



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE Mestrado
INTEGRADO EM MEDICINA**

ANDREA CRISTINA DE AZEVEDO CASTANHEIRA

***TERAPÊUTICA FOTODINÂMICA EM
DERMATOLOGIA. CASUÍSTICA NOS HOSPITAIS
DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
DR. HUGO MIGUEL SCHÖNENBERGER ROBLES DE OLIVEIRA**

ABRIL/2011

Artigo de Revisão

**TERAPÊUTICA FOTODINÂMICA EM DERMATOLOGIA.
CASUÍSTICA NOS HOSPITAIS DA UNIVERSIDADE DE
COIMBRA**

Andrea Cristina de Azevedo Castanheira¹

¹Aluna do 6ºano do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da
Universidade de Coimbra

Endereço: andreacristinacastanheira@gmail.com, Coimbra, Portugal.

Abril de 2011

Tutor: Dr. Hugo Miguel Schönenberger Robles de Oliveira

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador de mestrado, Dr. Hugo Schönenberger de Oliveira pelo seu apoio, disponibilidade e ajuda na recolha dos dados para a casuística.

Índice

Resumo	1
Palavras-chave.....	2
Abstract.....	3
Keywords	4
Abreviaturas	5
Introdução	7
Mecanismo de Acção.....	8
Fotossensibilizantes	13
Sensibilizantes tópicos: 5-ALA e MAL.....	15
Sensibilizantes sistémicos	18
Porfirinas.....	18
Sensibilizantes de segunda geração.....	19
Fontes de Radiação	21
Protocolos de Aplicação da TFD	25
Indicações Terapêuticas	27
Usos Aprovados para a TFD	28
Queratose Actínica	28
Carcinoma Basocelular.....	35
Doença de Bowen.....	40
Usos Não Aprovados da TFD.....	42
Carcinoma Espinhocelular	43

Doença de Paget Extra-Mamária	43
Linfoma Cutâneo	44
Rejuvenescimento cutâneo fotodinâmico e prevenção de tumores cutâneos	45
Acne e condições relacionadas	46
Psoríase	47
Verrugas vulgares e genitais	48
Leishmaniose cutânea	48
Segurança e Efeitos Adversos	49
Casuística dos Hospitais da Universidade de Coimbra	51
Conclusão	57
Referências Bibliográficas	60

Resumo

A utilização da Terapêutica Fotodinâmica tem aumentado nos últimos anos, tendo emergido como um método de tratamento não-invasivo bastante promissor na área da Oncologia. Em Dermatologia a Terapêutica Fotodinâmica é utilizada no tratamento de diversas patologias oncológicas e não oncológicas.

O meu trabalho final de 6º ano teve como objectivo fazer uma revisão da bibliografia publicada relativamente às aplicações da Terapêutica Fotodinâmica em Dermatologia, nomeadamente mecanismos de acção, agentes fotossensibilizantes, fontes de radiação, indicações terapêuticas, segurança e efeitos adversos. Foi ainda realizada uma casuística dos doentes tratados com Terapêutica Fotodinâmica nos Hospitais da Universidade de Coimbra, baseada na consulta dos processos clínicos, tendo os seus resultados em termos de eficácia e segurança sido comparados com os da bibliografia revista.

A Terapêutica Fotodinâmica envolve a administração de um agente fotossensibilizante, a sua acumulação nas células alvo, seguida pela irradiação selectiva da lesão com radiação de comprimento de onda apropriado. O fotossensibilizante é excitado pela irradiação, sendo a energia posteriormente transferida para o oxigénio molecular ocorrendo a formação de espécies reactivas de oxigénio, que vão oxidar componentes celulares essenciais. Os mecanismos envolvidos na Terapêutica Fotodinâmica incluem citotoxicidade directa, dano vascular e resposta imune inflamatória.

Em Dermatologia utilizam-se como principais fotossensibilizantes, os precursores da protoporfirina IX, como o ácido 5-aminolevulínico e o aminolevulinato de metilo.

A fonte de radiação deve ser escolhida em função do espectro de absorção do fotossensibilizante, da capacidade de penetração nos tecidos e da potência do efeito fotodinâmico desejado. Utilizam-se três tipos de fontes de radiação: lâmpadas de amplo espectro, lâmpadas de diodo e lasers.

A Terapêutica Fotodinâmica tópica está aprovada, em diversos países, no tratamento de queratoses actínicas, carcinomas basocelulares e doenças de Bowen. Estas indicações clínicas estão bem estudadas e comprovadas em numerosos estudos clínicos. Contudo, o campo das suas aplicações em Dermatologia tem vindo a expandir-se nos últimos anos, com estudos clínicos no tratamento de diversas dermatoses inflamatórias e infecciosas.

A Terapêutica Fotodinâmica é segura e bem tolerada. Os seus principais efeitos adversos são a sensação de queimadura, picada, ou dor restrita à área irradiada, eritema, edema e prurido.

A revisão bibliográfica efectuada, bem como os dados resultantes da casuística permitiram concluir que a Terapêutica Fotodinâmica é eficaz e segura, com vantagens importantes relativamente a outras modalidades terapêuticas. Por enquanto as suas utilizações em Dermatologia estão restritas às indicações clínicas aprovadas, mas espera-se que no futuro o seu campo de aplicação se possa estender a outras patologias dermatológicas.

Palavras-chave

Ácido 5-aminolevulínico; aminolevulinato de metilo; cancro cutâneo não melanoma; carcinoma basocelular; dermatoses inflamatórias; doença de Bowen; protoporfirina IX; queratose actínica; terapêutica fotodinâmica.

Abstract

The use of Photodynamic Therapy has increased in recent years, emerging as a promising method of non-invasive treatment in Oncology. Photodynamic Therapy is used in Dermatology to treat various oncological and non oncological diseases.

The goal of my 6th year final work was to review the published literature regarding applications of Photodynamic Therapy in Dermatology, including mechanisms of action, photosensitizers agents, radiation sources, therapeutic indications, safety and adverse effects. A case series study was also developed for patients treated with Photodynamic Therapy at the Hospitais da Universidade de Coimbra based on the patients clinical files. Their results were compared with those of the reviewed literature in terms of efficacy and safety.

Photodynamic therapy involves administering a photosensitizing agent, its accumulation in target cells, followed by selective irradiation of the lesion with radiation of appropriate wavelength. The photosensitizer is excited by irradiation, the energy being subsequently transferred to molecular oxygen leading to the formation of reactive oxygen species, which will oxidize essential cellular components. Photodynamic Therapy mechanisms include direct cytotoxicity, vascular damage and inflammatory immune response.

The precursors of protoporphyrin IX, such as 5-aminolevulinic acid and methyl-aminolevulinate, are the most used photosensitizers in Dermatology.

The choice of the radiation source should be based on the absorption spectrum of the photosensitizer, its penetration capacity and the photodynamic effect's power. Three types of radiation sources are used: broad-spectrum lamps, light emitting diodes and lasers.

The topical use of Photodynamic Therapy is approved in several countries for the treatment of actinic keratosis, basal cell carcinoma and Bowen's disease. These clinical indications are well studied and proved in numerous clinical trials. Its application field in

Dermatology has expanded in recent years, due to assays in various inflammatory and infectious diseases.

Photodynamic therapy is safe and well tolerated. Its main side effects are burning feeling, stinging, or pain restricted to the irradiated area, erythema, swelling and itching.

The literature review carried out, as well as the evidence from the case series, showed that the Photodynamic Therapy is effective and safe, with important advantages over other therapeutic modalities. For now its uses in Dermatology are restricted to approved clinical indications, but it is expected that in the future its scope can be extended to other dermatological diseases.

Keywords

5-aminolevulinic acid; nonmelanoma skin cancer; basal cell carcinoma; inflammatory dermatoses; Bowen's disease; methyl-aminolevulinate; protoporphyrin IX; actinic keratosis; photodynamic therapy.

Abreviaturas

5-ALA: ácido 5-aminolevulínico

ALAS: ácido 5-aminolevulínico sintetase

CBC(s): carcinoma(s) basocelular(es)

CCNM: cancro cutâneo não melanoma

CEC(s): carcinoma(s) espinhocelular(es)

DB(s): doença(s) de Bowen

DMSO: dimetilsulfóxido

DPEM: doença de Paget extra-mamária

EDTA: ácido etilenodiaminotetracético

EROs: espécies reactivas de oxigénio

FDA: Food and Drug Administration

FS: fotossensibilizante

5-FU: 5-Fluorouracilo

HpD: hematoporfirina

IPL: luz pulsada intensa

LDLs: lipoproteínas de baixa densidade

LEDs: light emitting diodes

MAL: aminolevulinato de metilo

MF: micose fungóide

$^1\text{O}_2$: oxigénio singuleto

PBG: porfobilinogénio

PBGD: porfobilinogénio desaminase

PpIX: protoporfirina IX

PPP: Psoríase palmo-plantar

QA(s): queratose(s) actínica(s)

SD-HUC: Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

TFD: terapêutica fotodinâmica

TFD-ALA: terapêutica fotodinâmica com ácido 5-aminolevulínico

TFD-MAL: terapêutica fotodinâmica com aminolevulinato de metilo

VPL: luz pulsada variável

Introdução

A Terapêutica Fotodinâmica (TFD) envolve a administração de um agente fotossensibilizante (FS), com localização preferencial nas células alvo e subsequente activação com radiação de comprimento de onda apropriado, causando destruição selectiva dessas mesmas células.¹

O conceito da TFD remonta há 4000 anos ao antigo Egipto, onde era utilizada a administração oral da planta *Amni majus*, juntamente com a luz solar, no tratamento do vitiligo.² As culturas indiana, chinesa e grega também usaram o efeito terapêutico do sol para tratar uma variedade de doenças incluindo o vitiligo e a psoríase.^{2,3}

Este conhecimento perdeu-se nos séculos seguintes tendo sido redescoberto, no início do século XX, pelo investigador dinamarquês Niels Finsen e pelos alemães Oscar Raab e Herman von Tappeiner.^{2,3} Estes dois últimos investigadores descobriram as propriedades fotossensibilizantes do laranja de acridina ao estudaram os efeitos deste corante nos protozoários. Finsen foi galardoado, em 1903, com o Prémio Nobel pelo seu trabalho em fototerapia.^{2,3} Na mesma altura das observações de Raab, o neurologista francês Prime referiu reacções fotodinâmicas em áreas expostas à luz solar em pacientes com epilepsia aos quais tinha sido administrada eosina.³ Consequentemente, von Tappeiner e o dermatologista Jesionek referiram a primeira aplicação médica da interacção da luz branca com a eosina, aplicada topicamente, no tratamento de tumores cutâneos. Em 1904 von Tappeiner e Jodlbauer identificaram o oxigénio como sendo um componente fundamental nas reacções de fotossensibilização e designaram este efeito como “reacção fotodinâmica” em 1907.³ Contudo, a inexistência nessa época de FSs eficazes e seguros, bem como de fontes de radiação adequadas, tornaram a técnica inexequível do ponto de vista clínico.⁴

Houve o ressurgimento de algum interesse por esta técnica na década de 1970, devido à utilização de um derivado da hematoporfirina (HpD) e da sua forma purificada, liofilizada e

concentrada porfímero de sódio (Photofrin[®], Axcan Pharma Inc.).^{4,5} Após administração intravenosa, estes compostos mostraram resultados promissores no tratamento de cancro cutâneo não melanoma (CCNM), de metástases cutâneas de cancro da mama e em diversas neoplasias internas, como tumores ginecológicos, da bexiga, pulmão, esófago e estômago.^{4,5,6} Contudo, a fotossensibilidade generalizada, grave e prolongada associada ao uso sistémico destes fármacos, bem como a existência de métodos alternativos com elevados índices de cura, diminuíram o seu interesse em Dermatologia.^{4,5,6}

Em 1990, a TFD tornou-se mais aplicável à Dermatologia quando Kennedy et al.^{4,5,6} introduziram o uso tópico do precursor porfirínico, ácido 5-aminolevulínico (5-ALA), que conduz à acumulação local do FS endógeno protoporfirina IX (PpIX), sendo desprovido de fotossensibilidade cutânea prolongada. No final da década de 1990 foi sintetizado um novo fármaco derivado do 5-ALA, o aminolevulinato de metilo (MAL). Trata-se de um composto esterificado do 5-ALA que, por ser mais lipofílico, apresenta a vantagem de maior penetração no tecido tumoral e de uma farmacocinética mais previsível.^{4,5} No mesmo período foram desenvolvidos novos FSs de “segunda geração” (derivados da benzoporfirina, ftalocianinas, clorinas e porfínicos). Estes compostos são quimicamente puros e, após a sua administração tópica e/ou sistémica, mostraram ser altamente eficazes, selectivos e seguros. Apresentam ainda a vantagem da fotossensibilidade cutânea generalizada que eles produzem ser de curta duração.⁴

Mecanismo de Acção

A TFD envolve a administração de um agente FS, seguida da sua activação por radiação de comprimento de onda apropriado. O tratamento consiste em duas etapas. Na primeira, o FS acumula-se, particularmente nas células tumorais, após a sua administração tópica ou sistémica. Na segunda etapa, o tumor fotossensibilizado é irradiado a um

comprimento de onda coincidente com o espectro de absorção do FS. O FS activado transfere energia para o oxigénio molecular, gerando espécies reactivas de oxigénio (EROs). A oxidação subsequente dos lípidos, aminoácidos e proteínas induz necrose e apoptose. Adicionalmente, as EROs estimulam indirectamente a transcrição e libertação de mediadores inflamatórios.⁷

O primeiro passo no processo de fotossensibilização consiste na absorção de um fóton de energia apropriada pelo FS, previamente no estado de repouso (S_0), com a sua activação para um estado electrónico excitado (S_1), designado singuleto, de curta duração. O estado singuleto pode decair novamente para o estado de repouso, resultando na emissão de um fóton na forma de fluorescência. Alternativamente, o FS pode sofrer rearranjo do spin electrónico para gerar um estado excitado tripleto (T_1), mais estável, por conversão inter-sistema. O estado tripleto é de semivida suficientemente longa para participar em reacções químicas, ocorrendo a reacção fotodinâmica maioritariamente quando o FS se encontra neste estado (Fig. 1).^{4,5,8}

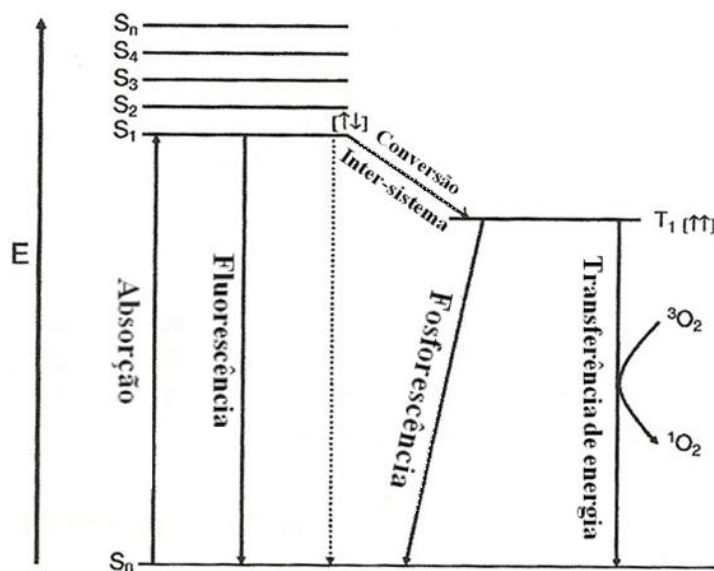


Figura 1- Reacções fotoquímicas dos fotossensibilizantes no estado excitado⁴

O FS no estado excitado tripleto pode sofrer dois tipos de reacções fotodinâmicas.⁹ Nas reacções de tipo I, o FS reage directamente com um substrato, tal como a membrana celular, ou uma molécula, havendo transferência de protões ou electrões, com a formação de um radical aniónico ou catiónico. Estes radicais podem ainda reagir com o oxigénio, produzindo EROs. O FS retorna assim ao estado de repouso. Nas reacções fotodinâmicas de tipo II ocorre uma permutação electrónica de spin entre o FS no estado tripleto e o oxigénio molecular que se encontra no estado tripleto em repouso ($^3\text{O}_2$). Isto produz um estado singuleto excitado do oxigénio ($^1\text{O}_2$) citotóxico, regressando o FS ao seu estado de repouso.⁹ Diversos estudos indicam que para ocorrer necrose tecidual é necessária a produção de 10^{18} - 10^{19} moléculas de oxigénio singuleto ($^1\text{O}_2$)/ cm^3 .^{8,9}

Ambos os tipos de reacções fotodinâmicas causam oxidação das biomoléculas na célula, mas o $^1\text{O}_2$ constitui o principal mediador de fototoxicidade na TFD. O padrão de localização subcelular do FS dá origem ao tipo de dano ocorrido dado que o $^1\text{O}_2$ se difunde nas células apenas cerca de 0.01-0.02 μm durante a sua muito curta duração de vida ($\tau \approx 10^{-6}$ - 10^{-9} s).^{4,9}

