

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JULIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

TRATAMENTO DE QUERATOSE ACTÍNICA DISSEMINADA ATRAVÉS
DA TERAPIA FOTODINÂMICA

VALENTINA SOFFNER JORGE BONILHA

ORIENTADORA: Dra. Ana Gabriela Sálvio
CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. Vanderlei Salvador Bagnato

BOTUCATU – SP
2011

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JULIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

TRATAMENTO DE QUERATOSE ACTÍNICA DISSEMINADA ATRAVÉS
DA TERAPIA FOTODINÂMICA

VALENTINA SOFFNER JORGE BONILHA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Pesquisa e Desenvolvimento (Biotecnologia Médica), da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do Título de Mestrado Profissional.

ORIENTADORA: Dra. Ana Gabriela Sálvio
CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. Vanderlei Salvador Bagnato

BOTUCATU – SP

2011

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO DE AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE

Bonilha, Valentina Soffner Jorge.

Tratamento de queratose actínica disseminada através da terapia
fotodinâmica / Valentina Soffner Jorge Bonilha. - Botucatu, 2011

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista,
Faculdade de Medicina de Botucatu, 2011.

Orientador: Ana Gabriela Sálvio

Capes: 40101029

1. Terapia Fotodinâmica 2. Queratose Actínica 3. Ácido 5-
Aminolevulínico

Palavras-chave: Queratoses Actínicas disseminadas; Terapia
Fotodinâmica; ALA.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JULIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

TRATAMENTO DE QUERATOSE ACTÍNICA DISSEMINADA ATRAVÉS
DA TERAPIA FOTODINÂMICA

VALENTINA SOFFNER JORGE BONILHA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Pesquisa e Desenvolvimento (Biotecnologia Médica), da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do Título de Mestrado Profissional.

Data de defesa 24 de fevereiro de 2011

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Ana Gabriela Sálvio

Profa. Dra. Cristina Kurachi

Dra. Natália Mayumi Inada

DEDICATÓRIA

Á Deus em primeiro lugar, com você busquei forças todos os dias.

Ao meu marido Antonio, pela dedicação, noites em claro com exaustivas traduções, sem seu apoio eu não teria chegado, no final desta jornada, obrigado por acreditar.

A minha filha Aline, obrigado por você existir, agradeço todos os dias, pela filha maravilhosa, companheira, mais que uma filha uma grande amiga.

Ao meu filho Junior, sorriso lindo, olhos carinhosos um grande companheiro, obrigado por ser meu filho.

A minha pequena Giulya, você mudou as nossas vidas, quando você ri é que nos dá mais força para seguir em frente. Amo você.

A Larissa, uma filha que eu ganhei, e que hoje faz parte da história e das conquistas da família.

Ao César, você chegou devagar, e com seu jeito meigo e educado, foi conquistando a todos.

Amo Todos Vocês.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

A minha orientadora Dr^a. Ana Gabriela Sálvio, exemplo de vida, inspiração para os que a cercam por tanta força e confiança depositadas nesse meu projeto de vida, obrigado pelas orientações, pela paciência. Com você aprendi muito. Não mude nunca o seu modo de agir, pois com ele podemos ter certeza que ainda podemos crer na bondade das pessoas. Obrigado.

Ao Prof. Dr. Vanderlei Bagnato, agradeço pela amizade e confiança, e pelos conhecimentos compartilhados. Obrigado.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Pacientes, sem vocês este estudo não teria acontecido. Obrigado pela confiança.

Agradeço aos meus pais Luciano e Neide e aos meus irmãos Nina e Osaël, pelas orações.

Agradeço aos Diretores do Hospital Amaral Carvalho, Dr. Barata, Srº.Eduardo , em especial ao Dr. Jayme , pelo incentivo e apoio.

Agradeço ao Dr. Fausto pela ajuda na minha ausência.

Agradeço ao Dr. Paulo Machado, seu incentivo para buscar-mos cada vez mais conhecimentos e oportunidades, não teríamos conseguido, o senhor é o exemplo que queremos nos espelhar e seguir seus passos.

Agradeço a Dr. Maria Inês pela coordenação digna e impecável do Mestrado.

Agradeço a todos os professores, a cada aula víamos o quanto o nosso conhecimento melhorava.

Agradeço a Janice e Cléo, vocês são demais, muito obrigado.

Agradeço ao Ricardo, você está presente em todos os momentos, jamais vou esquecer que eu poderia ter desistido antes de começar, mas você me socorreu, e não deixaram abandonar o “barco”, obrigado pelas muitas digitações, anotações, curativos, fotos e apoio, você mora no coração.

Agradeço ao Ronaldo pela ajuda, no início do projeto. Muito obrigado.

Agradeço a Beatriz, mais uma filha, que esteve sempre perto, acompanhou desde o começo, seguiu passo a passo todo o projeto, ajudou até o final. Muito Obrigado.

Agradeço a Helen, sua risada deu muita força, mesmo nos momentos mais pesados e tensos você sempre anima. Obrigado pelas anotações, fotos, termos.

Agradeço ao Felipe, você chegou a pouco tempo, mas nesse pouco tempo você ajudou nos momentos de grande desespero, dando a tranquilidade que eu precisava. Obrigado

Agradeço a Gabriela, obrigado pelo apoio, amigos são muitos mas são poucos os que podemos contar, e você é uma amiga que socorreu, e não deixou abandonar o barco junto com o Ricardo, numa sexta-feira, e esta presente sempre que preciso.

Ao Willian, muito obrigado pelo apoio, você sempre socorrendo nos meus abertos, e ensinando que a calma é a melhor maneira de fazer acontecer.

Aos meus amigos de mestrado, com vocês aprendi que diferentes profissões têm suas igualdades e essa igualdade é o “companheirismo, amizade e união”.

Agradeço aos meus amigos de viagem Natália, Cláudia, Telma, Jefferson pelas digitações, pelas perguntas durante a exposição das aulas, Derli você é uma grande amiga e irmã, compartilha com todos os seus conhecimentos sem egoísmo, com o coração aberto. Nossas idas para Botucatu eram uma aventura, nossos anjos estavam sempre presentes, aprendi muito, descobri o valor de uma Amizade. Muito Obrigado

Agradeço a André Dornellas, Emerson, Edinei, Edson, José Carlos, Luis, Paulo, pela viagem até Botucatu toda sexta-feira.

Agradeço a Cristina, Natália, Dirceu, Alexandre, Lili, Patrícia, Ruy, muito obrigado pela atenção e orientação.

Agradeço a Simone, Ana Claudia, Alessandro, Jeniffer, Márcia, José Maria, Rafael, Érika, Estela, Lucas, Flora, Erica, Elaine, Matilde e Fabene pelas orações e ajuda na minha ausência.

Agradeço a Marcela e Eneida, sempre que precisei de uma palavra de incentivo, e uma mão, vocês estavam presentes.

Agradeço a Janaina, pelas correções, normas de didática, pela orientação e atenção dada ao projeto, sou muito grata. Obrigado.

Agradeço a Universidade Corporativa pela oportunidade.

Agradeço a secretárias da Universidade Corporativa Juliana, Amanda, Mariana e ao Ricardo do Comitê de Ética e Pesquisa.

RESUMO

O câncer de pele é o tipo mais freqüente na população mundial. A sua lesão precursora é a queratose actínica (QA). Um dos grandes problemas associados com a QA é o fato de que as áreas atingidas podem ser extensas, tornando o tratamento demorado, ou no caso de alguns procedimentos químicos, demasiadamente agressivos ao paciente. A terapia fotodinâmica (TFD) tópica surge como uma opção no tratamento das QAs disseminadas. O objetivo do presente estudo foi avaliar *in vivo* o tempo ideal de oclusão do agente fotossensibilizador ácido 5-aminolevulínico (ALA) a 15% para tratamento das QA disseminadas em membros superiores pelo protótipo Kerato PDT. Foram selecionados 40 pacientes que apresentassem QAs disseminadas nos membros superiores. Estes foram submetidos à aplicação do ALA a 15% nos antebraços e mãos e em seguida a oclusão dos membros foi realizada. A partir disso, os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com tempo de oclusão, no qual os pacientes do grupo 1 (G1) permaneceram por 2 horas em oclusão e no grupo 2 (G2), por 4 horas. Na sessão seguinte, foi retirada a cobertura e realizada a irradiação da área por 40 minutos (40 J/cm^2) pelo protótipo Kerato PDT a base de emissores LED. Foi realizada análise visual médica nos períodos de 30 e 90 dias seguindo-se escores de 0 (ausência de melhora) a 10 (melhora total das lesões). Os valores obtidos foram submetidos à análise estatística pelo Teste de Mann-Whitney com $p < 0,10$. Os resultados mostraram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Pode-se concluir que tanto o tempo de 2 ou 4 horas de oclusão são eficientes para o tratamento das QAs disseminadas; porém o menor tempo permitiu melhor conforto para os pacientes.

Palavras chaves: queratoses actínicas, terapia fotodinâmica, ALA

ABSTRACT

Skin cancer is the most incident neoplasm in world population. Actinic keratoses (AK) is considered a premalignant lesion. The AKs are often multiple, what can difficult the treatment. Photodynamic therapy (PDT) is an option for the treatment of widespread AK of the limbs. The aim of the present *in vivo* study was to evaluate the perfect time of occlusion of 5-aminolevulinic acid (ALA) 15% photosensitizing agent to treatment of widespread AKs by Kerato PDT. 40 patients with multiple AK on the upper limbs were selected. They were subjected to the following treatment: the ALA 15% was applied over the entire area (forearm and hand) and then the occlusion of the limbs was performed. After that, patients were divided into two groups according to duration of occlusion, in which patients in group 1 (G1) remained for 2 hours under occlusion and in group 2 (G2), for 4 hours. The next session the patients had their lesions submitted for 40 minutes (40 J/cm²) by prototype-based LED Kerato PDT. Medical visual analysis were performed in periods of 30 and 90 days through scores from 0 (no improvement) to 10 (total improvement of the lesions). The values were statistically analyzed by Mann-Whitney test with $p < 0.10$. The results showed no statistically significant difference between groups. It can be concluded that both times of occlusion are effective in the treatment of AK disseminated, but the minimum time allowed better comfort for patients.

