

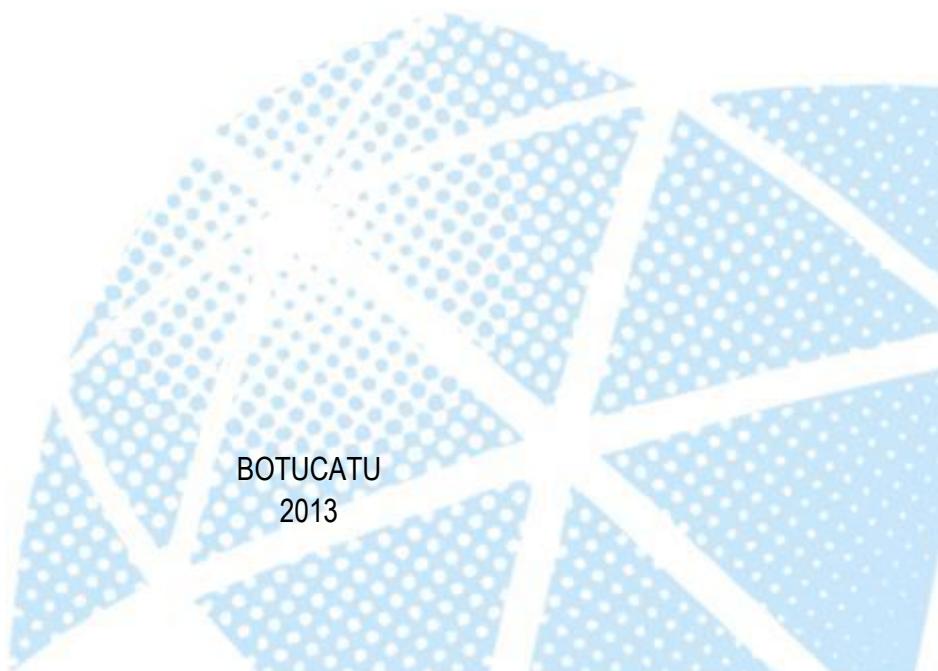


UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

TERAPIA FOTODINÂMICA – APLICAÇÕES EM LESÕES CUTÂNEAS

GUILHERME BULGRAEN DOS SANTOS

BOTUCATU
2013





UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

TERAPIA FOTODINÂMICA – APLICAÇÕES EM LESÕES CUTÂNEAS

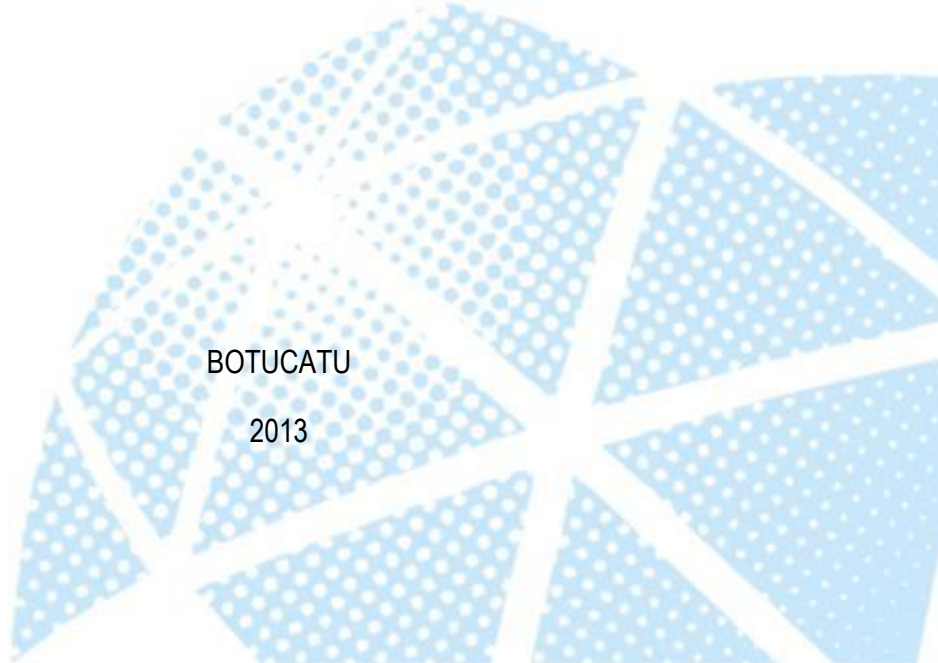
GUILHERME BULGRAEN DOS SANTOS

Orientador: Prof. Dr. Marco Antônio Rodrigues Fernandes

Monografia apresentada ao Instituto de
Biociências, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, Campus
de Botucatu, para obtenção do título de
Bacharel em Física Médica.

BOTUCATU

2013



AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha mãe, Maria Aparecida Vulgarem dos Santos, meu pai, Victorio Pereira dos Santos e meu irmão, Gustavo Vulgarem dos Santos que me deram muito apoio quando precisei.

A minha namorada Rebeca Angelim Cardoso que me apoiou e ajudou em muitas horas difíceis.

Ao Prof. Dr. Marco Antônio Rodrigues Fernandes por me mostrar as áreas de atuação em Física Médica e a pela oportunidade de iniciação em pesquisa na área de terapia fotodinâmica em conciliação com a radioterapia e braquiterapia.

A Dr. Luciana P. F. Abbade por tirar minhas dúvidas sobre a terapia fotodinâmica e me ensinar enquanto eu acompanhava os tratamentos.

Aos amigos e parceiros da República Sókanela, Grupo Os Amarelo, ao Gustavo e ao Daniel que me ajudaram no final da faculdade.

A todos que contribuíram para minha formação acadêmica.