Os efeitos clínicos da TFD podem ser devidos à morte celular directa de células alvo, como células tumorais, por necrose ou apoptose, a dano vascular conducente a isquémia e a morte celular, à modulação imune, ou a uma combinação destes mecanismos. Uma das vantagens potenciais da TFD é a de que a escolha do FS e de outros parâmetros do tratamento podem, pelo menos em parte, ser ajustados de modo a seleccionar os alvos biológicos primários e as respostas resultantes.⁸

Em consequência da acção do $^1\text{O}_2$, a célula tumoral passa a apresentar falhas na integridade da membrana, o que acarreta alterações na permeabilidade e função de transporte entre os meios intracelular e extracelular. Também ocorrem alterações nas membranas nucleares, mitocondriais, lisossómicas e do retículo endoplasmático. Estudos utilizando a

microscopia de fluorescência sugerem que a fototoxicidade mitocondrial é a principal causa de morte celular induzida pela TFD. Independentemente da localização exacta do efeito citotóxico, a consequência é a perda da integridade celular, havendo a libertação de factores inflamatórios e a activação da cascata do complemento.⁵

As propriedades físico-químicas dos FS influenciam a sua captação celular, bem como a sua distribuição nas membranas celulares e organelos.^{4,9} Os FS lipofílicos difundem-se através da membrana celular, aumentando esta penetração na relação directa da sua lipofilicidade. Após a sua difusão através da membrana plasmática vão localizar-se em alvos subcelulares, tais como, mitocôndrias e membranas subcelulares. Os FS hidrossolúveis são maioritariamente captados por pinocitose, localizando-se preferencialmente em grânulos extranucleares, nomeadamente lisossomas.⁴

Uma das principais áreas de investigação no campo da TFD tem sido a da biologia celular e das vias de transdução de sinal, relativamente a factores de transcrição, regulação do ciclo celular, inflamação e morte celular. Algumas destas vias de transdução de sinal são activadas pela TFD (Fig. 2). Estes efeitos conduzem frequentemente à indução de apoptose, quer pela via mitocondrial envolvendo caspases e a libertação do citocromo C, quer pelas vias da ceramida, ou dos receptores de morte. Contudo, em certas condições a morte celular ocorre por necrose. A investigação e o conhecimento do efeito da TFD nas vias de transdução do sinal e nas respostas de stress celular (hipóxia e angiogénese) podem levar à optimização da TFD no tratamento do cancro.⁹

Apesar da TFD poder induzir muitas vias de sinalização celulares e moleculares, o seu principal objectivo é a indução da morte celular. Os factores cruciais determinantes do tipo de morte celular em resposta à TFD são o tipo celular, a localização subcelular do FS e a dose de radiação aplicada para o activar. De um modo geral pensa-se que doses mais baixas de TFD

conduzem maioritariamente a morte celular por apoptose, enquanto doses superiores levam, proporcionalmente, a um maior número de células em necrose.^{4,9}

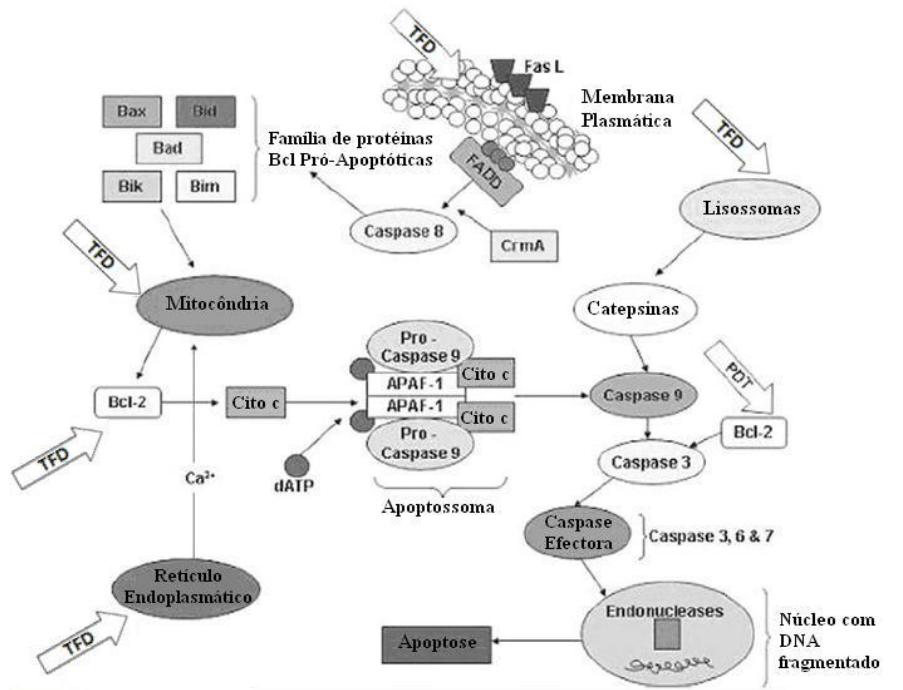


Figura 2- Vias de sinalização celular conducentes à apoptose após TFD. Os alvos iniciais das EROs geradas pela TFD dependem da localização do FS e incluem a mitocôndria, os lisossomas, retículo endoplasmático e membrana plasmática.⁹

A apoptose pode ser iniciada por vias diferentes: uma extrínseca envolvendo a ligação de ligandos a receptores de morte e a activação da caspase 8 e outra intrínseca que ocorre na mitocôndria. A via mitocondrial envolve a libertação do citocromo C e de outras proteínas mitocondriais (AIF (*apoptosis-inducing factor*), Omi/HtrA2, endonuclease G e Smac/DIABLO) para o citoplasma. O citocromo C citosólico actua como um cofactor na formação de um complexo com a Apaf-1, dATP/ATP e a pró-caspase 9, designado apoptossoma, que conduz à activação da caspase 9 e, subsequentemente, das caspases efectoras 3, 6 e 7. Estas caspases clivam e inactivam proteínas que defendem as células da

apoptose, tais como a enzima de reparação do DNA, a poli(ADP-ribose) polimerase, ICAD/DFP45 (inibidor da DNase activada por caspase), ou a Bcl-2 anti-apoptótica, o que induz a apoptose.⁹

A TFD pode ainda modificar as respostas imunes e diminuir a gravidade de doenças imunes induzidas experimentalmente, em doses inferiores às que causam inflamação cutânea ou eritema.⁴ Monócitos (CD14+), células dendríticas (CD83+) e células de Langerhans, bem como linfócitos activados contendo o receptor da interleucina-2 (IL-2) (CD25) e HLA-DR são selectivamente sensibilizados por diversos FSs. As células fotossensibilizadas podem sofrer processos apoptóticos e alterações funcionais da expressão de receptores, transcrição e libertação de citocinas. Foi sugerido que a IL-6 desempenha um papel no efeito inflamatório localizado produzido pela TFD e pode modular a imunidade antitumoral.⁴

Finalmente, a libertação de histamina, prostaglandina D2 e do factor activador de plaquetas pelos mastócitos e a libertação do factor de necrose tumoral pelos macrófagos pode contribuir de um modo significativo para o efeito da TFD.⁴

Fotossensibilizantes

Houve pouco interesse na aplicação da TFD à Dermatologia até 1990, quando passou a estar disponível uma nova técnica de aplicação tópica de FSs.⁷

De um modo geral, as propriedades ideais de um FS seriam^{7,8}:

- *Fotofísicas*: elevada absorção a comprimentos de onda elevados, na ordem dos 700-800 nm, para um máximo de penetração da radiação nos tecidos;
- *Fotoquímicas*: elevado rendimento quântico de $^1\text{O}_2$ para uma elevada eficácia fotodinâmica, devendo também ser fluorescente para facilitar a monitorização da sua biodistribuição por espectroscopia e microscopia de fluorescência. Deve ainda ter um baixo fotobranqueamento (inactivação do FS pelo $^1\text{O}_2$) para manter a eficácia durante o tratamento,

ou alternativamente, ter um fotobranqueamento rápido de modo a que o tratamento se torne auto-limitado;

- *Químicas*: elevada estabilidade e pureza química, com síntese fácil e de baixo custo;
- *Biológicas*: baixa toxicidade na ausência de exposição à luz, com uma farmacocinética compatível com a aplicação e captação selectiva pelos tecidos/estruturas alvo, bem como micro-localização em alvos subcelulares (por exemplo mitocôndrias).

Inevitavelmente os FSs utilizados na prática resultam de um compromisso entre estas propriedades.

Actualmente, ainda permanecem por clarificar os mecanismos pelos quais ocorre a retenção selectiva dos FSs nos tecidos tumorais.⁷ Algumas hipóteses incluem a permeabilidade alterada da membrana celular, o aumento da quantidade e permeabilidade dos vasos sanguíneos, rede linfática pouco desenvolvida e menor pH intracelular das células tumorais.^{5,7} Esta selectividade pode ainda ser maximizada por algumas abordagens biológicas e farmacológicas. Por exemplo, a selectividade de fármacos hidrofóbicos pode ser aumentada se estes estiverem incorporados na bicamada fosfolipídica de lipossomas, solubilizados numa emulsão oleosa, ou ligados covalentemente a microesferas de poliestireno. Uma abordagem alternativa tira partido do facto das células malignas possuírem um número significativamente maior de receptores de superfície para lipoproteínas de baixa densidade (LDLs), que são transportadores naturais no sangue de FSs hidrofóbicos injectados sistemicamente. As LDLs e o FS são captados pelas células malignas através de um processo endocítico mediado por receptor. Estes achados levaram a diferentes estratégias, incluindo a ligação do FS às LDLs e a indução da expressão dos receptores das LDLs. A selectividade do *targeting* tumoral pode ser melhorada acoplando sensibilizantes, covalentemente, a anticorpos monoclonais, dirigidos contra antígenos especificamente presentes à superfície das células tumorais.⁴

Sensibilizantes tópicos: 5-ALA e MAL

O 5-ALA e o seu éster metilado MAL são pró-fármacos que são convertidos endogenamente, pela via biossintética do heme, em protoporfirina IX (PpIX) e potencialmente noutras porfirinas intermediárias fotossensibilizantes.¹⁰ Estes agentes são selectivamente concentrados em tecidos alvo, devido a alterações da permeabilidade da superfície e do metabolismo das porfirinas nas células tumorais. A experiência clínica inicial da TFD tópica foi ganha através do uso do 5-ALA. Contudo, o estudo intensivo do MAL conduziu a uma melhor caracterização deste pró-fármaco e à publicação do seu uso em diversos estudos randomizados.¹⁰

O 5-ALA é o primeiro intermediário na via de biossíntese do heme (Fig. 3), sendo sintetizado no interior da mitocôndria a partir da glicina e da succinil-CoA.^{4,6,10} Esta reacção é catalisada pela enzima 5-ALA sintetase (5-ALAS), sendo a sua actividade inibida directamente pelo conteúdo celular de heme (feedback negativo). Em condições fisiológicas, este constitui o único mecanismo inibidor da produção de PpIX e pode ser ultrapassado pela administração exógena de 5-ALA às células. Deste modo, a velocidade de transporte de 5-ALA através da membrana plasmática constitui o único limitante da acumulação de porfirinas fluorescentes, em células tratadas.⁴ As células pré-neoplásicas e neoplásicas acumulam PpIX a uma taxa 2 a 10 vezes superior à da epiderme normal. Esta selectividade é devida a causas estruturais e bioquímicas. Como o 5-ALA é uma molécula hidrofílica é excluído pelo estrato córneo intacto. As lesões superficiais tendem a ter um estrato córneo anormal, mais permeável, que permite uma maior penetração do 5-ALA. Além disso, factores bioquímicos tais como uma concentração intracelular mais baixa de ferro (usado na conversão da PpIX a heme) nas células proliferativas malignas e diferenças nos níveis das enzimas de síntese do heme contribuem para esta selectividade.⁶ Devido à sua hidrofília, o 5-ALA é captado maioritariamente por mecanismos de transporte activo, nomeadamente transportadores de β -

aminoácidos dependentes de Na^+/Cl^- , incluindo os transportadores de glicina e ácido gama aminobutírico (GABA). Estes sistemas requerem energia, dependem do pH e da temperatura, são saturáveis e lentos e só estão ligeiramente acelerados nas células tumorais.^{4,5}

O MAL é mais lipofílico sendo captado por mecanismos de transporte activo através de transportadores de aminoácidos não polares, tais como a alanina, metionina, triptofano e glicina. Além disso, o MAL é também captado por mecanismos passivos de difusão transmembranar, sendo este mecanismo de transporte de extrema importância, uma vez que não requer energia e não é saturável. É muito eficiente em células normais e ainda mais em células neoplásicas. A pluralidade e eficiência destes diversos mecanismos determina a penetração aumentada do MAL em comparação ao 5-ALA e esta diferença é ainda mais significativa em células malignas.^{4,5}

Logo após a penetração celular, o MAL é rapidamente desmetilado a 5-ALA, sendo os passos metabólicos subsequentes os mesmos. No citoplasma da célula ocorre a condensação de duas moléculas de 5-ALA para dar porfobilinogénio (PBG). A acção concertada da porfobilinogénio desaminase (PBGD) e da uroporfirinogénio III (co-)sintetase combina 4 moléculas de PBG e cicliza a cadeia tetrapirrólica para formar uroporfirinogénio III. Este é convertido a coproporfirinogénio III pela uroporfirinogénio descarboxilase. O coproporfirinogénio III é exposto à coproporfirinogénio oxidase mitocondrial, que descarboxila e oxida as cadeias laterais propiónicas a grupos vinil formando protoporfirinogénio IX. A oxidação subsequente do anel tetrapirrólico é catalisada pela protoporfirinogénio oxidase, na mitocôndria, e este constitui o passo final da síntese de PpIX. A incorporação subsequente de ferro na estrutura tetrapirrólica é catalisada pela ferroquelatase na membrana mitocondrial interna. Se for sintetizada PpIX em excesso, ela pode difundir a partir da mitocôndria para o retículo endoplasmático e também para a membrana plasmática, que são outros locais conhecidos de dano celular induzido pela TFD.⁴

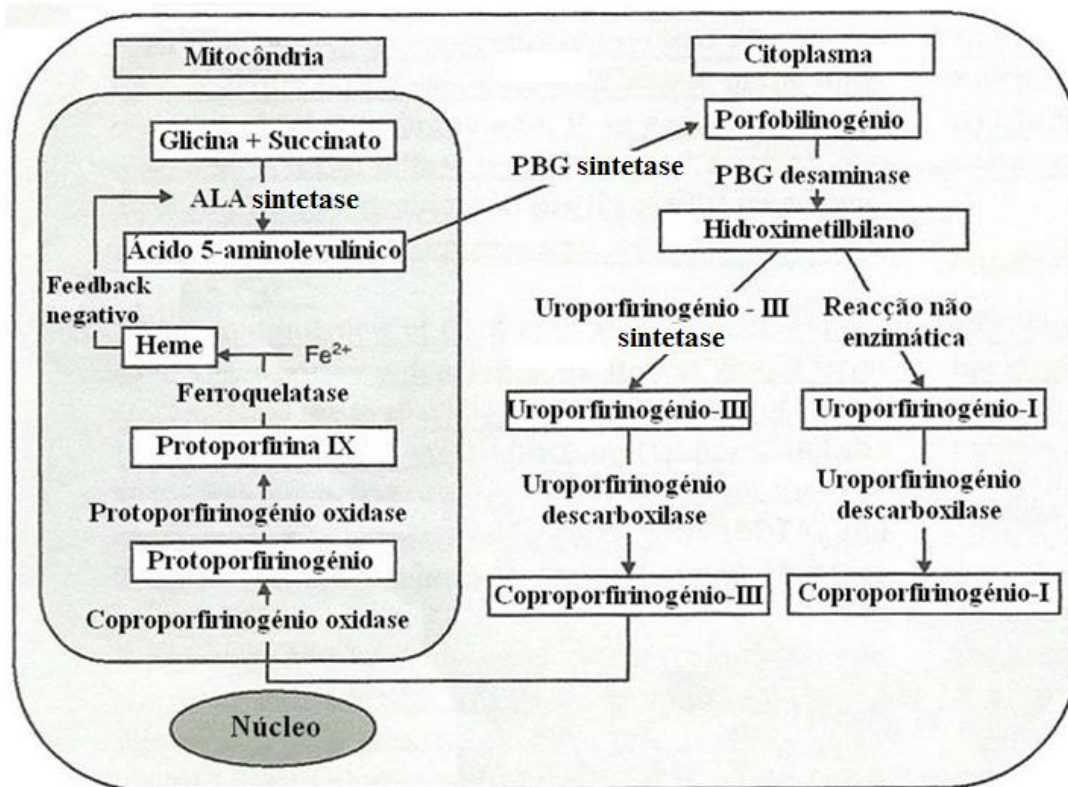


Figura 3- Via biossintética do heme⁴

A acumulação de PpIX e de outros intermediários porfirínicos é crucialmente dependente da activação da ferroquelatase e da disponibilidade de ferro. A fonte de ferro ferroso é provavelmente o *pool* intramitocondrial e a administração simultânea de 5-ALA com quelantes de ferro, como o ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) e desferrioxamina, aumenta a taxa de acumulação de porfirinas.^{4,5}

