



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA CAROLINA DE ALMEIDA FIGUEIREDO

***TERAPÊUTICA FOTODINÂMICA: APLICAÇÕES ATUAIS E
POTENCIAIS***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
DOUTOR HUGO MIGUEL SCHÖNENBERGER ROBLES DE OLIVEIRA

MARÇO/2017

Índice

1 – Resumo	3
2 – Abstract	4
3 – Introdução	5
4 – Metodologia	10
5 – Aplicações Atuais	11
5.1- Queratoses actínicas	11
5.2 - Carcinoma basocelular	19
5.3- Carcinoma espinhocelular in situ	24
6 – Potenciais Aplicações	29
6.1 - Doentes transplantados	29
6.2 – Fotorejuvenescimento	32
6.3 – Acne	34
6.4 – Verrugas	37
6.5 – Leishmaniose cutânea	39
6.6 – Linfoma cutâneo de células T ou micose fungóide	41
6.7 – Outras aplicações	42
7 – Conclusão	46
8 - Lista de Acrónimos	50
9 – Referências	51

1 – Resumo

A terapêutica fotodinâmica requer três elementos: a luz, o fotossensibilizante e o oxigênio. A reação fotodinâmica leva a destruição celular duplamente seletiva, já que a fonte de luz é direcionada para a lesão e porque o fotossensibilizante é preferencialmente absorvido pelas células em proliferação. É uma técnica bem tolerada, pouco invasiva e com excelentes resultados cosméticos. É limitada principalmente pela capacidade de absorção do fotossensibilizante e pela dor durante a irradiação.

Atualmente estão disponíveis os fotossensibilizantes ALA, MAL e BF-200 ALA aprovados para uso nas queratoses actínicas, carcinoma basocelular e espinhocelular *in situ*. Mais recentemente, as aplicações experimentais da terapia fotodinâmica têm sido expandidas para o tratamento e prevenção de cancro cutâneo não-melanoma em doentes transplantados, o fotoenvelhecimento, acne, verrugas, micose fungóide, morfeia, psoríase, leishmaniose, entre outras.

Neste trabalho foi feita uma revisão das aplicações atuais e potenciais da terapêutica fotodinâmica, baseada numa pesquisa da literatura científica. Conclui-se que o potencial desta técnica em dermatologia é imenso, sobretudo à medida que surgem novos fotossensibilizantes e novas fontes de luz, sendo que é esperado no futuro o alargamento das suas indicações.

Palavras chave: fotoquimioterapia, dermatologia, terapêutica, agente fotossensibilizante, neoplasias cutâneas

2 – Abstract

Photodynamic therapy is based on three elements: light, a photosensitizer and oxygen. The photodynamic reaction elicits cellular destruction with dual selectivity, as a result of the light source being directly targeted on the lesional tissue and because the photosensitizer is preferentially absorbed by hyperproliferative cells. It is a well-tolerated technique, non-invasive and with excellent cosmetic outcomes. Its major limitations are the capacity of penetration of the photosensitizer and the pain during irradiation.

The current approved applications in dermatology for the photosensitizers ALA, MAL and BF-200 ALA are actinic keratosis, basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma *in situ*. Recently the experimental uses have been expanded to the treatment and prevention of non-melanoma skin cancer in organ-transplant recipients, photorejuvenation, acne, warts, leishmaniasis, mycosis fungoides, psoriasis and others.

In this article we review the current and potential applications of photodynamic therapy, based on the research of the scientific literature. We conclude that this technique has a huge potential in dermatology, and it is expected that the approved applications will be broaden, mainly if new, more efficient photosensitizers and light sources are developed.

Keywords: photochemotherapy, dermatology, therapeutics, photosensitizing agents, skin neoplasms.

3 – Introdução

A terapêutica fotodinâmica tópica (TFD) é uma modalidade terapêutica utilizada em múltiplas patologias dermatológicas. Baseia-se na ativação de uma substância fotossensibilizante por uma fonte de luz visível, num determinado comprimento de onda. A excitação da molécula pela luz resulta na formação de espécies reativas de oxigénio, em particular o singlete de oxigénio (reação fotodinâmica tipo 2), resultando na destruição celular por necrose e/ou apoptose (figura 1). Para além destes efeitos fototóxicos diretos, a TFD induz uma resposta inflamatória, modifica a expressão de citocinas e induz respostas específicas imunomediadas, resultando em efeitos imunomoduladores em doenças cutâneas inflamatórias.(1)