RESUMO

A terapia fotodinâmica é um método de se curar lesões na pele, além da radioterapia e braquiterapia que são mais utilizadas no tratamento dos cânceres de pele, mas ela ainda é pouco difundida no Brasil, consiste na aplicação na pele de um medicamento sob a forma de creme ou loção (fotossensibilizador). Este é absorvido pelas células tumorais e, posteriormente, ativado pela luz do aparelho, esse com comprimento de onda da luz na ordem de 630 nanômetros, promovendo destruição seletiva das células cancerígenas, preservando as células saudáveis ao redor da lesão.

Ela pode ser considerada de alta eficácia para tratamentos de câncer de pele do tipo não melanoma (carcinoma basocelular, de 85 a 100 % de sucesso na cura [3], e doença de Bowen), queratoses actínicas, que são lesões pré-malignas e ainda há estudos que comprovam, também, ação no tratamento da acne e do envelhecimento causado pelo sol.

E a vantagem deste tratamento é que, quando indicado, substitui o procedimento cirúrgico, tratando seletivamente as células doentes. Assim, oferece melhor resultado estético, diminuindo o risco de cicatrizes [4].

ABSTRACT

Photodynamic therapy is a method of healing skin lesions , in addition to radiotherapy and brachytherapy are commonly used in the treatment of skin cancers , but it is still little known in Brazil , consisting of the application to the skin of a drug in the form of cream or lotion (photosensitizer) . It is absorbed by tumor cells and subsequently activated by light device , that wavelength of light in the order of 630 nanometers , promoting the selective destruction of cancer cells while preserving healthy cells around the lesion .

It can be considered highly effective for treatment of skin cancer types of non-melanoma (basal cell carcinoma , 85-100 % success in curing [3] , and Bowen's disease), actinic keratoses , which are precancerous lesions and still no studies that prove also action in the treatment of acne and aging caused by the sun .

And the advantage of this treatment is that , when indicated , replace the surgical procedure , selectively treating the diseased cells . Thus, it offers better cosmetic results, reducing the risk of scarring [4] .

LISTA DE ABREVIATURAS

BATD – Braquiterapia de Alta Taxa de Dose

CBC- Carcinoma Basocelular

CEC- Carcinoma Espinocelular

FTS- Fotossensibilizador

PDT- Photodynamic Therapy em português Terapia Fotodinâmica

RUV- Radiação Ultra Violeta

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 – Anatomia da pele.

Figura 02 – Carcinoma Basocelular.

Figura 03 – Carcinoma Espinocelular na mucosa da boca.

Figura 04 – Doença de Bowen.

Figura 05 – Queratose Actínica.

Figura 06 – Demonstração de funcionamento da PDT.

Figura 07 – Aparelho Aktilite.

Figura 08- Aparelho PDT Brasil.

Figura 09- Acelerador linear.

Figura 10- Sala de Braquiterapia.

LISTA DE TABELA

Tabela 01 - Regiões anatômicas onde os carcinomas são mais comuns e suas respectivas espessuras de pele.

SUMÁRIO

RESUMO.....	1
ABSTRACT.....	2
LISTA DE ABREVIATURAS.....	3
LISTA DE FIGURAS.....	4
LISTA DE TABELAS.....	5
SUMÁRIO.....	6
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1.LESÕES NA PELE	2
1.1.1 CARCINOMA BASOCELULAR.....	3
1.1.2 CARCINOMA ESPINOCELULAR.....	4
1.1.3 DOENÇA DE BOWEN.....	4
1.1.4 QUERATOSE ACTÍNICA.....	5
2. TERAPIA FOTODINÂMICA.....	5
2.1 PRÍNCÍPIO DA PDT.....	6
2.2 FOTOSSENSIBILIZADORES(FTS).....	9
2.3 APLICAÇÃO DA LUZ.....	11
3. APAREHOS DE PDT EM BOTUCATU.....	11
4. OUTROS MÉTODOS PARA TRATAMENTOS DE LESÕES CUTÂNEAS.....	13
4.1 UNIDADES DE TELETHERAPIA.....	13
4.2 BRAQUITERAPIA.....	14
5. DOSIMETRIA EM RADIOTERAPIA,BRAQUITERPIA E PDT.....	15
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	16
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	17

1. Introdução

A pele é o maior órgão do corpo humano, corresponde a 15% do peso corpóreo, e é responsável pelo revestimento e proteção, isolando o corpo de agressões. A pele é o principal tecido atingido pela radiação ultravioleta (RUV) e a parte mais acessível a observação.

Este órgão apresenta variações regionais de estrutura (dimensões, composições e geometrias) ediferenças relacionadas com o sexo e idade.

A palavra pele derivada do latim *pellis*, também chamada *cútis* (lat. *cútis*), *intergumentum commune*, ou ainda couro na linguagem popular.

A pele é constituída de duas camadas: a epiderme e a derme. Algumas literaturas consideram a hipoderme como a terceira camada da pele. A epiderme é a camada mais externa e está em constante regeneração, variando de espessura conforme a região.

A estrutura da epiderme organiza-se em cinco camadas e são denominadas por: 1- Camada Basal, 2 - Camada Espinhosa, 3- Camada Granulosa, 4- Camada Lúcida e 5 – Camada Córnea, sendo que a camada basal é a camada mais profunda da epiderme e que divide a derme da epiderme. A epiderme _e composta por c_elulas epiteliais (queratinócitos), melanócitos (pigmentos que definem a cor da pele) e células de Langerhans (células de defesa imunológicas) [4].

A derme é a camada da pele mais espessa do que a epiderme, geralmente é mais fina nas mulheres. A derme se divide em duas camadas: papilar (mais externas) e reticular (mais interna). Esta camada da pele é formada por fibras colágenas, elásticas e reticulares que são responsáveis pela resistência da pele. Abaixo da pele e acima dos músculos encontra-se a tela subcutânea, mais conhecida por hipoderme, e é constituída basicamente por tecido adiposo. A figura (1.1) mostra a anatomia da pele.