Key words: actinic keratoses, photodynamic therapy, ALA.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Esquema adptado da captação do ALA exógeno e biossíntese do heme	25
Figura 2 -	Sessão de terapia fotodinâmica com aparelho Kerato PDT.	31
Figura 3 -	Aparelho Kerato PDT: detalhe da disposição anatômica das placas de LED.	31
Figura 4 -	Ilustração gráfica da distribuição dos pacientes do grupo G1 de acordo com o sexo.	34
Figura 5 -	Ilustração gráfica da distribuição dos pacientes do grupo G2 de acordo com o sexo.	34
Figura 6 -	Ilustração gráfica da distribuição dos 20 pacientes do grupo G1 (2h de oclusão) de acordo com a melhora após 30 e 90 dias segundo a avaliação médica.	36
Figura 7 -	Ilustração gráfica da distribuição dos 20 pacientes do grupo G2 (4h de oclusão) de acordo com a melhora após 30 e 90 dias segundo a avaliação médica.	36
Figura 8 -	Paciente ASL, sexo feminino, 2 h de oclusão: A) pré tratamento; B) 25 dias após; C) 90 dias após.	37
Figura 9 -	Paciente LSB, sexo feminino 4 h de oclusão: A) pré tratamento; B) 39 dias após; C) 150 dias após.	38
Figura 10 -	Paciente TSF, sexo feminino 2 h de oclusão: A) pré tratamento; B) 40 dias após.	39
Figura 11 -	Paciente TSF, sexo masculino 4 h de oclusão: A) pré tratamento; B) 101 dias após.	39
Figura 12 -	Escore de dor dos grupos G1 (2 horas de oclusão) e G2 (4 horas de oclusão) durante 40 minutos de iluminação.	40

LISTA DE TABELA

Tabela 1 -	Diferenças entre os postos médios de tempo de oclusão para TFD para cada grupo.	35
-------------------	---	----

LISTA DE ABREVIATURAS

ALA –	Ácido 5- Aminolevilínico
CEP –	Comitê de Ética em Pesquisa
DMSO –	Dimetilssulfóxido
EDTA –	Ácido Dietilaminotetracético
EUA –	Estados Unidos da América
FDA –	<i>Food and Drug Administration</i>
g –	Grama
Hp –	Hematoporfirina
HpD –	Derivado de Hematoporfirina
h -	Hora
INCA –	Instituto Nacional de Câncer
J/cm ² –	Joule por centímetro quadrado
LAT –	Laboratório de Apoio Técnico
LED –	Diodos Emissores de Luz
mW/cm ² -	MiliWatt por centímetro quadrado
nm –	Nanômetro
PBG –	Porfobilinogênio
PDT –	<i>Photodynamic Therapy</i>
PpIX –	Protoporfirina IX
QA –	Queratose Actínica
TCLE –	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFD –	Terapia Fotodinâmica
UICC –	Union Internacional Against Cancer
vs –	Versus
WHO –	World Health Organization

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	15
REVISÃO DE LITERATURA.....	18
OBJETIVOS.....	27
MATERAIS E METODOS.....	29
RESULTADOS.....	33
DISCUSSÃO.....	41
CONCLUSÃO.....	44
REFERENCIA BIBLIOGRAFICA.....	46
ANEXOS.....	55

Introdução



1. INTRODUÇÃO

O câncer é a doença de maior incidência e frequência no mundo. De acordo com a *Union International Against Câncer* (UICC), a cada ano mais de 12 milhões de pessoas no mundo recebem um diagnóstico de câncer, e 7.6 milhões vão a óbito em decorrência desta anomalia (UICC, 2010). Dentre os vários tipos, o câncer de pele é o mais freqüente na população. De acordo com a *World Health Organization* (WHO), a incidência de câncer de pele aumentou nas últimas décadas, devido principalmente ao aumento da expectativa de vida e do aumento da exposição solar (UICC, 2010; WHO, 2010).

O câncer de pele pode ser classificado em dois tipos: melanoma e não melanoma. Sendo que 80% destes pertencem ao tipo não melanoma (Schwartz & Stoll, 1999; Leffell & Fitzgerald, 1999). No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o número de casos novos de câncer de pele do tipo não melanoma estimado para o ano de 2010 foi de 53.410 entre homens e de 60.440 entre as mulheres. Estes valores correspondem a um risco estimado de 56 casos novos a cada 100 mil homens e 61 para cada 100 mil mulheres (INCA, 2010).

A exposição solar cumulativa é responsável pelo desenvolvimento do câncer de pele e de suas lesões precursoras, as queratoses actínicas (QA). A queratose actínica é uma lesão de pele, marcadora do dano solar, caracterizada por apresentar escamas amareladas ou acastanhadas, finas, aderentes e secas, podendo ainda apresentar eritema subjacente. Ela acomete principalmente as regiões do corpo humano mais intensamente expostas ao sol, tais como mãos: antebraços, face, decote, orelhas, pescoço e couro cabeludo em indivíduos calvos (Schwartz & Howard, 1999). As queratoses actínicas aparecem como efeito cumulativo do componente ultravioleta da radiação solar. Os indivíduos com pele mais clara e com dificuldade de bronzear são normalmente mais suscetíveis a tais lesões. A queratose actínica apresenta-se normalmente como múltiplas lesões disseminadas pelas áreas fotoexpostas, porém pode surgir raramente como lesão única (Schwartz & Howard, 1999).

Dentre os vários problemas associados com a incidência da queratose actínica, está o fato de ser uma lesão pré-maligna. Isto quer dizer que, sem o devido tratamento, ela pode se transformar em um câncer de pele (carcinoma

espinocelular) cujas complicações são mais severas, como risco de metástase linfática e hematogênica (Tierney et al, 2008).

Um dos grandes problemas associados com a QA é o fato de que as áreas atingidas podem ser grandes, caracterizando lesões do tipo generalizadas, tornando todo tipo de tratamento demorado, ou no caso de alguns procedimentos químicos, demasiadamente agressivos ao paciente (Dinehart, 2000). O tipo de tratamento utilizado nas queratoses actínicas depende consideravelmente do número e do tamanho de cada lesão e principalmente da extensão da pele atingida (Dinehart, 2000). Dentre as várias opções de tratamento existentes, podem-se destacar os seguintes: a crioterapia, tratamento no qual a lesão é congelada com nitrogênio líquido levando os tecidos superficiais a morte, seguido de uma reepitelização. Há um risco de ser desenvolvida a hipocromia residual. Nesta opção terapêutica é feita uma abordagem individual de cada lesão. Tal fato torna o processo lento, além do inconveniente de que tratar apenas as lesões visíveis, não tratando das incipientes (Chamberlain & Kurwa, 2003). Outra opção de tratamento é através do 5-fluorouracil tópico e do imiquimod que proporcionam a cura das queratoses actínicas disseminadas através da produção de um processo inflamatório, o qual gera desconforto ao paciente por ocasionar prurido, sensação de queimação e ulceração. Tais sintomas limitam seu uso (Chamberlain & Kurwa, 2003; Lober & Fenske, 2004). Já a curetagem cirúrgica consiste em realizar uma raspagem da região afetada, mediante infiltração anestésica, esperando que a regeneração ocorra livre das lesões. Este procedimento é relativamente agressivo e às vezes provoca infecção, sendo lenta a sua recuperação, e com risco de formação de cicatrizes (Chamberlain & Kurwa, 2003; Lober & Fenske, 2004). Por outro lado, a laserterapia faz uso de um feixe de laser para produzir uma vaporização superficial. Neste caso, removem-se apenas lesões visíveis, sendo uma opção terapêutica demorada e bastante cara. E finalmente, a terapia fotodinâmica (TFD) tópica surge como uma opção no tratamento das QAs disseminadas. Esta terapia baseia-se na aplicação de um medicamento fotossensibilizador (por exemplo o ácido aminolevulínico, ALA) sobre a pele o qual é ativado por luz emitida por diodo (LED). A ativação promove uma foto-reação capaz de levar o tecido celular à necrose, com posterior recuperação. Entretanto, esse tipo de tratamento mostra-se mais eficaz em QAs localizadas, pois a fonte de luz não permite uma iluminação uniforme e adequada de grandes áreas.

Com o objetivo de ampliar e melhorar o tratamento das QAs disseminadas, a presente patente foi desenvolvida pelo no Grupo de Óptica, Laboratório de Biofotônica e Laboratório de Apoio Técnico (LAT) do Instituto de Física de São Carlos (pedido INPI:08100013016). Trata-se do desenvolvimento de um aparelho que permite apoiar total e simultaneamente os membros superiores de modo que estes recebam a luz emitida por diodo com a dose correta de energia uniformemente (Figura II e III).

A TFD representa vantagens sobre as técnicas e os métodos convencionais de tratamento da queratose actínica. Isso porque permite maior penetrabilidade do que os processos químicos. Possibilita, ainda, tratar tanto as lesões já estabelecidas quanto as subclínicas sendo pouco agressiva e mais eficiente.

Frente aos fatos apresentados o presente estudo propôs-se a avaliar o tempo ideal de oclusão do fotossensibilizador para tratamento das queratoses actínicas disseminadas de membros superiores pelo referido protótipo de terapia fotodinâmica.

Revisão de Literatura



2. REVISÃO DA LITERATURA.

De acordo com a *Union International Against Câncer* (UICC), a cada ano mais de 12 milhões de pessoas no mundo recebem um diagnóstico de câncer, e 7,6 milhões vão a óbito por esta doença (UICC, 2010).

Segundo a *World Health Organization* (WHO), o número de casos novos de câncer tem aumentado no mundo. Estima-se um aumento do número de casos de câncer na população mundial de 11.3 milhões em 2007 para 15.5 milhões em 2030. Nos países desenvolvidos o câncer representa a segunda causa de morte na população, sendo precedido pelas doenças cardiovasculares. Esta situação também tende a ocorrer nos países em desenvolvimento (WHO, 2008).

Dentre os tipos de câncer, o câncer de pulmão mata mais indivíduos do que qualquer outro tipo e esta estatística tende a manter-se pelo menos até 2030, a não ser que as campanhas mundiais anti tabagismo aumentem consideravelmente (WHO, 2008).

O câncer de pele, embora não seja o principal responsável pelas mortes por câncer, tem destaque devido à elevada incidência na população mundial, representado pela frequência de diagnóstico de um a cada 3 casos de câncer. São diagnosticados anualmente aproximadamente 3 milhões de câncer de pele no mundo e são estimados que 1 a cada 5 norte americano vão desenvolver câncer de pele ao longo da vida (WHO, 2010). Estima-se também cerca de 1300 a 2300 mortes por câncer de pele não melanoma por ano nos Estados Unidos (Fuchs & Marmur, 2007)

O câncer de pele é classificado em melanoma e não melanoma, sendo que 80% dos cânceres de pele são do tipo não melanoma. Dentre os cânceres de pele não melanoma destaca-se o carcinoma espinocelular e o carcinoma basocelular (Schwartz & Stoll, 1999; Leffell & Fitzgerard, 1999).

No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o número de casos novos de câncer de pele não melanoma estimado para o ano de 2010 foi de 53.410 nos homens e de 60.440 nas mulheres. Estes valores correspondem a um risco estimado de 56 casos novos a cada 100 mil homens e 61 para cada 100 mil mulheres (INCA, 2010).