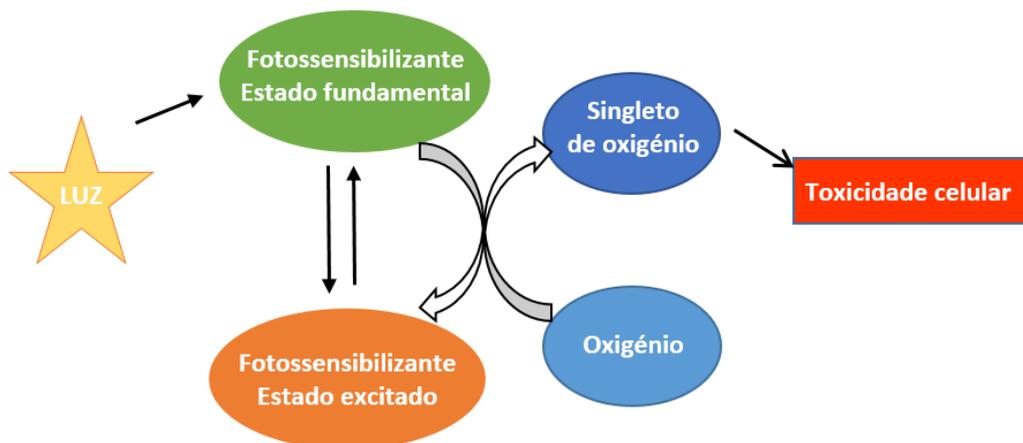


Figura 1 - Esquema da reação fotodinâmica. A absorção de fótons da fonte de luz resulta na transferência de energia para o fotossensibilizante. O fotossensibilizante passa do estado fundamental para o estado excitado. A energia libertada quando volta ao estado fundamental medeia a toxicidade celular. Adaptado de Wan MT, Lin JY. Current evidence and applications of photodynamic therapy in dermatology. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2014;7:145-63

Em dermatologia, a acessibilidade da pele torna esta terapêutica prometedora tanto no tratamento de doenças malignas e pré-malignas como doenças inflamatórias e infecciosas. A aplicação tópica da fotossensibilizante e subsequente irradiação, permite selecionar especificamente a área a tratar.

Os fotossensibilizantes tópicos atualmente aprovados são o ácido 5-aminolevulínico (ALA), o metilaminolevulinato (MAL) e, mais recentemente a nanoemulsão BF-200 de ALA.(2). As aplicações licenciadas e respectivos protocolos estão sumarizados na tabela 1. Este fotossensibilizantes são pró-fármacos, já que são convertidos intracelularmente pela via do heme em protoporfirina IX (PpIX). A acumulação da PpIX é particularmente intensa nas células em rápida proliferação, nomeadamente as células neoplásicas, já que estas captam uma maior quantidade de fotossensibilizante por maior necessidade de heme. Consequentemente, a dano tecidual fica limitado a estas, poupando o tecido saudável circundante. (1, 3)

Tabela 1 - Protocolos de terapêutica fotodinâmica licenciados

Fotossensibilizante	Aplicações	Tempo de incubação	Irradiação	Protocolo
MAL a 16% (creme -Metvix [®])	QAs, CBC superficial e nodular, CEC <i>in situ</i>	3 h	Luz vermelha, 570-670 nm	QA – tratamento único CBC e CEC <i>in situ</i> – duas sessões, separadas por 1 semana.
5-ALA 8 mg (emplastro - Alacare [®])	QAs	4 h	Luz vermelha de espectro estreito, 630 nm	Tratamento único
BF-200 ALA 78 mg/g (Ameluz [®])	QAs	3 h	Luz vermelha de espectro estreito a 37 J/cm ² , Largo espectro entre 70 – 200 J/cm ²	Tratamento único
5 -ALA a 20% (Levulan [®])	QAs	14-18 h	Luz azul, 400- 450 nm a 10 J/cm ²	Tratamento único

Uma das limitações da TFD resulta da penetração do fotossensibilizante, que atinge apenas 2-3 mm da espessura da epiderme. Enquanto o ALA é mais hidrofílico, o seu éster MAL é mais lipofílico, e como tal, em teoria, teria uma maior penetração tecidual. Contudo, os estudos comparativos do ALA e MAL nas queratoses actínicas (QAs) e no carcinoma basocelular nodular (CBCn) não mostram diferenças estatisticamente significativas na eficácia.(1) A nova nanoemulsão (BF-200 ALA) parece estabilizar e melhorar a penetração, resultando em maior taxa de clearance de queratoses actínicas quando comparada com o MAL.(4) A combinação com medidas para a potenciar a penetração da fotossensibilização como a curetagem, queratolítico, microabrasão, ablação por laser, *tape stripping* e *microneedling*, pode aumentar a eficácia da TFD. Nas QAs hiperqueratóticas recomenda-se mesmo a remoção prévia de crosta e no CBC nodular *debulking* prévio do tumor.