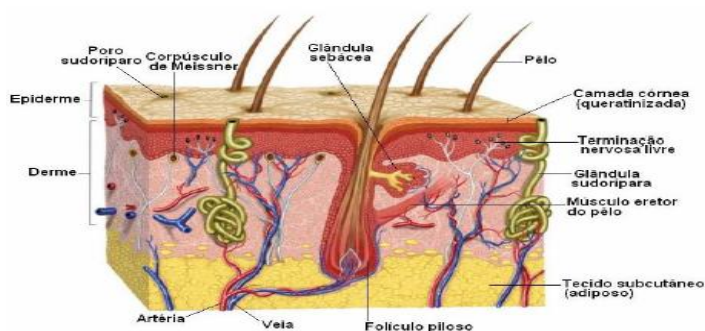


Figura 1: Anatomia da pele.

A espessura da pele depende tanto da epiderme como da derme, sendo maior nas suas superfícies palmar, plantar, dorsal e extensora do que nas ventrais e flexoras. A tabela 1 apresenta as espessuras da epiderme e da derme em diferentes regiões anatômicas onde os carcinomas são mais comuns [6].

Tabela 1: Regiões anatômicas onde os carcinomas são mais comuns e suas respectivas espessuras de pele.

Locais de maiores incidências dos carcinomas basocelulares	Homens		Mulheres	
	Espessura da epiderme	Espessura da derme	Espessura da epiderme	Espessura da derme
Face	52 μm	2300 μm	-	-
Tronco	49-92 μm	2200-2500 μm	45-61 μm	1500-1900 μm
Pescoço	52 μm	2300 μm	-	-

A hipoderme não tem espessura definida, sua espessura depende de quantidade de células adiposas de cada indivíduo, podendo variar de 0 a 3 cm.

1.1 Lesões na pele

Existem várias modalidades terapêuticas para o tratamento de tumores cutâneos: Excisão Cirúrgica; Quimioterapia; Terapia Fotodinâmica; Radioterapia; Braquiterapia entre outras. Não existem regras claras que determinem a melhor alternativa terapêutica para os carcinomas de pele. A modalidade terapêutica adequada para as lesões de pele depende da característica da doença com os melhores resultados estéticos e funcionais.

Por exemplo, a radioterapia emprega um feixe de radiação ionizante para destruir células tumorais; a resposta do tecido à radiação depende de fatores como a sensibilidade do tumor ao tratamento, sua localização e o tempo de irradiação. A quimioterapia é uma técnica que utiliza substâncias químicas que interferem na síntese de enzimas celulares, afetando a função e a proliferação tanto das células normais quanto das cancerígenas. A cirurgia se baseia na remoção do tecido doente e de seus arredores. É bem verdade que esses tratamentos são eficazes contra muitos tipos de tumores e, em muitos casos, proporcionam um considerável aumento no tempo de vida do paciente. Mas, apesar desse relativo sucesso, essas terapias apresentam efeitos colaterais bastante dolorosos. Dentre estes, destacam-se: a desfiguração do paciente,

com prejuízos à sua autoestima (cirurgia), queda de cabelo, alterações gastrintestinais (náuseas, vômitos e diarreia), cansaço exagerado (quimioterapia e radioterapia).

Além disto, a perspectiva de cura nem sempre é eficaz. Assim, tratamentos alternativos vêm sendo cada vez mais utilizados, dentre os quais se inclui a Terapia Fotodinâmica (PDT, do inglês Photodynamic Therapy) [2], uma modalidade de tratamento já empregada nos Estados Unidos e Europa, mas que ainda é pouco divulgada no Brasil.

As lesões na pele não são apenas os carcinomas, que são divididos em Carcinoma Basocelular (CBC) e Carcinoma Espinocelular (CEC), também existe outras doenças, como a Doença de Bowen, Queratose Actínica, entre outras, esses exemplos de lesões são tumores da pele não melanoma, que serão tratados com maior prioridade nesse conteúdo, pois a terapia fotôdimaca restringe a eles.

Mas existem também os tumores da pele melanomas, que são os Melanomas Disseminativos Superficiais (MDS), Melanomas Nodulares (MN), Lentigos Malignos Melanomas (LMM), entre outros.

1.1.1 Carcinoma Basocelular (CBC)

Não há lesão precursora para este que é o tipo mais comum de câncer de pele. Tem crescimento lento e atinge mais frequentemente as áreas expostas ao sol.

Raramente metastiza e, quando o faz, é normalmente chamado do tipo tumor de colisão ou carcinoma metatípico.

Pode se tornar localmente invasivo, especialmente ao redor dos olhos, nariz e orelhas e devem ser tratado com radioterapia ou braquiterapia ou PDT e em alguns casos através de excisão cirúrgica.

Suas formas mais comuns são: Noduloulcerativo, Pigmentado, Esclerosante, Superficial e fibroepitelial.



Figura 2: Carcinoma Basocelular.

1.1.2 Carcinoma Espinocelular (CEC)

Representa cerca de 20% dos carcinomas, aparecendo geralmente nas áreas mais expostas ao sol e também na mucosa labial.

Pode apresentar-se como placas eritematosas, ou não, com graus variados de descamação ou formação de crostas, ou como nódulos duros à palpação, que podem ulcerar ou tornar-se vegetantes.

Tem comportamento mais agressivo do que o CBC, podendo disseminar para gânglios linfáticos regionais e mesmo para órgãos distantes.

Histologicamente, o CEC é caracterizado por ninhos irregulares de células epidérmicas invadindo a derme em graus variáveis, havendo uma tendência a classificá-lo de modo análogo as classificações usadas para melanoma.