Sabe-se de vários fatores de risco para desenvolvimento do câncer de pele não melanoma, entre eles estão: a exposição cumulativa à radiação solar, idade

avançada, localização geográfica, pele clara e olhos claros (Salache, 2000; Goldberg & Mamelak, 2010).

A queratose actínica (QA) é uma lesão precursora do câncer de pele não melanoma denominado carcinoma espinocelular (Ulrich et al, 2007; Salache, 2000). Na histologia, a QA é considerada uma área de displasia intraepitelial com potencial para progressão para carcinoma espinocelular de 10 a 20% em 10 anos (Fuchs & Marmur, 2007; Ulrich et al, 2007; Ortone, 2002; Goldberg & Mamelak 2010). Portanto, sem o devido tratamento, ela pode se transformar em um câncer de pele (carcinoma espinocelular) cujas complicações são mais severas, como risco de metástase linfática e hematogênica (Callen et al, 1997; Tierney et al, 2008; Veness, 2006).

A queratose actínica é uma lesão de pele marcadora do dano solar, caracterizada clinicamente por apresentar escamas amareladas ou acastanhadas, finas, aderentes e secas, podendo ainda apresentar eritema subjacente. Ela acomete principalmente as regiões do corpo humano mais intensamente expostas ao sol, tais como mãos: antebraços, face, decote, orelhas, pescoço e couro cabeludo em indivíduos calvos (Schwartz & Howard, 1999; Callen et al, 1997; Salache, 2000; Goldberg & Mamelak, 2010). As QAs aparecem como efeito cumulativo do componente ultravioleta da radiação solar. Os indivíduos com pele mais clara e com dificuldade de bronzear são normalmente mais suscetíveis a tais lesões. Normalmente elas se apresentam como múltiplas lesões disseminadas pelas áreas fotoexpostas, porém podem surgir raramente como lesão única (Schwartz & Howard, 1999; Goldberg & Mamelak, 2010).

Um dos grandes problemas associados com a queratose actínica é o fato de que as áreas atingidas podem ser grandes, caracterizando lesões do tipo generalizadas, tornando todo tipo de tratamento demorado, ou no caso de alguns procedimentos químicos, demasiadamente agressivos ao paciente (Dinehart, 2000). O tipo de tratamento utilizado nas queratoses actínicas depende consideravelmente do número e do tamanho de cada lesão e principalmente da extensão de pele atingida (Dinehart, 2000; de Berker et al, 2007).

Uma das opções de tratamento da QA é a utilização da crioterapia com nitrogênio líquido. Este tratamento consiste no congelamento da lesão com nitrogênio líquido levando os tecidos superficiais à destruição física pela formação de cristais de gelo no interior das células, seguido de uma reepitelização. A

crioterapia é considerada um tratamento eficaz, de baixo custo com índice de cura de até 98% (Lubritz & Smolewski, 1982; Berker et al, 2007). Frequentemente, nesta modalidade terapêutica se desenvolve uma hipocromia residual, fato que pode ser considerado inestético pelo paciente. Nesta opção terapêutica é feita uma abordagem individual de cada lesão. Tal fato torna o processo lento, além do inconveniente de que tratar apenas as lesões visíveis, não tratando das incipientes, além de destruir o tecido saudável adjacente à lesão (Chamberlain & Kurwa, 2003; Kuflik, 2004). Além disso, existe outro método de tratamento, a laserterapia, na qual é utilizado um feixe de laser para produzir uma vaporização superficial. Neste caso, removem-se apenas lesões visíveis, sendo uma opção terapêutica demorada e bastante cara (Drake et al, 1995; Feldman et al, 1999).

Outra opção de tratamento é através da utilização de produtos químicos como o 5-fluorouracil tópico, o imiquimod e os peelings químicos. Tais métodos proporcionam a cura das queratoses actínicas disseminadas através da produção de um processo inflamatório local, o qual gera desconforto ao paciente por ocasionar prurido, sensação de queimação e ulceração. Tais sintomas podem ser fatores limitantes ao seu uso, levando à baixa aderência ao tratamento. Quanto ao imiquimod, o elevado custo da medicação não permite sua utilização em larga escala (Chamberlain & Kurwa, 2003; Lober & Fenske, 2004; Salache et al, 2002; Harisson et al, 2004; Stockfleth et al, 2002; de Berker et al, 2007).

Além disso existe a curetagem cirúrgica, que consiste em realizar uma raspagem da região afetada, mediante infiltração anestésica, esperando que a regeneração ocorra livre das lesões. Apresenta a vantagem da possibilidade da avaliação microscópica da lesão. Este procedimento é relativamente agressivo e às vezes provoca infecção, sendo lenta a sua recuperação, e com risco de formação de cicatrizes. Além disso, esta modalidade terapêutica demanda a necessidade de existência de uma estrutura hospitalar (Chamberlain & Kurwa, 2003; Lober & Fenske, 2004; Dinehart, 2000).

Finalmente, a terapia fotodinâmica (TFD) tópica surge como uma opção no tratamento das QAs disseminadas (Moseley et al, 2006). Esta terapia baseia-se na aplicação de um medicamento fotossensibilizador (por exemplo, o ácido aminolevulínico, ALA) sobre a pele o qual é ativado por luz emitida por diodo (LED). A ativação promove uma foto-reação capaz de levar o tecido celular à necrose, com posterior recuperação (Braathen et al, 2007).

Os primeiros relatos da terapia fotodinâmica surgiram no início do século XX, quando ao se pesquisar o mecanismo de ação da droga quinina contra a malária, Raab observou os efeitos deletérios a um protozoário (*Paramecium caudatum*) decorrente da ativação do corante acridina pela luz solar (Szeimies et al, 2001; Alexiades-Armenakas, 2006). Este protozoário estudado no início do século, morreu entre 60 e 100 minutos após a adição de acridina ao meio na concentração de 1:20.000. Em outro estudo o paramécio sobrevivia por 800 a 1000 minutos, com a mesma concentração de acridina. A única diferença foi a ocorrência de uma grande tempestade acarretando menor luminosidade levando os pesquisadores indagarem se a luz tivera influência sobre os resultados. Estudos posteriores confirmaram que a acridina quando exposta á luz aumentava a toxicidade ao protozoário. Infelizmente, na época este importante trabalho não alcançou uma repercussão merecida (Szeimies et al, 2001).

O papel do oxigênio na terapia fotodinâmica foi suposto quando em 1902, Ledoux-Lebard observou que a PDT nos paramécios usando eosina funcionava melhor em um frasco aberto do que em um frasco fechado (Szeimies et al, 2001).

Embora o mecanismo de ação não estivesse esclarecido, Albert Jesionek, jovem professor assistente do Departamento de Dermatologia, da Universidade de Munique e Von Tappeiner começaram, em 1903, a primeira experiência em seres humanos. O primeiro estudo foi publicado em 1903 e abordou a terapia fotodinâmica no tratamento de câncer de pele, sífilis e tuberculose cutânea (Szeimies et al, 2001).

Dreyer começou em março e abril de 1903 suas primeiras experiências em pacientes com lúpus vulgar (tuberculose cutânea) por injeção intradérmica e subcutânea de uma solução de eritrosina estéril. Quatro a oito horas após a injeção ele iluminou as lesões por 15 a 20 minutos. Dentro de 24 horas uma reação flegmonosa grave, resultou na formação de cicatrizes proeminentes. Os pacientes sofriam de dor intensa durante a irradiação. Após estes resultados, Dreyer encerrou seus experimentos (Szeimies et al, 2001).

Ao contrário, von Tappeiner e Jesionek relataram bons resultados com a aplicação tópica de eosina ou outros corantes. Eles começaram com doenças como a pitíriase versicolor, psoríase, molusco contagioso, câncer de pele não melanoma, lúpus vulgar e sífilis secundária. Em um segundo estudo, em 1905, ambos os autores estenderam a pesquisa em pacientes com câncer de pele inicial e observaram bons resultados para sessões de TFD repetitivas fazendo aplicação

tópica do corante eosina de 1 a 5%. O efeito fotossensibilizante tanto com luz solar ou a luz de uma lâmpada se estenderam ao longo de várias semanas. No entanto, observações posteriores descobriram que o efeito terapêutico foi apenas temporário e restrito às partes superficiais das lesões. Assim, esses estudos também foram abandonados (Szeimies et al, 2001).

Até então, a maioria dos experimentos foram realizados com corantes como acridina, quinina e eosina levando a resultados clínicos insatisfatórios. Além disso, foram observados efeitos fotodinâmicos de extratos de clorofila por Walter Hausmann, em 1908, em Viena, nas células vermelhas do sangue. Devido à semelhança estrutural ele também usou hematoporfirina (Hp), um derivado férrico do heme. Mas, novamente as pesquisas em TFD em Munique foram abandonadas devido aos maus resultados clínicos. Friedrich Meyer-Betz, um residente da Universidade de Munich, realizara em 1912 um auto-experimento heróico. Injetou em si mesmo com 200 mg de Hp e irradiou uma área pequena em seu antebraço com a luz de uma lâmpada. Uma ulceração ocorreu no local da irradiação. Mesmo depois de dias, a exposição ao sol durante um passeio em um trem levou a uma reação fototóxica generalizada com inchaço e sensação de queimação (Szeimies et al, 2001).

Outro passo importante foi dado por Albert Policard, um médico francês que descobriu, no centro necrótico de um sarcoma de ratos uma fluorescência vermelha relacionada com o acúmulo e retenção de Hp no tumor. Pela primeira vez em 1942, Auler e Banzer também encontraram uma fluorescência vermelha em pacientes com tumores após a injeção subcutânea ou intramuscular de Hp. Em 1948, Figge e col., confirmaram estes resultados e propuseram sua utilização como fotossensibilizadores para a TFD devido aos bons efeitos tumorais. No entanto, devido às impurezas e da mistura de diferentes porfirinas um uso potencial foi acompanhada por reações de fototoxicidade agudas e por isso foi julgado como impraticável (Szeimies et al, 2001). Então, Thomas Dougherty postulou os critérios para um fotossensibilizador ideal: (1) nenhuma toxicidade em doses terapêuticas, (2) captação definida e acúmulo no tecido maligno, (3) atividade luminosa acima de 600 nm, e (4) atividade fotoquímica (Szeimies et al, 2001).

Na década de 60 uma nova droga foi sintetizada a partir da purificação da hematoporfirina, chamada derivado hematoporfirina (HpD). A partir de então novos estudos foram realizados utilizando um composto purificado do HpD denominado

porfimer sódico para a terapia fotodinâmica nos tumores de pulmão, bexiga, estômago, pele, esôfago e ginecológico (Marmur et al, 2004; Dougherty et al, 1992). Devido à fotossensibilidade prolongada das drogas de TFD sistêmica associada aos altos índices de cura obtidos com outros tratamentos mais práticos diminuíram o interesse da TFD na dermatologia. Portanto, até 1990 a TFD teve pouca expressão na dermatologia.