Na ausência de luz a PpIX é metabolizada completamente a heme, inativo fotodinamicamente, em 24 a 48 horas.⁶

A PpIX tem um pico de absorção máximo correspondente à banda de Soret a cerca de 405 nm (luz azul) e outros picos de absorção menores, as bandas Q, a aproximadamente 510, 545, 580 e 630 nm (Fig. 4). Apesar dos picos das bandas Q serem 10 a 20 vezes inferiores ao pico na banda de Soret, a maioria dos estudos clínicos tem utilizado fontes de luz vermelha de comprimento de onda compreendido entre 625-633 nm, devido a uma maior penetração na

pele.^{4,5} Porém, fontes de luz azul e verde também são utilizadas em TFD para lesões mais superficiais.⁵

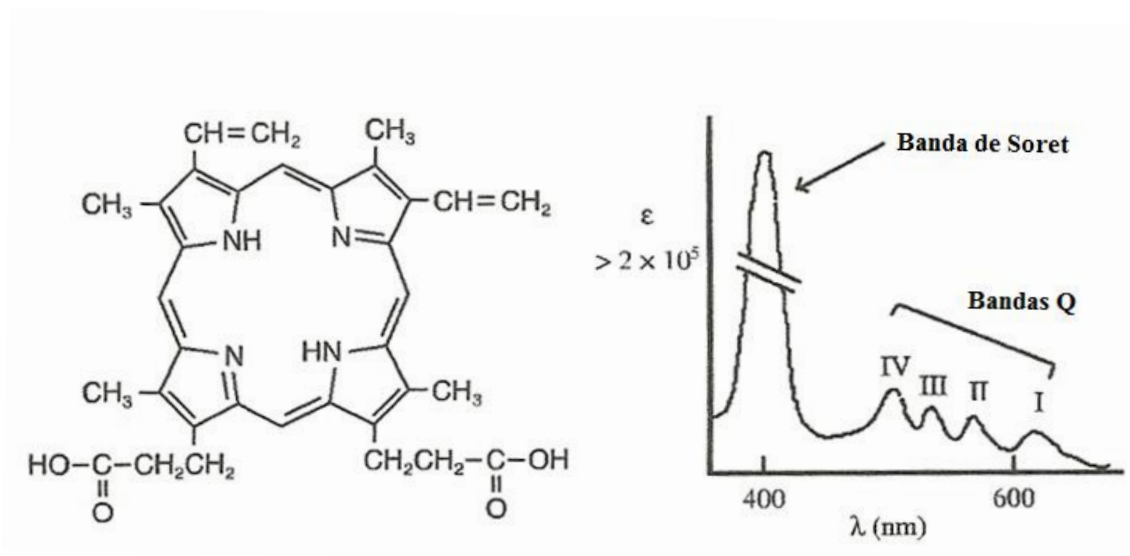


Figura 4- Estrutura química e espectro de absorção da PpIX⁴

Sensibilizantes sistêmicos

Os FSs com uma estrutura química tetrapirrólica são preferencialmente administrados por via intravenosa dado que a maioria deles não penetra significativamente na pele, após aplicação tópica. Este grupo de substâncias químicas inclui derivados de “primeira geração” das hematoporfirinas naturais, disponíveis há cerca de 30 anos e um amplo grupo de compostos sintéticos de “segunda geração”, actualmente em investigação laboratorial e clínica.⁴

Porfirinas

A hematoporfirina (Hp) foi pela primeira vez isolada da hemoglobina usando ácido sulfúrico concentrado. A purificação e a solubilização da Hp são processos químicos que conduzem à preparação do HpD, uma mistura bastante complexa de diversos componentes, dos quais cerca de 50% é identificável como hematoporfirinas oligoméricas e protoporfirinas,

que possuem uma baixa actividade fotossensibilizante *in vivo*. Uma purificação química adicional permitiu a preparação do porfímero de sódio (Photofrin[®]) que constitui uma forma liofilizada e concentrada de porfirinas monoméricas (hematoporfirina, protoporfirina e monohidroxiethylvinil-deuteroporfirina) e oligoméricas (dímeros a hexâmeros de unidades de hematoporfirina ligadas através de ligações éter e éster) e uma fracção reduzida de componentes que não são fotoactivos.^{4,5}

O HpD e o Photofrin[®] foram os primeiros FSs a ser sistematicamente estudados para utilização clínica em TFD. Os seus espectros de absorção são similares aos da PpIX, com um pico pequeno a 625-633 nm que permite uma penetração de cerca de 5-10 mm.⁴ O Photofrin[®] é administrado sistemicamente e resulta numa fotossensibilidade cutânea generalizada, dose-dependente, que pode durar 2 a 6 semanas. Encontra-se aprovado pela FDA no tratamento do esófago de Barrett, estádios precoces e avançados de cancro do esófago e estádios precoces de cancro do pulmão.⁶

A Verteporfina (Visudyne[®], Novartis) é uma porfirina semi-sintética derivada da protoporfirina. Tem uma fraca solubilidade em água mas pode ser formulada com sucesso, quer na forma de lipossomas, quer na forma de emulsões.⁴ Está aprovada pela FDA na degeneração macular.⁶

Sensibilizantes de segunda geração

Diversas modificações químicas do anel tetrapirrólico das porfirinas permitiram a obtenção dos diferentes grupos de FSs de segunda geração. Ao contrário do HpD e do Photofrin[®] são compostos sintéticos puros, com uma composição constante. Possuem coeficientes de absorção e rendimentos quânticos elevados, bem como picos de absorção no final da região vermelha do espectro da radiação visível (660-700 nm) ou na região do infravermelho próximo (700-850 nm). A estes comprimentos de onda a profundidade de

penetração nos tecidos de mamíferos é de cerca de 20 mm, enquanto a 630 nm a luz penetra apenas 5-10 mm.⁴

Adicionalmente, os FSs que absorvem na região infravermelha próxima devem permitir o tratamento de tumores altamente pigmentados, tais como as metástases de melanoma, que não são afectadas pelo tratamento com FSs que absorvem na região do visível. As radiações com comprimentos de onda superiores a 850 nm não são utilizadas uma vez que não possuem energia suficiente para desencadear reacção fotoquímica.⁴

A semivida plasmática dos sensibilizantes de segunda geração é curta e a acumulação nos tecidos é selectiva e rápida (cerca de 1 a 6 horas após a injeção), podendo o tratamento ser feito no mesmo dia da administração do fármaco. Além disso, o risco de queimaduras por exposição accidental à luz solar é baixo porque a clearance a partir dos tecidos normais é rápida. A toxicidade para a pele e órgãos internos na ausência de luz está ausente ou é mínima.⁴

Muitos sensibilizantes que estão actualmente a ser investigados pertencem a dois grupos químicos: as cianinas e as clorinas. A ligação de quatro benzenos ou anéis naftaleno às posições β -pirrólicas das porfirinas e a substituição de átomos de carbono da ponte metino por azotos permitiu a obtenção das ftalocianinas e naftalocianinas, respectivamente. São frequentemente ligados substituintes polares para evitar problemas de solubilidade causados pela sua forte hidrofobia. A presença de alumínio, zinco (II), silício (IV) e outros iões fornece hexacoordenação e garante um rendimento satisfatório de geração do 2O_1 .⁴

As clorinas diferem das porfirinas pela hidrogenação parcial de um anel pirrólico. Elas exibem um elevado coeficiente de extinção e um pico de absorção na região distal vermelha da radiação visível, bem como uma acumulação elevada, rápida e selectiva nos tecidos alvo.⁴

A mono-L-aspartil-clorina e6 (NPe6) e a clorina e6 são compostos hidrofílicos com alguma anfifilia e propriedades fotobiológicas similares. A etiletiopurpurina de estanho

(SnET2) e a mesotetrahidroxifenilclorina (m-THPC) são hidrofóbicas e o seu uso em dermatologia tem sido extensamente investigado.⁴

As bacterioclorinas apresentam uma absorção significativa por volta dos 780 nm com um elevado coeficiente de extinção e podem ser particularmente úteis na TFD de tumores pigmentados.⁴

Estes FSs encontram-se actualmente em investigação laboratorial e clínica, com resultados preliminares promissores no tratamento de CCNM, metástases de melanoma e de algumas dermatoses inflamatórias e infecciosas.⁴

Fontes de Radiação

O uso da TFD em Dermatologia é facilitado pela acessibilidade da pele à irradiação.^{4,5}

Os requisitos básicos para as fontes de radiação em TFD são a correspondência com o espectro de activação do FS, com uma potência adequada, distribuição ergonómica no tecido alvo e elevada eficiência.⁸

As fontes de radiação disponíveis para TFD pertencem a três grupos diferentes: lâmpadas de amplo espectro, lâmpadas de diodo e lasers. A sua acção depende fundamentalmente de algumas características fotofísicas, nomeadamente espectro de emissão, irradiância, distribuição espacial da luz e constância do débito.⁴

A emissão das lâmpadas de amplo espectro de alta pressão ou fluorescentes abrange toda a gama do visível e início do infravermelho (IV), com emissões ultravioletas (UV) insignificantes. As lâmpadas halogéneas metálicas são amplamente utilizadas dado serem económicas e possuírem uma elevada irradiância, que permite manter o intervalo de tempo de exposição à radiação dentro de limites práticos. Podem ser utilizadas como fontes de luz branca ou ser equipadas com filtros ópticos que permitem a selecção da banda de luz desejável, eliminando comprimentos de onda mais curtos (que não são necessários para

activação do fármaco), bem como comprimentos de onda na região do IV que podem sobreaquecer a pele causando a sensação de queimadura.^{4,5} A lâmpada fluorescente mais utilizada em TFD é a fonte Blu-U[®] (Dusa Pharmaceuticals).⁵ Trata-se de uma lâmpada fluorescente azul, com um pico de emissão a 417 ± 5 nm, coincidente com o maior pico de excitação da PpIX, rotineiramente utilizada na TFD com 5-ALA (Levulan[®]) nos EUA.^{4,5,6,10,11}

Os LEDs (“*Light Emitting Diodes*”) são pequenos semicondutores sólidos com uma emissão de radiação fidedigna e de alta potência numa banda estreita de comprimentos de onda (entre 20-50 nm), sem emissão IV, podendo ser dispostos em grades ou painéis para dar um campo amplo de iluminação. São simples de usar e não necessitam de requisitos eléctricos especiais.^{4,5} Nos últimos anos, as fontes LED sofreram um desenvolvimento considerável, com melhorias ao nível do design, tornando-as menos onerosas e convenientes para a irradiação de grandes áreas (por exemplo Aktelite[®] 16 e 128 (Galderma) e Omnilux[®] (Photo Therapeutics Ltd)). Estas fontes LED correspondem ao pico de activação da PpIX a 630/635 nm, excluindo os outros comprimentos de onda presentes nas fontes de amplo espectro, permitindo períodos de irradiação mais curtos.¹⁰

Ao contrário das lâmpadas, os lasers fornecem radiação num comprimento de onda específico, equivalente ao pico de absorção do FS, bem como um feixe de luz bastante homogéneo.^{4,5} Diversas fontes laser com diferentes picos de emissão, tais como laser a vapor de cobre, laser árgon, laser a vapor de ouro e laser Nd:YAG foram utilizadas.^{2,4,5} Eles permitem encurtar o tempo de tratamento, já que emitem uma fluência elevada de radiação monocromática correspondente ao pico de absorção do FS. Adicionalmente, reduzem o risco de dano para os tecidos envolventes a um mínimo uma vez que podem ser focados com elevada precisão para pequenas áreas alvo.^{4,5} Podem ser acoplados com fibras ópticas para distribuição endoscópica da radiação.⁸ Contudo, são dispendiosos, de transporte difícil, necessitam de mais assistência técnica e conseguem iluminar apenas pequenas áreas da

superfície cutânea. Além disso, a sua elevada potência é desnecessária uma vez que, durante a TFD, a intensidade da radiação é mantida na ordem dos 150-200 mW/cm² para desencadear reacções fotodinâmicas sem a produção de efeitos hipertérmicos ablativos. Os lasers são necessários para a TFD de órgãos internos, ou na investigação experimental de FSs de “segunda geração”, que possuem picos de absorção estreitos na região do vermelho tardio e do IV precoce. Contudo, na TFD em Dermatologia, baseada em porfirinas, os lasers não demonstraram vantagens terapêuticas sobre as fontes de radiação não-coerentes, mais práticas e menos dispendiosas.^{2,4,5}

A profundidade de penetração da radiação constitui um factor importante a considerar aquando da escolha da fonte da mesma. A penetração nos tecidos aumenta com o comprimento de onda, devido à diminuição da dispersão e da absorção pela hemoglobina e melanina. Em particular, os picos de absorção da hemoglobina sobrepõem-se aos da PpIX em comprimentos de onda inferiores a 600 nm. No comprimento de onda em que o FS mais fortemente absorve, aproximadamente 405 nm, a penetração na pele é apenas de 1 a 2 mm, enquanto a luz vermelha a 635 nm penetra até 6 mm. A baixa penetração das luzes fluorescentes azuis torna-as mais adequadas para o tratamento de lesões superficiais, tais como as de queratose actínica (QA). A luz azul pode também ser eficaz na doença de Bowen (DB), embora se espere que seja ineficaz na doença que se estende para os anexos cutâneos. A maioria dos investigadores acredita que a luz vermelha é preferível no tratamento de tumores cutâneos uma vez que tira partido do pico de absorção a 635 nm, enquanto maximiza a penetração.⁶

Numa comparação recente de diferentes fontes de radiação, Babilas et al. demonstraram que as taxas de cura em lesões de QA, após TFD com 5-ALA, eram muito similares quando se usava uma fonte LED (Omnilux[®] 633 ± 3 nm), ou uma fonte de halogéneo de amplo espectro (Waldmann PDT 1200 L; 570-750 nm). Obviamente a dose de

radiação teve de ser ajustada, uma vez que a fonte LED só emite comprimentos de onda que podem ser utilizados para excitação da PpIX, enquanto a fonte de amplo espectro emite adicionalmente comprimentos de onda não eficazes. A dose de radiação da fonte LED foi 40 J/cm² e a da fonte de halogéneo de 100 J/cm². Também não existiram diferenças significativas na dor durante o tratamento, na satisfação com o resultado do mesmo ou na aparência cosmética das lesões tratadas.¹¹

De um modo similar, o uso de fontes de luz pulsada intensa (IPL) tem sido estudado na TFD de QAs. As IPLs são usadas em Dermatologia para tratar uma grande variedade de doenças e foram descritos resultados promissores com o seu uso na TFD da acne e do envelhecimento cutâneo. A eficácia da TFD com IPL no tratamento da QA varia largamente e está provavelmente altamente dependente das especificações da fonte de luz utilizada. Babilas et al. usaram uma fonte de luz pulsada variável (VPL) e descreveram uma sensação dolorosa significativamente inferior nas lesões tratadas com TFD-VPL comparativamente com a TFD-LED convencional, o que pode constituir uma vantagem do uso destas fontes de radiação. Contudo, um único tratamento neste estudo resultou em taxas de eficácia relativamente baixas, enfatizando a necessidade de optimização dos protocolos de tratamento.¹¹

Desenvolvimentos recentes incluem conceitos fundamentalmente diferentes da abordagem de iluminação usual. Em 2005, Zelickson et al. referiram o uso de um patch quimioluminescente de alta intensidade, emitindo luz na gama do azul (431-515 nm). Após a incubação com 5-ALA a 20%, o patch foi aplicado durante 20 minutos. Um único tratamento consistia de 3 aplicações sucessivas de patch (tempo total de iluminação de 60 minutos, dose total de luz 1.7 J/cm²). Foram tratados dez pacientes com lesões de QA, tendo-se observado uma taxa de resposta de 57-100% após 3 meses. Não estão disponíveis estudos de follow-up com o uso deste patch.¹¹

Estudos pré-clínicos e clínicos demonstraram o aumento da eficácia da TFD tópica pela divisão do período de iluminação em duas partes separadas pelo chamado “intervalo na escuridão”, no qual não é fornecida nenhuma luz (iluminação fraccionada). Um estudo recente referiu os dados de follow-up, a longo prazo, após iluminação fraccionada. Um total de 70 lesões de QA foi incluído, com um follow-up de pelo menos 12 meses (média 20 meses). As lesões foram tratadas com um creme contendo 5-ALA a 20% e subsequentemente iluminadas com duas fontes de luz diferentes (590-650 nm ou 633 ± 3 nm). Todas as irradiações foram realizadas a 50 mW/cm^2 , com uma primeira fracção a 20 J/cm^2 , um intervalo de escuridão de 2 h e uma segunda fracção de 80 J/cm^2 . Verificou-se uma taxa de resposta de 98%, que se manteve durante o longo período de seguimento, com boa tolerabilidade da iluminação fraccionada e um bom a excelente resultado cosmético.¹¹