Quanto maior a diferenciação celular melhor o prognóstico.

Seu tratamento pode ser feito com radioterapia e excisão cirúrgica.



Figura 3: Carcinoma Espinocelular na mucosa da boca.

1.1.3 Doença de Bowen

Consistem em uma placa eritematosa, ligeiramente elevada, geralmente bem-delimitada; é considerado um carcinoma espinocelular *in situ*. Pode ser simples ou múltipla, de crescimento lento, podendo estar presente por vários anos antes do diagnóstico.



Figura 4: Doença de Bowen.

1.1.4. Queratose Actínica

Geralmente apresenta-se como manchas róseas, lisas ou ásperas, usualmente com mais de 1,0 centímetro, em indivíduos de pele clara, de meia idade, nas áreas expostas ao sol. É considerada como lesão precursora para CEC em uma percentual variável.



Figura 5: Queratose Actínica

2 Terapia Fotodinâmica

Teve sua origem em 1900, quando Oscar Raab, em seu trabalho de doutorado, observou que a combinação de luz com o corante acridina era letal para o microorganismo paramecium. Em 1903, Herman Von Tappeiner, orientador de Oscar Raab, denominou esse efeito da luz de “efeito fotodinâmico”. Foi ele e Jesionek que nesta mesma época, conduziram os primeiros testes clínicos da PDT. Em um desses testes, observaram que a aplicação tópica do composto eosina, seguida de exposição à luz, servia para tratamento do câncer de pele. Em 1924, Policard observou que porfirinas podiam ser encontradas em elevadas concentrações em tumores malignos. Ele observou também que tais porfirinas eram completamente atóxicas, mas na presença de luz visível e oxigênio, se tornavam altamente prejudiciais ao tecido celular. Quase no fim dos anos 60, Lipson relatou um caso de tratamento bem sucedido de câncer de seio empregando derivados de hematoporfirina (Hpd) e irradiação seletiva do tumor com luz visível. Em 1976, Weishaupt e seus colaboradores postularam que o oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$), gerado na PDT, era o agente citotóxico responsável pela destruição das células tumorais.

No fim dos anos 70, a partir dos brilhantes trabalhos de Thomas Dougherty e de seus colaboradores, a PDT passou a ser reconhecida como uma alternativa para o tratamento do câncer, tendo sido empregada com sucesso no tratamento de vários tipos de tumores e de outras patologias. Thomas Dougherty foi um dos principais fundadores do mais avançado centro de terapia fotodinâmica, vinculado ao Roswell Parck Cancer Institute na cidade de Búffalo, nos Estados Unidos.

No Brasil, os estudos em Terapia Fotodinâmica começaram a ganhar espaço a partir de 1987, nas teses de mestrado e doutorado de Denise Maria Zezell, orientada por Jorge Humberto Nicola, na Universidade Estadual de Campinas. O trabalho de Valdir Carlos Colussic também contribuiu para o incentivo desta linha de pesquisa no Brasil. Atualmente, a PDT já ocupa um espaço relativamente grande, com alguns grupos em diferentes universidades e centros de pesquisa realizando estudos nessa área. Além disto, o Hospital Amaral de Carvalho, em Jaú-SP, já conta com um centro de terapia fotodinâmica que vem beneficiando muitos pacientes portadores de câncer. Além desse hospital, a PDT já começa a ser utilizada também pelo Instituto da Visão, ligada à Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), para o tratamento de a degeneração macular senil, uma doença comum, mas que é considerada a segunda causa de cegueira nos idosos [3], e no Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu para o tratamento de lesões na pele.

2.1. Princípios da PDT

O de funcionamento da PDT baseia-se na administração cutânea de um fotossensibilizador, composto químico que pode ser excitado pela luz visível de comprimento de onda (λ) específico. Após a sua administração, consegue acumular-se nos tecidos-alvo, que posteriormente é irradiado o que leva à ativação do fotossensibilizador e consequente destruição da lesão da pele, na figura está representado o perfil de tratamento da PDT.

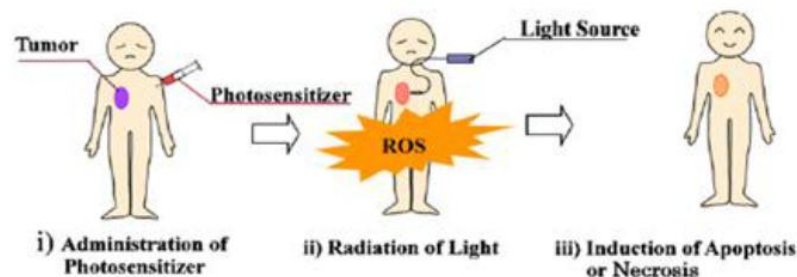


Figura 6: Demonstração de funcionamento da PDT.

A ativação do fotossensibilizador por absorção de luz provoca a passagem do seu estado fundamental (S_0), para um estado excitado de curta duração, nanossegundos, designado por estado excitado singlet (S_n), o qual é formado por vários sub-níveis (S_n'). Neste estado, o fotossensibilizador perde rapidamente a sua energia decaindo através dos vários sub-níveis até ao primeiro estado excitado singlet (S_1) por conversão interna. Neste estado, o fotossensibilizador pode experimentar dois tipos de processos, um radiativo e um não radiativo. No processo radiativo, o fotossensibilizador regressa ao S_0 , por emissão de fluorescência. No processo não radiativo, os elétrons sofrem uma inversão de *spin*, processo designado de cruzamento intersistema, passando a um estado excitado tripleto (T_1). A produção deste estado pelo fotossensibilizador determina os seus efeitos fototerapêuticos e a probabilidade da formação do estado tripleto por fóton absorvido é referido como sendo o rendimento quântico tripleto do fotossensibilizador. Deste modo, uma elevada formação do estado tripleto é requerida para uma elevada eficácia do fotossensibilizador. Neste estado, o fotossensibilizador pode dissipar a sua energia e regressar ao S_0 através de um processo de emissão radiativa, designado de fosforescência, ou pode sofrer *queching* (processos de desexcitação não radiativos).