Após a bioconversão em PpIX, a ativação dá-se pela irradiação. As porfirinas exibem um espectro de absorção típico, cujo pico de absorção máxima se situa à volta dos 405 nm, na região azul do espectro visível. Para além desse, picos de menores dimensões localizam-se aos 505, 540, 580 e 630 nm (bandas Q). O pico de 630 nm, correspondente à luz vermelha, apesar de ser inferior ao pico aos 405 nm, é o mais usado, porque apresentar a melhor relação entre a ativação da PpIX e a penetração tecidual. No entanto, a formulação de ALA a 20%, aprovada no EUA, usa luz azul (lâmpada fluorescente com pico de emissão nos 417 nm) no tratamento de QAs.(3)

São usadas fontes de luz muito variadas desde lasers, arco de xénon filtrado, lâmpadas de halogénio metálico, lâmpadas fluorescentes e díodo emissor de luz (LED). Alguns estudos concluíram que as fontes de menor espectro de comprimento de onda parecem associar-se a taxas de *clearance* maiores quando comparadas com fontes de luz de largo espectro. (2) As fontes de luzes coerentes, como os lasers, permitem um tempo de irradiação mais curto. No entanto, as fontes de luz incoerente são as mais frequentemente utilizadas porque permitem

irradiação de grandes áreas. Nos últimos anos, avanços como o uso de luz solar ou de fontes de luz portátil em ambulatório mostraram-se eficazes, com a conveniência de serem opções mais toleradas e que podem ser feitas fora de contexto hospitalar. (5, 6)

A dose de luz varia com a fonte utilizada e com a indicação terapêutica. No tratamento de patologia pré-maligna ou maligna, a dose de luz é maior (100-159 J/cm² para as fontes de luz não coerentes, 37 a 70 J/cm² para o LED). Já no tratamento de patologia inflamatória e infecciosa, a dose ótima está por determinar, mas normalmente, usam-se dose mais baixas (10 a 40J/cm²), com o objetivo de induzir efeitos imunomoduladores e não destruição tecidual direta.(7)

Outro fator limitante é a presença de oxigênio e, como tal, foi proposto a introdução no protocolo de fracionamento da irradiação, permitindo a reoxigenação entre os intervalos e dessa forma aumentar a eficácia. Estudos com ALA mostraram superioridade deste esquema nas QAs e no CBC superficial, mas menor eficácia no CEC *in situ* e CBC nodular. (8)

É no geral uma técnica segura e bem tolerada, a dor durante a irradiação, o eritema, edema e a hipopigmentação ou hiperpigmentação transitória da área tratada são os efeitos secundários mais comuns. A fotossensibilidade cutânea fica limitada ao local e desaparece em 24 a 48 horas, já que o excesso de PpIX é convertida em heme, composto não fotoativável. (3)

A evolução nos últimos anos de novos fotossensibilizantes, novas fontes de luz e diferentes protocolos levaram a um aumento significativo dos usos reportados na literatura científica, listados na tabela 2. Daí resulta a necessidade de sistematização dessa informação, sendo o objetivo deste artigo a revisão da literatura que versa sobre as aplicações da terapêutica fotodinâmica em dermatologia.

Tabela 2 - Aplicações em dermatologia da terapêutica fotodinâmica

Queratose Actínica

Carcinoma basocelular

Carcinoma espinhocelular *in situ*

Fotorejuvenescimento

Prevenção de cancro cutâneo não-melanoma

Acne

Linfoma cutâneo de células T

Verrugas

Psoríase

Hiperplasia de glândulas sebáceas

Granuloma annulare

Poroqueratose

Necrobiose lipoidica

Morfeia

Onicomicose

4 – Metodologia

Na pesquisa bibliográfica feita para este trabalho segui o método Pull, realizando sucessivas pesquisas de acordo com os diferentes níveis de evidência.

Numa fase inicial, foi feita pesquisa de normas de orientação clínica ou *guidelines* sobre o tema na base de dados *Guidelines Finder* da NICE do NHS Britânico. Numa segunda fase, pesquisei revisões sistemáticas e metanálises nas bases de dados *Chochrane* e informação em ferramentas informáticas de apoio à decisão clínica, nomeadamente na *Dynamed*. A leitura inicial destas publicações levou à procura e respetiva leitura de alguns dos artigos nelas referenciados.

Por fim, as referências foram completadas com uma pesquisa na base de dados *PubMed*, com foco em artigos originais recentes, mas também artigos de revisão, publicados a partir de 2006.

A palavras chave utilizadas nas várias bases de dados consultadas foram “photochemotherapy”, “dermatology”, “therapeutics” e “photosensitizing agents”, correspondendo aos termos MeSH (Medical Subject Headings). Foram depois seleccionadas as publicações que de acordo com o *abstract* que se focavam nas aplicações terapêuticas da terapêutica fotodinâmica.

No final, as referências bibliográficas utilizadas englobam normas de orientação clínica ou *guidelines*, revisões sistemáticas, meta-análises, estudos retrospectivos, estudos prospetivos, estudos comparativos e séries de casos e *case reports*.