Protocolos de Aplicação da TFD

A optimização dos resultados da TFD requer a consideração do mecanismo de acção, bem como da aplicação dos FSs e parâmetros de luz mais apropriados. A reacção fotodinâmica é dependente da presença de quantidades suficientes de FS, luz activadora e oxigénio.¹²

Na TFD tópica, a primeira consideração é a de que o pró-fármaco deve ser capaz de penetrar na pele e distribuir-se pelo tecido alvo em quantidade suficiente e na profundidade necessária. A co-aplicação do promotor da penetração, dimetilsulfóxido (DMSO), e do quelante de ferro, EDTA, parece aumentar a eficácia da TFD com 5-ALA em carcinomas basocelulares (CBCs) nodulares. O ácido glicólico também pode aumentar a penetração nos tecidos.¹²

Diversos estudos referem a preparação da superfície da lesão previamente à aplicação do pró-fármaco. Este procedimento envolve a curetagem superficial das lesões, produzindo pouca ou nenhuma hemorragia e não necessitando de anestesia local.¹²

Na TFD tópica com 5-ALA tem sido usada uma variedade de protocolos, além do seu uso definido na forma de solução, com luz azul, na QA (Levulan[®] com Blue-U[®]).¹² A inexistência de um protocolo de tratamento padronizado constitui a principal desvantagem dos estudos realizados sobre a TFD com 5-ALA. Nestes estudos verifica-se uma grande variabilidade a nível da concentração de 5-ALA utilizada, formulação do veículo, métodos de preparação e conservação do produto final, tempo de aplicação, bem como dos parâmetros específicos da fonte de radiação utilizada. Nos EUA foi aprovada pela FDA a aplicação de uma solução de cloridrato de 5-ALA a 20% (Levulan Kerastick[®]) seguida, após 14-18 h, pela irradiação com lâmpada azul fluorescente de baixa pressão (Blue-U[®], Dusa Pharmaceuticals Inc.) no tratamento da QA.¹³

Em contrapartida, a TFD com MAL é praticada de acordo com o seu uso licenciado, baseado em estudos de optimização.¹² O MAL (Metvix[®]) está disponível na forma de creme, na concentração de 16%, para utilização tópica.⁵ Para realizar a TFD com MAL é aconselhável fazer a preparação do local de tratamento com remoção cuidadosa de escamas e crostas usando gaze embebida em soro salino ou uma cureta. É importante notar que tal preparação não pretende remover uma quantidade significativa de tecido como acontece numa curetagem típica, sendo esta preparação feita sem qualquer forma de anestesia local. Após a preparação da lesão aplica-se sobre a mesma uma camada de creme (MAL a 16%) com uma espessura de 1 mm, deixando uma margem de 5-10 mm em seu redor. Após 3 horas de oclusão, os locais de tratamento são então limpos do excesso de creme antes da iluminação com uma fonte de radiação apropriada. Apesar da luz azul poder ser usada, a maioria da experiência acumulada com a TFD-MAL tem sido com o uso da luz vermelha para otimizar

a penetração nos tecidos. Não é clara a importância deste facto no tratamento da QA, mas um estudo comparativo sobre o uso da luz verde e vermelha no tratamento da DB com TFD-MAL mostrou superioridade significativa para a luz vermelha em relação à luz verde. Presume-se que uma observação idêntica teria sido feita se a comparação tivesse sido entre a luz vermelha e uma luz de comprimento de onda mais curto, como a luz azul. É comum usar agora uma fonte de luz LED (634 ± 3 nm), tal como a Aktelite[®] (Galderma). As lesões são iluminadas com uma intensidade de aproximadamente 50 mW/cm^2 , com uma dose total de 37 J/cm^2 , com a lâmpada posicionada a 50 a 80 mm da pele. Caso se utilize luz vermelha proveniente de uma lâmpada de banda larga filtrada utiliza-se uma dose total de radiação de 75 J/cm^2 . O protocolo actual para o tratamento da QA, na Europa, determina a realização de uma única sessão de TFD-MAL. Após 3 meses faz-se uma reavaliação, podendo repetir-se o tratamento se necessário. No tratamento da DB e do CBC são recomendadas duas sessões de tratamento, intervaladas 7 dias, com reavaliação após 3 meses e tratamento adicional caso o resultado tenha sido insatisfatório.^{7,13}

Está descrito o uso da microscopia ou da espectroscopia de fluorescência para avaliar o curso de tempo e a profundidade da fluorescência do FS nos tecidos, sendo aplicado primariamente em centros de investigação na exploração de métodos para optimização de protocolos. A iluminação de um tumor enriquecido em PpIX com uma lâmpada de Wood conduz a uma fluorescência vermelho-tijolo típica que pode ser utilizada na detecção e no delineamento de tumores fracamente definidos.¹²

Indicações Terapêuticas

O Levulan Kerastick[®] (Dusa Pharmaceuticals Inc.) contém 5-ALA que se destina a ser dissolvido numa solução hidroalcoólica antes de ser utilizado, de modo a obter-se uma

solução a 20%. O seu uso nos EUA foi aprovado em 1999, pela FDA, no tratamento de QAs não-hiperqueratósicas da face e couro cabeludo.^{11,14}

O Metvix[®] (Galderma) consiste num creme contendo 160 mg/g de MAL, estando o seu uso aprovado no tratamento de QAs não hiperqueratósicas, CBCs e DB na União Europeia.^{11,14} A utilização do MAL, em associação com luz vermelha, foi aprovada pela FDA no tratamento de QAs.⁶ Está disponível nos EUA sob a designação comercial de Metvixia[®].¹¹

Estudos experimentais mostraram que ambos os FSs são eficazes contra diversos tipos de CCNM. Além disso, nos últimos anos verificou-se a expansão das suas indicações clínicas além do campo da oncologia, no tratamento de diversas dermatoses inflamatórias e infecciosas.¹⁴

Usos Aprovados para a TFD

Queratose Actínica

A queratose actínica, solar ou senil (QA) é uma lesão cutânea pré-maligna, considerada um precursor do carcinoma espinhocelular (CEC). Estas lesões afectam sobretudo áreas com exposição crónica à radiação solar, como a face, couro cabeludo, dorso das mãos e antebraços, em populações idosas, sendo mais frequente no sexo masculino. Apesar de poderem surgir individualmente, é mais frequente o aparecimento de múltiplas lesões. As lesões de QA são geralmente pequenas (menos de 1 cm de diâmetro), eritematosas, com escamas hiperqueratósicas aderentes. Podem tornar-se espessas e córneas podendo por vezes sangrar.¹⁵ A sua prevalência global varia consideravelmente. Em Inglaterra estão descritas prevalências de 15% e 6% nos géneros masculino e feminino, respectivamente, em indivíduos com mais de 70 anos, mas em Queensland, na Austrália, a QA é muito comum com uma prevalência de 60% em indivíduos com idade superior a 40 anos. Estima-se que

uma percentagem compreendida entre 0.075% e 20% por lesão, por ano, possa evoluir para carcinoma espinhocelular (CEC). Isto significa que 1-10% das QAs vão evoluir para CEC durante um período de 10 anos. É portanto recomendável o seu diagnóstico e tratamento precoce de modo a prevenir a sua progressão para lesões malignas.¹¹

Actualmente existem dois fármacos que receberam autorização de comercialização para TFD tópica da QA: Levulan Kerastick[®] (EUA, Canadá, Coreia do Sul, Brasil) e Metvix/Metvixia[®] (Europa, Austrália, Brasil, EUA, entre outros).¹¹

Estão descritas taxas de cura entre 73-100% para o uso da TFD no tratamento de QAs.⁷

Foram realizados dois estudos multicêntricos, controlados com placebo, no tratamento de QAs com TFD-ALA e 10 J/cm² de luz azul. Foram incluídos 243 pacientes com QAs de espessura ligeira a moderada. Foi determinada uma taxa de resposta clínica completa de 83% após tratamento único e de 94% após dois tratamentos, comparativamente com 32% e 20%, respectivamente, no grupo placebo. Estes resultados demonstram a viabilidade do tratamento da QA com TFD com 5-ALA.¹¹ Num ensaio clínico multicêntrico de fase IV mais recente, usando Levulan Kerastick[®] e 10 J/cm² de luz azul, foram incluídos 110 pacientes com QAs não-hiperqueratósicas da face e couro cabeludo. Das lesões de QA, 76% e 72% tiveram uma resolução completa no primeiro e segundo meses após um único tratamento com TFD-ALA. Após 2 meses, 60% dos pacientes receberam um segundo tratamento de TFD-ALA, limitado às lesões de QA ainda presentes. A taxa de resposta completa foi de 86% ao 4º mês, tendo essa taxa diminuído depois gradualmente ao longo do tempo para 78% ao 12º mês. Estes dados a longo prazo mostram que a TFD com 5-ALA constitui uma terapêutica eficaz e segura no tratamento de QA não-hiperqueratósicas da face e couro cabeludo, com uma taxa de recorrência histológica de QAs de 19%, após 12 meses.^{11,16}

A TFD tópica com Levulan Kerastick[®] e luz azul foi aprovada, nos EUA, no tratamento de QAs, com um período de incubação entre a administração do FS e a irradiação de 14-18 horas.¹¹ No entanto, estudos mais recentes sugerem que um período de incubação de apenas 3 horas não afecta a eficácia, ou a segurança do tratamento. Outros autores referiram a eficácia de períodos de incubação ainda menores, que variaram de 30 minutos a 1 hora no tratamento de QAs.^{7,11}

A principal desvantagem dos estudos sobre a TFD com 5-ALA é a inexistência de um protocolo de tratamento padronizado. Adicionalmente a concepção experimental dos ensaios clínicos foi frequentemente fraca: estudos que não foram randomizados nem controlados, ou que continham um baixo número de pacientes estudados e com curtos períodos de follow-up.¹⁴

Os usos clínicos do Metvix[®] foram testados em estudos bem desenhados, com follow-up prolongado, dando resultados positivos.¹⁴ Múltiplos ensaios clínicos randomizados de fase III foram realizados para determinar a eficácia e segurança da TFD com MAL, tendo sido utilizada tanto luz vermelha de banda larga (Curelight[®] 570-670 nm), como LED de banda estreita (Aktilite[®] 630 ± 3 nm).¹¹

Diversos estudos clínicos compararam a TFD-MAL com placebo no tratamento de QAs.¹¹ Foi realizado um ensaio clínico multicêntrico, controlado com placebo, randomizado, com dupla ocultação em 80 pacientes com 502 lesões de QA, de espessura fina a moderada, localizadas na face ou couro cabeludo. Neste estudo, 42 pacientes (260 lesões) foram tratados com TFD-MAL, de acordo com o protocolo e 38 (242 lesões) receberam placebo. A análise de eficácia demonstrou uma taxa de resposta completa significativamente superior nos pacientes tratados com TFD-MAL (89% vs. 38% para o placebo, p<0.001), num follow-up realizado aos 3 meses. As taxas de resposta completa com a TFD-MAL foram similares para as QAs finas e moderadamente espessas. O resultado cosmético da TFD-MAL foi

considerado bom ou excelente em 97% dos pacientes, na avaliação feita pelo investigador e em 91% dos pacientes na avaliação feita pelo próprio paciente. Finalmente, a satisfação do paciente com a TFD-MAL também foi elevada, com 73% dos 32 doentes previamente tratados com outras terapêuticas a indicarem a sua preferência pela TFD com MAL.^{13,14,17,18} Alguns observadores manifestaram interesse pela resposta ao placebo (38%). Tal pode ser explicado pelo facto de algumas das lesões estudadas serem muito subtis, podendo a preparação da lesão ter sido suficiente para atingir uma cura aparente da mesma, após 3 meses. Além disso, também é reconhecido que até 25% das QAs podem sofrer regressão espontânea.¹³

Um estudo prospectivo, randomizado, multicêntrico europeu comparou a TFD-MAL com a crioterapia no tratamento da QA. Um total de 193 pacientes, com 699 lesões (92% na face e couro cabeludo; 93% de espessura fina ou moderada), recebeu um tratamento único de TFD-MAL ou, em alternativa, um ciclo duplo de crioterapia. As taxas de resposta completa globais após 3 meses não foram significativamente diferentes: 69% na TFD-MAL e 75% na crioterapia. Ambos os tratamentos obtiveram taxas de resposta mais elevadas em lesões de espessura fina (TFD 75%; crioterapia 80%). Os resultados cosméticos quer da TFD com MAL, quer da crioterapia foram considerados excelentes (sem cicatrizes ou hipopigmentação) por 96% e 81% dos investigadores, respectivamente, tendo sido esta diferença estatisticamente significativa. Assim, este estudo demonstrou não haver inferioridade de um único tratamento de TFD com MAL comparativamente à crioterapia no que diz respeito à eficácia do tratamento, havendo, contudo, um efeito cosmético superior.^{13,14,19}

Um estudo clínico multicêntrico realizado na Austrália comparou duas sessões de TFD-MAL, separadas por um intervalo de uma semana, com uma sessão única de crioterapia e com placebo. Um total de 204 pacientes com 855 lesões de QA clinicamente diagnosticadas foi randomizado para TFD ou crioterapia. Os pacientes no grupo TFD foram ainda divididos,

aleatoriamente, de um modo duplamente cego entre um grupo activo (TFD com MAL) e um grupo placebo (TFD com placebo). Três meses após o último tratamento 91% das lesões tratadas com TFD-MAL obtiveram uma resposta completa, tendo sido significativamente superior à taxa de resposta da crioterapia (68%) e à do placebo (30%). Um resultado cosmético excelente foi referido em 84% dos pacientes tratados com TFD-MAL (excelente ou bom em 98%), comparativamente com 51% para a crioterapia.^{13,14,20}

Um estudo prospectivo aberto comparou a eficácia e a segurança de dois regimes de tratamento com TFD-MAL. Neste estudo 211 pacientes, com 413 lesões de QA de espessura fina a moderada, foram randomizados para um dos seguintes grupos: sessão única de tratamento com TFD-MAL (regime I, n=105), ou duas sessões de tratamento separadas com o intervalo de uma semana (regime II, n=106). No grupo submetido a uma única sessão de tratamento (regime I) o tratamento era repetido após 3 meses apenas nos casos em que se observava uma resposta clínica incompleta. Foi necessário tratar novamente, após 3 meses, 37 lesões (19%) neste grupo. Todos os pacientes foram seguidos durante 3 meses após o último tratamento. Um total de 400 lesões, 198 inicialmente tratadas uma vez e 202 tratadas duas vezes, foi avaliado. A taxa de resposta completa para lesões de espessura fina após um tratamento único foi de 93% (IC de 95% = 87-97%), que foi similar a 89% (82-96%) após duas sessões de tratamento. As taxas de resposta foram inferiores para as lesões mais espessas: 70% (60-78%) vs 84% (77-91%), respectivamente. Contudo, a taxa de resposta completa nos pacientes submetidos a uma única sessão de tratamento melhorou após o 2º tratamento: 88% (82-94%). Este estudo permitiu concluir que uma sessão de tratamento com TFD tópica com MAL é eficaz em lesões de QA de espessura fina. Contudo, a repetição do tratamento é recomendada para lesões mais espessas, ou que não respondam. Foi com base neste estudo que o protocolo para a TFD com MAL na Europa foi revisto em 2006 de modo a

recomendar uma única sessão de tratamento inicial repetida, se necessário, aos 3 meses, poupando tratamentos e custos desnecessários.^{10,13,14,21}

Num estudo recente multicêntrico, randomizado, intra-individual (comparação direita/esquerda), com duração de 24 semanas, 119 pacientes recrutados, com 1501 lesões de QA, receberam uma sessão de tratamento com TFD-MAL ou um ciclo duplo de crioterapia, repetidos após 3 meses se resposta incompleta. Os tratamentos foram aleatoriamente alocados a uma metade da face ou do couro cabeludo. À 12ª semana, o tratamento com TFD-MAL resultou numa taxa de resposta completa significativamente superior comparativamente à crioterapia (86.9% vs 76.2%; $p < 0.001$), com uma taxa de resposta similar à 24ª semana (89.1% para a TFD-MAL vs 86.1% para a crioterapia; $p = 0.20$). Os resultados para as preferências do paciente e do investigador e os resultados cosméticos favoreceram a TFD com MAL.^{11,13,22}