Os mecanismos de *queching* do estado excitado tripleto ocorrem segundo dois tipos de reações fotodinâmicas, do Tipo I e do Tipo II. Na reação do Tipo I, o fotossensibilizador no estado T_1 reage diretamente com o substrato, tais como membranas das células ou moléculas, havendo transferência de um elétron ou um próton entre ambos, dando origem a um radical ânion ou um radical cátion, respetivamente. Na presença de oxigênio, e como estes radicais livres são espécies altamente instáveis, a maioria reage instantaneamente para produzir o radical ânion superóxido (O_2^-). Este radical pode criar espécies altamente reativas, radicais hidroxila ($OH^\bullet$), por reação com peróxido de hidrogénio (H_2O_2). Estes, uma vez gerados, podem reagir com o substrato. Por sua vez, na reação do Tipo II, o fotossensibilizador no

estado T1 pode transferir a sua energia diretamente ao oxigênio molecular, cujo estado fundamental por si só é também um estado tripleto, produzindo o estado excitado do oxigênio, oxigênio singlet ($^1\text{O}_2$).

O oxigênio singlet é uma espécie altamente reativa, com tempo de semivida muito curto, que reage diretamente com moléculas biológicas próximas do seu local de formação, dentro de um raio de ação aproximadamente 20 nanômetros (nm) e com tempo de duração de aproximadamente 40 nanossegundos. Todavia, recentemente tem-se sugerido que o tempo de duração do oxigênio singlet ronde os 6 microssegundos e que o raio de difusão seja aproximadamente 300 nm *in vivo*. Teoricamente, o oxigênio singlet só pode interagir com moléculas próximas e estruturas que se encontrem dentro do raio de ação. As espécies reativas de oxigênio (ROS) formadas pela reação fotodinâmica são conhecidas por desencadear várias reações com biomoléculas entre as quais: resíduos de aminoácidos em proteínas, lípidos insaturados como o colesterol e bases dos ácidos nucleicos, etc. Estas interações provocam danos, potencial destruição das membranas celulares e desativação de enzimas, induzindo morte celular. O oxigênio singlet é considerado a principal espécie citotóxica formada durante o processo fotodinâmico. Ambas as reações (Tipo I e II) ocorrem em simultâneo, e a razão entre elas depende do tipo de fotossensibilizador usado, da concentração de substrato e da quantidade de oxigênio disponível. Há evidências de que a reação do Tipo II predomina na indução das lesões celulares, uma consequência da interação entre o fotossensibilizador irradiado e o oxigênio molecular.

A eficiência da reação do Tipo II depende da duração (tempo de semivida) do estado tripleto e do rendimento quântico tripleto do fotossensibilizador. Ambos os parâmetros têm sido implicados na eficácia do fotossensibilizador, estando também envolvidos na distinção dos dois Tipos de reações fotodinâmicas (Tipo I e II). É de realçar que o efeito fotodinâmico de um fotossensibilizador não se deve única e exclusivamente ao mecanismo da reação do Tipo II. Existe um determinado número de fotossensibilizadores em que o seu estado tripleto é demasiado curto para que a reação do Tipo II ocorra. Um desses exemplos é a *copper metallated octamethylbenzochlorin*, cujo tempo de duração é menor do que 20 nanossegundos, mas que, no entanto, é considerado um agente PDT eficiente.

2.2. Fotossensibilizadores (FTS)

Fotossensibilizadores são agentes, geralmente exógenos, que, quando ocorre a iluminação em determinado comprimento de onda e na presença de oxigênio, produzem espécies reativas de oxigênio, que são citotóxicas. Os fotossensibilizadores podem ser administrados por via tópica, intralesional e sistêmica antes da subsequente exposição à luz.

Os fotossensibilizadores empregados na PDT são, em sua maioria, derivados de corantes vitais e caracterizam-se por não serem tóxicos às células humanas em concentrações superiores às requeridas para a inativação microbiana efetiva. O corante tem a habilidade de absorver luz visível com eficiência e são capazes de induzir ou participar de reações fotoquímicas. A localização celular do fotossensibilizador depende de sua natureza química: peso molecular, características lipofílicas e anfifílicas, carga iônica e características da ligação protéica, concentração, tempo de incubação, concentração sérica, bem como do fenótipo da célula-alvo. O fotossensibilizador ideal caracteriza-se por baixa toxicidade após a administração, não induzindo reação alérgica nem hipotensão e deve absorver a luz no espectro vermelho ou vermelho-distante. Deve, também, ser facilmente sintetizado, ser um composto puro, hidrossolúvel e ser eliminado rapidamente pelo paciente. Ainda, deve ser biologicamente estável, fotoquimicamente eficaz, seletivo e minimamente tóxico aos tecidos normais.

Os fotossensibilizadores podem ser hidrofílicos, lipofílicos ou anfifílicos. Essa característica afeta os parâmetros fotofísicos e a eficácia do fotossensibilizador, assim como determina a via de administração *in vivo* do mesmo: oral, endovenosa, intraperitoneal ou tópica. Fotossensibilizadores hidrofóbicos têm alta tendência à agregação em meio aquoso e necessitam de conjugação com outras moléculas como, por exemplo, lipossomos.

