ilustração gráfica da distribuição dos 40 pacientes tratados com ALA 15% de acordo com o sexo.

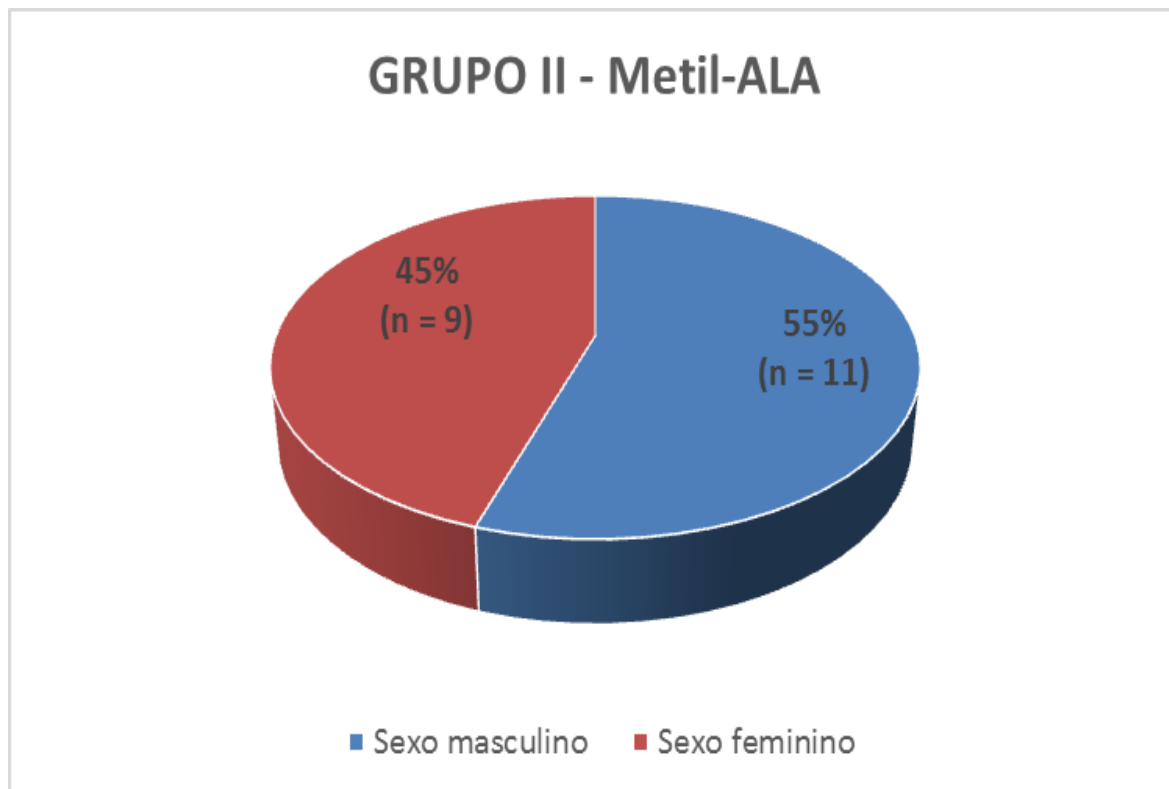


Figura 8 – Ilustração gráfica da distribuição dos pacientes tratados com Metil-ALA 15% de acordo com o sexo.

Ao comparar a eficácia de ALA versus Metil-ALA, observou-se que não houve diferença estatística entre as duas medicações (Tabela 1).

Tabela 1 – Representação dos números de lesões antes e após o tratamento com ALA e Metil-ALA.

Medicação	Total de lesões		P
	Antes medicação	30 dias após medicação	
METIL-ALA	106,2 ± 56,6A	29,8 ± 17,0B	<0,001
ALA	99,7 ± 55,4A	28,2 ± 11,6B	<0,001
P	0,701	0,721	

Porém em ambas as medicações observou-se diferença estatística significativa na redução do número das QAs. Ambos os grupos apresentaram 72% de redução das lesões e avaliando os resultados separadamente em número absoluto e porcentagem em cada paciente observou-se variações de resultados (Figura 9 à 12). Observamos nos registros fotográficos, pacientes com diminuição significativa do número das lesões iniciais (Figura 13 à 20), e alguns pacientes tiveram uma porcentagem pequena de redução da lesões, porém houve redução significativa da espessura e o diâmetros das lesões (Figura de 21 à 23).

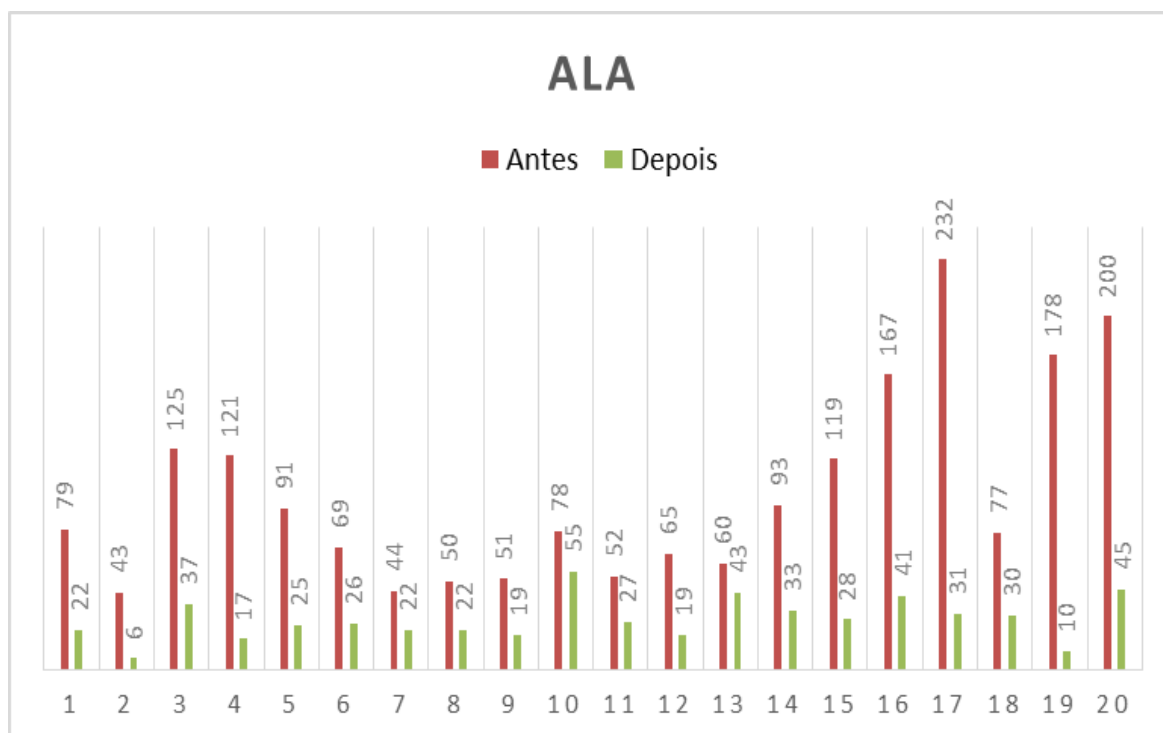


Figura 9 – Ilustração gráfica da redução das QAs em número absoluto após o tratamento com ALA.