Em 1990, Kennedy e cols revolucionaram a terapia fotodinâmica através do uso de uma substância tópica: o ácido 5 aminolevulínico (5-ALA), mostrando excelentes resultados no tratamento de câncer de pele não melanoma (Kennedy et al, 1990).

O 5-ALA é um pró fármaco, ou seja, não é um fotossensibilizante, mas sim um precursor de uma substância fluorescente e fotodinamicamente ativa, a protoporfirina IX (PpIX), formada na mitocôndria. 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 (Figura I) (Torezan, 2009). Essa reação é catalizada pela enzima ALA-sintetase. Já no citoplasma da célula, 2 moléculas de ALA formam o porfobilinogênio (PBG) e 4 moléculas de PBG formam o uro porfirinogênio III. Este último é convertido em coproporfirinogênio III e, novamente no interior da mitocôndria, em protoporfirinogênio IX, que é convertido em PpIX, pela ação da protoporfirinogênio oxidase (Kalka et al, 2000; Szeimies et al, 1996; Babilas et al, 2005). A PpIX é o intermediário porfirínico da célula com atividade fotodinâmica e, quando ativado por luz azul, emite fluorescência vermelha intensa.

A síntese normal de ALA, no interior da célula, é controlada pela enzima ALA sintetase que, por sua vez, é inibida pelo acúmulo de Heme (feedback negativo). Se um excesso de ALA exógeno for aplicado topicamente, ocorrerá rápida passagem através da epiderme anormal e posterior conversão à PpIX no interior da mitocôndria. Uma vez que a conversão da PpIX para Heme é uma reação lenta, as células tendem a acumular grande concentração de PpIX. O acúmulo excessivo de PpIX no interior da mitocôndria induz à sua difusão para o retículo endoplasmático e membrana celular, ambos alvos finais do dano celular induzido pela TFD (Torezan, 2009).

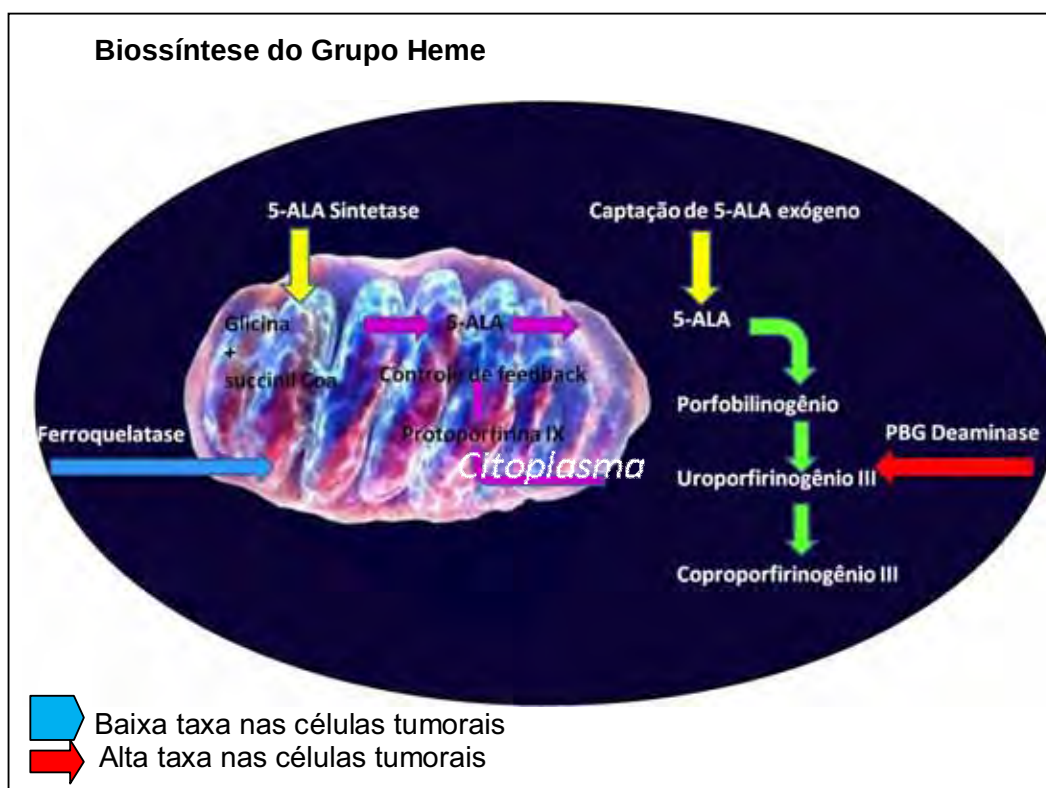


Figura 1 – Esquema adaptado da captação do ALA exógeno e biossíntese do heme.

A PpIX possui vários picos de absorção da luz. O principal é na banda de 405 nm, correspondente à luz azul. Outros picos menores também têm importância, que ocorrem em 510, 545, 580, 630, 670 e 700 nm (Torezan, 2009). Embora estes picos sejam 10 a 40x menores que o pico em 405 nm, muitos estudos em TFD são conduzidos usando fonte de luz no espectro da luz vermelha entre 620 e 635 nm, por proporcionar maior penetração no tecido, otimizando a TDF para lesões mais profundas. (Calzavara-Pinton et al, 2007; Kalka et al, 2000; Szeimies et al, 1996; Babilas et al, 2005; Wolf et al, 1993; Orenstein et al, 1996; Nestor et al, 2006; Morton et al, 2008). Portanto, ao se iluminar a lesão com o comprimento de onda adequado a substância fotossensível é excitada atingindo um estado energético superior ao normal, e uma vez neste estágio energético, provoca uma reação química com o oxigênio presente nos tecidos (estado tripleto) produzindo o oxigênio singleto, uma espécie altamente reativa. O oxigênio singleto, uma vez formado irá levar à citotoxicidade celular, por proporcionar falhas na integridade das membranas

celulares, principalmente mitocondrial, levando à alterações de permeabilidade e culminando na morte celular tumoral (Bagnato et al, 2005; Calzavara-Pinton et al, 2007; Kalka et al, 2000; Issa & Azulay 2010).

Alguns fatores interferem com a penetração do ALA na pele: a sua concentração bem como o tempo de oclusão refletindo no acúmulo de PpIX nas células tumorais. Braathen et al (2009) relatam estudos com diferentes tempos de oclusão do ALA, demonstrando variações de resposta. Jeffes et al (2001) relatam boa resposta para oclusão do ALA 20% por 14 a 18 horas. Tempos de oclusão do ALA menores (1, 2 e 3 horas) foram relatados por Touma et al (2004), mantendo o mesmo resultado terapêutico para QAs. Na literatura observa-se vários estudos clínicos cujas concentrações de ALA variam de 5 a 20% (Calzavara-Pinton et al, 2007; Kalka et al, 2000; Orenstein et al, 1996; Svanberg et al, 1994). Os melhores resultados terapêuticos foram obtidos com concentrações entre 10 e 20% (Calzavara-Pinton et al, 2006; Kalka et al, 2000; Szeimies et al, 1996; Babilas et al, 2005; Wolf et al, 1993; Orenstein et al, 1996; Nestor et al, 2006; Svanberg et al, 1994; Cairduff et al, 1994).

Outro fator determinante no sucesso da TFD é a dose de energia total de tratamento (em Joules/cm²) obtida pela multiplicação da intensidade de potência (mW/cm²) pelo tempo (segundos) de exposição à fonte de luz. Sabe-se que as intensidades de potência muito baixas aumentam muito o tempo de exposição à luz tornando inviável o tratamento, enquanto que intensidades elevadas levam ao dano térmico (Cottrell et al, 2008). Morton et al (2008) através de uma revisão literária relataram diferentes doses de energia total no tratamento das queratoses actínicas concluindo que doses menores são mais indicadas. O mesmo foi observado por Radakovic-Fijan et al, em 2005, através de estudo randomizado duplo cego intrapaciente para QA.

Sabe-se ainda que um importante efeito colateral na TDF é a dor. Seu mecanismo exato ainda não foi esclarecido, mas muitos fatores podem estar relacionados, como com a intensidade utilizada, tipo de luz, localização, número de lesões e consumo de PpIX durante o tratamento (Weigell et al, 2008; Weigell et al, 2003; Babilas et al, 2007; Cottrell et al, 2008).

Objetivos



3. OBJETIVO

O presente estudo teve como objetivo avaliar *in vivo* o tempo ideal de oclusão do fotossensibilizador ALA a 15% para a realização da terapia fotodinâmica das queratoses actínicas disseminadas de membros superiores pelo protótipo Kerato PDT.

Materiais e Métodos



4. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, do Hospital Amaral Carvalho, de Jaú, sob o número de protocolo 165/09 (Anexo I).

Quarenta pacientes com QAs disseminados em antebraços atendidos no ambulatório do Departamento de Pele, do Hospital Amaral Carvalho, de Jaú, foram selecionados para o presente estudo. Os critérios de exclusão incluíram a hipersensibilidade ao ácido aminilevulínico ou outro componente da fórmula, diagnóstico de porfiria, gestação e amamentação. Os pacientes que aceitaram participar do estudo foram orientados e após assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo II).

O procedimento iniciou-se com a limpeza dos antebraços e mãos, com uma gaze embebida em solução salina 0,9% estéril. Em seguida foi feita a curetagem das queratoses actínicas; e, posteriormente, a limpeza com gazes embebidas em água destilada estéril. Após, o ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) a 15% foi aplicado de maneira a cobrir toda a área a ser tratada (antebraço e mão). O 5-ALA foi formulado pela farmácia autorizada pela presente instituição e era composto por emulsão de água QSP, Nipagen 0,5%, Propileroglicerol 5%, Nipasol 0,05%, Polowax NS 18%. Após a aplicação do agente fotossensibilizador, a oclusão dos membros foi sendo realizada. Inicialmente cobriu-se toda área com filme plástico, em seguida por papel alumínio, e, por fim, com atadura de crepe.

Em seguida, os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com tempo de oclusão (n=20). No grupo 1 (G1) os pacientes permaneceram por 2 horas em oclusão e o grupo 2 (G2), por 4 horas. Terminado este período, os pacientes foram liberados e orientados a permanecerem em abrigo da luz solar.