5 – Aplicações Atuais

5.1- Queratoses actínicas

As queratoses actínicas (QAs) são as lesões cutâneas pré-malignas mais comuns, caracterizadas pela hiperproliferação de queratinócitos atípicos. O principal fator de risco é a exposição à radiação ultravioleta e, por isso, predominam em locais da pele mais frequentemente expostos (face, escalpe, dorso das mãos, antebraços). Apresentam risco de evolução para carcinoma espinhocelular (CEC), numa percentagem exata que é desconhecida, não sendo possível antecipar que lesões irão progredir. (9) Surgem enquanto lesões únicas ou múltiplas, e podem ser classificadas em grau I, II e III de espessura crescente, usando os critérios clínicos de Olsen. Uma particularidade desta lesão é aquilo que se chama de campo de cancerização, já que as áreas de pele adjacentes de aspeto aparentemente normal partilham alterações moleculares e genéticas (mutação p53) que têm potencial de progressão para CEC. É sobretudo suspeita se múltiplas QAs estão presentes.(10)

O tratamento das QAs pode-se dividir em duas abordagens: terapêutica direcionada à lesão ou tratamento de campo, sumarizadas na tabela 3. A escolha vai depender do número e localização das lesões. Para a terapêutica de lesões isoladas favorece-se a crioterapia ou excisão cirúrgica. A TFD surge como opção no tratamento de múltiplas lesões e/ou tratamento de campo. As outras opções para tratamento de campo/ múltiplas lesões incluem tópicos como 5-fluoruracil (5-FU), imiquimod, diclofenac com ácido hialurónico, mebutato de ingenol, retinóides tópicos, *peelings* químicos e lasers. (8)

Tabela 3 - Opções terapêuticas na queratose actínica

Tratamentos de lesão única

Excisão tangencial (*shave excision*)

Crioterapia

Ablação por laser

Curetagem

Electrodissecação

Tratamentos de campo ou lesões múltiplas

5-Fluorouracil

Imiquimod a 5%

Mebutato de Ingenol a 0.015%

Diclofenac a 3% com ácido hialurónico a 2.5%

Retinóides tópicos

Laser

Peelings químicos

Terapêutica fotodinâmica

A eficácia da TFD tem sido demonstrada em múltiplos estudos, sendo integrada em *guidelines* europeias e internacionais.(8, 9, 11) Nas *guidelines* europeias de TFD é referida como tratamento eficaz nas lesões de QAs tanto únicas como múltiplas (grau de recomendação A, nível de evidência I). (2) Tendo um papel mais importante em locais com múltiplas lesões ou lesões confluentes, e em zonas de difícil cicatrização, como a perna.(9)

Uma revisão sistemática que avaliou eficácia de vários tratamentos nas QAs, concluiu que a TFD-ALA com luz vermelha ou azul e a TFD-MAL com luz vermelha é superior ao placebo. A comparação do TFD-ALA e a crioterapia também mostrou favorecer a terapêutica fotodinâmica.(12)

Noutra revisão sistemática, que inclui 28 estudos randomizados e controlados, foram avaliados vários parâmetros da TFD e comparados com outras terapêuticas (5-FU, crioterapia, imiquimod). Estudos comparando a TFD com o placebo, em que foi possível avaliação por metanálise, mostram claramente que a TFD com MAL é eficaz, tal como o que acontece com o ALA, apesar de evidência menos robusta para este. (13) Com os resultados de múltiplos estudos comparativos da TFD-MAL e crioterapia pode-se concluir igual eficácia no *follow up* de 24 meses (89.1 vs 86.1%). (13) Relativamente a TFD-ALA, o único estudo que comparou à crioterapia resultou no desaparecimento de mais de 75% de lesões em 77% dos doentes, percentagem que aumentou para 89% após segundo tratamento, comparado com 77% com a crioterapia. Contudo, os tempos médios de congelamento da crioterapia neste estudo foram entre 5 a 10 segundos, consideravelmente menores que nos estudos que usam MAL.(14) Os estudos comparativos de TFD-ALA com o 5-FU sugerem que são tratamento equivalentes. Não obstante, os estudos são de dimensões pequenas e qualidade incerta. A comparação num estudo de TFD-ALA com imiquimod revela que ambos os tratamentos são eficazes, contudo com superioridade da TFD nas lesões de grau II (RC em 57.89% comparado com 37.02%, respetivamente).(15)

No geral as lesões de fina a moderada espessura na face e escalpe são as que apresentam melhor resposta à TFD, com taxas de resposta completa (RC) entre 89 e 92%, aos 3 meses após tratamento. A resposta das lesões das extremidades é menor, entre 44 e 73% de RC. (2) Num estudo exclusivamente com QAs do tronco e extremidades, quando comparada a TFD-MAL resultou em RC em 78% e a crioterapia em 88%, concluindo superioridade desta última. (16) Nas queratoses actínicas de grau I não parece haver vantagem de realizar tratamento duplo inicial (2 sessões de TFD-MAL com intervalo de 1 semana). Já nas QAs de moderada espessura, o uso de duplo tratamento resultou numa maior resposta (84%) quando comparado com

tratamento único (70%). Contudo, esta diferença desaparece após retratamento aos 3 meses dos não respondedores.(8)