Um estudo recente comparou a TFD-MAL com a crioterapia no tratamento de lesões de QA noutras localizações, que não a face, ou o couro cabeludo. Foi realizado um estudo multicêntrico, aberto, controlado, randomizado, intra-individual com comparação direita-esquerda em 121 pacientes, com 1343 lesões (98% localizadas nas extremidades e as restantes no tronco e pescoço). Na 12ª semana após o primeiro tratamento com TFD-MAL ou crioterapia, as lesões que não apresentavam uma resposta completa foram novamente tratadas. A variável primária de eficácia foi a resposta da lesão à 24ª semana. A TFD-MAL apresentou taxas de resposta de 78%, significativamente inferiores às da crioterapia (88%). O resultado cosmético foi significativamente superior para a TFD-MAL. Este estudo demonstra que a TFD com MAL não deve ser considerada tão eficaz no tratamento de QAs das extremidades, comparativamente com lesões localizadas no couro cabeludo e face. Os autores sugerem que isto pode dever-se à ausência de glândulas pilosebáceas no corpo, que podem ser responsáveis por uma melhor absorção do MAL no couro cabeludo e face. Esta eficácia

superior da TFD no tratamento de QAs localizadas na face e couro cabeludo está de acordo com estudos prévios sobre a TFD com 5-ALA que também demonstraram baixas taxas de resposta para lesões localizadas nas extremidades.^{11,23}

Os doentes transplantados têm uma propensão aumentada para desenvolver QAs múltiplas e uma taxa de transformação elevada em CEC invasivo. Foi realizado um estudo prospectivo, randomizado, controlado com placebo, com dupla ocultação em 17 pacientes transplantados, com um total de 129 lesões de QA de espessura fina a moderada. Duas localizações de lesões de QA, em cada paciente, foram randomizadas para TFD-MAL ou TFD-placebo. O follow-up foi de 4 meses. As localizações tratadas com TFD-MAL tiveram uma resposta completa em 13 dos 17 pacientes, com uma resposta parcial em 3 outros pacientes e sem resposta no paciente restante, enquanto as localizações tratadas com placebo não apresentaram melhorias clínicas.^{13,14,24}

Um ensaio clínico aberto, randomizado, intra-paciente, também explorou o potencial da TFD com MAL na prevenção da formação de novas lesões. O estudo foi realizado em 27 pacientes transplantados renais com QAs e outras lesões cutâneas em duas áreas circulares contralaterais, que receberam TFD apenas numa área. O tempo médio de ocorrência de uma nova lesão foi significativamente superior (9.6 meses) comparativamente às áreas de controlo (6.8 meses). Após 12 meses, 62% das áreas tratadas estavam livres de novas lesões comparativamente com apenas 35% das áreas de controlo.^{11,13,25}

Um estudo clínico randomizado comparou a TFD-MAL com o Imiquimod a 5% no tratamento de QAs da face e couro cabeludo, relativamente à tolerância e satisfação do doente com o tratamento. Este estudo pretendeu ainda determinar quais os factores relacionados com a tolerância do doente a cada tratamento. A percentagem de doentes com elevada satisfação com o tratamento foi superior para a TFD-MAL (93%), comparativamente com o Imiquimod (62%) (p=0.004). Não se encontrou nenhuma relação significativa entre a idade, género,

tempo de exposição solar durante o período laboral, fototipo e a tolerância a ambos os tratamentos. Ambos os tratamentos foram bem tolerados, mas a TFD-MAL apresentou um nível mais elevado de satisfação.²⁶

Um estudo clínico randomizado e controlado com placebo investigou a eficácia e segurança do uso sequencial de TFD e Imiquimod. As faces de 25 pacientes (com pelo menos 10 lesões de QA) foram tratadas com TFD-ALA no início do estudo e um mês após o 1º tratamento. No 2º mês foi aplicado Imiquimod creme a 5% em metade da face e um placebo na outra metade, duas vezes por dia, durante 16 semanas. A contagem das lesões foi feita no início do estudo e nos 1º, 2º, 3º, 4º, 6º e 12º meses. Ao 12º mês verificou-se uma redução média no número de lesões de 89.9% para o lado tratado com TFD seguido de Imiquimod vs. 74.5% para o grupo TFD e placebo ($p=0.0023$). A TFD seguida por Imiquimod mostrou ser bem tolerada e melhorar a redução das QAs.²⁷

Em conclusão a TFD tópica constitui uma modalidade terapêutica eficaz no tratamento de QAs de espessura fina a moderada, da face e couro cabeludo, com pelo menos igualdade em termos de eficácia relativamente a outras modalidades terapêuticas. A eficácia é relativamente menor nas lesões acrais, mas mesmo nestas a TFD pode oferecer benefício terapêutico. Os resultados cosméticos e a satisfação do paciente com o tratamento são superiores para a TFD em relação à crioterapia e ao Imiquimod¹⁰. A associação da TFD com o Imiquimod é vantajosa em termos de eficácia.

Carcinoma Basocelular

O carcinoma basocelular (CBC) é o tipo de cancro cutâneo mais frequente, tendo a sua incidência vindo a aumentar. Os CBCs estão maioritariamente localizados em áreas expostas à radiação solar, tais como a face, pescoço, extremidades superiores e tronco, metastizando excepcionalmente.²⁸ Cerca de 85% localizam-se na face e pescoço. Geralmente, os CBCs são

de crescimento lento e localmente invasivos, podendo assumir uma variedade de apresentações clínicas, tais como nodular, plano-cicatricial, superficial, esclerodermiforme, ulcerado, ou pigmentado. Os factores de risco para CBC incluem um fototipo cutâneo baixo, exposição crónica excessiva aos raios UV, sexo masculino, imunossupressão e predisposição genética. O CBC nodular é o tipo mais comum no Reino Unido, enquanto noutros países, como os EUA e a Austrália, o CBC superficial é particularmente comum.¹⁵

A TFD tópica demonstrou ser eficaz no tratamento de CBCs. As taxas de resposta do CBC usando a TFD com 5-ALA ou MAL variam entre 76% a 97% para tumores superficiais e 64% a 92% para CBCs nodulares.²⁹

Haller et al. conduziram um estudo clínico para avaliar se duas sessões de TFD-ALA, separadas com o intervalo de uma semana, eram eficazes no tratamento de CBCs superficiais. Foram avaliadas as taxas de resposta inicial e de recidiva a longo-prazo (clínica e histológica). Vinte e seis lesões foram tratadas com duas sessões de TFD-ALA. Estes doentes foram seguidos em média 27 meses (entre 15-45 meses). Observou-se uma taxa de resposta completa de 100%, um mês após o tratamento. Apenas uma lesão recidivou (16 meses após a TFD-ALA, com recorrência provada histologicamente) o que resultou numa taxa de recidiva de 4%.³⁰

Muitos estudos obtiveram maior sucesso no tratamento de CBCs com TFD quando se tinha feito a preparação prévia da lesão, incluindo a pré-aplicação de DMSO, curetagem e desbridamento com bisturi.²⁹

Um estudo europeu, multicêntrico, randomizado, comparou a TFD-MAL com a crioterapia no tratamento de CBCs superficiais, primários, histologicamente confirmados. O estudo envolveu 118 pacientes. Sessenta (114 lesões) foram tratados com uma sessão de TFD-MAL e os 58 pacientes restantes (105 lesões) com dois ciclos de crioterapia. Os pacientes com uma resposta incompleta após 3 meses foram novamente tratados com duas sessões de

TFD-MAL (n=20) ou crioterapia (n=16). Cem lesões tratadas com TFD-MAL e 93 lesões tratadas com crioterapia obtiveram uma resposta clínica completa 3 meses após o último tratamento, tendo sido avaliadas quanto ao aparecimento de recorrências durante 5 anos. Não se verificou diferença a nível das taxas de recorrência aos 5 anos entre os dois tratamentos (20% com crioterapia vs 22% com TFD-MAL, $p = 0.00078$).³¹

Um estudo clínico aberto, multicêntrico, randomizado e controlado comparou a eficácia e o resultado cosmético da TFD-MAL com a excisão cirúrgica no tratamento de CBCs superficiais. Um total de 196 pacientes (1.4 lesões de CBC, em média, por paciente) esteve envolvido no estudo, com um follow-up de um ano. Os doentes foram tratados com TFD-MAL (2 sessões, intervaladas uma semana, com repetição aos 3 meses se resposta clínica incompleta), ou cirurgia. Os *endpoints* primários foram a resposta clínica e o resultado cosmético avaliado pelo investigador, aos 3 e 12 meses, respectivamente, após o último tratamento. Os *endpoints* secundários foram a resposta clínica (isto é recorrência) aos 12 meses e o resultado cosmético avaliado pelo investigador aos 3 e 6 meses e pelo paciente aos 3, 6 e 12 meses. As taxas de resposta clínica foram de 92.2% para a TFD-MAL e de 99.2% para a cirurgia, aos 3 meses. Aos 12 meses, as taxas de recorrência foram de 9.3% para a TFD-MAL e de 0% para a cirurgia. O resultado cosmético foi em todos os momentos estatisticamente superior para a TFD-MAL. Aos 12 meses, 94,1% das lesões tratadas com TFD-MAL tinham um resultado cosmético excelente ou bom vs. 59.8% com a cirurgia.³²

No caso de CBCs nodulares, os estudos clínicos realizados apontam para taxas de resposta mais baixas. Tal pode ser explicado, em parte, pela penetração limitada do FS e da radiação nas camadas mais profundas da pele. Thissen et al. referiram taxas de resposta mais elevadas em CBCs nodulares com a realização de curetagem previamente à TFD com 5-ALA. Vinte e dois (92%) dos 24 CBCs nodulares apresentaram uma resposta completa ao exame clínico e histopatológico.²⁸ Do mesmo modo, Soler et al. demonstraram uma taxa de resposta

de 92% em CBCs nodulares (n=119) com a adição de curetagem prévia e a aplicação de DMSO.³³

Para avaliar as taxas de resposta a longo prazo, os resultados cosméticos e as taxas de recorrência histológica após TFD-MAL de CBCs superficiais e nodulares, Soler et al. realizaram um estudo de grandes dimensões em 350 CBCs tratados com TFD-MAL, tendo o follow-up sido de 2 a 4 anos (média 35 meses). Os CBCs nodulares eram submetidos a curetagem prévia e o MAL (160 mg/g) era aplicado em todos os tumores durante 24 horas ou 3 horas antes da iluminação com uma fonte de halogéneo de amplo espectro (doses de radiação entre 50 e 200 J/cm²). A taxa de resposta global para os 350 CBCs, incluindo os que não responderam ao tratamento e as recorrências, foi de 79%. Das 350 lesões tratadas, 310 responderam completamente. Destas, 277 lesões (89%) permaneceram em resposta completa, tendo o resultado cosmético sido bom ou excelente em 272 destas lesões (98%).³⁴

Rhodes et al. realizaram um estudo multicêntrico, prospectivo, randomizado para comparar a eficácia da TFD-MAL com a da excisão cirúrgica no tratamento de CBCs nodulares, em termos de taxas de recorrência ao fim de 5 anos. Um total de 97 pacientes foi incluído no estudo. Cinquenta pacientes (53 lesões) foram tratados com TFD-MAL, tendo os restantes 47 (52 lesões) sido tratados com cirurgia. As taxas de resposta clínica iniciais foram de 92% (49/53) para a TFD-MAL e de 100% (52/52) para a cirurgia. Ao fim de 5 anos de seguimento foi documentada recorrência, confirmada histologicamente, em 7 das 49 lesões (14%) tratadas com TFD-MAL, comparativamente com 2 das 52 lesões (4%) tratadas com cirurgia (p=0.09). O resultado cosmético foi considerado bom ou excelente num número significativamente superior de pacientes tratados com TFD relativamente à cirurgia (87% vs 54%). Este estudo, com um seguimento durante um longo período de tempo, demonstrou a superioridade da eficácia da cirurgia em relação à TFD-MAL no CBC nodular. Contudo, a

TFD-MAL demonstrou constituir uma modalidade de tratamento eficaz e exibir um resultado cosmético superior.³⁵

Devido aos excelentes resultados cosméticos e à ausência de invasividade cirúrgica, a TFD com MAL parece ser particularmente adequada ao tratamento de lesões que, de outro modo, necessitariam de procedimentos cirúrgicos extensos e/ou em pacientes com contra-indicações à cirurgia.¹⁴ Num estudo não comparativo, prospectivo e multicêntrico, 102 pacientes com CBCs superficiais e/ou nodulares “difíceis de tratar” (lesões extensas; lesões localizadas na região mediana da face; ou risco acrescido de complicações cirúrgicas) foram tratados com TFD-MAL. Os pacientes foram avaliados aos 3, 12 e 24 meses após a última sessão de TFD. As taxas de resposta completa, confirmadas histologicamente, foram de 89% (131/148 lesões), 82% e 76% aos 3, 12 e 24 meses, respectivamente. O resultado cosmético global foi considerado como excelente ou bom em 79% dos pacientes após 12 meses e 84% após 24 meses.³⁶

Um estudo clínico avaliou a eficácia e tolerância da TFD e do Imiquimod no tratamento de CBCs. Treze pacientes com CBCs superficiais ou nodulares foram tratados com TFD-MAL. Foram obtidas biopsias antes e um mês após TFD. Oito pacientes com CBCs superficiais foram tratados com Imiquimod em 3 cursos mensais, cada um consistindo de 3 aplicações semanais durante 3 semanas, seguidas de uma semana sem tratamento. Foram realizadas biopsias antes e três meses após Imiquimod. Verificou-se cura clínico-histológica em 12 dos 13 pacientes tratados com TFD e em 6 dos 8 pacientes tratados com Imiquimod. A TFD mostrou ser eficaz e bem tolerada no tratamento do CBC. O Imiquimod também foi eficaz, embora a tolerância tenha sido claramente inferior, exigindo um maior tempo de tratamento.³⁷

Em conclusão a TFD mostrou ser eficaz em CBCs, com taxas de resposta mais elevadas e consistentes para CBCs superficiais do que para CBCs nodulares. Podem explicar

a variabilidade nas taxas de resposta e de recorrência a existência de diferentes tipos de CBCs (a eficácia é superior nos superficiais, intermédia nos nodulares e baixa nos esclerodermiformes), diferentes modalidades de pré-tratamento (a curetagem aumenta a eficácia), diferentes localizações anatómicas e métodos de avaliação da resposta ao tratamento (clínica vs histológica).²⁹ As taxas de resposta para a TFD comparam-se com taxas de 42% a 100% para imunomoduladores tópicos (exemplo, Aldara[®]); 80% a 85% para a crioterapia; 95% para a excisão com margens standard (0.3-0.4 cm) e 99% para a cirurgia micrográfica de Mohs. A International Society for Photodynamic Therapy recomenda a TFD como uma opção de tratamento eficaz e fidedigna apenas para CBCs superficiais. O tratamento de CBCs nodulares deve estar restrito a casos especiais.²⁹

Doença de Bowen

A doença de Bowen (DB) é uma forma de carcinoma espinhocelular (CEC) *in situ*, mais frequente em doentes idosos. As lesões podem ter diferentes localizações, encontrando-se frequentemente na cabeça, pescoço e membros inferiores. Na DB o carcinoma está restrito à epiderme. Se a DB não for tratada, o carcinoma pode invadir a derme (CEC invasivo), adquirindo o potencial metastático. Aproximadamente 3% dos casos irão evoluir para doença invasiva.¹⁵

Diversos investigadores descreveram o uso da TFD na DB. Britton et al. trataram 13 pacientes, com 17 lesões de DB, com 5-ALA a 20%, sob oclusão durante 4 horas, após as quais foram irradiadas com um laser pulsado (585 nm). Após 2 meses, oito dos locais de tratamento não puderam ser avaliados devido à existência de crostas facilmente destacáveis, cuja remoção revelava erosão superficial. Após 12 meses, das 17 lesões tratadas, 14 (82%) apresentavam uma resposta clínica completa, apesar de uma dessas lesões ter necessitado de

um segundo tratamento. Dois pacientes com 3 lesões que necessitavam de um tratamento adicional recusaram-no devido ao desconforto causado pelo mesmo.³⁸

Salim et al. realizaram um estudo que comparou a eficácia e a tolerabilidade da TFD-ALA com a do 5-Fluorouracilo (5-FU) na DB. O estudo envolveu 40 pacientes. O grupo da TFD foi tratado com 5-ALA a 20%, aplicado 4 horas antes de iluminação com luz vermelha. Se as lesões não tivessem tido uma resposta completa às 6 semanas, repetia-se o tratamento. No grupo do 5-FU, o creme foi aplicado diariamente nas lesões durante 4 semanas. Vinte e nove (88%) das 33 lesões tratadas com TFD responderam completamente, comparativamente com 22 (67%) das 33 lesões após 5-FU. Após 12 meses, verificaram-se 2 recorrências no grupo TFD e 6 no grupo 5-FU, o que reduziu as taxas de resposta clínica completa para 82% e 48%, respectivamente. A TFD foi significativamente mais eficaz ($p=0.006$). No grupo do 5-FU, desenvolveram-se reacções eczematosas graves em 7 lesões, ulceração em 3 e erosões em 2 lesões, enquanto que na TFD não se verificou a ocorrência de nenhuma destas reacções adversas.³⁹