Na sessão seguinte, foi retirada a cobertura e feita a limpeza da área tratada com gaze embebida em água destilada nos grupos 1 e 2. Em seguida, foi realizada a fotoexposição da área por 40 minutos sendo a dose de energia de 40 J/cm². O aparelho fotossensibilizador (protótipo) utilizado foi um sistema a base de emissores LED (diodo emissor de luz) especialmente desenvolvido para essa aplicação e estudo. O sistema denominado Kerato PDT foi desenvolvido no Grupo de Óptica, Laboratório de Biofotônica e Laboratório de Apoio Técnico (LAT) do Instituto de Física de São Carlos. O equipamento é constituído, basicamente, por placas de

LEDs, emitindo uma banda centrada no comprimento de onda de 620 nm. Estas placas foram distribuídas de forma a possibilitar a iluminação uniforme de todo o antebraço e mão do paciente para o tratamento de queratose actínica disseminada. O controle de iluminação foi realizado através de uma caixa de alimentação elétrica, permitindo ao usuário a variação da intensidade luminosa dos LEDs e da iluminação individual, sendo mão, punho e antebraço, ou a combinação dessas placas.



Figura 2 – Sessão de terapia fotodinâmica com aparelho Kerato PDT



Figura 3 – Aparelho Kerato PDT: detalhe da disposição anatômica das placas de LED

Após a terapia fotodinâmica os pacientes, dos grupos G1 e G2, foram orientados de maneira verbal e escrita para como proceder em casa (Anexo III). Esta orientação continha informações sobre higiene de rotina das áreas tratadas, sobre o uso de fotoprotetor e emolientes, e, em caso de sintomatologia dolorosa, o uso de medicação analgésica via oral conforme prescrição médica.

Adicionalmente, para maior conhecimento da dor na TFD, durante o tratamento, de 40 minutos de duração, os pacientes dos grupos G1 e G2 foram submetidos a uma avaliação verbal da dor numa escala numérica de dor variando de zero (ausência de dor) a dez (dor severa). Tal escala era aplicada de 5 em 5 minutos.

A avaliação clínica de G1 e G2 foi realizada pelo médico responsável após 30 dias do tratamento através de uma escala de zero a dez, onde zero representava ausência de melhora e dez, a melhora total das lesões. Ainda, as mesmas foram avaliadas no período de 90 dias após o tratamento. Os valores obtidos foram submetidos à análise estatística pelo Teste de Mann-Whitney com $p=0,10$ (Tabela I).

Resultados



5. RESULTADOS

De acordo com os voluntários selecionados para o estudo, observou-se que a maioria dos pacientes do grupo G1 pertencia ao sexo feminino (65%). Já no grupo G2, 60% dos pacientes eram do sexo masculino (Figuras IV e V).

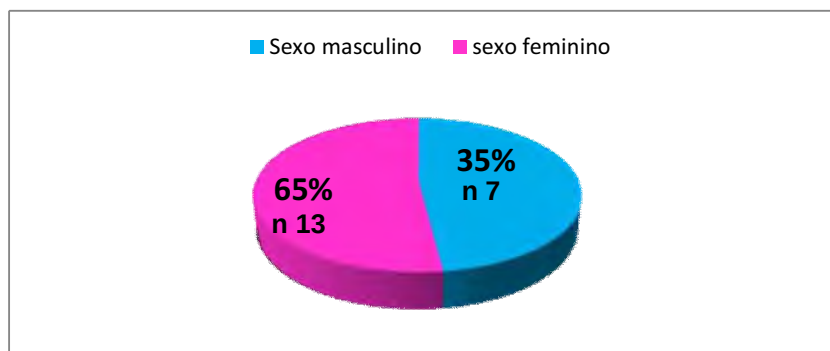


Figura 4 – Ilustração gráfica da distribuição dos pacientes do grupo G1 de acordo com o sexo.

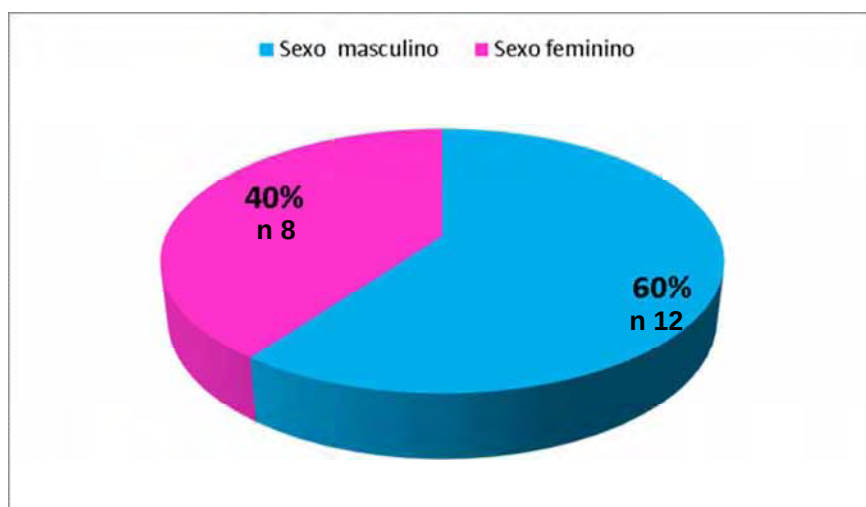


Figura 5 – Ilustração gráfica da distribuição dos pacientes do grupo G2 de acordo com o sexo.

De acordo com a avaliação médica inicial e após 30 dias pode-se observar melhora total das lesões em 25% dos pacientes do G1 e em 40% do G2 (Figuras VI e VII). Essa melhora permaneceu mesmo após 90 dias do tratamento. Porém, quanto ao tempo de oclusão os grupos G1 e G2 após 30 dias de tratamento não apresentaram diferenças estatisticamente significativas ($p < 0.10$) (Tabela I). Observa-se que o menor índice de resposta foi de 40%, observado no grupo G1, mas ainda sim em apenas um paciente. A documentação fotográfica demonstra os resultados do tratamento (Figuras VIII, IX, X e XI).

Tabela 1 – Diferenças entre os postos médios de tempo de oclusão para TFD para cada grupo.

Comparação	Diferença entre os postos médios	<i>p</i>-valor*
G1 vs G2	12.714	0,2036

* $p < 0,10$ possui diferença estatística pelo Teste Mann-Whitney.

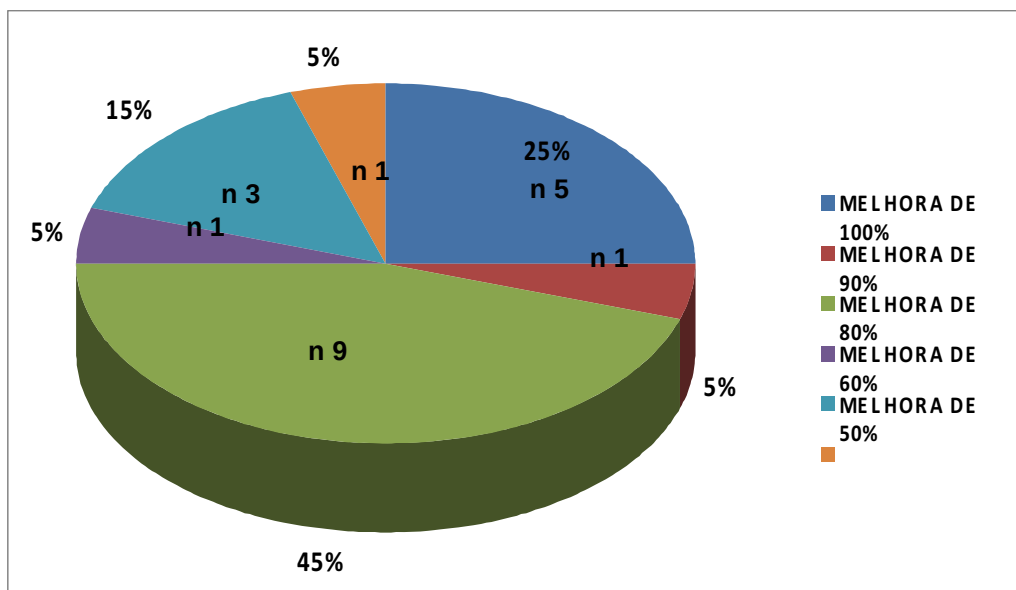


Figura 6 – Ilustração gráfica da distribuição dos 20 pacientes do grupo G1 (2h de oclusão) de acordo com a melhora após 30 e 90 dias segundo a avaliação médica.