Na comparação entre o MAL e o ALA, as respostas foram semelhantes apesar dos doentes referirem mais dor no lado tratado com ALA. (17) A mais recente formulação de ácido 5 - aminolevulínico, BF-200 ALA para além de estabelecida eficácia sobre o placebo, têm demonstrado superioridade em múltiplos estudos em relação ao MAL, sobretudo em QAs de grau I e II da face e escalpe. (4, 18-20) O BF-200 ALA apresenta, no entanto, menor tolerabilidade nos estudos referidos, e num estudo que comparou em particular a dor durante e imediatamente após a irradiação, o MAL foi associado a menos dor.(21) Estudos mais recentes de *follow up* de 6 e 12 meses confirmam a eficácia do BF-200 ALA no tratamento das QAs, que, contudo, foi equivalente ao MAL, apesar do lado tratado com BF-200 ALA apresentar uma menor taxa de recorrência. (19) Uma nova forma de aplicação do fotossensibilizante vem simplificar o procedimento, a formulação sólida de ALA como emplastro autoadesivo (Alacare[®]). Não necessita de preparação prévia da lesão e permite o doseamento local preciso e simples. Os estudos demonstram eficácia semelhante à formulação líquida e semissólida (Levulan[®] e Metvix[®], respetivamente), mas ao contrário dessas as taxas de resposta completa (RC) foram comparáveis entre as QA de grau ligeiro e moderado, às 12 semanas e aos 12 meses. (14)

Na comparação intraindividual do uso de LED vermelho com luz pulsada variável (VPL), não se encontraram diferenças em termos de eficácia, apesar VPL se associar significativamente a menos dor. (22) Um ensaio com emplastro de ALA revelou que o tempo de incubação de 4 horas é superior a tempos mais curtos de 0.5, 1 ou 2 horas. (14) Já no uso de ALA em creme a 20% seguida de irradiação com luz azul, um estudo randomizado comparou períodos de incubação de 1, 2 e 3 horas em QAs da face e escalpe, mostrando taxas de redução

das lesões em média de 71.4%, 73.6% e 78.6%, respetivamente. Concluindo assim, que mesmo períodos de incubação curtos podem ser eficazes no tratamento de QAs. (23)

Um estudo randomizado intraindividual em QAs da face e escalpe revelou superioridade estatisticamente significativa do esquema de fracionamento (irradiação às 4 e 6 h depois da aplicação de ALA a 20%, intensidade respetiva de 20 a 80 J/cm²) relativamente ao esquema único (4 horas após ALA, intensidade de 75 J/cm², repetido 1 semana depois). A resposta completa (RC) aos 3 meses foi de 96.12% comparado com 89.05%. Contudo, a diferença é apenas estatisticamente significativa nas QAs de grau I (100% vs 93.4%), e não para as de grau II (91.8% vs 84.12%). Aos 12 meses, as taxas RC diminuíram para ambas, mas a diferença manteve-se significativa. (24)

No que toca à comparação com as outras opções terapêuticas, um estudo comparando a resposta de QA da face e escalpe ao tratamento com TFD-MAL versus aplicação tópica de creme de diclofenac 3% com ácido hialurónico, revelou superioridade da TFD (85.9% vs 51.8%), diferença estatisticamente significativa para a taxa de RC nas lesões de grau II (64.5% vs 24.8%) e grau III (49.1% vs 0%). Ambos os tratamentos foram bem tolerados, mas a TFD resultou em resultados cosméticos melhores e maior satisfação dos doentes. Apesar de globalmente a TFD ser mais cara, apresenta a melhor relação custo eficácia.(25)

Um pequeno estudo comparou a TFD com MAL com tratamento único com a aplicação de ácido tricloroacético a 50%, revelando maior eficácia com a TFD (79.7% vs 66.1%) com melhores resultados cosméticos. Apesar disso, a terapêutica com ácido tricloroacético foi melhor tolerada.(26)

Um dos fatores limitantes desta terapêutica é o tempo intra-hospitalar necessário para a sua completa realização, tendo-se para isso, desenvolvido a TFD com luz solar (TFDs) que pode ser feita em ambulatório.

A eficácia da TFD-MAL com luz solar comparada com a luz convencional (LED vermelho) em QAs da face e escalpe foi demonstrada em quatro estudos randomizados. (27-30) No entanto, dois deles ao avaliarem a eficácia de acordo com o grau de QA concluem que a luz solar é menos eficaz para as lesões de grau II e III, com RC em 36% e 25%, respetivamente, quando comparada com a TFD convencional com RC em 61% e 46%.(28)