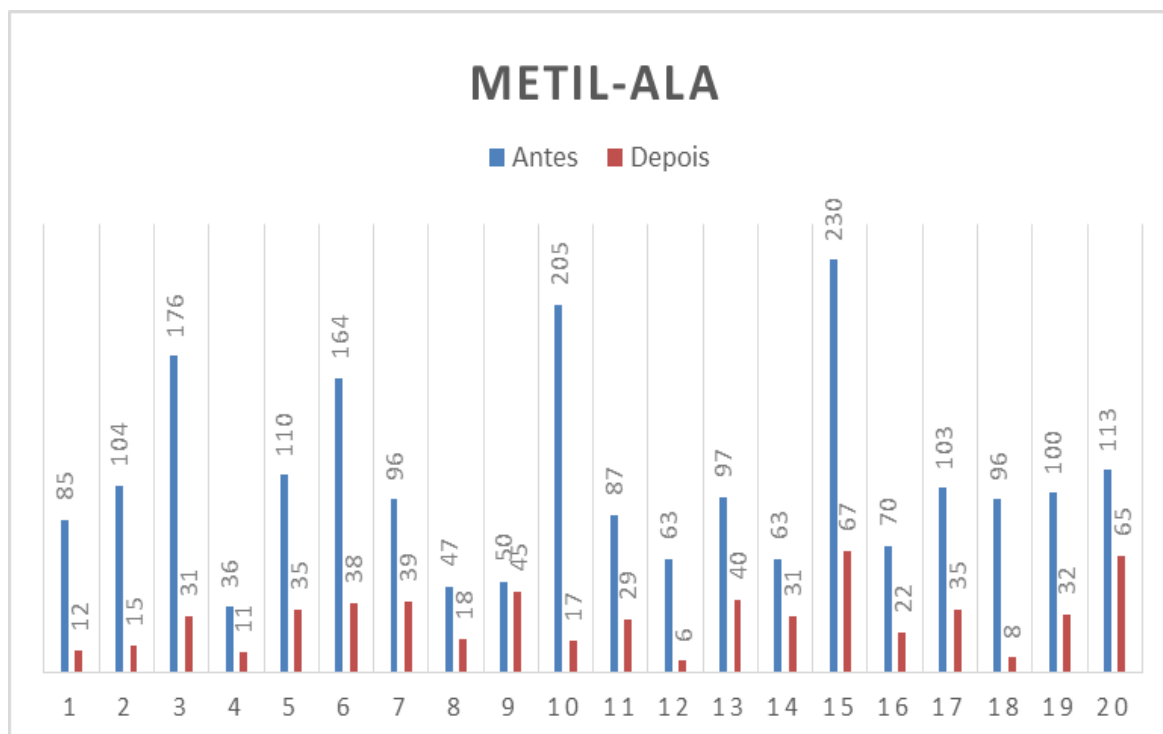


Figura 10 – Ilustração gráfica de redução das QAs em número absoluto após o tratamento com Metil- ALA.

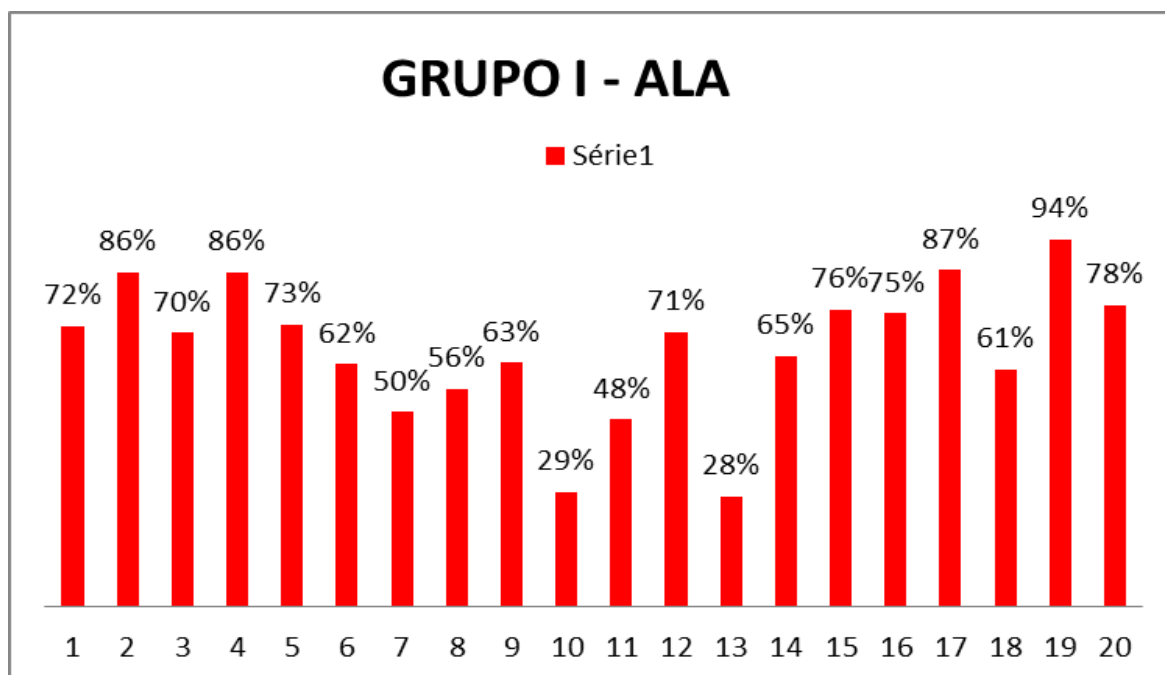


Figura 11 – Ilustração gráfica da porcentagem de redução das QAs após o tratamento com ALA.

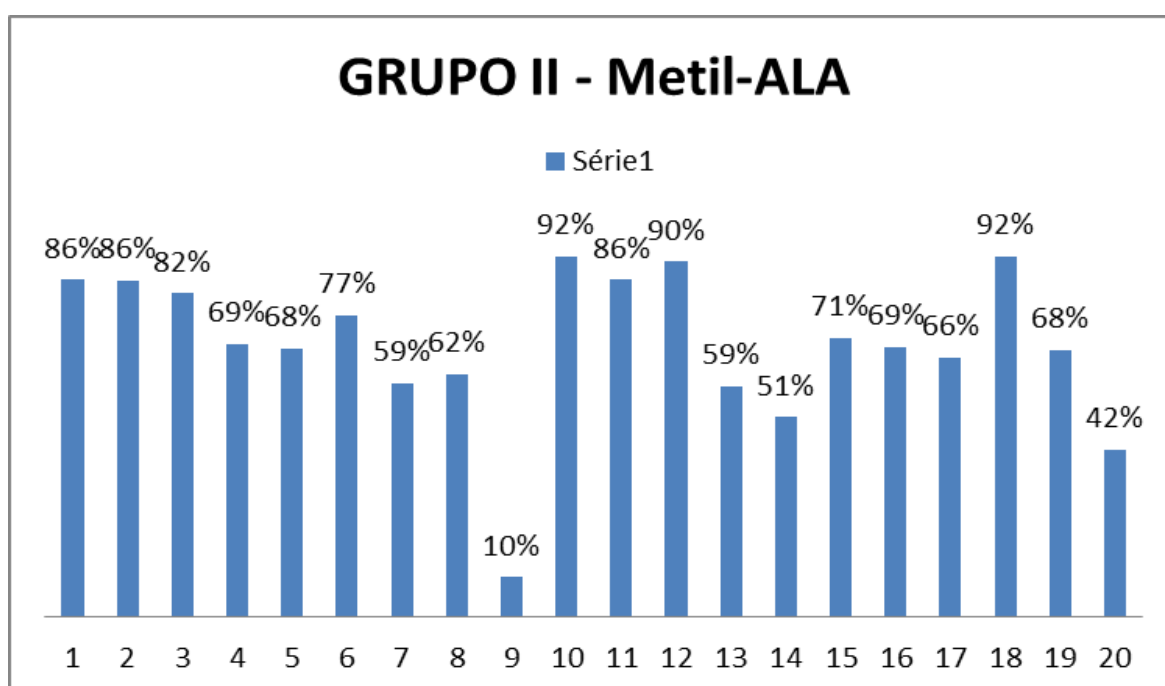


Figura 12 – Ilustração gráfica da porcentagem de redução das QAs após o tratamento com Metil-ALA.



Figura 13 – Paciente D.C.B sexo feminino, grupo ALA: A) pré-tratamento; B) 30 dias pós- tratamento, 56% de redução das QAs.