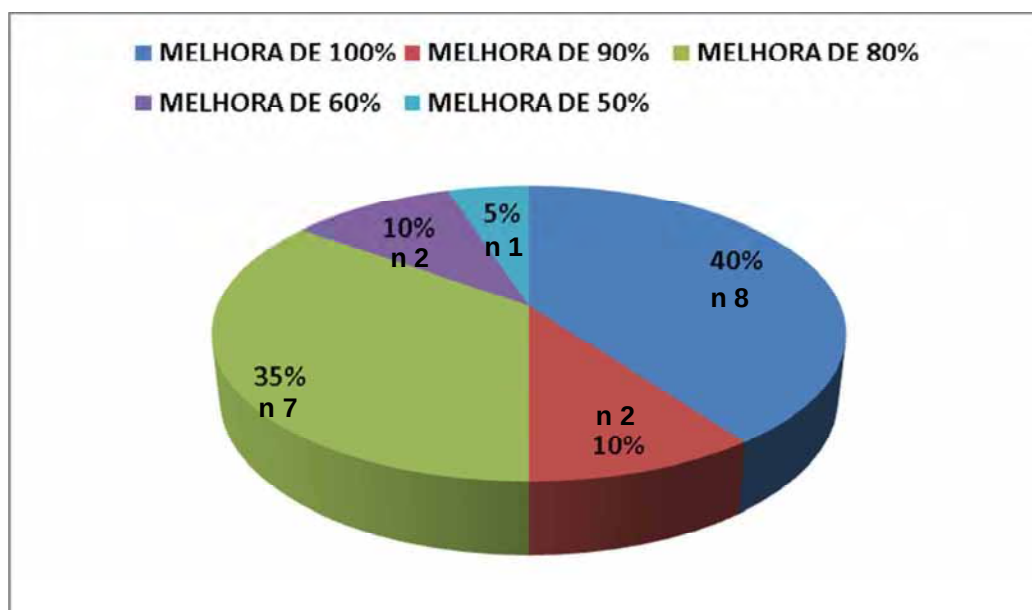
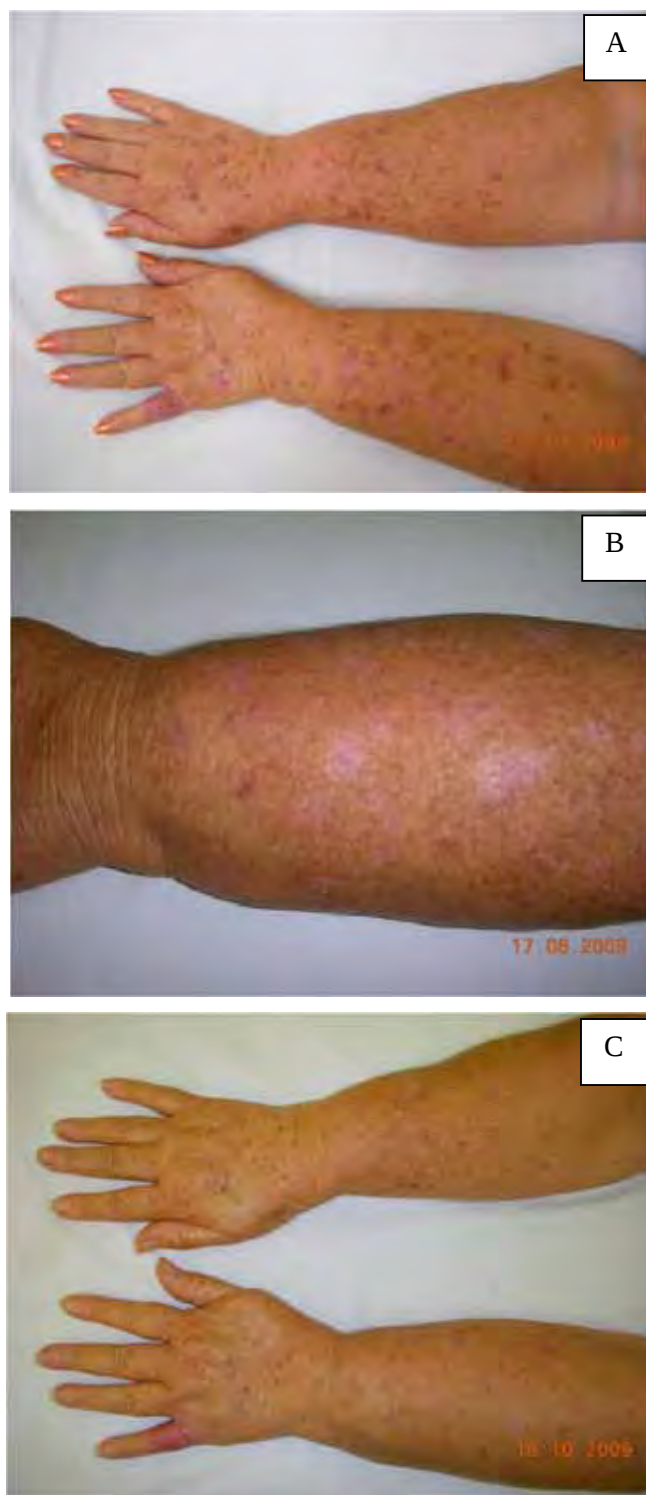


Figura 7 – Ilustração gráfica da distribuição dos 20 pacientes do grupo G2 (4h de oclusão) de acordo com a melhora após 30 e 90 dias segundo a avaliação médica.



**Figura 8: paciente ASL, sexo feminino, 2 h de oclusão:
A) pré tratamento; B) 25 dias após; C) 90 dias após.**



Figura 9: paciente LSB, sexo feminino 4 h de oclusão:
A) pré tratamento; B) 39 dias após; C) 150 dias após.



Figura 10: paciente TSF, sexo feminino 2 h de oclusão: A) pré tratamento; B) 40 dias após.



Figura 11: paciente TSF, sexo masculino 4 h de oclusão: A) pré tratamento; B) 101 dias após.

De acordo com a escala de dor aplicada durante os 40 minutos de irradiação, observou-se índices elevados de dor no início da aplicação, decrescendo progressivamente ao longo do tempo (Figura XII). A intensidade da dor foi maior no grupo G2

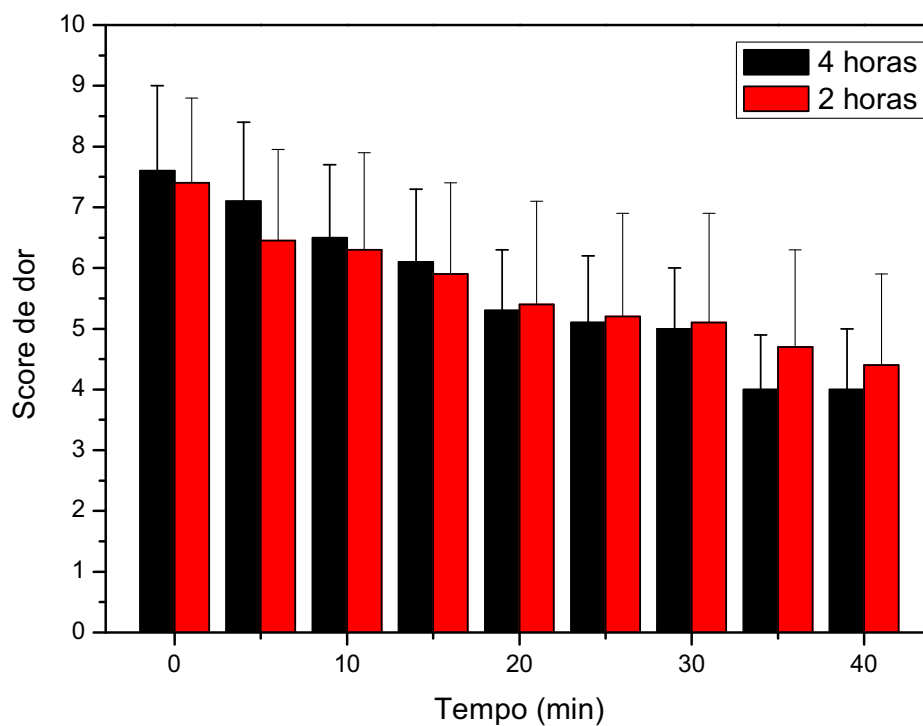


Figura 12 – Escore de dor dos grupos G1 (2 horas de oclusão) e G2 (4 horas de oclusão) durante 40 minutos de iluminação.

Discussão



6. DISCUSSÃO

O tratamento das queratoses actínicas através da terapia fotodinâmica é um método eficaz com excelente resultado cosmético (Tierney et al, 2008; Morton et al, 2002; Morton et al, 2008). Até o presente momento não há um protocolo padrão para a TFD no tratamento das QAs, havendo variações quanto á concentração do ALA, tempo de oclusão, intensidade e dose de energia (Issa & Manula-Azulay, 2010). Na literatura observa-se vários estudos clínicos cujas concentrações de ALA variam de 5 a 20% (Calzavara-Pinton et al, 2006; Kalka et al, 2000; Orenstein et al, 1996; Svanberg et al, 1994). Os melhores resultados terapêuticos foram obtidos com concentrações entre 10 e 20% (Calzavara-Pinton et al, 2006; Kalka et al, 2000; Szeimies et al, 1996; Babilas et al, 2005; Wolf et al, 1993; Orenstein et al, 1996; Nestor et al, 2006; Svanberg et al, 1994; Cairduff et al, 1994).

É importante na TFD a dose de energia utilizada. Vários estudos relataram diferentes doses de energia total no tratamento das queratoses actínicas concluindo que doses menores são mais indicadas (Morton et al, 2008; Radakovic-Fijan et al, 2005). Outro fator determinante no sucesso da TFD é a uniformidade da aplicação desta dose de energia no local tratado. Em se tratando de QAs em membros superiores é importante que o sistema de iluminação ofereça uma iluminação uniforme de todo o membro. Para isso, foi desenvolvido o protótipo “Kerato PDT”. Trata-se de um aparelho desenvolvido pelo Grupo de Óptica do Instituto de Física de São Carlos, o qual permite cobrir total e simultaneamente os membros superiores de modo que estes recebam a luz emitida por diodo com a dose correta de energia distribuída uniformemente. O equipamento é constituído por placas de LEDs, que emitem banda centrada no comprimento de onda de 620 nm (Figura II e III). O “Kerato PDT” emite uma dose de 40 J/cm^2 com intensidade de 15 mW/cm^2 , que em 40 minutos consegue tratar as QA dos dois membros superiores simultaneamente. Tais parâmetros estão de acordo com as sugestões da literatura (Radakovic-Fijan et al, 2005; Morton et al, 2008). Trata-se de uma importante opção terapêutica no tratamento em larga escala das QA disseminadas dos membros superiores.

Existem na literatura recomendações de diferentes tempos de oclusão (Touma et al, 2004; Jeffes et al, 2001; Braathen et al, 2008).

No presente estudo a avaliação *in vivo* do tempo de oclusão ideal do fotossensibilizador ALA 15% para o tratamento das QA disseminadas dos membros superiores, embora tenha apresentado 25% de melhora total com 2 horas de

oclusão e 40% com 4 horas, demonstrou não haver diferença estatisticamente significativa entre os tempos de 2 e 4 horas de oclusão para a dose de energia de 40 J/cm².

A avaliação da dor durante o procedimento de TFD no presente estudo demonstrou queda progressiva ao longo do tempo. Tal fato pode estar relacionado com o consumo da PpIX durante o tratamento (Weigell et al, 2008). Embora outros estudos não comprovem esta afirmação (Weigell et al, 2003). A dor associada á TFD com ALA é o primeiro efeito colateral observado. Pode durar minutos a horas e tem sido relacionada com a intensidade, tipo de luz, localização e número de lesões (Weigell et al, 2008; Weigell et al, 2003). Portanto, espera-se que nos pacientes avaliados neste estudo (QA disseminadas) a dor seja um fator relevante. A dor é um obstáculo na aceitabilidade da TFD. Portanto é importante encontrar um protocolo de tratamento cujos resultados se igualem ou superem a eficácia dos atuais. Baseando-se neste estudo sugere-se para o Kerato PDT o protocolo de 2 horas de oclusão do ALA 15%, devido ao menor escore de dor apresentado pelo grupo de 2 horas de oclusão.

Conclusão



7. CONCLUSÃO

Frente aos fatos apresentados no presente estudo pode-se concluir que não houve diferença estatisticamente significativa entre os diferentes tempos de oclusão no tratamento da Terapia Fotodinâmica quando se utilizou ALA a 15%.

Os autores propõem um protocolo de oclusão de 2 horas para a TFD com ALA 15% realizada no protótipo “Kerato PDT”.

Referência Bibliográfica



REFERÊNCIAS

Alexiades-Armenakas, M. Laser-mediated photodynamic therapy. **Clinics in Dermatology**, v.24, n.1, p. 16-25, jan-fev 2006.

Babilas, P.; Karrer, S.; Sidoroff, A.; Lanthaler, M.; Szeimies, R.-M. Photodynamic therapy in dermatology: an update. **Photodermatology, Photochemistry & Photomedicine**, v.21, n.3, p. 142-9, jun 2005.