Os fotossensibilizadores hidrofílicos podem acumular-se rapidamente na lesão e rapidamente serem excretados. Essa propriedade pode ser vantajosa para prevenir fotossensibilidade cutânea ao corante.

Meyer-Betz, em 1913, foi pioneiro em demonstrar que a hematoporfirina (Hp) causa fotossensibilidade em humanos. O pesquisador, após injetar, em si próprio, 200 miligramas da substância em solução salina, verificou sintomas de fotossensibilidade nas áreas expostas à luz. A tendência de as porfirinas acumularem-se em tumores foi

descoberta em 1924, a partir da observação de fluorescência de porfirinas naturais em tumores.

Os fotossensibilizadores podem ser classificados por sua estrutura química ou por sua família. A primeira família descoberta foram os derivados da hematoporfirina (HpD). O Photofrin®, fotossensibilizador mais frequentemente empregado na PDT, é relativamente seguro e atóxico, porém os pacientes devem evitar a luz solar por, no mínimo, quatro semanas após o uso. O Photofrin® é uma preparação semipurificada do HpD e foi o primeiro fotossensibilizador a obter aprovação regular para tratamento de câncer em vários países, inclusive nos Estados Unidos. Esse fotossensibilizador apresenta algumas limitações como fotossensibilidade cutânea tardia, o que requer que os pacientes evitem a luz solar por cerca de oito semanas; falta de absorção em um comprimento de onda maior que 650 nm e ação antineoplásica pouco eficaz.

Já o ácido aminolevulínico (ALA), precursor da hematoporfirina, quando aplicado topicamente, não apresenta fotossensibilidade sistêmica. É uma substância pouco reativa que necessita de alta energia ou tratamentos mais longos e tem o inconveniente de ser acompanhado de sintomatologia dolorosa durante a aplicação. Em geral, a dosimetria empregada é de 150 J/cm², quando se usa o ALA a 20%, aplicado por via tópica quatro horas antes da irradiação. A administração de ALA leva à formação de protoporfirina IX (PpIX), um 59 precursores da heme, que se forma e acumula preferencialmente em tecidos com rápida renovação .

Na família das clorinas, cita-se o Foscan®, de administração endovenosa. A irradiação é feita quatro dias após a injeção. O Foscan® é um fotossensibilizador eficaz que necessita de apenas 20 J/cm² para ser ativado, sendo empregado na PDT de tumores de cabeça e pescoço. Porém também apresenta o inconveniente da dor durante a terapia e fotossensibilidade, enquanto a droga estiver ativa, mesmo na ausência de luz solar. Como o mesmo é injetado quatro dias antes da aplicação da luz, deve-se orientar o paciente para evitar exposição direta à luz solar nesse período e uma semana após o tratamento. A sensibilidade é elevada mesmo à luz ambiente e persiste, no mínimo, por uma semana.

2.3. Aplicação da luz

O processo em que as moléculas absorvem energia, conhecido por excitação, envolve a elevação da molécula de seu estado puro, de baixa energia, ao estado excitado, de alta energia, pela absorção da luz.

A luz, na PDT, quando penetra no tecido, pode ser espalhada ou absorvida, e esses processos dependem do tipo de tecido e do comprimento de onda. O tecido biológico não é homogêneo, e macromoléculas, organelas e camadas intersticiais tornam-no turvo, o que causa espalhamento e perda da direção do feixe de luz. A absorção ocorre pela presença dos cromóforos teciduais como hemoglobina, mioglobina e citocromos. O espalhamento é o principal fator limitante da penetração da luz nos tecidos.

Quando um tecido é exposto à luz, processos de absorção e espalhamento pelas macromoléculas constituintes do tecido podem ocorrer, o que é uma limitação da PDT. No sangue, a hemoglobina é a proteína que mais absorve luz, particularmente nos comprimentos de onda entre 400 e 600 nm.

Portanto, a luz deve ter comprimento de onda maior que 600 nm para assegurar penetração suficiente no tecido-alvo. Os comprimentos de onda terapêuticos variam de 600 a 800 nm, e apenas corantes com picos de absorção nessa faixa são relevantes clinicamente.

3. Os aparelhos utilizados da PDT em Botucatu

Dentre os aparelhos utilizados na PDT podemos citar o Atilite, que é utilizado no Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, ele consiste em conjunto de leds em um cabeçote, esses juntos tem comprimento de onda de 630 nanômetros, uma densidade de potencia de saída de 3100 mW/cm² e uma intensidade óptica de 100mW/cm², sua utilização se concentra no tratamento de doenças de Bowen, Queratoses Actínicas e Carcinomas Basocelulares.

A partir de 2011, um novo equipamento de PDT desenvolvido pela empresa brasileira AMMOptics, está sendo utilizado. Este aparelho é fruto de um projeto de pesquisa e desenvolvimento sobre câncer de pele financiado pelo BNDES chamado de PDT Brasil e aprovado pela ANVISA.

O protocolo de PDT atualmente preconizado em queratose actínica indica uma única sessão, para carcinoma basocelular superficial ou nodular e para a Doença de Bowen indica-se duas sessões de PDT, com intervalo de uma semana entre elas, utiliza-se o fotossensibilizador com 20% de aminolevulinato de metila (Metil-ALA), aguarda-se 3 horas e faz a iluminação com sistema a LED centrado em 630 nm, irradiância de 125 mW/cm² e 150 J/cm².

Durante o procedimento de PDT é necessário a avaliação da tolerância ao tratamento pelo paciente. Para este fim, um dos métodos utilizados é o questionamento ao paciente sobre a intensidade da dor sensibilizada. Determinou-se que a cada 5,0 minutos durante o processo de aplicação da PDT, o paciente deveria relatar a intensidade de dor, escalonando de 0 a 10 o grau de sensibilidade, onde o nível 0 (zero) representa a ausência de qualquer indício de dor e o nível 10 (dez) indica o nível máximo (insuportável – dor aguda).