Figura 14 – Paciente N.S.A sexo masculino, grupo ALA: A) pré-tratamento; B) 30 dias pós-tratamento, 65% de redução das QAs.



Figura 15 – Paciente J.C sexo masculino, grupo ALA: A) pré-tratamento; B) 30 dias pós-tratamento, 87% de redução das QAs.

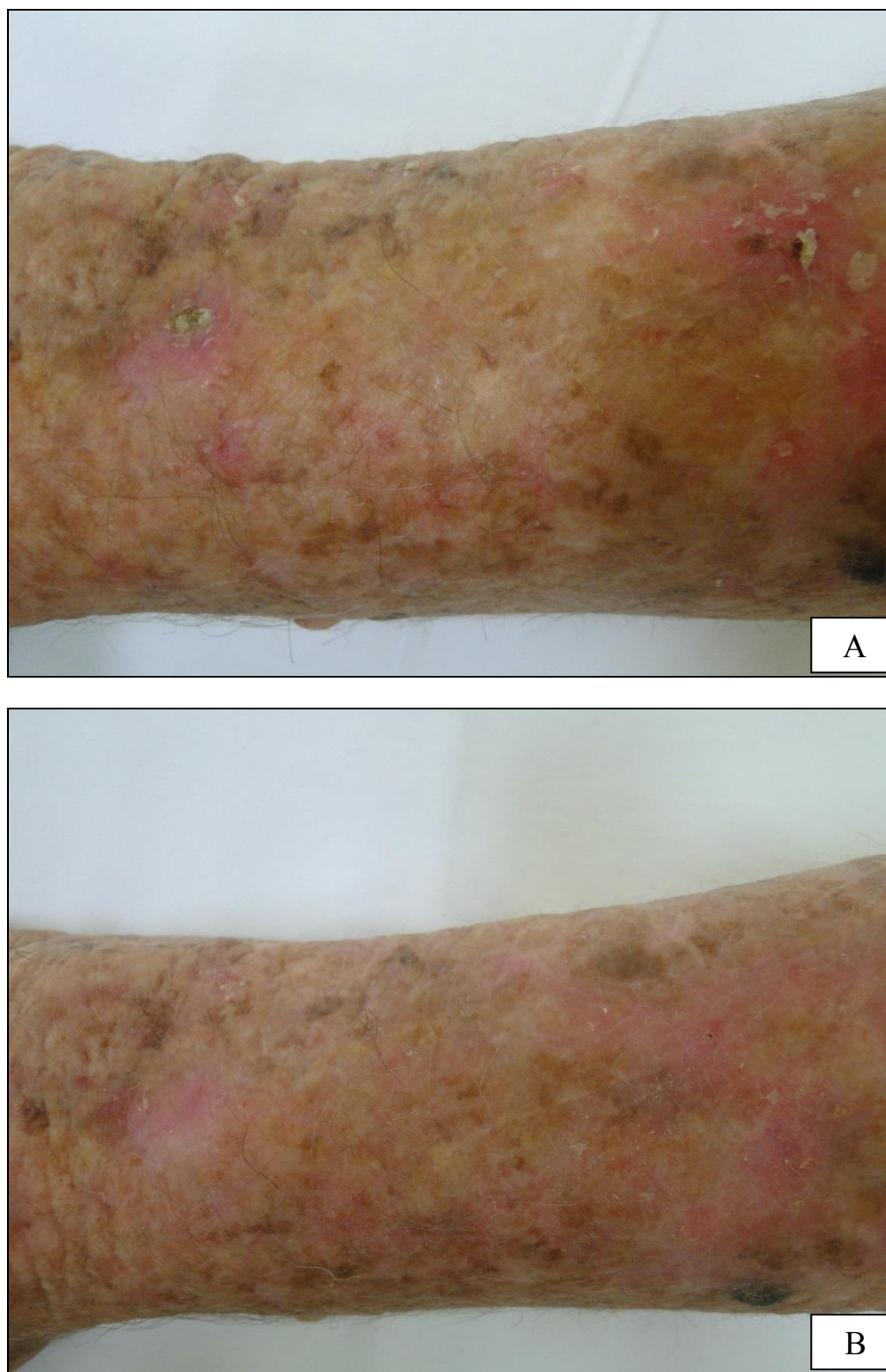


Figura 16 – Paciente EA.S sexo Feminino, grupo Metil-ALA: A) pré-tratamento; B) 30 dias pós-tratamento, 69% de redução de QAs.



Figura 17 – Paciente W.P.S sexo Feminino, grupo Metil-ALA: A) pré-tratamento; B) 30 dias pós-tratamento, 69% de redução das QAs.

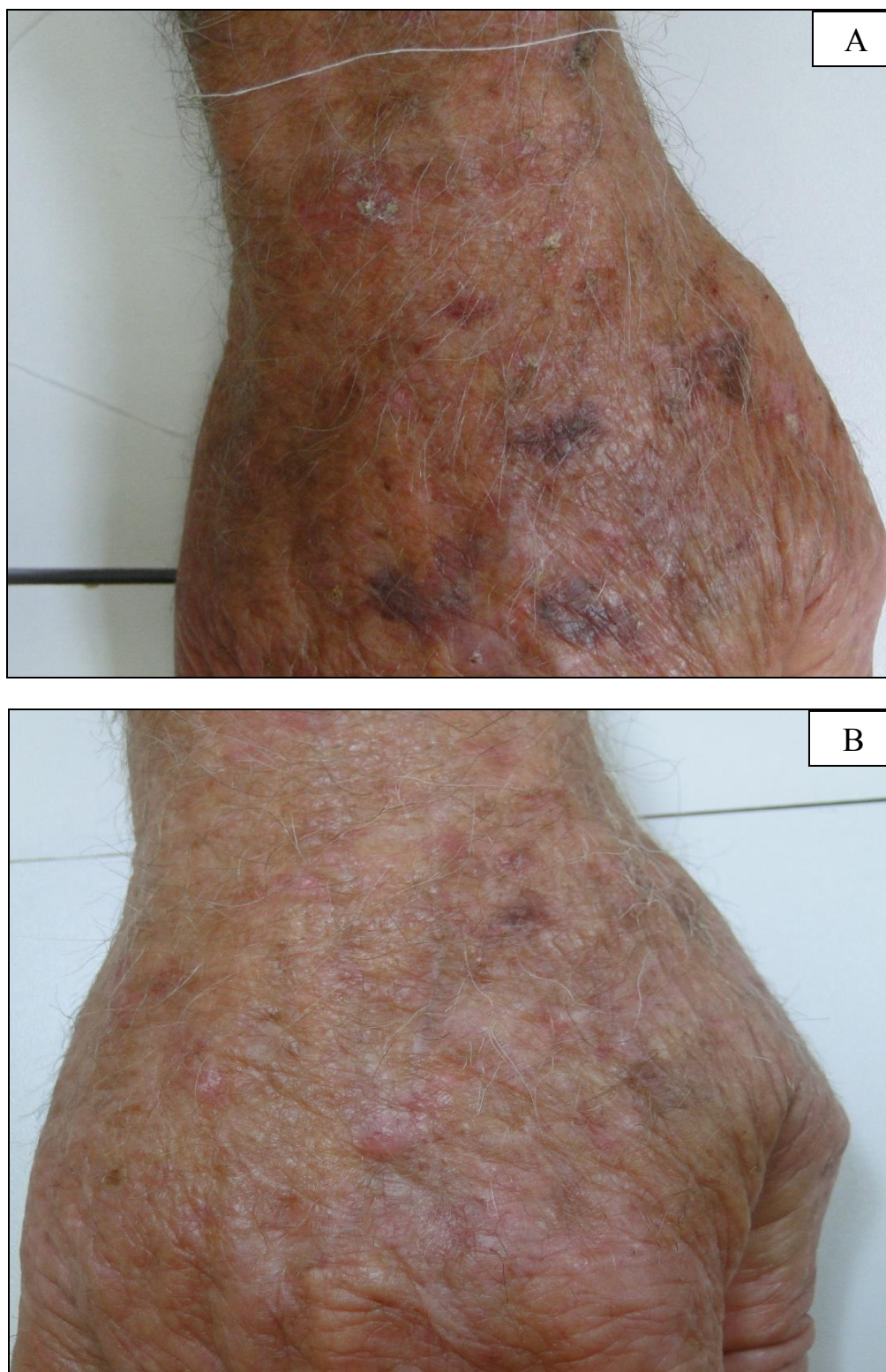


Figura 18 – Paciente A.B sexo Masculino, grupo Metil-ALA: A) pré- tratamento; B) 30 dias pós-tratamento, 92% de redução das QAs.