Babilas, P.; Knobler, R.; Hummel, S.; Gottschaller, C.; Maisch, T.; Koller, M.; Landthaler, M. and Szeimies, R.-M. Variable pulsed light is less painful than light-emitting diodes for topical photodynamic therapy of actinic keratosis: a prospective randomized controlled trial. **British Journal of Dermatology**, v.157, n.1, p. 111-7, jul 2007.

Bagnato, V.S.; Kurachi, C.; Ferreira, J.; Marcassa, L.G.; Sibata, C.H. and Allison, R.R. PDT experience in Brazil: A regional profile. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v.2, n.2, p. 107-18, jun 2005.

de Berker, D.; McGregor, J.M. and Hughes, B.R. Guidelines for the management of actinic keratoses. **British Journal of Dermatology**, v.156, n.2., p. 222-30, feb 2007..

Braathén, L.R.; Szeimies, R.-M.; Basset-Seguín, N.; Bissonnette, R.; Foley, P.; Pariser, D.; Roelandts, R.; Wennberg, A.M. and Morton, C.A. Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v.56, n.1, p. 125-43, jan 2007.

Braathén, L.R.; Paredes, B.E.; Saksela, O.; Fritsch, C.; Gardlo, K.; Morken, T.; Frolic, K.W.; Warloe, T.; Solér, A.M. and Ros, A.M. Short incubation with methyl aminolevulinate for photodynamic therapy of actinic keratoses. **Journal of the European Academy of Dermatology**, v.23, n.5, p. 550-5, may 2009.

BRASIL. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Estimativa anual de câncer no Brasil, ano 2010**. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/>. Acesso em 06/01/2011.

Cairduff, F.; Stringer, M.R.; Hudson, E.J.; Ash, D.V. and Brown, S.B. Superficial photodynamic therapy with 5-ALA for superficial primary and secondary skin cancer. **British Journal of Cancer**, v.69, n.3, p. 605-8, mar 1994.

Callen, J.P.; Bickers, D.R. and Moy, R.L. Actinic keratoses. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v.36, n.4, p. 650-3, apr 1997.

Calzara-Pinton, P.G.; Venturini, M. and Sala, R. Photodynamic therapy: update 2006. Part 1: Photochemistry and photobiology. **Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology**, v.21, n.3, p. 293-302, mar 2007.

Chamberlain, A.J. and Kurwa, H.A. Photodynamic therapy: is it a valuable treatment option for actinic keratoses? **American Journal of Clinical Dermatology**, v.4, n.3, p. 149-55, 2003.

Cottrel, W.J.; Paquette, A.D.; Keymel, K.R.; Foster, T.H. and Oseroff, A.R. Irradiance-dependent photobleaching and pain in δ -aminolevulinic acid-photodynamic therapy of superficial basal cell carcinomas. **Clinics in Cancer Research**, v.14, n.14, p. 4475-83, jul 2008.

Dinehart, S.M. The treatment of actinic keratoses. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v.42, n.1Pt2, p. S25-S28, jan 2000.

Dougherty, T.J.; Henderson, b.w.; Schwartz, S.; Winkelmann, J.W. and Lipson, R.L. **Historical perspective Photodynamic therapy**. New York: Marcel Dekker, 1992, p. 1-15.

Drake, L.A.; Ceilley, R.I.; Cornelisson, R.I.; Dobes, W.L.; Dorner, W.; Goltz, R.W.; Graham, G.F.; Lewis, C.W.; Salasche, S.J.; Chanco Turner, M.L. and Lowery, B.J. Guidelines of care for actinic keratoses. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v.32, n.1, p. 95-8, jan 1995.

Feldman, S.R.; Fliescher Jr, A.B.; Williford, P.M. and Jorizzo, J.L. Destructive procedures are the standard of care for treatment of actinic keratoses. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v.40, n.1, p. 43-7, jan 1999.

Fuchs, A. and Marmur, E. The kinetics of skin cancer: progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma. **Dermatologic Surgery**, v.33, n.9, p. 1099-101, sep 2007.

Goldberg, L.H. and Mamelak, A.J. Review of actinic keratosis. Part I: Etiology, epidemiology and clinical presentation. **Journal of Drugs in Dermatology**, v.9, n.9, p. 1125-32, sep 2010.

Harrison, L.I.; Skinner, S.L.; Malbury, T.C.; Owens, M.L.; Kurup, S.; McKane, S. and Greene, R.J. Pharmacokinetics and safety of imiquimod 5% cream in the treatment of actinic keratoses of the face, scalp, or hand and arms. **Archives of Dermatological Research**, v.296, n.1, p. 6-11, jun 2004.

Issa, M.C.A. e Manela-Azulay M. Terapia fotodinâmica: revisão da literatura e documentação iconográfica. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, v.85, n.4, p. 501-11, jul-ago 2010.

Jeffes, E.W.; McCulloch, J.L.; Weinstein, G.D.; Kaplan, R.; Glazer, S.D. and Taylor, J.R. Photodynamic therapy of actinic keratoses with topical aminolevulinic acid hydrochloride and fluorescent blue light. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v.45, n.1, p. 96-104, jul 2001.

Kalka, K.; Merk, H. and Mukhtar, H. Photodynamic therapy in dermatology. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v.42, n.3, p. 389-413, mar 2000.

Kennedy, J.C.; Pottier, R.H. and Pross, D.C. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principle and present clinical experience. **Journal of the Photochemistry and Photobiology, B.**, v.6, n.1-2, p. 143-8, jun 1990.

Kuflik, E.G. Cryosurgery for skin cancer: 30 year experience and cure rates. **Dermatologic Surgery**, v.30, n.2Pt2, p. 297-300, feb 2004.

Lober, B.A. and Fenske, N.A. Optimum treatment strategies for actinic keratosis (intraepidermal squamous cell carcinoma). **American Journal of Clinical Dermatology**, v.5, n.6, p. 395-401, 2004.

Lubritz, R.R. and Smolewski, S.A. Cryosurgery cure rate of actinic keratoses. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v.7, n.5, p. 631-2, nov 1982.

Marmur, E.S.; Schmults, C.D. and Goldberg, D.J. A review of laser and photodynamic therapy for the treatment of nonmelanoma skin cancer. **Dermatologic Surgery**, v.30, n.2\pt2, p. 264-71, feb 2004

Moseley, H.; Allen, J.W.; Ibbotson, S.; Lesar, A.; McNeill, A.; Camacho-Lopez, M.A.; Samuel, I.D.W.; Sibbett, W. and Ferguson, J. Ambulatory photodynamic therapy: a new concept in delivering photodynamic therapy. **British Journal of Dermatology**, v.154, v.4, p. 747-50, apr 2006.

Morton, C.A.; Brown, S.B.; Collins, S.; Ibbotson, S.; Jenkinson, H.; Kurwa, H.; Langmack, K.; McKenna, K.; Moseley, H.; Pearce, A.D.; Stringer, M.; Taylor, D.K.; Wong, G.; Rhodes, L.E. Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. **British Journal of Dermatology**, v.146, n.4, p. 552-67, apr 2002.

Morton, C.A.; McKenna, K.E. and Rhodes, L.E. Guidelines for topical photodynamic therapy: update. **British Journal of Dermatology**, v. 159, n.6, p. 1245-66, dec 2008.

Nestor, M.S.; Gold, M.H.; Kauvar, A.N.B.; Taub, A.F.; Geronemus, R.G.; Ritvo, E.C.; Goldman, M.P.; Gilbert, D.J.; Richey, D.F.; Alster, T.S.; Anderson, R.R.; Bank, D.E.; Carruthers, A.; Carruthers, J.; Goldberg, D.J.; Hanke, C.W.; Lowe, N.J.; Pariser, D.M.; Rigel, D.S.; Robins, P.; Spencer, J.M.; Zelickson, B.D. The use of photodynamic therapy in dermatology: results of a consensus conference. **Journal of Drugs in Dermatology**, v.5, n.2, p. 140-54, feb 2006.

Orenstein, A.; Kostenich, G.; Roitman, L.; Tsur, H.; Katanick, D.; Kopolovic, J.; Ehrenberg, B.; Roitman, L.; Malik, Z. Photodynamic therapy of malignant lesions of the skin mediated by topical application of 5-aminolevulinic acid in combination with DMSO and EDTA. **Lasers Life Science**, v.7,n.1, p. 49-57, 1996.

Ortone, J.P. From actinic keratosis to squamous cell carcinoma. **British Journal of Dermatology**, v.146, n.Suppl.61, p. 20-23, apr 2002

Radakovic-Fijan, S.; Blecha-Thalhammer, U.; Kittler, H.; Hönigsmann, H. and Tanew, A. Efficacy of 3 different light doses in the treatment of actinic keratosis with 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy: a randomized, observer-blinded, inpatient, comparison study. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v.53, n.4, p. 823-7, nov 2005.

Salache, S.J. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v.42, n.1Suppl1, p. S 4-7, jan 2000.

Salasche, S.J.; Levine, N. and Morrison, L. Cycle therapy of actinic keratoses of the face and scalp with 5% topical imiquimod cream: an open-label trial. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 47, n.4, p. 571-7, oct 2002

Schwartz, R.A. and Howard, L.S. Epithelial precancerous lesions. In: Freedberg, I.M.; Eisen, A.Z.; Wolf, K.; Austen, K.F.; Goldsmith, L.A.; Katz, S.I. and Fitzpatrick, T.B. **Dermatology in General Medicine**, 5th ed. New York: Macgraw Hill, 1999, Cap 79, p. 823-39.

Schwartz, R.A. and Stoll, H.L. Squamous cell carcinoma. In: Freedberg, I.M.; Eisen, A.Z.; Wolf, K.; Austen, K.F.; Goldsmith, L.A.; Katz, S.I. and Fitzpatrick, T.B. **Dermatology in General Medicine**, 5th ed. New York: Macgraw Hill, 1999, Cap 80, p. 840-56.

Leffell, D.J. and Fitzgerald, D.A. Basal Cell Carcinoma. In: Freedberg, I.M.; Eisen, A.Z.; Wolf, K.; Austen, K.F.; Goldsmith, L.A.; Katz, S.I. and Fitzpatrick, T.B. **Dermatology in General Medicine**, 5th ed. New York: Macgraw Hill, 1999, Cap 81, p. 857-63.

Stockfleth, E.; Meyer, T.; Benninghoff, B.; Salasche, S.; Papadopoulos, L.; Ulrich, C. and Christophers, E. A randomized, double-blind, vehicle-controlled study to assess 5% imiquimod cream for treatment of multiple actinic keratoses. **Archives of Dermatology**, v.138, n.11, p. 1498-502, nov 2002.