O estudo dos vários parâmetros da TFD com luz solar permite concluir que não há diferença na eficácia entre a dose de MAL a 8% ou a 16% (31), nem entre o tempo de exposição à luz natural de 1.5h ou 2.5h. (32) Existe uma relação linear entre o tempo de exposição e a dose efetiva de luz, avaliada com dosímetro de pulso. No entanto, quando a dose efetiva de luz atinge no mínimo os 8 J/cm², não há aumento da eficácia com o aumento da dose. O primeiro estudo realizado no sul da Europa, em Itália, verificou uma relação entre a temperatura exterior e a resposta clínica, resultando no aumento de 3% na eficácia por cada aumento de 5°C.(28) Daí resultou a recomendação de realização da TFDs com temperaturas mínimas de 10°C.(33)

O estudo comparou o uso de BF-200 ALA com o MAL na TFD com luz solar, verificou que pelo menos se trata de uma opção igualmente eficaz, com tendência a maiores taxas de RC (84.5% vs 74.2%, respetivamente). Quando se faz a comparação por doente, o BF-200 ALA levou a RC de mais lesões de grau I de forma significativa, mas não para as de grau II e III. Neste estudo foi avaliada a *clearance* histológica (grau de atipia e expressão de p53), com redução significativa de ambos os parâmetros com ambos os fotossensibilizantes. De destacar que neste estudo são reportados o aparecimento de novas lesões na área tratada, o que pode por em causa o papel da TFD enquanto terapêutica de campo. (18)

A grande vantagem da TFDs é a maior tolerabilidade. Em todos os estudos associa-se a significativamente menos dor que a TFDc, por exemplo, com os doentes a classificarem a dor num dos estudos em média de 0.7 versus 4.4 na escala visual analógica (EVA) de 0 a 10, respetivamente. (30) É essencial para minimizar a dor na TFDs é limitar o tempo de incubação

do fotossensibilizante a meia hora e evitar tempos de exposição muito prolongados. Os restantes efeitos adversos, como eritema e crosta foram semelhantes entre a TFDs e a TFDc. Uma particularidade da TFDs é a possibilidade de eritema solar resultar não apenas das reações fototóxicas da TFD, mas também de queimadura solar por radiação UV. Por isso, é recomendado a aplicação de protetor solar não inorgânico, em toda a área exposta incluindo a zona a tratar, para proteger da radiação UV, mas que não bloqueie a radiação visível que ativa a PpIX. (32)

O primeiro estudo com TFDs no hemisfério sul foi feito em 2014 na Austrália, onde são reportadas as taxas mais altas de prevalência de QA (até 60%). Neste estudo intraindividual conclui-se que a TFDs não é inferior à TFDc para tratamento de QA ligeiras (89.2% vs 92.8% RC às 12 semanas após tratamento). Houve manutenção da resposta em 96% dos doentes às 24 semanas, independentemente do tratamento. Contudo, este estudo apenas estudou QA ligeiras que consistiam 97% do total de lesões. TFDs foi associado a menos dor, maior tolerabilidade e maior satisfação dos doentes. (29) Na Europa, o primeiro estudo que inclui países de diferentes latitudes, a taxa de RC foi semelhante entre a TFDc e TFDs (74% vs 70%), independentemente das condições de tempo observadas. (30)

Um consenso europeu sobre a TFDs tendo em conta os estudos previamente apresentados, conclui que a esta pode ser usada como tratamento de 1º linha num grupo particular de doentes: doentes imunocompetentes com queratoses actínicas de grau I e/ou II ou em áreas de dano actínico na face e escalpe. As de grau III também pode ser tratadas se presentes na mesma área, mas poderão necessitar tratamentos repetidos ou adjuvantes ou pré-tratamento com queratolítico. A intensidade de luz ótima deve ser acima de $130\text{W}/\text{m}^2$, o equivalente ao $8\text{J}/\text{cm}^2$, normalmente atingida em todas as condições meteorológicas exceto em tempo chuvoso.(34)

Como as doses de luz são influenciadas por fatores como a localização geográfica, condições meteorológicas e estação do ano, um estudo retrospectivo avaliou a possibilidade de simular a luz solar. Usando um sistema de luz os doentes com QAs da face e escalpe receberam dois tratamentos com BF-200 ALA e duas horas de exposição à luz artificial (sistema Indoorlux[®]). Aos 3 meses a taxa de cura das lesões foi de 93%. A dor avaliada pela EVA atingiu uma média de 0.6 ± 0.9 após 90 minutos de iluminação. Concluíram que se mantém um tratamento eficaz e bem tolerado, com a vantagem de poder controlar e estandardizar a dose de luz independentemente da luz natural.(35)

No sentido de melhorar as taxas de resposta, têm sido investigadas várias associações terapêuticas. O uso de pré-tratamento com laser fracionado ablativo de CO₂ para aumentar a penetração do fotossensibilizante e reduzir tempo de incubação, revelou taxas de resposta em 64.7% na TFD-MAL convencional precedida de curetagem com tempo de incubação de 3 horas contra 71.4% na combinação com tempo de incubação de 1.5 horas, diferença essa não estatisticamente significativa. Isto permite concluir que a combinação destas duas modalidades permite reduzir o tempo de incubação sem ter impacto na eficácia.(36)