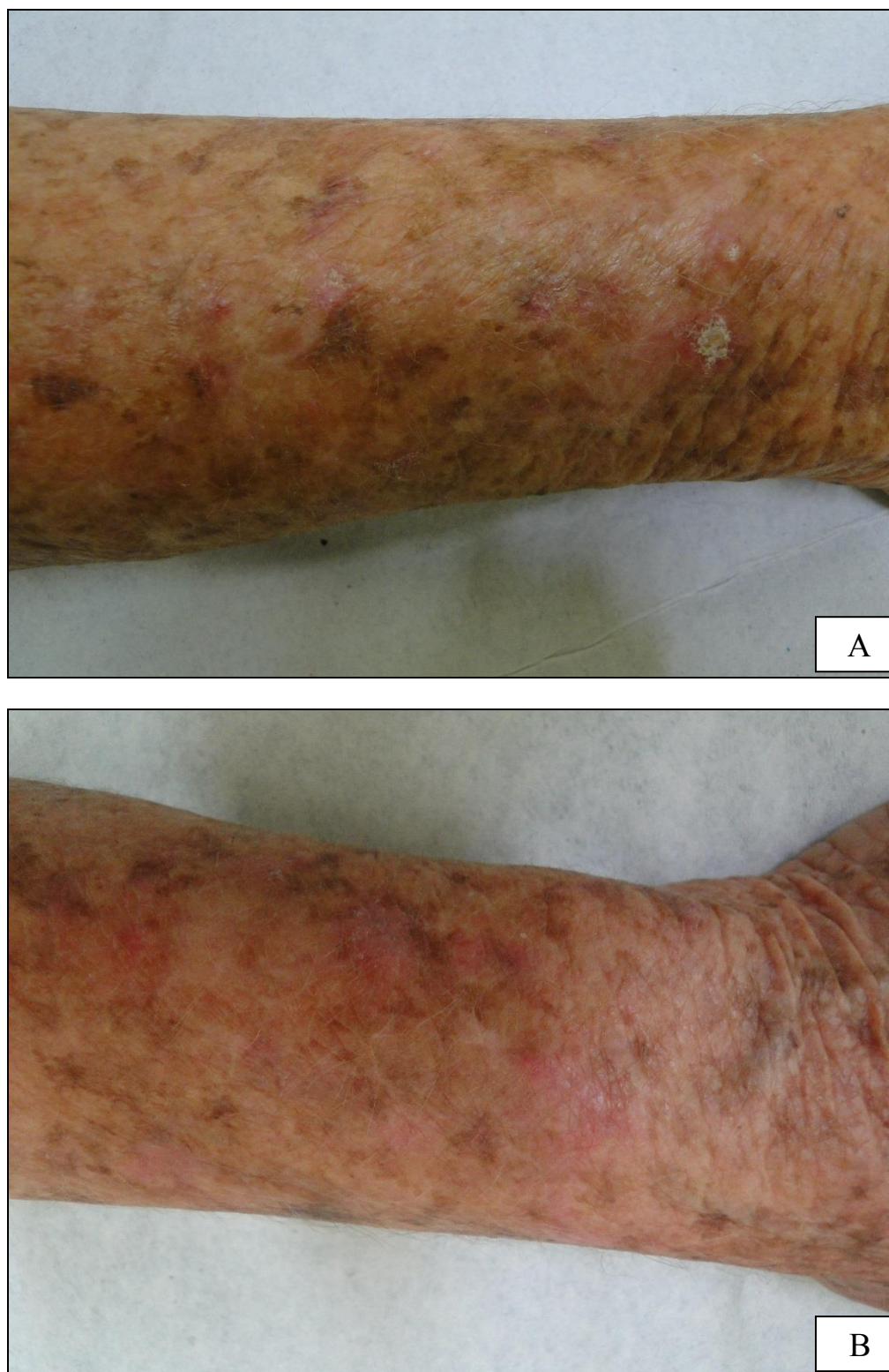


Figura 19 – Paciente M.P sexo Feminino, grupo Metil-ALA: A) pré-tratamento; B) 30 dias pós-tratamento, 90% de redução das QAs.

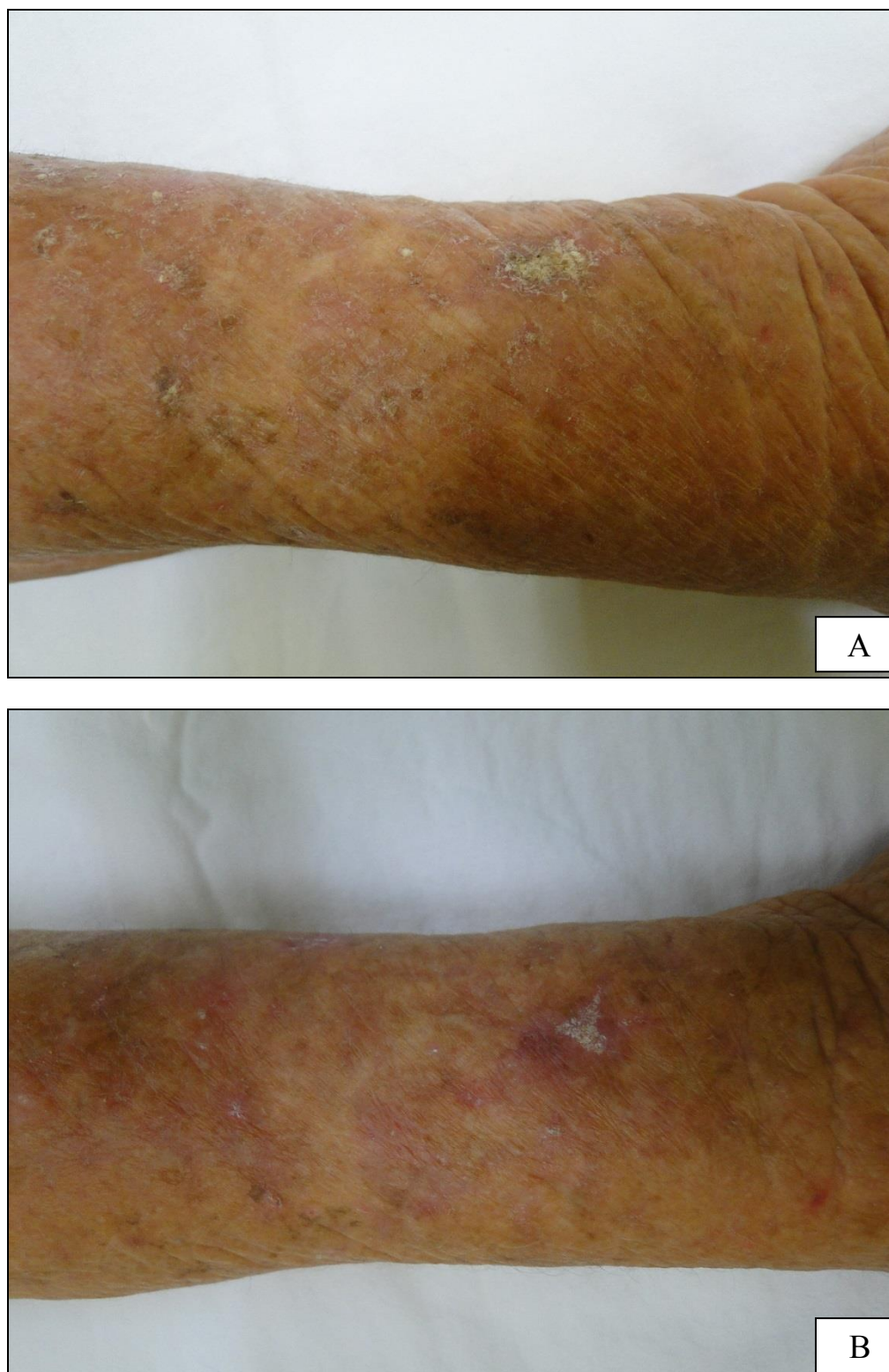


Figura 20 – Paciente M.M sexo Feminino, grupo Metil-ALA: A) pré-tratamento; B) 30 dias pós-tratamento, 51% de redução das QAS.