Morton et al. conduziram um estudo multicêntrico, de grandes dimensões, comparativo, em 225 pacientes, com 275 lesões de DB histologicamente confirmadas e sem evidência de progressão. Foi comparada a TFD-MAL, com TFD-placebo, crioterapia e a aplicação tópica de um creme contendo 5-FU quanto à eficácia, tolerabilidade e resultado cosmético. A TFD-MAL (160 mg/g; $n=96$) foi realizada na forma de 2 sessões de tratamento, intervaladas em 7 dias, com repetição de um ciclo de tratamento aos 3 meses, se necessário. Foram tratadas 111 lesões de DB com TFD-MAL. Na TFD-placebo ($n=17$) foi aplicado um creme placebo durante 3 horas, seguido da iluminação com luz vermelha de uma lâmpada de amplo espectro, à semelhança do que acontecia com a TFD-MAL. Também neste caso o tratamento foi repetido uma semana depois. A crioterapia ($n=82$) foi realizada com um spray de azoto líquido e o 5-FU (creme a 5%; $n=30$) foi aplicado uma vez por dia, durante uma

semana e depois duas vezes por dia, durante mais três semanas. Também a crioterapia e o 5-FU foram repetidos após 3 meses, quando não tinha havido uma resposta completa. Aos 3 meses a taxa de resposta completa foi de 93% para a TFD-MAL, 86% para a crioterapia e 83% para o 5-FU. O resultado cosmético aos 3 meses foi referido como bom ou excelente em 94% dos pacientes que receberam TFD-MAL, vs 66% com a crioterapia e 76% com o 5-FU. Após 12 meses de follow-up, a taxa de resposta completa estimada para a TFD-MAL foi superior à da crioterapia (80% vs 67%, p=0.047) e à do 5-FU (80% vs 69%, p=0.19). As taxas de recorrência aos 24 meses para a TFD-MAL foram de 18%, em comparação com 23% para a crioterapia e 21% para o 5-FU.⁴⁰ Como consequência destes resultados, a TFD-MAL tópica foi recentemente aprovada na maioria dos países europeus no tratamento da DB usando um protocolo idêntico ao da TFD-MAL na QA, mas com 2 sessões intervaladas 7 dias, com repetição aos 3 meses, se necessário.¹³

A TFD tópica constitui uma terapêutica eficaz na DB, sendo equivalente à crioterapia e de eficácia equivalente ou superior à administração tópica de 5-FU, com melhor resultado cosmético. Oferece particular vantagem no caso de lesões extensas e múltiplas, bem como lesões localizadas em locais de difícil cicatrização.¹⁰

Usos Não Aprovados da TFD

A TFD tem sido utilizada no tratamento de outras neoplasias, além da QA, do CBC e da DB, bem como de diversas dermatoses infecciosas e inflamatórias, embora estas utilizações não tenham sido aprovadas pelas autoridades reguladoras de saúde na Europa e nos EUA. Estes estudos permitiram clarificar melhor os mecanismos de acção e possíveis aplicações futuras da TFD, mas os resultados obtidos até agora devem ser considerados preliminares.¹⁴

Carcinoma Espinocelular

A TFD não constitui uma opção terapêutica de primeira escolha no tratamento do CEC. Há que ter em consideração que se trata de um tumor com potencial metastático e que a TFD apresenta limitações ao nível da profundidade de penetração na pele, o que constitui uma desvantagem do seu uso no tratamento de CECs. A sua principal vantagem é um excelente resultado cosmético, podendo ser considerado o seu uso em carcinomas muito superficiais que apresentem contra-indicações aos tratamentos habituais, ou em formas inoperáveis.⁴¹

Os dados relativos à eficácia da TFD no CEC cutâneo primário invasivo são limitados.¹⁰

Alguns estudos abertos, não controlados com TFD-ALA a 20% mostraram resultados contraditórios, com taxas de resposta completa a variar entre os 40 e 100% para lesões superficiais e resultados muito fracos em lesões avançadas.¹⁴

Doença de Paget Extra-Mamária

Os resultados globais de um estudo retrospectivo sobre a TFD-ALA na doença de Paget extra-mamária (DPEM) anogenital, inguinal e axilar mostraram uma taxa de resposta de 50% com um elevado número de recorrências. Estes resultados não são superiores aos observados com as terapêuticas standard, nomeadamente a cirurgia de Mohs e terapia com laser.¹⁴

A eficácia da TFD no tratamento da DPEM varia entre 50% e 100% em termos de resposta inicial. As recorrências tendem a ser elevadas (38-50%), mas são comparáveis às observadas com o tratamento cirúrgico (31-61%).⁴³

Linfoma Cutâneo

Contrariamente aos linfócitos normais, as linhas celulares de linfoma/leucemia T e B são altamente sensíveis à TFD. O aumento da acumulação da PpIX nos linfócitos malignos pode estar relacionado com a sua maior produção e retenção, ou com o facto de ser metabolizado a heme mais lentamente.¹⁴

Zane et al. realizaram um estudo em 5 pacientes com lesões únicas de micose fungóide (MF) que não tinham respondido anteriormente a outras terapêuticas. Estes doentes foram submetidos a TFD-MAL. Três dos pacientes tiveram remissão histológica completa após 1 ou 2 sessões. Dois pacientes tiveram de ser tratados repetidamente, um com 6 e o outro com 9 sessões, com remissão parcial apenas no último doente. Não se verificou recorrência durante o período de follow-up de 12-34 meses.⁴²

Mori et al. publicaram um estudo sobre a eficácia da TFD no linfoma cutâneo de células B localizado. Três pacientes foram tratados uma ou duas vezes com TFD-ALA (n=2) ou TFD-MAL (n=1). A remissão completa foi obtida em todos os pacientes. O período de follow-up foi de 8-24 meses. O tamanho exacto das lesões não foi referido.⁴²

Os resultados globais do uso da TFD-ALA na MF parecem indicar que esta é eficaz e bem tolerada com uma taxa de resposta que em alguns estudos foi próxima dos 100%, após uma a cinco sessões de tratamento. Foram referidas diferenças na resposta ao tratamento e nos efeitos adversos agudos, mas estas podem dever-se ao número reduzido de pacientes envolvidos nestes estudos e aos diferentes protocolos utilizados. A maior preocupação relativamente ao uso da TFD na MF prende-se com a natureza sistémica da doença. Adicionalmente, a TFD não é adequada se estiverem presentes lesões extensas ou numerosas, que afectem grandes áreas cutâneas.¹⁴

Rejuvenescimento cutâneo fotodinâmico e prevenção de tumores cutâneos

O foto-rejuvenescimento envolve o uso de uma fonte de radiação para reverter os sinais do foto-envelhecimento.⁷ A melhoria da elasticidade, das rugas finas e das alterações pigmentares foram registadas como efeitos laterais positivos observados durante o tratamento de QAs localizadas em pele gravemente foto-danificada.¹⁴

Estudos recentes focaram-se nos efeitos que a TFD pode ter sobre o foto-envelhecimento cutâneo induzido pela exposição solar prolongada.^{5,40} Contudo, o protocolo de tratamento está longe de estar padronizado e os estudos referidos mostram diferenças importantes nas concentrações, formulações e modos de aplicação do 5-ALA ou do MAL, fonte de radiação utilizada, bem como no número e frequência de tratamentos realizados.¹⁴

A combinação da TFD com as terapêuticas de rejuvenescimento usando IPL também tem sido proposta. A IPL por si só é eficaz contra as manifestações dérmicas e vasculares do fotoenvelhecimento, mas não é eficaz contra QAs.¹⁴ Num estudo realizado por Gold et al. 16 pacientes com foto-envelhecimento foram tratados, numa comparação entre as duas hemifaces, com TFD-ALA/IPL ou apenas IPL (550-570 nm, 34 J/cm²). A TFD foi realizada uma vez por mês durante 3 meses. Em todos os sinais de foto-envelhecimento a TFD com 5-ALA/IPL foi claramente superior à IPL isoladamente. As rugas melhoraram em 55% (vs. 29.5% para a IPL isoladamente), a hiperpigmentação 60% (IPL: 37.2%) e as telangiectasias 84.6% (IPL: 53.8%). A taxa de resposta nas lesões de QA também foi superior para a TFD-ALA/IPL (78 vs. 53.6%).^{5,42,44}

A foto-quimioprevenção é uma aplicação futura possível que é corroborada por resultados obtidos em modelos animais onde a TFD-ALA mostrou ser protectora contra a fotocarcinogénese, atrasando a indução pelos UV das QAs e dos CECs. Assume-se que o mecanismo de acção é a destruição das lesões tumorais em estádios precoces, antes destas serem clinicamente evidentes.¹⁴

Acne e condições relacionadas

Diversos estudos prospectivos abertos usando 5-ALA a 20% referiram uma melhoria significativa e duradoura da acne, com redução do número de lesões inflamatórias. Os efeitos secundários mais graves foram a dor, formação de crosta, eritema e hiperpigmentação.¹⁴

O *Propionibacterium acnes* é susceptível ao dano fotoquímico uma vez que sintetiza um excesso de porfirinas endógenas, em particular coproporfirina III, após administração de 5-ALA/MAL. Contudo o número de colónias de *Propionibacterium acnes* não é significativamente reduzido. A excreção de sebo também permanece inalterada demonstrando que a glândula sebácea não é danificada. Assim, o mecanismo de acção mais provável parece ser a redução da obstrução folicular pelos queratinócitos e da hiperqueratose.¹⁴

Wiegell et al. conduziram um ensaio clínico, randomizado, controlado, com ocultação para o investigador, onde trataram com TFD 21 pacientes com pelo menos 12 lesões de acne inflamatória. Os pacientes foram tratados duas vezes com TFD-MAL, com um intervalo de 2 semanas. Após 12 semanas verificou-se uma redução das lesões inflamatórias de 68% no grupo da TFD vs. 0% no grupo controlo. Contudo, sete pacientes não puderam ser submetidos a segundo tratamento devido a efeitos secundários, como dor e eritema.⁴²

Horfelt et al. também investigaram os efeitos da TFD-MAL na acne num estudo prospectivo, multicêntrico, randomizado e controlado com placebo. Metade da face foi tratada com TFD-MAL e a outra metade com TFD-placebo. A TFD foi repetida após 2 semanas. Após 12 semanas verificou-se uma redução significativamente superior nas lesões inflamatórias após tratamento com TFD-MAL (54% vs. 20% para TFD-placebo). A ligeira melhoria observada no tratamento isolado com luz vermelha é atribuída ao facto do *Propionibacterium acnes*, por si próprio, produzir porfirinas.⁴²

Diversas séries de casos referem o efeito terapêutico da TFD tópica usando 5-ALA e MAL na hiperplasia sebácea. Também está referida melhoria na hidradenite supurativa, embora os resultados sejam contraditórios.¹⁰

Psoríase

Uma vez que a TFD é cada vez mais utilizada no tratamento de dermatoses inflamatórias, a sua eficácia também tem sido estudada na psoríase. Um achado encorajante é o de que o 5-ALA consegue penetrar no estrato paraqueratósico das placas psoriáticas e acumular-se selectivamente no tecido lesado.⁴² Apesar da TFD ter demonstrado induzir a apoptose dos linfócitos T nas placas de psoríase, a sua eficácia clínica no tratamento da doença não tem sido a esperada.⁴³

Num estudo clínico de fase I/II, randomizado e duplamente cego, 12 pacientes com placas de psoríase crónicas foram tratados duas vezes por semana num total de 12 sessões. Para cada paciente foram seleccionadas 3 placas que foram aleatoriamente tratadas com doses de 20 J/cm² e 0.1%, 1% ou 5% de 5-ALA. O pré-tratamento consistiu em vaselina salicilada a 10% e incubação sob oclusão com 5-ALA durante 4 a 6 horas. A eficácia foi avaliada usando o índice de gravidade da psoríase (PSI). As taxas de melhoria foram de 37.5%, 45.6% e 51.2% para as três concentrações de 5-ALA. Parte desta melhoria foi atribuída ao uso prévio de ácido salicílico. O tratamento foi frequentemente descontinuado devido a dor severa e sensação de queimadura.⁴²

Apesar do uso de diferentes protocolos de tratamento, quase todos os investigadores referiram baixas taxas de resposta e elevadas taxas de recorrência (100% em duas semanas) com a utilização da TFD no tratamento da psoríase. Uma excepção potencial parece ser a psoríase palmo-plantar (PPP). Algumas séries de casos referem uma melhoria ligeira a moderada na PPP após tratamento com TFD tópica.⁴³

Verrugas vulgares e genitais

O papilomavírus humano (HPV) é responsável por diversas lesões cutâneas que são por vezes muito refractárias ao tratamento. Os primeiros estudos nesta área demonstraram que a TFD não constituía uma opção terapêutica eficaz. Surpreendentemente, elevadas taxas de remissão foram referidas por um grupo de trabalho chinês no tratamento de condilomas da uretra e dos genitais externos.⁴²

Num estudo randomizado, 65 pacientes foram tratados com TFD-ALA e 21 com laser de CO₂. Após 3 horas de incubação com 5-ALA a 20%, as áreas tratadas foram expostas a laser hélio-neon (632.8 nm, 100 J/cm²). Uma sessão adicional era realizada se as verrugas não tivessem desaparecido após uma semana. Após 12 semanas verificou-se uma taxa de recorrência de 6.3% para a TDF-ALA e 19.1% para o laser CO₂, o que constitui uma diferença estatisticamente significativa. Uma limitação deste estudo foi o pequeno número de verrugas (grupo da TFD: 1.5 ± 0.7; grupo controlo: 1.9 ± 0.9).⁴²

Leishmaniose cutânea

Um estudo clínico randomizado, controlado com placebo avaliou a eficácia da TFD comparativamente com a paromicina tópica em 57 pacientes (95 lesões) com leishmaniose cutânea. Os pacientes foram divididos em 3 grupos. Nenhum paciente tinha mais do que 2 lesões. O grupo 1 recebeu TFD semanal (5-ALA a 10%, luz vermelha com comprimento de onda de 633 nm, dose de irradiação de 100 J/cm²). O grupo 2 foi tratado duas vezes por dia com paromomicina e o grupo 3 com placebo. A duração do tratamento foi 4 semanas. Dois meses após o final do tratamento, 93.5% das lesões do 1º grupo estavam completamente curadas, versus 41.2% no grupo 2 e 13.3% no grupo placebo. Também não havia evidência de parasitas nos esfregaços corados com Giemsa obtidos a partir dos doentes que receberam TFD (taxas de cura parasitológica, por esfregaço, de 100%, 65% e 20%, respectivamente).^{10,42}

Segurança e Efeitos Adversos

Diversos estudos clínicos indicam que a TFD tópica representa uma abordagem terapêutica segura e bem tolerada.^{13,29}

Os efeitos adversos mais frequentemente associados à TFD tópica são a sensação de queimadura, picada, ou dor restrita à área irradiada. Estes sintomas ocorrem geralmente durante a irradiação mas podem permanecer durante algumas horas, numa minoria de casos. Podem ainda ocorrer eritema transitório local, edema da pele sensibilizada e prurido.^{10,14}

O mecanismo da dor ainda não está completamente elucidado, mas é provável que envolva a estimulação nervosa e/ou o dano dos tecidos. Diversos estudos incidiram sobre as relações existentes entre diversos factores e a intensidade da dor induzida pela TFD tópica. A TFD tópica com MAL parece ser menos dolorosa do que com 5-ALA. Por exemplo, num estudo comparativo entre os dois FSs, 14% dos pacientes com QAs do couro cabeludo descontinuaram o tratamento com TFD-MAL, comparativamente com 54% com TFD-ALA. A TFD também é mais dolorosa quando é realizada em áreas cutâneas bem inervadas, tais como a face, mãos e região perineal, bem como em lesões mais extensas.⁴⁵ No que diz respeito ao tipo de lesão, os pacientes com QA parecem experienciar mais dor do que os pacientes com CBC ou DB, embora diferenças na localização e tamanho das lesões possam modificar estes resultados.^{14,45} O uso da TFD tópica no tratamento de verrugas e de psoríase parece gerar dor considerável, sendo as lesões de psoríase as que despertam maior intensidade dolorosa, obrigando muitas vezes à interrupção do tratamento. Relativamente à fonte de radiação existem resultados contraditórios na literatura acerca da influência da dose e intensidade da radiação na dor induzida pela TFD. Alguns estudos mostram uma correlação entre a dose da radiação e a intensidade da dor. O mesmo se verifica relativamente à intensidade da radiação.⁴⁴ No entanto, outros estudos não demonstraram esta correlação.¹⁴ A

luz vermelha parece ser mais dolorosa do que a luz verde. Diversos estudos sugerem que a irradiação descontínua (pulsada) pode ser benéfica em termos de dor.⁴⁵

O arrefecimento das lesões com um ventilador ou com um spray de água gelada durante e após o tratamento são amplamente empregues para reduzir a dor, mas em casos de pele gravemente fotodanificada ou campo de irradiação extenso também é necessário administrar um analgésico oral. A aplicação de anestésicos locais (tais como misturas eutéticas de lidocaína/prilocaína) antes da irradiação não é recomendada, dado o seu elevado pH poder inactivar quimicamente o FS.¹⁴

Uma opção de recurso consiste na realização da TFD sob anestesia regional da área intervencionada.