A queilite actínica trata-se da mesma lesão de QA localizada no lábio, tendo a particularidade de apresentar maior risco de progressão para CEC. Consequentemente, a identificação precoce e o seu tratamento são ainda mais importantes. A evidência científica do uso da TFD está limitada a alguns ensaios. Estudos revelam que a TFD não é tão eficaz na queilite actínica como na queratose actínica, logo o aperfeiçoamento da TFD é essencial para se aplicar à queilite actínica. As taxas de resposta clínica completa são de 62%, mas que baixa para 47% de cura histológica numa revisão sistemática recente. Associa-se a efeitos secundários muito menores e *outcome* cosmético excelente quando comparada com o terapêutica convencional, a vermiliectomia.(37) A combinação de TFD-MAL seguida de imiquimod resultou em taxas de cura clínica de 80% e histológica de 73%, sugerindo que a combinação

terapêutica se associa a melhores resultados. (38) Como na queilite actínica, a TFD convencional não resulta nos mesmos *outcomes* satisfatórios que na QA, também foi estudada a associação de laser ablativo erbium:yttrium-aluminium-garnet (Er:YAG). Os doentes tratados com única sessão de TFD-MAL e laser tiveram taxas de RC estatisticamente superiores à convencional terapêutica com 2 sessões de TFD-MAL (92% contra 85% aos 3 meses, 85% contra 29% aos 12 meses, respetivamente).(39)

5.2 - Carcinoma basocelular

O carcinoma basocelular é a forma mais comum de cancro cutâneo, com a maioria das lesões a localizar-se nas zonas expostas da cabeça ou pescoço. O principal fator de risco é a exposição à radiação ultravioleta. Apesar do baixo potencial de disseminação sistémica, associa-se a morbilidade local por poder levar a lesão tecidular extensa, em particular na face. Pode apresentar-se com diferentes morfologias, nomeadamente superficial (CBCs), nodular (CBCn), quístico, esclerosante (morfeico), pigmentado e queratótico, tendo isto impacto na escolha terapêutica.(40)

Os tratamentos disponíveis incluem técnicas cirúrgicas excisionais e destrutivas e técnicas destrutivas não cirúrgicas, estando sumarizadas na tabela 4.(40)

Tabela 4 - Opções terapêuticas no carcinoma basocelular

Técnicas cirúrgicas
Excisão cirúrgica simples ou cirurgia micrográfica de Mohs
Curetagem
Cauteterização
Criocirurgia
Laser CO ₂
Técnicas destrutivas não cirúrgicas
Imiquimod
Terapêutica Fotodinâmica
Radioterapia

Todos os estudos clínicos qualificam a TFD como um tratamento eficaz para o CBC. As *guidelines* recomendam, por isso, o uso da TFD como bom tratamento em CBC superficial primário (grau de recomendação A, nível de evidência I) e, como aceitável para CBC nodular de baixo risco (grau de recomendação B, nível de evidência I). Os estudos concluem também que a TFD deve ser considerada quando o resultado cosmético é tido como prioridade ou em lesões de dimensões demasiado grandes para serem sujeitas a cirurgia.(8, 40) Em dois estudos multicêntricos em doentes classificados como tendo lesões de alto risco de complicações ou como difíceis de tratar, o tratamento com TFD-MAL resultou em resposta completa, confirmada histologicamente, aos 3 meses entre 85% e 93% para o CBC superficial, e entre 75% e 82% para CBC nodular. Num dos estudos a taxa de recorrência aos 12 meses foi de 22%

para o CBC superficial e 18% para os nodulares. Isto pode sugerir que a TFD-MAL pode ser útil em CBC de alto risco mas com contraindicações cirúrgicas.(40)

Atualmente, apenas a TFD-MAL está aprovada no tratamento de CBC na Europa, mas o ALA é utilizado frequentemente *off-label*. O protocolo aprovado consiste em duas sessões de TFD-MAL, intervaladas por uma semana. A reavaliação deve ser feita aos 3 meses após tratamento, com possibilidade de repetir ciclo de tratamento se não houver resposta completa. Até ao momento não há evidência para o uso desta terapêutica em CBC recorrente ou infiltrativo. É mesmo mandatória terapêutica cirúrgica se CBC pigmentados, morfeicos, CBC localizados nas áreas de fusão das fendas embrionárias e CBC mais do que 3 mm que não sofram processo de *debulking* prévio.(41)

A TFD com ALA pode ser também usado como terapêutica adjuvante da cirurgia micrográfica de Mohs, no tratamento de margens tumorais positivas após excisão da massa central. Isto permite remissão completa do tumor com melhores resultados cosméticos.(3)