Durante os acompanhamentos dos procedimentos pode-se notar que, embora a técnica do PDT tenha mostrado eficácia no tratamento de determinadas lesões de pele, o inconveniente relatado pelos pacientes ainda é a sensação de dor, que se mostra proporcional ao tempo de duração da aplicação, o qual é dependendo da área de irradiação.

O equipamento Aktilite por apresentar uma área de irradiação maior do que o equipamento PDT Brasil, conseguiu melhor tolerância frente aos relatos dos pacientes submetidos aos procedimentos de PDT no Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu.



Figura 7: Aktilite



Figura 8: PDT Brasil

4 Outros métodos de tratamentos para lesões cutâneas

Dentre outros métodos de tratamentos para os diferentes tumores de pele encontra-se a radioterapia, que pode ser realizada nas modalidades de teleterapia e braquiterapia.

A radioterapia, também definida como terapia por radiações ionizantes, pode utilizar feixes de raios-X, feixes de raios gama e feixes de elétrons, com energia mínima necessária para produzir ionização nos átomos nos quais interagem.

4.1 Unidades de teleterapia

Atualmente os principais tipos de equipamentos emissores de radiações ionizantes utilizados em radioterapia são o acelerador linear e as unidades de teleterapia. Estes equipamentos proporcionam os tratamentos, que podem ser administrados em hospitais ou clínicas, com dose única ou fracionada. O fracionamento se dá, dependendo do protocolo radioterápico em 20 a 35 sessões. A definição da geometria dos campos de radiação deve levar em consideração as dimensões, a profundidade e a localização anatômica da lesão, e a dose total de radiação pode chegar até 60 Grays em função dos fatores envolvidos.

A distribuição da dose de radiação no volume irradiado depende ainda da profundidade na qual se localiza a lesão a ser tratada. Nos procedimentos de radioterapia em lesões cutâneas, utiliza-se feixes de elétrons de 4 MeV a 9 MeV produzidos em aceleradores lineares. No entanto, antes da oferta dos aceleradores lineares clínicos, estes tumores foram tratados com feixes de raios-x com energia entre 50kV a 150kV.

Não é muito comum recorrer à radioterapia no tratamento do cancro de pele, a não ser em tumores localizados em zonas de difícil acesso ou para que o doente não fique com cicatrizes muito profundas. O mesmo poderá acontecer se a neoplasia estiver localizada nas pálpebras, nas orelhas ou no nariz. Outro motivo para o seu uso é o reaparecimento do tumor após cirurgia.

Os efeitos secundários dependem sobre tudo da dose de radiação e da região tratada. Durante o tratamento a pele da área tratada pode ficar avermelhada, seca e

delicada. O médico poderá sugerir formas de aliviar os efeitos secundários da radioterapia.



Figura 9: Acelerador Linear

4.2 Braquiterapia

Pode ser usada exclusivamente ou como complementação à irradiação externa. As alternativas da braquiterapia para o tratamento das lesões cutâneas ou os cânceres de peles são moldes superficiais e implantes intersticiais. Os moldes superficiais podem ser uma alternativa no caso de lesões localizadas em áreas onde a radioterapia externa fracionada não é bem tolerada, como dorso de mão, ou para serviços de radioterapia que não disponham de radioterapia superficial com feixe externo.

Os isótopos mais utilizados são o Iridio (Ir^{192}) e o Césio (Cs^{137}), que são posicionados de forma postergada no molde, de forma a liberar uma dose entre 0,40 e 0,50 cGy/h que dá um total de aproximadamente 1000cGy/dia ao volume alvo.

Existe também a braquiterapia de alta taxa de dose (HDR) com Ir^{192} , devido às suas facilidades operacionais e a ausência de exposição multiprofissional à radiação, com ampla variedade de prescrições de doses, como exposições únicas de 18Gy a 22 Gy liberadas entre 10 a 15 frações diárias, e uma dose total de 40 Gy a 50 Gy.

Svoboda e cols., utilizando moldes de HDR para 96 carcinomas (76 CBC, 11 CEC e nove apresentando doença de Bowen), de diversas localizações, obtiveram controle local em 92 lesões, com um segmento mediano de 9,6 meses (5 a 22 meses), e doses entre 18 Gy a 22 Gy em uma única fração (54 pacientes), a 30 Gy a 50 Gy em 10 a 15 frações, prescritas na superfície do aplicador. Os resultados cosméticos foram

bons, com 53 considerados excelentes, ou intercorrências mínimas, com 27 descamações úmidas agudas e seis atrofias e despigmentações crônicas [4].

As lesões mais adequadas para braquiterapia na forma intersticial são aquelas mais invasivas na profundidade, as de lábio e as do vestíbulo nasal. Podem ser empregadas de forma exclusiva nas doses de 60 Gy a 70 Gy em seis a sete dias com baixa taxa de dose, ou como *boost* (15 Gy a 30 Gy) após radioterapia externa (40 Gy a 50 Gy) com raios x ou feixe de elétrons.



Figura 10: Sala de Braquiterapia

5 Dosimetria em radioterapia, braquiterapia e terapia fotodinâmica.

A radioterapia e a braquiterapia utilizam-se de aparelhos e simuladores para obter a dosimetria real medida.

Sistemas computacionais, que utilizam o Método de Monte Carlo usam algoritmos matemáticos para estimar doses em certos pontos do paciente, quando em tratamento, mas sempre em estimativas, pois nas medidas experimentais utilizam os detectores, que por podem ser do tipo câmaras de ionizações, que são utilizadas para medir as doses que chegam no paciente, ou o Geiger-Muller que é utilizado para medir a exposição da área, fazer o controle do ambiente.