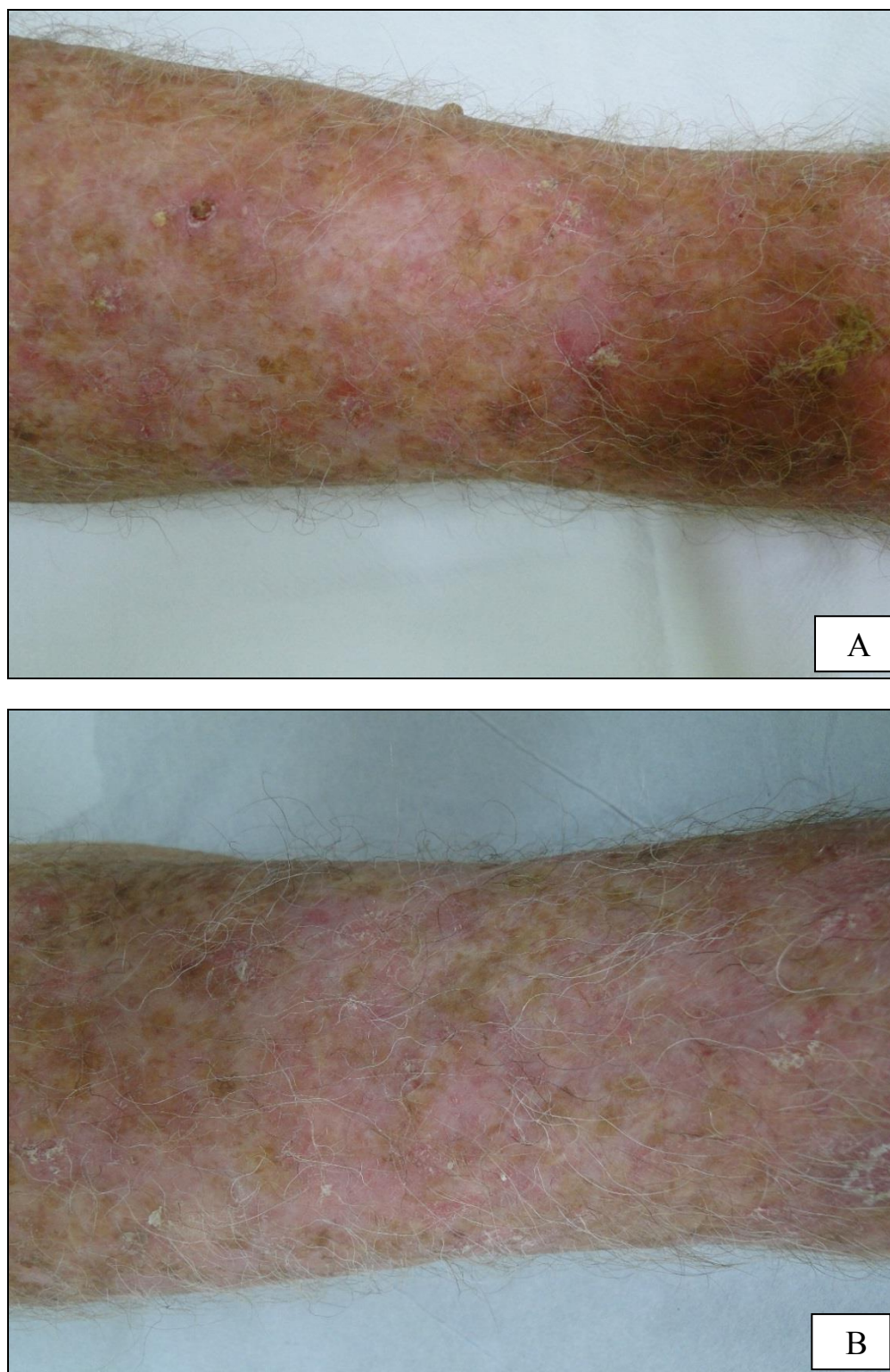


Figura 21 – Paciente V.S sexo masculino, grupo ALA: A) pré- tratamento; B) 30 dias pós-tratamento, 29% de redução das QAs.



Figura 22 – Paciente J.M sexo masculino, grupo ALA: A) pré- tratamento; B) 30 dias pós-tratamento, 28% de redução das QAs.