Além da dor, a TFD tópica apresenta poucos efeitos secundários significativos. Pode observar-se uma resposta inflamatória aguda seguida, por vezes, de erosão e formação de crosta, com recuperação completa ao fim de 2 semanas.¹⁰

A hiperpigmentação e hipopigmentação pós-inflamatória também foram referidas como efeitos secundários da TFD.^{2,14} É raro ocorrer formação de cicatrizes.¹⁴ Também são conhecidos casos de doentes que desenvolveram urticária e dermatite de contacto após tratamento com MAL.²

A TFD não induz modificações covalentes do DNA pelo que se espera que a carcinogénese relacionada com o tratamento seja baixa ou ausente, comparativamente com a terapia UV.¹⁰

As contra-indicações à TFD incluem história de porfíria e hipersensibilidade à substância activa, ou aos excipientes. A luz azul pode danificar a retina, podendo potencialmente causar dano irreversível aos neurotransmissores fotossensíveis na mácula. Contudo, a maioria da TFD é realizada usando luz vermelha que não é fototóxica para a

retina. Recomenda-se, no entanto, o uso de óculos protectores pelos pacientes e pessoal de saúde.^{2,10}

O 5-ALA e o MAL foram classificados pela FDA na categoria C quanto à segurança de utilização na gravidez e não está aprovado o seu uso em crianças.²

Após TFD tópica, a fotossensibilidade localizada pode permanecer até 48 horas. Como precaução geral deve evitar-se a exposição solar das áreas tratadas nos dois dias seguintes ao tratamento.¹⁰

Casuística dos Hospitais da Universidade de Coimbra

A presente casuística foi feita com base na consulta dos processos clínicos dos doentes tratados com TFD no Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (SD-HUC). Foram tratados 23 doentes (9 do sexo masculino e 14 do sexo feminino) com TFD-MAL desde Maio de 2005 até Março de 2010.

Foram tratadas lesões de QA, CBC e DB, confirmadas histologicamente, segundo o protocolo já descrito para a TFD-MAL, de acordo com o seu uso licenciado na Europa. No SD-HUC o tratamento consiste na realização de duas sessões de TFD-MAL, com uma semana de intervalo entre elas, com repetição posterior em caso de resposta insatisfatória. Previamente à aplicação de Metvix[®] creme, a superfície das lesões é preparada utilizando-se uma pequena cureta para remover crostas e escamas, existentes na superfície das lesões. No caso de lesões mais infiltradas procede-se a uma curetagem mais profunda da lesão. O Metvix[®] creme é aplicado na lesão usando uma espátula, numa camada de cerca de 1 mm de espessura, deixando uma margem de 5-10 mm em seu redor. Lesões múltiplas podem ser tratadas durante a mesma sessão de tratamento. A área é posteriormente coberta com um penso oclusivo, durante 3 horas. No final deste período, a área de tratamento é limpa do excesso de creme antes da irradiação com luz vermelha. No SD-HUC é utilizada uma

lâmpada Aktilite® (fonte de luz LED, com um comprimento de onda de 634 ± 3 nm e uma dose de radiação de 37 J/cm^2). A lâmpada é posicionada de modo a iluminar toda a área da pele previamente preparada, devendo a distância da lâmpada à superfície da pele estar compreendida entre 5 a 8 cm. Em alguns doentes foi administrado 1 g de paracetamol uma hora antes da iluminação e noutros o tratamento foi feito com anestesia regional no bloco periférico, para minimizar o desconforto durante o tratamento. Após o tratamento foi recomendada a aplicação de Fucidine® creme (ácido fusídico 20 mg/g) duas vezes por dia, durante 7 dias, nas lesões tratadas e foi prescrito paracetamol 1 g em SOS.

Os 23 doentes tratados com TFD-MAL no SD-HUC tinham idades compreendidas entre 55 e 93 anos (idade média = 78.9 anos) à data da realização do tratamento. O tipo de lesão mais frequentemente tratado foi a QA, seguido do CBC superficial e da DB. Num doente foi tratada uma recidiva de DB operada, com uma área correspondente já um CEC invasivo (Tabela I).

Tabela I – Distribuição dos doentes tratados com TFD-MAL em função dos diferentes tipos de lesão

Tipo de Lesão	Número de Doentes
QA	13
CBC Superficial	6 ^{a)}
DB/CEC	5 ^{a)}

a) – Um doente foi simultaneamente tratado a uma lesão de CBC superficial e a outra de DB.

Os doentes com QAs tratados com TFD-MAL possuíam na sua maioria lesões extensas múltiplas localizadas na face e/ou couro cabeludo (12/13 doentes), possuindo um doente múltiplas lesões de QA localizadas no dorso de ambas as mãos e na metade distal de ambos os antebraços (1/13 doentes) (Gráfico 1). Apesar do protocolo de tratamento destes

doentes preconizar duas sessões de TFD-MAL separadas com o intervalo de uma semana, 2 doentes realizaram apenas a 1ª sessão. No caso de um doente com extensas lesões de QA do couro cabeludo refractárias a múltiplos tratamentos prévios, tal facto deveu-se à impossibilidade do doente em vir à 2ª sessão. Noutro doente, transplantado renal há 14 anos, com área de cancerização cutânea temporo-zigomática direita e com antecedentes pessoais de CEC e CBC, tal foi devido à não comparência do doente na 2ª sessão de TFD. Este doente não compareceu em consultas de Dermatologia nos 2 anos seguintes pelo que não foi possível fazer o seu seguimento, em termos de resposta e recidivas a longo prazo. Noutros dois doentes com QAs da face e couro cabeludo, a 2ª sessão foi feita após um intervalo de tempo superior a uma semana. No primeiro caso a 2ª sessão foi feita duas semanas após a 1ª, tendo esse adiamento sido devido à não comparência do doente. No outro caso a 2ª sessão de TFD-MAL foi realizada 3 semanas após a 1ª, devido a queixas álgicas e sensibilidade na área de tratamento. Finalmente num doente, algias exuberantes levaram a várias interrupções durante o tratamento e a afastamento da lâmpada a mais do que os 8 cm recomendados. O follow-up médio destes doentes foi de 12 meses (3 – 24 meses). Relativamente à eficácia da TFD-MAL no tratamento das QAs verificou-se uma remissão completa em 5 dos 12 doentes tratados, tendo havido uma resposta parcial (com grande melhoria na maioria dos casos, mas com permanência de algumas lesões) nos restantes 7 doentes. Um doente não pode ser avaliado pois, tal como já referi, abandonou o tratamento e as consultas de seguimento. Dos doentes com remissão completa, três (60%) permaneceram sem lesões durante o todo o período de seguimento clínico (16, 18 e 22 meses, respectivamente). Nos restantes dois doentes com remissão completa houve recidiva 2 e 3 meses após TFD, respectivamente (Gráfico 2).

Foram tratados seis doentes com CBCs superficiais. Um dos doentes apresentava simultaneamente uma lesão de CBC e outra de DB, tendo ambas sido tratadas na mesma sessão de TFD. Outro doente apresentava duas lesões de CBC, que também foram tratadas na

mesma sessão. Apenas uma das lesões de CBC tratadas se encontrava localizada na face (região temporo-frontal esquerda). As restantes 6 lesões de CBC tinham outras localizações (Gráfico 1). Todos os doentes foram tratados com 2 sessões de TFD-MAL, intervaladas uma semana, excepto um doente que realizou a 2ª sessão três semanas depois da 1ª, dado ainda se encontrar muito sensível. Uma doente com um basalioma pagetóide do dorso tinha sido convocada para cirurgia de excisão. Como recusou a intervenção cirúrgica, foi proposta para TFD, tendo realizado este tratamento com sucesso terapêutico. O período de follow-up médio destes doentes foi de 21 meses (11 – 24 meses). Relativamente à eficácia da TFD-MAL no tratamento dos CBCs superficiais verificou-se uma taxa de remissão de 100% (todas as 7 lesões tratadas), sem recidivas no período de seguimento destes doentes (Gráfico 2).

Foram tratados 5 doentes com DB. Como já referi um destes doentes possuía também um CBC que foi tratado em simultâneo. Um doente apresentava duas lesões de DB, mas ao proceder-se à curetagem verificou-se a exposição de uma área maior do que inicialmente clinicamente aparente, evidenciando tratar-se de uma lesão única. Foram assim tratadas 5 lesões de DB. Um doente apresentava uma recidiva na região temporal esquerda de DB operado, com uma área de 5 x 4 cm. Nesta lesão verificou-se a existência de uma área de 1 cm² de aspecto mais saliente, vegetante, correspondendo já a um CEC invasivo. Toda a área foi tratada com TFD-MAL. Durante a 1ª sessão de TFD, uma doente manteve queixas algícas que impediram a realização do tratamento, tal como está padronizado (fez apenas 4 minutos de tratamento e a mais de 20 cm de distância da lâmpada). Fez a 2ª sessão, três semanas depois, sob anestesia regional, com melhor controlo da dor, o que permitiu a realização do tratamento como padronizado. Duas das 5 lesões tratadas localizavam-se na face, outra na região posterior do braço esquerdo e as outras duas na face anterior da perna (Gráfico 1). O follow-up médio foi de 11 meses (2 – 24 meses). A taxa de remissão completa foi de 80% (4/5 doentes), tendo tido a quinta doente uma resposta parcial, com uma melhoria muito

acentuada de extensa área de DB na região fronto-temporal direita. Foi esta doente que realizou a 1ª sessão de tratamento em condições não ideais, não tendo sido possível cumprir o protocolo devido a queixas álgicas. Na lesão de DB com uma área correspondente a um CEC invasivo houve remissão completa da lesão de DB, tendo-se mantido a área com cerca de 1 cm², correspondente a CEC invasivo (que foi posteriormente submetido a excisão cirúrgica). Não se verificou o aparecimento de nenhuma recidiva no final do período de seguimento clínico no grupo que tinha tido uma remissão completa. Na doente que teve uma reposta parcial verificou-se uma recidiva de DB, embora numa área mais limitada, cerca de 3 meses após o tratamento. Foi proposto novo tratamento de TFD à doente, que esta recusou (Gráfico 2).

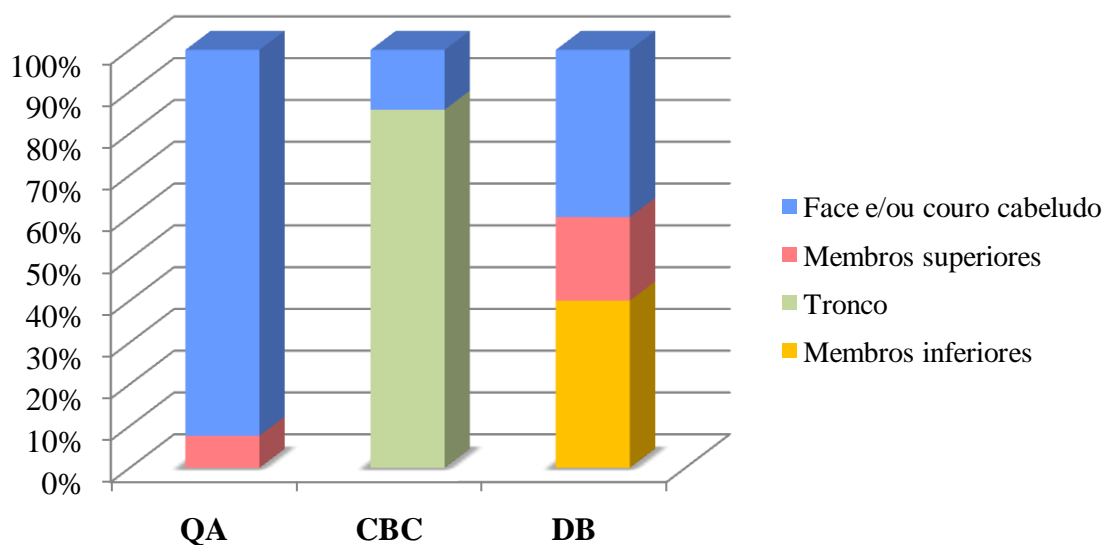


Gráfico 1 – Localizações das lesões de QA, CBC e DB nos doentes tratados com TFD-MAL no SD-HUC.

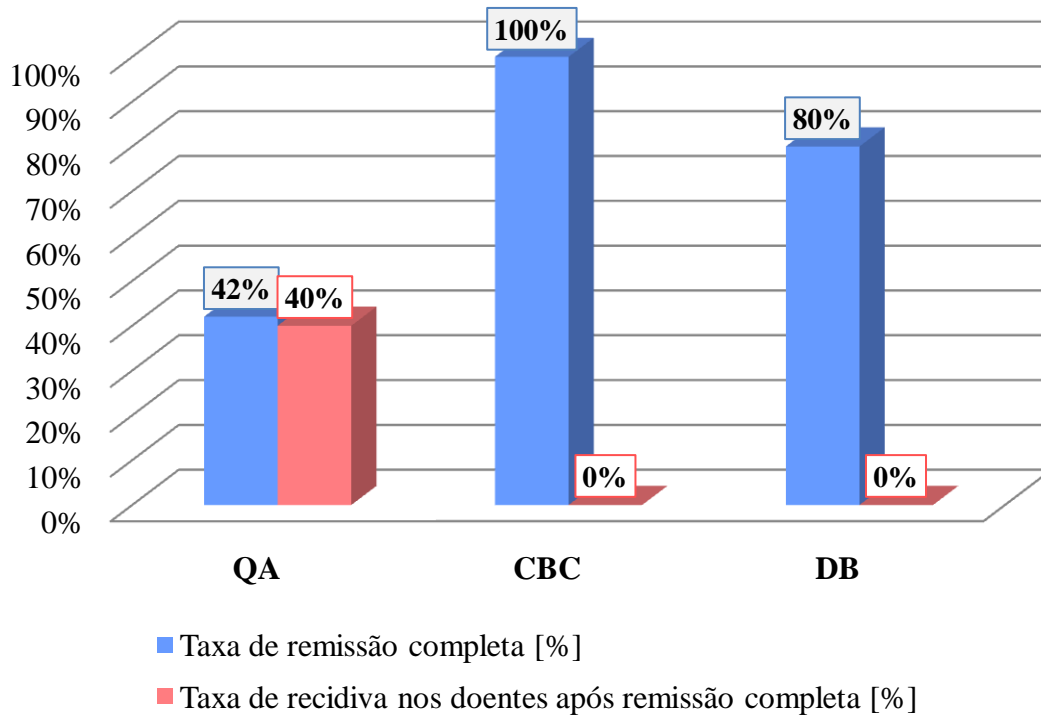


Gráfico 2 – Taxas de remissão completa e de recidiva, após follow-up, nos doentes tratados com TFD-MAL no SD-HUC, em função do tipo de lesão.

A tolerância ao tratamento foi considerada boa em 18 dos 23 doentes tratados (78.3%) e má em 5 doentes (21.7%). Em duas doentes a 2ª sessão de tratamento foi adiada por queixas álgicas e sensibilidade na área tratada. Noutros dois doentes o protocolo de tratamento (nomeadamente a distância da lâmpada à área a tratar) não pode ser seguido devido a queixas álgicas exuberantes.

Foram referidos efeitos secundários em 14 dos 23 doentes tratados (60.9%). Os efeitos secundários mais frequentes foram a dor (9/23 doentes), eritema (4/23), hiperpigmentação (2/23) e edema (1/23) (Gráfico 3).

Os resultados cosméticos foram considerados bons a excelentes em todos pacientes.