Essa preocupação com a dosimetria, que é o monitoramento da dose quando há a exposição de pacientes à radiação nos diagnósticos médicos ou em terapias, dos feixes de radiação começaram desde 1902, pois no começo administrava tanta dose quanto se julgava capaz de tolerar. Em 1906 foram feitas tabelas para se padronizar a dose recebida, o tempo de exposição e as distâncias na qual deveriam ser realizados os

tratamentos. Eles faziam isso através de experimentos nos quais observavam se mudanças nas cores de certas substâncias químicas e mediam a energia calórica emitida pelos aparelhos.

Com o intuito de definir grandezas físicas para as radiações foram criadas comissões como a Comissão Internacional de Unidades e Medidas da Radiação (ICRU) e a Comissão Internacional de Proteção Radiológica (ICRP), essas duas em conciliação com a Agência Internacional de Energia Atômica (AIEA), fizeram protocolos para os diferentes tipos de radiações e suas dosimetrias. Em 1970 a AIEA publicou o Technical Reports Series, TRS-110 que é Manual de dosimetria em Radioterapia, e com o passar dos tempos ele foi passando por modificações, por causa das inovações tecnológicas que aconteceram nessa área [6].

Já a dosimetria em terapia fotodinâmica permite uma distribuição de dose, uniforme ou não, sobre a área do tecido alvo da PDT, e quantifica o que é captado pelos tecidos normais. Evidentemente, a quantidade ideal de luz para PDT iria somente produzir danos letais na área dos tecidos malignos e poupar os tecidos normais adjacentes. Por outras palavras, a luz suficiente para se obter uma densidade apropriada de fótons absorvidos para obtenção do sucesso da PDT teria que cobrir o tumor tridimensionalmente. Infelizmente, esse sistema de dosimetria ainda não existe.

Sem uma dosimetria adequada não se pode explicar as falhas resultantes da falta de uma quantidade apropriada de fotossensibilizador, de luz ou até mesmo da disponibilidade de oxigênio. A inexistência de dosimetrias precisas impediu a PDT de mostrar o seu pleno potencial como modalidade terapêutica. Algum trabalho tem-se feito nesta área, nomeadamente, no desenvolvimento de ferramentas de modelagem precisas e sistemas de planejamento quantitativo para a prática clínica.

6 Considerações Finais

Desde os primeiros trabalhos e pesquisas com a PDT, fez com que ela acabasse se tornando cada vez mais popular, mas no Brasil, ela ainda tem sido pouco difundida. No entanto com o surgimento de excelentes grupos de pesquisa e com a implantação de centros especializados nesse tipo de tratamento, e na busca de novos aparelhos, como o criado pela empresa AMMOptics em conjunto com pesquisadores da USP de São Carlos, faz com que PDT venha ganhando espaço em várias partes do país. Prova disto foi à realização do primeiro Congresso Brasileiro de Terapia Fotodinâmica, em 2002, na

cidade de São Pedro-SP. Nesse evento, os participantes puderam perceber o grande avanço que essa modalidade de tratamento tem sofrido. A busca de fotossensibilizadores cada vez mais eficientes e com menos efeitos colaterais, a utilização de sistemas encapsuladores para melhorar a atividade fotodinâmica desses agentes fototerapêuticos, a utilização de modernas fontes de luz bem como a implantação de novos e modernos centros de tratamento são provas de que esse tipo de terapia chegou para ficar [9]. No entanto, é extremamente necessário que profissionais das mais diversas áreas unam seus esforços para dar continuidade ao desenvolvimento desta nova e revolucionária modalidade de tratamento médico, que apesar de pouco utilizada hoje pode vir a se tornar o mais novo e talvez o melhor tratamento para lesões cutâneas.

7 Referências Bibliograficas

- [1]-SANTOS, P. M. **“Marcação radioativa e Biodistribuição de um Fotossensibilizador para Terapia Fotodinâmica”**,2012. Dissertação para obtenção do grau de mestre. Universidade da Beira Interior, 2012.
- [2]- MARINHO, S. Ap.”**Efeito da Terapia Fotodinâmica (PDT) sobre culturas de Candida sp. E de células epiteliais: Estudo *In Vitro*”**,2006.Tese para obtenção o título de doutora. Estomatologia Clínica, da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, 2006.
- [3]- SALVAJOLI, J. C; SOUHAMI, L; FARIA. S.L. **“Radioterapia em Oncologia”**., editora MDSI, São Paulo 1999.
- [4] MICHALANY, J; MICHALANY, N. S.”**Anatomia e Histologia da Pele”**. São Paulo, Lemos Editorial 2002
- [5] ICRP 89, **“Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: reference values .Integumentary System. International Commission on Radiological Protection”**.
- [6] INCA - Instituto Nacional do Câncer. **“Câncer de Pele”**.Rio de Janeiro. Disponível em <http://www.inca.gov.br>. Acessado em janeiro/2010.
- [7] SANTOS, G. P. **“Desenvolvimento de um Sistema Dosimétrico Multidiodos para Garantia da Qualidade em Equipamentos Radioterapêuticos”**. 2002. Tese (Mestrado) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. São Paulo.

- [8] TADA, A.”**Análise Dosimétrica de Fontes de Radiação para Usos em Lesões Dermatológicas**”, 2010.Tese(Mestrado)-Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. São Paulo.
- [9] RIBEIRO,J.N,FLORES,A. V. “**Terapia Fotodinâmica:uma luz contra o câncer**”.Dissertação sobre a PDT-Universidade de Campinas.
- [10] MACHADO, A. E. H.”**Terapia Fotdinâmica: Princípios, Potencial de ação e Perspectivas.**”, 1998. Material de divulgação- Instituto de química-Universidade Federal de Uberlândia.