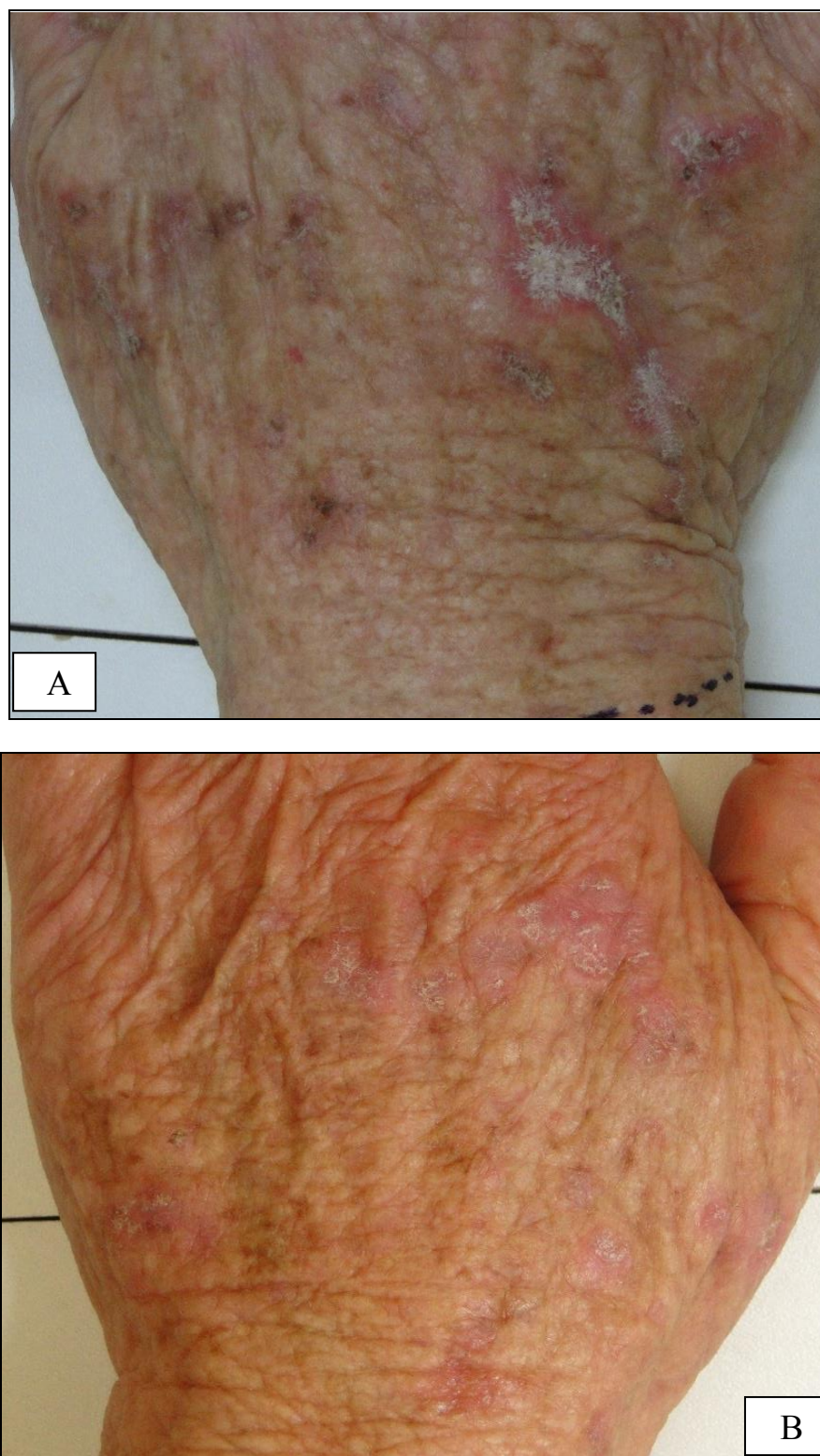


Figura 23 – Paciente L.C sexo Feminino, grupo Metil-ALA: A) pré-tratamento; B) 30 dias pós-tratamento, 10% de redução das QAs.

De acordo com a análise estatística das medianas referente à dor sentida pelos pacientes durante os 20 minutos de tratamento, não houve diferença estatística significativa entre ALA e Metil-ALA, (Figura 24).

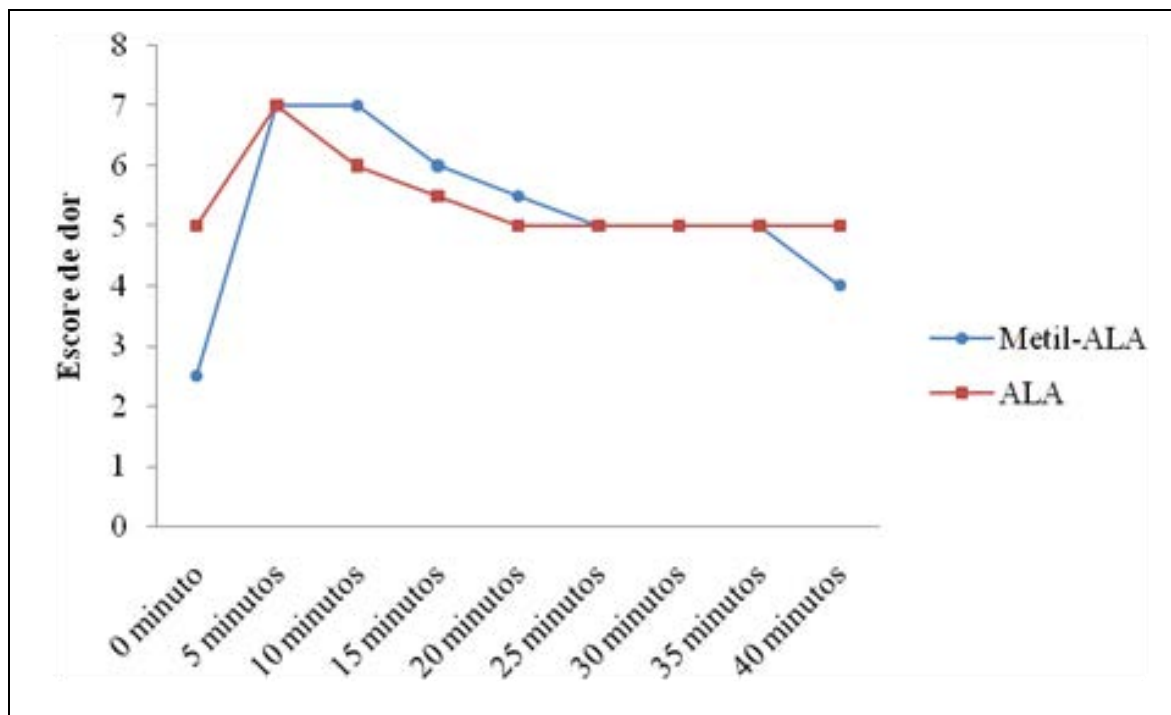


Figura 24 – Gráfico comparativo das medianas de dor referida durante o tratamento com ALA e Metil-ALA de 0 a 40 minutos.

Não houve diferença para escala de dor quando comparada as medicações para o sexo feminino ($P=0,088$), porém para o sexo masculino a escala de dor foi estatisticamente maior quando usado metil-ala em comparação à ala ($P=0,009$). No geral, independente do sexo e da medicação não houve diferença entre a escala de dor quando comparado os indivíduos do sexo feminino com os do sexo masculino ($P=0,952$).

Tabela 2 – Representação da dor referida pelos pacientes do sexo feminino e masculino durante o tratamento com as medicações ALA e Metil-ALA.

Medicação	Feminino	Masculino
Metil-Ala	5,06 ± 2,64a	5,90 ± 2,77a
Ala	5,84 ± 2,77a	4,86 ± 3,02b
P	0,088	0,009
Média	5,40 ± 2,72A	5,42 ± 2,93A
P	0,952	

DISCUSSÃO

Diversos estudos apontam que o Metil-ALA apresenta maior penetração no local da aplicação que o ALA, logo, sendo mais seletivo para células doentes e preservando células saudáveis. Relatam também uma possível formação de PpIX em menor quantidade que o ALA². Porém deve-se avaliar se estes aspectos influenciam nos resultados finais no tratamento com a terapia fotodinâmica.

A TFD em carcinoma basocelular com o uso de ALA demonstrou resultados variáveis. Pois alguns pontos são de total importância na resposta ao tratamento, como subtipo da lesão, tratamentos coadjuvantes e números de sessões de TFD⁶. Em um estudo de revisão da literatura CBCs do tipo superficiais mostraram respostas de 87% de cura. Já nos CBCs nodulares observou-se 53%, sendo que esses resultados podem chegar a 92% de cura com uma curetagem prévia⁵. A fim de obter melhores respostas da TFD em CBCs, o Metil-ALA, que é descrito como mais lipofílico, vem sendo utilizado demonstrando-se respostas de até 98% de redução dos CBCs⁶.

A TFD também é uma opção de tratamento para queratoses actínicas¹². No presente estudo foi avaliada a eficácia da TFD com ALA e Metil-ALA em QAs disseminadas em membros superiores. Observou-se que houve prevalência do gênero masculino em ambos os grupos, a média de idade foi de 70 anos, havendo prevalência do fototipo I e II segundo a escala de Fitzpatrick. Tais características essas que confirmam o que a literatura nos apresenta como sendo os fatores de risco para o desenvolvimento de QAs. Quanto à

eficácia de ambos os medicamentos utilizados, tanto ALA como Metil-ALA foram eficazes havendo redução significativa do número de QAs. O paciente com maior número de lesão tratadas foi de 232 lesões e o com menor número foi de 36 lesões; porém ao comparar as duas medicações, observou-se que não houve diferença estatística e que ambos os medicamentos apresentaram 72% de redução. Porém ao nosso conhecimento nenhum estudo foi realizado comparando a eficácia do ALA com Metil-ALA no tratamento de QAs disseminadas em membros superiores, sendo que maior parte dos estudos focam o carcinoma basocelular, e não em lesões pré-Metilignas.

Em um estudo realizado por Fritsch et al (1998), demonstrou-se que o Metil-ALA apresentou maior formação de PpIX em QAs do que o ALA em pele normal, porém quando comparado ALA e Metil-ALA em QAs, a formação de PpIX foi maior com o ALA. Outro estudo realizado por Moloney et al (2007), comparando a eficácia e a dor no tratamento com ALA e Metil-ALA nas QAs de couro cabeludo, mostrou melhora tanto com ALA como Metil-ALA.