Svanberg, K.; Andersson, T.; Killander, D.; Wang, I.; Stenram, U.; Andersson-Engels, S.; Berg, R.; Johansson, J. and Svanberg, S. Photodynamic therapy of non-melanoma malignant tumors of the skin using topical 5-ALA and laser irradiation. **British Journal of Dermatology**, v.130, n.6, p. 743-51, jun 1994.

Szeimies, R.-M.; Karrer, S.; Sauerwald, A. and Landthaler, M. Photodynamic therapy with topical application of 5-aminolevulinic acid in the treatment of actinic keratoses: an initial clinical study. **Dermatology**, v.192, v.3, p. 246-51, 1996.

Szeimies, R.-M.; Dräger, J.; Abels, C. and Landthaler, M. History of photodynamic therapy in dermatology. In: Calzavara-Pinton, P.G.; Ortel, B. and Szeimies, R.-M. (eds.) **Photodynamic Therapy and Fluorescence Diagnosis in Dermatology**. Amsterdam: Elsevier, 2001, Cap. 1, p. 3-16.

Tierney, E.P.; Eide, M.J.; Jacobsen, G. and Ozog, D. Photodynamic therapy for actinic keratoses: Survey of patient perceptions of treatment satisfaction and outcomes. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, v.10, n.2, p. 81-86, jun 2008.

Torezan LA. Terapia fotodinâmica em dermatologia. In: **Laser em dermatologia**. 2 ed. São Paulo: Editora Roca Ltda; 2009, p. 187-94.

Touma, D.; Yaar, M.; Whitehead, S.; Konnikov. N. and Gilchrest, B.A. A Trial of short incubation, broad-area photodynamic therapy for facial actinic keratoses and diffuse photodamage. **Archives of Dermatology**, v.140, n.1, p. 33-40, jan 2004.

Ulrich, M.; Maltusch, A.; Röewert-Huber, J.; Gonzalez, S.; Sterry, W. and Astner, S. Actinic keratoses: non-invasive diagnosis for field cancerization. **British Journal of Dermatology**, v.156, n.Suppl.3, p. 13-17, may 2007

UNION INTERNATIONAL AGAINST CANCER (UICC, 2010). **Actinic Keratosis**. Disponível em: <http://www.worldcancercampaign.org/>, acessado em 30/11/2010.

UNION INTERNATIONAL AGAINST CANCER (UICC, 2010). **Sun expure**. Disponível em: <http://www.worldcancercampaign.org/>, acessado em 30/11/2010.

Veness, M.J. Defining patients with high risk cutaneous squamous cell carcinoma. **Australasian Journal of Dermatology**, v.47, n.1, p. 28-33, feb 2006.

Weigell, S.R.; Skiveren, J.; Philipsen, P.A. and Wulf, H.C. Pain during photodynamic therapy is associated with protoporphyrin IX fluorescence and fluence rate. **British Journal of Dermatology**, v.158, n.4, p. 727-33, apr 2008.

Weigell, S.R.; Stender, I.M.; Na, R. and Wulf, H.C. Pain associated with photodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid or 5-aminolevulinic acid methylester on tape-stripped normal skin. **Archives of Dermatology**, v.139, n. 9, p. 1173-7, sep 2003.

Wolf, P.; Rieger, E. and Kerl, H. topical photodynamic therapy with endogenous porphyrins after application of 5-aminolevulinic acid. An alternative treatment modality for solar keratoses, superficial squamous cell carcinomas and basal cell carcinomas? **Journal of the American Academy of Dermatology**, v.28, n.1, p. 17-21, jan 1993.

World Health Organization (WHO) 2010. Skin cancers. **How common is skin cancer?** Disponível em: <http://www.who.int/uv/faq/skincancer/en/index1.html> acesso em 06/01/11.

World Health Organization (WHO) 2008. On line Q&A. **Are the number of cancer cases increasing or decreasing in the world?** Disponível em: <http://www.who.int/features/qa/15/en/index.html> acesso em 04-01-11

Anexos



ANEXO 1



F U N D A Ç Ã O
AMARAL CARVALHO

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA Fundação Hospital Amaral Carvalho

Rua Dr. Miranda Junior, 16, Jardim Alvorada – CEP 17.210-300 – Jauá / SP - ☎ (014) 3602-1194 – Ramal - 1552.

Parecer CEPFHAC – 165/09.

Protocolo de Estudo

Tratamento de Queratose Actínica Disseminada Através da Terapia Fotodinâmica"

Documentos avaliados:

✓ Projeto de Pesquisa Completo.

Pesquisador Responsável:

Autoria: Valentina Soffner Jorge Bonilha - Pós-Graduanda em Pesquisa e Desenvolvimento – UNESP

Orientação: Profª Drª Ana Gabriela Sálvio, Médica do Departamento de Pele e Partes Moles da Fundação Amaral Carvalho

O Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hospital Amaral Carvalho analisou os documentos supracitados na 54ª reunião ordinária realizada no dia 04 de dezembro de 2009. Segue abaixo as considerações feitas pelo relator:

"Após a análise do projeto supracitado, verifiquei tratar-se de trabalho de pesquisa universitário de autoria de Valentina Soffner Jorge Bonilha, aluna do Programa de Pós-Graduação em Pesquisa e Desenvolvimento, grau do Curso de "Biotecnologia Médica", da Universidade Estadual Paulista – UNESP, com orientação da Profª Drª Ana Gabriela Sálvio, Médica do Departamento de Pele e Partes Moles da Fundação Amaral Carvalho.

O objetivo geral do projeto é pesquisar a terapia fotodinâmica no tratamento de "Queratose Actínica Disseminada".

Como Método e Casuística consta no projeto que:

- Serão incluídos 40 pacientes com queratose actínica intensa, localizadas em braços, antebraços e mãos, atendidos no Departamento de Pele do Hospital Amaral Carvalho;
- Todos os pacientes que participarem da pesquisa, bem como os seus respectivos acompanhantes, serão orientados (de forma verbal e escrita);

- Será assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;

- Os pacientes serão divididos em dois grupos: vinte (20) pacientes com tempo de oclusão de quatro (4) horas e vinte (20) pacientes com tempo de oclusão de duas (2) horas;

A medicação que será usada será o Ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) FSUESCC "NIOPIIK" B SADAVAYAd. 1K4, Moscou, Rússia, manipulado na concentração de 15% em emulsão água QSP, Nipagen 0,5, Propilerglicerol 5%, Nipasol 0,05%, Polowax N,S 18%, pela farmácia autorizada pela Instituição;

- O aparelho (protótipo) a ser usado é o Laser de Diodo (LED), desenvolvido pelo Grupo de Óptica, Laboratório de Biofotônica e Laboratório de Apoio Técnico (LAT) do Instituto de Física de São Carlos.

Aplicação do Produto:

- Para o procedimento, será realizada uma curetagem em ambos os membros superiores;

- Após esse procedimento, será feita uma limpeza com água destilada;

- Serão administrados 3.0 gramas em cada membro superior por via tópica;

- Em seguida, os membros serão coberto por filme plástico de PVC, em seguida envolvidos por um papel alumínio, e por último com atadura de crepe;

- Após o tempo de oclusão determinado do grupo de 2 ou 4 horas, será feita a limpeza dos membros retirando todo medicamento tópico da pele;

- Terminado esse procedimento, seguirá no aparelho "Kerato PDT" por 40 minutos;

- Durante esse tempo, será medida a dor pelo Score de Dor a cada 5 minutos com resposta verbal, numa escala de 0 a 10;

- O paciente receberá uma medicação oral para analgesia conforme prescrição feita pela médica responsável, 10 minutos antes do início do PDT;

- Ao término do procedimento, o paciente e/ou acompanhante receberão orientações verbais e por escrito sobre o uso de fotoprotetor, emolientes e medicações analgésicas.

Será respeitada a confidencialidade, de conformidade com os termos que acompanham o projeto. Também não existirá ônus para o Hospital Amaral Carvalho.

O projeto de pesquisa acompanha um detalhado termo de consentimento pré-informado, livre e esclarecido.

Também deverá ser respeitada a confidencialidade, de conformidade com os termos que acompanham o projeto, assumindo a autora do projeto toda a responsabilidade civil, administrativa e criminal, respondendo ela não apenas pela confidencialidade, mas também por eventuais prejuízos causados em decorrência do uso inadequado ou eventual má fé na divulgação e/ou utilização das informações obtidas com o projeto.

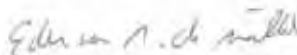
Diante do exposto e não vislumbrando nenhum óbice que possa impedir ou dificultar o desenvolvimento do trabalho de pesquisa, sou favorável a ele."

Diante do exposto, manifestamo-nos pela aprovação sem restrições dos documentos avaliados.

Informamos que os referidos documentos são rubricados pelo colaborador do CEPFHAC, Ricardo Augusto Sartori, e que nenhum dos pesquisadores envolvidos no estudo participou da votação.

Aproveito para recordar-lhe do compromisso de enviar relatórios semestrais referentes à evolução do estudo.

Jaú, 04 de dezembro de 2009.



Dr. Éderson Roberto de Mattos
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Fundação Hospital Amaral Carvalho

ANEXO 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Declaro, para os devidos fins, que fui devidamente informado(a) sobre a realização do tratamento das lesões pré cancerosas localizadas nos meus antebraços 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 duas ou quatro horas, de acordo com este estudo. Serei submetido á 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. Recebi orientações e receita médica para retirar medicação para eventual dor no Posto de Saúde mais próximo à minha casa.

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° _____, após ter lido e entendido as informações e esclarecido minhas dúvidas **concordo voluntariamente** em participar deste estudo, podendo receber informações adicionais com a pesquisadora abaixo referida.

paciente

enf. Valentina Soffner Jorge Bonilha

Profa Dra Ana Gabriela Salvio

Telefones para contato: (14) 3602 -1374 ou (14) 3602 -1375
Departamento de Pele do Hospital Amaral Carvalho de Jaú

ANEXO 3

ORIENTAÇÕES PÓS TFD

- **NÃO SE EXPOR AO SOL**
- **NÃO FICAR EXPOSTO A NENHUM TIPO DE CALOR**
- **USAR O CREME FORNECIDO 3 VEZES AO DIA OU O HIDRATANTE DE COSTUME**
- **NÃO PUXAR AS CASQUINHAS DA PELE**
- **EVITAR BANHO MUITO QUENTE**
- **EVITAR FICAR PERTO DO FORNO (FOGÃO) POR 3 DIAS**
- **NÃO LAVAR ROUPA EM TANQUES POR 3 DIAS**
- **FAZER USO DO PROTETOR SOLAR**
- **SE TIVER DOR TOMAR MEDICAÇÃO CONFORME A PRESCRIÇÃO MÉDICA**
- **SE TIVER DUVIDAS TELEFONAR PARA (014) 3602-1374.**