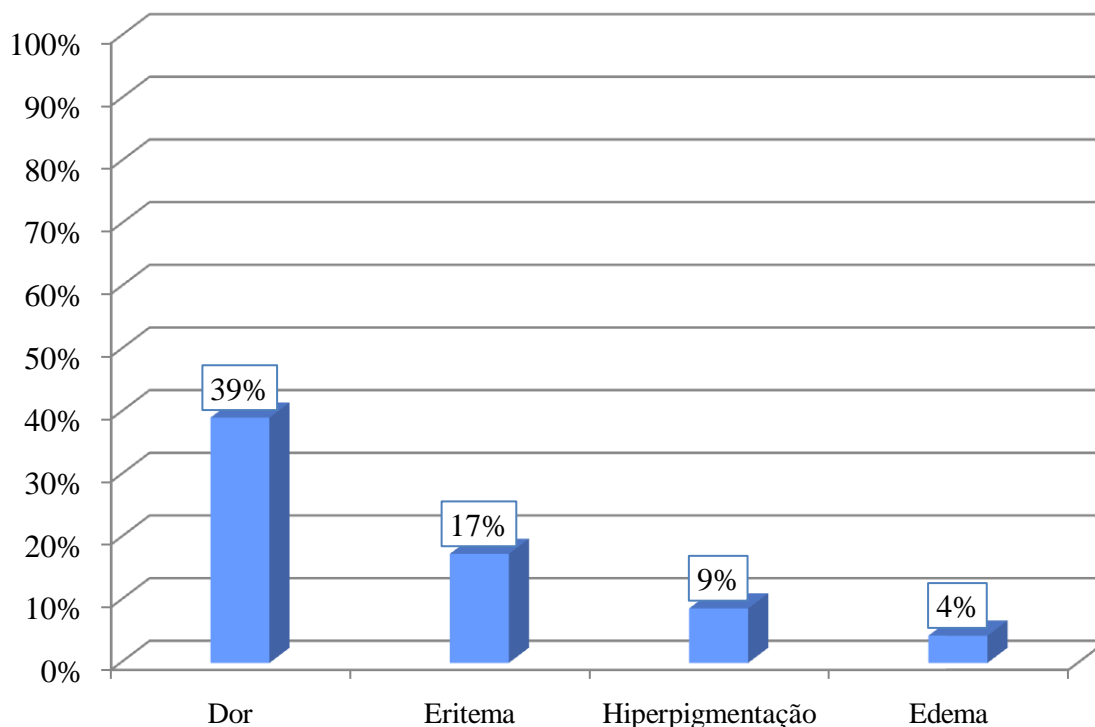


Gráfico 3 – Frequência de efeitos secundários da TFD-MAL nos doentes tratados no SD-HUC.

Conclusão

A TFD constitui uma modalidade terapêutica minimamente invasiva, cujo campo de aplicação na medicina tem vindo a expandir-se nos últimos anos. Em Dermatologia, a TFD tópica tem sido utilizada no tratamento de diversos tipos de CCNM.

Nos EUA, a TFD com 5-ALA e MAL está aprovada no tratamento de QAs não hiperqueratósicas da face e couro cabeludo. Na União Europeia foi aprovado o uso da TFD com MAL no tratamento de QAs não hiperqueratósicas, CBCs e DBs. Estas indicações clínicas estão bem estudadas e comprovadas em numerosos estudos clínicos. A TFD com MAL apresenta a vantagem da existência de um protocolo de tratamento padronizado, baseado em estudos de optimização.

Actualmente diversos estudos clínicos têm explorado as potencialidades da TFD tópica no tratamento de outras dermatoses oncológicas e não oncológicas. São, no entanto, necessários estudos adicionais, com um número superior de pacientes envolvidos e com otimização dos protocolos terapêuticos.

No tratamento da QA, do CBC superficial e da DB, a TFD é pelo menos tão eficaz quanto outras modalidades de tratamento, apresentando algumas vantagens importantes: excelente resultado cosmético, preferência pelo doente e técnica não invasiva sem hemorragia. Parece ser particularmente útil no tratamento de pacientes com lesões múltiplas, grandes lesões, ou com lesões localizadas em áreas cirurgicamente difíceis, como por exemplo próximo de orifícios ou na região mediana da face. Se os resultados forem parciais ou se houver recidiva, a TFD pode ser repetida diversas vezes até que ocorra remissão clínica, uma vez que não apresenta toxicidade cumulativa, nem exclui o uso futuro de outros métodos de tratamento. Comparativamente com o Imiquimod apresenta a vantagem de ser melhor tolerado, com maior adesão terapêutica, necessitar apenas de uma ou duas sessões de tratamento e deste ocorrer de uma forma controlada, realizado pelo médico.

Os estudos clínicos realizados indicam que a TFD tópica constitui uma terapêutica segura e bem tolerada. Os efeitos secundários mais frequentes são a sensação de queimadura, picada, ou dor restrita à área irradiada, eritema, edema e prurido.

No SD-HUC foram tratados 23 doentes com lesões de QA, CBC e DB, com TFD-MAL, desde 2005 até 2010.

No que diz respeito ao tratamento de QAs foi obtida uma taxa de remissão completa de 42%, com uma taxa de recidiva nestes doentes de 40%, durante o período de seguimento clínico. Esta taxa de remissão completa é inferior à que está descrita na literatura (73-100%).⁷ No entanto, os doentes tratados no SD-HUC apresentavam, na sua maioria, lesões extensas múltiplas, espessas e refractárias a numerosos tratamentos prévios. Em todos os doentes se

verificou uma boa resposta ao tratamento, tendo em conta as dificuldades verificadas com os tratamentos prévios. Um dos pacientes apresentava QA nas extremidades, uma localização reconhecidamente mais difícil de tratar por TFD.

Relativamente ao tratamento de CBCs superficiais foi obtida uma taxa de remissão completa de 100%, sem recidivas no período de seguimento clínico destes doentes. Esta taxa de resposta é comparável às que estão descritas na literatura e que variam entre 76% e 97%.²⁹

Finalmente, no tratamento de DBs foi obtida uma taxa de remissão completa de 80%, sem recidivas no período de seguimento clínico. Esta taxa de resposta está de acordo com a obtida nos diversos estudos clínicos realizados.⁴⁰

Salienta-se ainda o papel da TFD na resolução de situações complexas, *hard-to-treat*, permitindo uma abordagem combinada TFD/cirurgia convencional. Um paciente apresentava extenso CBC superficial infra-orbitário, com extensão à pálpebra. Num primeiro tempo o protocolo padrão de TFD permitiu o tratamento da extensa área lesional infrapalpebral, com posterior abordagem cirúrgica da pálpebra. Na paciente com uma área de CEC invasivo centrado campo de cancerização cutânea, o tratamento eficaz deste pela TFD permitiu uma excisão cirúrgica num segundo tempo, com encerramento por retalho.

Foram referidos efeitos secundários em 60.9% dos doentes tratados. Os efeitos secundários observados foram a dor, eritema, hiperpigmentação e edema.

A análise desta casuística permitiu verificar que TFD-MAL teve uma elevada eficácia no tratamento do CBC, da DB e, em menor grau, da QA. O tratamento foi em geral bem tolerado, sendo o efeito secundário mais frequente a dor, que foi referida por 39% dos doentes tratados. O resultado cosmético foi considerado bom a excelente em todos os doentes. Estes dados reforçam o uso da TFD como um método de tratamento eficaz, seguro, bem tolerado e com bons resultados cosméticos em Dermatologia.

Referências Bibliográficas

1. Bhuvaneshwari R, Gan YY, Soo KC, Olivo M (2009) The effect of photodynamic therapy on tumor angiogenesis. *Cell Mol Life Sci.* 66(14):2275-2283
2. Choudhary S, Nouri K, Elsaie ML (2009) Photodynamic therapy in dermatology: a review. *Lasers Med Sci.* 24(6):971-980
3. Mitton D, Ackroyd R (2008) A brief overview of photodynamic therapy in Europe. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 5(2):103-111
4. Calzavara-Pinton PG, Venturini M, Sala R (2007) Photodynamic therapy: update 2006. Part 1: Photochemistry and Photobiology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 21(3):293-302
5. Torezan L, Niwa ABM, Neto CF (2009) Terapia fotodinâmica em dermatologia: princípios básicos e aplicações. *An Bras Dermatol.* 84(5):445-459
6. Blume JE, Oseroff AR (2007) Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy for Skin Cancers. *Dermatol Clin.* 25(1):5-14
7. Issa MCA, Azulay MM (2010) Photodynamic therapy: a review of the literature and image documentation. *An Bras Dermatol.* 85(4):501-511
8. Wilson BC, Patterson MS (2008) The physics, biophysics and technology of photodynamic therapy. *Phys Med Biol.* 53(9):R61-R109
9. Robertson CA, Evans DH, Abrahamse H (2009) Photodynamic therapy (PDT): A short review on cellular mechanisms and cancer research applications for PDT. *J Photochem and Photobiol B.* 96(1):1-8
10. Morton CA, McKenna KE, Rhodes LE; British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee and the British Photodermatology Group. (2008) Guidelines for topical photodynamic therapy: update. *Br J Dermatol.* 159(6): 1245-1266

11. Smits T, Moor AC (2009) New aspects in photodynamic therapy of actinic keratoses. *J Photochem Photobiol B.* 96(3): 159-169
12. Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguín N, Bissonnette R, Foley P, Pariser D, Roelandts R, Wennberg AM, Morton CA; International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology (2007) Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus. *International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology, 2005. J Am Acad Dermatol.* 56(1): 125-143
13. Morton CA (2007) Methyl aminolevulinate: actinic keratoses and Bowen's disease. *Dermatol Clin.* 25(1): 81-87
14. Calzavara-Pinton PG, Venturini M, Sala R (2007) Photodynamic therapy: update 2006. Part 2: Clinical results. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 21(4): 439-451
15. Fayter D, Corbett M, Heirs M, Fox D, Eastwood A (2010) A systematic review of photodynamic therapy in the treatment of pre-cancerous skin conditions, Barrett's oesophagus and cancers of the biliary tract, brain, head and neck, lung, oesophagus and skin. *Health Technol Assess* 14(37):1-288
16. Tschen EH, Wong EH, Pariser DS, Dunlap DM, Houlihan FE, Ferdon A (2006) Photodynamic therapy using aminolaevulinic acid for patients with nonhyperkeratotic actinic keratoses of the face and scalp phase IV multicentre clinical trial with 12 month follow-up. *Brit. J. Dermatol.* 155: 1262-1269
17. Pariser DM, Lowe NJ, Stewart DM, Jarratt MT, Lucky AW, Pariser RJ, Yamauchi PS (2003) Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: results of a prospective randomized multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 48(2): 227-232

18. Lehmann P (2007) Methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy: a review of clinical trials in the treatment of actinic keratoses and nonmelanoma skin cancer. *British Journal of Dermatology* 156: 793-801
19. Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S, Tanew A, Calzavara-Pinton PG, Zane C, Sidoroff A, Hempel M, Ulrich J, Proebstle T, Meffert H, Mulder M, Salolon D, Dittmar HC, Bauer JW, Kernland K, Braathen L (2002) Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol* 47(2): 258-262
20. Freeman M, Vinciullo C, Francis D, Spelman L, Nguyen R, Fergin P, Thai KE, Murrell D, Weightman W, Anderson C, Reid C, Watson A, Foley P (2003) A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate (Metvix) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Dermatolog Treat* 14(2): 99-106
21. Tarstedt M, Rosdahl I, Berne B, Svanberg K, Wennberg AM (2005) A randomized multicenter study to compare two treatment regimens of topical aminolevulinate (Metvix)-PDT in actinic keratosis of the face and scalp. *Acta Derm Venereol* 85(5): 424-428
22. Morton C, Campbell S, Gupta G, Keohane S, Lear J, Zaki I, Walton S, Kerrouche N, Thomas G, Soto P, AKtion Investigators (2006) Intraindividual, right-left comparison of topical methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy and cryotherapy in subjects with actinic keratoses: a multicentre, randomized controlled study. *Br J Dermatol* 155(5): 1029-1036
23. Kaufmann R, Spelman L, Weightman W, Reifenberger J, Szeimies RM, Verhaeghe E, Kerrouche N, Sorba V, Villemagne H, Rhodes LE (2008) Multicentre intraindividual randomized trial of topical methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy vs.

- cryotherapy for multiple actinic keratoses on the extremities. *Br J Dermatol* 158(5): 994-999
24. Dragieva G, Prinz BM, Hafner J, Dummer R, Burg G, Binswanger U, Kempf W (2004) A randomized controlled clinical trial of topical photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate in the treatment of actinic keratoses in transplant recipients. *Br J Dermatol* 151(1): 196-200
25. Wulf HC, Pavel S, Stender I, Bakker-Wensveen CA (2006) Topical photodynamic therapy for prevention of new skin lesions in renal transplant recipients. *Acta Derm Venereol* 86(1): 25-28
26. Serra-Guillen C, Nagore E, Hueso L, Llombart B, Requena C, Sanmartín O, Botella-Estrada R, Guillen C (2011) A randomized comparative study of tolerance and satisfaction in the treatment of actinic keratosis of the face and scalp between 5% imiquimod cream and photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate. *Br J Dermatol* 164(2): 429-433
27. Shaffelburg M (2009) Treatment of actinic keratoses with sequential use of photodynamic therapy; and imiquimod 5% cream. *J Drugs Dermatol* 8(1): 35-39
28. Szeimies RM (2007) Methyl Aminolevulinate-photodynamic Therapy for Basal Cell Carcinoma. *Dermatol Clin* 25: 89-94
29. Tierney E, Barker A, Ahdout J, Hanke CW, Moy RL, Kouba DJ (2009) Photodynamic Therapy for the Treatment of Cutaneous Neoplasia, Inflammatory Disorders, and Photoaging. *Dermatol Surg* 35: 725-746
30. Haller JC, Cairnduff F, Slack G, Schofield J, Whitehurst C, Tunstall R, Brown SB, Roberts DJ (2000) Routine double treatments of superficial basal cell carcinomas using aminolaevulinic acid-based photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 143(6): 1270-1275

31. Basset-Seguin N, Ibbotson SH, Emtestam L, Tarstedt M, Morton C, Maroti M, Calzavara-Pinton P, Varma S, Roelandts R, Wolf P (2008) Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy versus cryotherapy for superficial basal cell carcinoma: a 5 year randomized trial. *Eur J Dermatol* 18(5): 547-553
32. Szeimies RM, Ibbotson S, Murrel DF, Rubel D, Frambach Y, de Berker D, Dummer R, Kerrouche N, Villemagne H, Excilight Study Group (2008) A clinical study comparing methyl aminolevulinate photodynamic therapy and surgery in small superficial basal cell carcinoma (8-20 mm), with a 12-month follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 22(11): 1302-1311
33. Soler AM, Warloe T, Tausjo J, Berner A (1999) Photodynamic therapy by topical aminolevulinic acid, dimethylsulphoxide and curettage in nodular basal cell carcinoma: a one year follow-up study. *Acta Derm Venereol*; 79: 204-206
34. Soler AM, Warloe T, Berner A, Giercksky KE (2001) A follow-up study of recurrence and cosmesis in completely responding superficial and nodular basal cell carcinomas treated with methyl 5-aminolaevulinate-based photodynamic therapy alone and with prior curettage. *Br J Dermatol* 145 (3): 467-471
35. Rhodes LE, de Rie MA, Leifsdottir R, Yu RC, Bachmann I, Goulden V, Wong GA, Richard MA, Anstey A, Wolf P (2007) Five-year follow-up of a randomized, prospective trial of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 143(9): 1131-1136
36. Vinciullo C, Elliott T, Francis D, Gebauer K, Spelman L, Nguyen R, Weightman W, Sheridan A, Reid C, Czarnecki D, Murrell D (2005) Photodynamic therapy with topical methyl aminolaevulinate for "difficult-to-treat" basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 152(4): 765-772

37. Nikkels AF, Piérard-Franchimont C, Nikkels-Tassoudji N, Bourguignon R, Piérard GE (2005) Photodynamic therapy and imiquimod immunotherapy for basal cell carcinomas. *Acta Clin Belg* 60(5): 227-234
38. Britton JE, Goulden V, Stables G, Stringer M, Sheehan-Dare R (2005) Investigation of the use of the pulsed dye laser in the treatment of Bowen's disease using 5-aminolaevulinic acid phototherapy. *Br J Dermatol* 153(4): 780-784
39. Salim A, Leman JA, McColl JH, Chapman R, Morton CA (2003) Randomized comparison of photodynamic therapy with topical 5-fluorouracil in Bowen's disease. *Br J dermatol* 148(3): 539-543
40. Morton C, Horn M, Leman J, Tack B, Bedane C, Tjioe M, Ibbotson S, Khemis A, Wolf P (2006) Comparison of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy with cryotherapy or fluorouracil for treatment of squamous cell carcinoma in-situ: results of a multicenter randomized trial. *Arch Dermatol* 142(6): 729-735.
41. Fernández-Guarino M, García-Morales I, Harto A, Montull C, Pérez-García B, Jaén P (2007) Terapia fotodinámica: nuevas indicaciones. *Actas Dermosifiliogr.* 98: 377-395
42. Klein A, Babilas P, Karrer S, Landthaler M, Szeimies RM (2008) Photodynamic therapy in dermatology – an update 2008. *J Dtsch Dermatol Ges.* 6(10): 839-845
43. MacCormack MA (2008) Photodynamic therapy: an update on applications and outcomes. *Semin Cutan Med Surg* 27(1): 52-62
44. Goldberg DJ (2008) Photodynamic therapy in skin rejuvenation. *Clin Dermatol.* 26(6): 608-613
45. Warren CB, Karai LJ, Vidimos A, Maytin EV (2009) Pain associated with aminolevulinic acid-photodynamic therapy of skin disease. *J Am Acad Dermatol.* 61(6): 1033-1043