Houve uma variação de resposta na diminuição das QAs apresentadas neste trabalho e esta variação pode estar baseada no grau das lesões (diâmetro e espessura) observadas clinicamente e não na classificação histológica conforme nos apresenta a literatura, a classificação histológica não foi realizada devido à inviabilidade mediante o tratamento ser em lesões disseminadas. A variação da resposta da diminuição das lesões iniciais foi de 10% (50 lesões para 45) a 94% (178 lesões para 10). A redução do diâmetro e espessura da lesão pode ser considerada uma resposta parcial, pois quanto maior o grau da lesão mais chances de evoluir para Carcinoma espinocelular. Nesta situação, a opção de uma segunda sessão de TFD poderia ser eficaz para eliminação total da lesão ou até mesmo a utilização de tratamentos combinados visando eliminar totalmente essas lesões.

Além dos resultados obtidos neste trabalho com os pró-fármacos ALA e Metil-ALA, não podemos deixar de citar protótipo Kerato PDT utilizado para a iluminação dos membros superiores, pois apresenta vantagens sobre outros dispositivos utilizados atualmente no mercado, ele permite a iluminação simultânea e total de ambos os membros possibilitando o tratamento de um campo de cancerização. Este protótipo foi utilizado em um estudo piloto do instituto de física de São Carlos em parceria com o hospital Amaral Carvalho em QAs disseminadas em antebraço com o pró-fármaco ALA¹⁶.

Outro parâmetro avaliado neste trabalho foi a dor referida pelos pacientes durante a

iluminação. Alguns estudos supõem que o ALA apresenta maior dor devido ser transportado para dentro das células através do ácido aminobutírico (GABA). Os transportadores de GABA são encontrados nos neurônios periféricos e portanto, o ALA é esperado para ser absorvido pelas terminações nervosas periféricas mais do que o Metil-ALA; possivelmente isso explica a diferença na sensação de dor^{17,18}. Encontra-se um pequeno número de estudos comparando a eficácia e tolerância entre ALA e Metil-ALA na TFD no tratamento de QAs. Nesses estudos levantados por Lee et al (2013), mostram um menor relato de dor no tratamento com Metil-ALA, o que pode estar relacionado com a maior seletividade para células doentes. No presente estudo não houve diferença estatística significativa no escore de dor referido pelos pacientes com o uso das medicações ALA e Metil-ALA, e também não houve diferença da dor relatada entre o sexo feminino e masculino. Porém quando comparado entre os sexos à dor com os medicamentos utilizados, o sexo masculino relatou maior nível de dor com o pró-fármaco Metil-ALA. Porém deve-se levar em consideração aspectos importantes que podem influenciar na sensação de dor como, situações negativas vivenciadas, doenças psicossomáticas, o contexto no qual a dor percebida e até mesmo a forma como o tratamento é ministrado. Neste sentido, foi priorizada a presença contínua do profissional junto ao paciente durante o tratamento para que propiciasse maior segurança e conforto. Dor é uma experiência individual, com características próprias do organismo, que pode estar associada a histórias passadas, por isso desde os primórdios, o homem vem, progressivamente, procurando compreender as causas da dor com finalidade de livrar-se dela¹⁹.

O Metil-ALA atualmente é utilizado em vários países da Europa para o tratamento de queratose actínica e carcinoma basocelular, e nos Estados Unidos o ALA é que está aprovado para comercialização²⁰. Os aspectos avaliados atualmente na utilização desses pró-fármacos, incluem vários parâmetros que podem ou não influenciar nos resultados finais no tratamento com a TFD em queratoses actínicas.

CONCLUSÃO

Em todo o mundo, a preferência para qualquer um dos pró fármacos (ALA ou Metil-ALA) é baseada em expectativas de eficácia do tratamento, o fácil manuseio, menores custos com o intuito de viabilizar e torna-lo mais acessível aos pacientes, e efeitos adversos apresentados no tratamento.

Os resultados deste estudo mostram que não existe nenhuma diferença significativa na eficácia de ALA-TFD e Metil-ALA-TFD, embora os resultados estejam baseados em um pequeno número de pacientes.

A dor sentida no presente estudo é comparável com as taxas descritas na literatura, embora as diferenças de dor entre o ALA e Metil-ALA não alcançaram significância estatística. Os pacientes tratados com ALA apresentaram dor ligeiramente mais intensa do que os tratados com Metil-ALA, mediante a isso pode haver uma tendência clinicamente relevante.

Concluimos que todos os aspectos devem ser observados e levados em consideração na escolha do pró fármaco, porém tanto ALA ou Metil-ALA podem ser recomendados na TFD para o tratamento de Queratoses actínicas (QAs), e mais estudos voltados na comparação entre ALA e Metil-ALA devem ser desenvolvidos, com o objetivo de confirmar ou não as conclusões apresentadas.

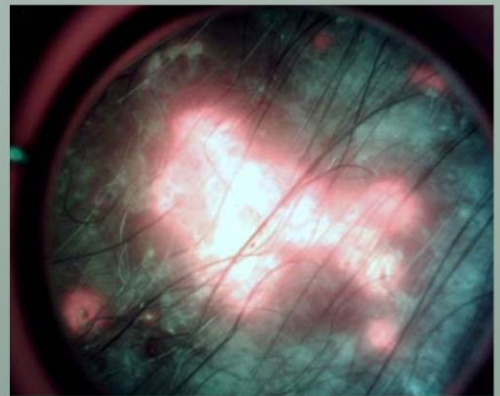
REFERÊNCIAS

1. Babilas P, Karrer S, Sidoroff A, Landthaler M, Szeimies RM. Photodynamic therapy in dermatology – an update. Blackwell Munksgaard. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2005;21:142-9.
 2. Lee PK, Kloser A. current methods for photodynamic therapy in the US: comparison of METIL/PDT and ALA/PDT. J Drugs Dermatol. 2013;12:925-30.
 3. Baglo Y, Gabrielsen M, Sylte I, Gederaas OA. Homology modeling of human c-butyric acid transporters and the binding of pro-drugs 5-aminolevulinic acid and methyl aminolevulinic acid used in photodynamic therapy. PLoS One. 2013;8:e65200. doi:10.1371/journal.
 4. Felício LBA, Ferreira J, Bentley MVB, Bagnato VS, Tedesdo CA, Souza CS. A terapia fotodinâmica com ácido 5-aminolevulínico como modalidade de tratamento par neoplasias cutâneas não-melanoma. An Bras Dermatol. 2008;83:309-16.
 5. Peng Q, Warloe T, Berg K, Moan J, Kongshaug M, Giercksky KE, et al. 5-Aminolevulinic acid-based photodynamic therapy. Clinical research and future challenges. Cancer. 1997;79:2282-308.
 6. Zhao B, He YY. Recent advances in the prevention and treatment of skin cancer using photodynamic therapy. Expert Rev Anticancer Ther. 2010;10:1797-809 .
 7. Sanabria MS, Rodríguez ME, Cogno IS, Vittar NBR, Pansa MF. Direct and indirect photodynamic therapy effects on the cellular and molecular componentes of the tumor microenvironment. Biochim Biophys Acta. 2013;1836:36-45.
-

8. Goldenberg G, Linkner RV, Singer G, Frankel A. An investigator-initiated study to assess the safety and efficacy of imiquimod 3.75% cream when used after cryotherapy in the treatment of hypertrophic actinic keratosis on dorsal hands and forearms. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013;6:36-43.
 9. Quaedvlieg PJF, Tirsi E, Thissen MRTM, Krekels GA. Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones? *Eur J Dermatol*. 2006;16:335-9.
 10. Held L, Eigentler TK, Leiter U, Garbe C, Berneburg MJ. Effective combination of photodynamic therapy and imiquimod 5% cream in the treatment of actinic keratoses: three cases. *Biomed Res Int*. 2013. doi: 10.1155/2013/1026.
 11. Neidecker MV, Davis-Ajami ML, Balkrishnan R, Feldman SR. Pharmacoeconomic considerations in treating actinic keratosis. *Pharmacoeconomic*. 2009;27:451-64.
 12. Nashan D, Meiss F, Muller M. Therapeutic strategies for actinic keratoses – a systematic review. *Eur J Dermatol*. 2013;23:14-32.
 13. Dirschka T, Radny P, Dominicus R, Mensing H, Bruning H. Photodynamic therapy with BF-200 ALA for the treatment of actinic keratosis: results of a multicentre, randomized, observer-blind phase III study in comparison with a registered methyl-5-aminolaevulinate cream and placebo. *Br Assoc Dermatol*. 2012;166:137-46.
 14. Fritsch C, Homey B, Stahl W, Lehmann P, Ruzicka T, Sies H. Preferential relative porphyrin enrichment in solar keratoses upon topical application of Alfa aminolevulinic acid methylester. *Photochem Photobiol*. 1998;68:218-21.
 15. Moloney FJ, Collins P. Randomized, double-blind, prospective study to compare topical 5-aminolaevulinic acid methylester with topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for extensive scalp actinic keratosis. *Br J Dermatol*. 2007;157:87-9.
-

16. Sálvio AG, Bonilha VOJ, Lima AO, Ferraz RCMC, Kurachi C, Bagnato VS. Terapia fotodinâmica (PDT) no tratamento de queratose actínica disseminada em antebraço: estudo piloto. *J Bras Laser*. 2010;2:55-9.
 17. Kuijpers DI, Thissen MR, Thissen CA, Neumann MH. Similar effectiveness of methyl aminolevulinate and 5-aminolevulinate in topical photodynamic therapy for nodular basal cell carcinoma. *J Drugs Dermatol*. 2006;5:642-5.
 18. Novak B, Schulten R, Lubbert H. Delta-aminolevulinic acid and its methyl ester induce the formation of protoporphyrin IX in cultured sensory neurones. *Naunyn-schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2011;384:583-602.
 19. Pedroso RA, Celich KL. Dor: quinto elemento vital, um desafio para o cuidar em enfermagem. *Texto Contexto Enferm*. 2006;15:270-6.
 20. Passos SK, Souza PEN, Soares PKP, Eid DRM, Primo FL, Tedesco AC, et al. Quantitative approach to skin field cancerization using a nanoencapsulated photodynamic therapy agent: a pilot study. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2013;6:51-9.
-

Anexos



ANEXO 1 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Fundação Hospital Amaral Carvalho

PROJETO DE PESQUISA

Título: Queratoses actínicas disseminadas de membros superiores: Comparação da terapia fotodinâmica com ácido aminolevulínico a 15% e metil aminolevulínico 15% através do protótipo QueratoPDT.

Pesquisador: ANA GABRIELA SALVIO

Versão: 1

Instituição: Fundação Hospital Amaral Carvalho

CAAE: 00613412.4.0000.5434

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 5382

Data da Relatoria: 13/04/2012

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de pesquisa desenvolvido pelo departamento de pele e partes moles do Hospital Amaral Carvalho, que avaliará pacientes com diagnóstico de queratose actínica de membros superiores, após ser assinado o TCLE serão submetidos a terapia fotodinâmica com ácido aminolevulínico a 15% ou metil aminolevulínico a 15% através do protótipo Querato PDT. Serão selecionados 30 pacientes, 15 em cada braço, não há participação estrangeira ou de outros centros. A pesquisadora responsável é a Dra. Ana Gabriela Salvio. Os pacientes terão seus membros higienizados por clorexedine alcoólica a 0,5%, em seguida será feita a curetagem das lesões, e administrado em seguida os medicamentos no estudo. Os membros em seguida serão cobertos por um filme plástico de PVC, e depois envolvidos por papel alumínio. Após 3 horas será retirado o curativo e novas imagens serão obtidas das queratoses actínicas, que agora estarão marcadas por fluorescência. Após será realizado o tratamento com o protótipo Kerato PDT, por 40 minutos, com luz emitida por diodo na dose de 40J/cm². Orçamento financeiro é de 2800 reais, com financiamento próprio.

Objetivo da Pesquisa:

Análise estatística descritiva e comparativa dos resultados obtidos nos dois grupos, com o objetivo de avaliar e comparar o índice de cura, também será feito uma análise da dor referida nos dois grupos. Será utilizado o método de Man Whitney.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A queratose actínica é uma lesão precursora de neoplasias de pele (carcinoma espinocelular e basocelular), apresentam evolução lenta e são marcadores de exposição solar. Seu tratamento e sua monitorização são fundamentais para evitar possíveis danos ao indivíduo, como lesões metastáticas e óbito. O método proposto de tratamento envolve poucos riscos aos indivíduos da pesquisa, sendo o principal risco de dor no local da aplicação. Os benefícios será o tratamento da pré maligna impedindo a evolução da doença.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é clara e objetiva, será realizada no departamento de pele e partes moles de Hospital Amaral Carvalho, os critérios de inclusão e exclusão estão claros, o risco inerente ao tratamento é de pouca morbidade e o benefício é muito grande para o controle de lesões pré-malignas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos apresentados encontram-se adequados.

Recomendações:

A pesquisadora corrigiu o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, no que tange ao contato do coordenador do CEP e da própria pesquisadora

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As causas que motivaram a pendência do parecer anterior foram corrigidas, não restando qualquer entrave ético que possa impossibilitar o início da pesquisa

JAU, 16 de Abril de 2012



Assinado por:

ÉDERISON ROBERTO DE MATTOS

ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**TCLE**

Declaro, para os devidos fins, que fui devidamente informado(a) sobre a realização do tratamento das lesões pré cancerosas através da terapia fotodinâmica (PDT). Esta é uma opção de tratamento, escolhida por mim, sendo que há outras opções de tratamento para minha doença.

Estou ciente de que este tratamento é feito de forma gratuita, não havendo despesas ou ônus de qualquer natureza da minha parte.

Fui informado(a) sobre o processo de aplicação do creme, devendo permanecer com os membros superiores cobertos pelo período de três horas, de acordo com este estudo. Serei submetido à aplicação da luz e logo após estarei apto a voltar para casa.

Estou ciente de que vai haver formação de casca, vermelhidão e, às vezes, feridas superficiais nos locais da aplicação.

Minha participação é voluntária, livre de qualquer coação ou obrigação. Ficam-me assegurados os seguintes direitos: liberdade para interromper a participação a qualquer momento do estudo, de acordo com minha vontade. Também me é assegurada a confidência de qualquer dado pessoal, assim como o sigilo de minha identidade.

Declaro ainda que fui certificado de que os resultados obtidos poderão ser utilizados em publicações e estudos futuros. Autorizo a publicação das fotografias das lesões sem que meu nome seja divulgado.

Eu _____, Rg n.º _____, após ter lido e entendido as informações e esclarecido minhas dúvidas concordo voluntariamente em participar deste estudo, podendo esclarecer dúvidas sobre o procedimento ético da pesquisa com o CEP (Comitê de Ética em Pesquisa) que reside na Rua Dr. Miranda Junior 16, Jardim Alvorada cep 17210-300 Coordenador do CEP: Éderson Roberto de Mattos telefone (14)3602-1194 RaMetil 1552. Para esclarecimentos de dúvidas em relação à pesquisa entrar em contato com as pesquisadoras Ana Gabriela Sálvio e Elisângela Ramos de Oliveira, no Ambulatório de Pele/Partes Moles do Hospital Amaral Carvalho, que reside na Rua Dona Silvério, 150 – CX. Postal, 1038, cep 17210-0800 ou pelo telefone (14) 3602-1374

Paciente
Oliveira

Enfª Elisângela Ramos de

COREN: 174199

Profa Dra Ana Gabriela Sálvio
CRM: 034000349-9