A maior parte dos estudos discrimina o tipo de tumor, superficial ou nodular, já que a espessura é um dos principais fatores que influencia a eficácia da TFD. Em relação ao carcinoma basocelular superficial, dois estudos revelaram remissão completa inicial com duas sessões de TFD-ALA, de 90 e 95%, com recorrência aos 12 meses de 4.8% e 18% respetivamente.(40) Noutro estudo com TFD-MAL, a resposta foi inicialmente de 91%, com recorrência aos 35 meses de 9%. Os resultados de estudos comparativos de TFD com MAL e ALA não revelam diferenças estatisticamente significativas entre estes. Na comparação da irradiação com fonte de luz de largo espectro com o laser na TFD-ALA, não houve diferenças significativas.(13) Já o fracionamento da luz com ALA em CBCs em duas irradiações, dose 20 J/cm² e 80 J/cm² respetivas, revelou maior eficácia. As taxas de resposta completa aos 5 anos no grupo com fracionamento foram de 88%, comparada com 75% no grupo com TFD convencional. (42)

O tratamento do CBC superficial com TFD-MAL é equivalente à excisão cirúrgica simples, mas apresenta melhores resultados cosméticos. O estudo comparativo revelou remissão completa aos 3 meses em 92.2% das lesões com a TFD contra 99.2% com a excisão cirúrgica. Contudo, aos 12 meses verificou-se recorrência em 9% das lesões tratados com TFD, enquanto todos os doentes sujeitos a cirurgia se mantiveram livres de doença. (3) O estudo comparativo da TFD-MAL com a crioterapia resultou em RC em 97% e 95% das lesões, respetivamente. No *follow up* de 5 anos, as taxas de recorrência foram também semelhantes, 22% com a TFD e 19% na crioterapia. Já o resultado cosmético foi classificado aos 5 anos como excelente em 60% dos doentes que receberam TFD, enquanto apenas 16% dos doentes que receberam crioterapia. (13)

Já ao comparar os outros tratamentos tópicos no CBCs, uma única sessão de TFD-MAL foi equivalente ao 5-FU, mas inferior ao imiquimod. No *follow up* de 1 ano a resposta clínica foi de 73%, 80% e 83%, respetivamente. Os resultados posteriores do *follow up* de 3 anos mantêm os resultados, com 58%, 68.2% e 79.7% dos doentes livres de tumor após tratamento com TFD, 5-FU e imiquimod, respetivamente. Apesar da TFD resultar em ligeiramente melhor resultado cosmético, a diferença para o 5-FU e imiquimod não é significativa. (43)

No que toca ao CBC nodular a maior espessura da lesão limita a eficácia da TFD por menor capacidade de penetração do fotossensibilizante. Como tal é recomendada a preparação prévia da lesão com *debulking* ou por curetagem. A TFD-MAL precedida de *debulking* é eficaz, mostrando respostas clínicas e histológicas superiores ao TFD placebo. No geral, parece que a TFD pode resultar taxas de cura a longo prazo menores que a cirurgia, mas o resultados cosméticos são significativamente melhores.(13) Um estudo com TFD-MAL precedido de curetagem obteve remissão de 89% das lesões, com recorrência de 14% das lesões de maior espessura e de 7% das lesões mais finas aos 35 meses. Já noutro estudo, em que avaliação da resposta foi feita por biópsia, obteve taxas de resposta de 76% em CBCn.(44)

O MAL apesar de mais lipofílico, não parece ter vantagem em relação ao ALA, já que quando usados em protocolo com curetagem prévia da lesão, não há diferenças na eficácia e tolerabilidade.(40)

Na comparação com a excisão cirúrgica, o protocolo com fracionamento da TFD-ALA em duas doses de 75 J/cm^2 , foi equivalente à no que toca à resposta inicial em CBC nodulares. No entanto, após 5 anos verificou-se falha terapêutica em 30% das lesões tratadas com TFD e em 2.1% das excisadas cirurgicamente.(44)

Para ultrapassar a limitação da penetração da TFD no CBC nodular, foi avaliado em estudo prospetivo randomizado, a associação de laser Erg:YAG fracionado à TFD numa única sessão, em comparação com as duas sessões de TFD-MAL. A associação resultou em taxas de RC significativamente maiores na, quer aos 3 meses (84.2% contra 50%), quer aos 12 meses (78.9% contra 22.2%). A taxa de recorrência foi também menor no grupo com laser (6.3% contra 55.6%). De destacar, contudo, que verifica-se baixa eficácia da TFD-MAL comparada com os estudos anteriores, sendo que não foi feita preparação prévia das lesões. A tolerabilidade e resultado cosmético foram sobreponíveis entre tratamentos.(45)

Em CBC superficiais e nodulares, o uso de uma única sessão de laser pulsado contrastado (PDL) como fonte de luz na TFD foi igualmente eficaz à TFD-ALA com LED vermelho. Houve resposta completa em 74% e 79% das lesões, respetivamente. Apresenta a vantagem de ser mais rápido. Já aos 12 meses, a recorrência foi superior nas lesões tratadas com TFD com PDL, reduzindo a RC para 59% contra 75% no grupo tratado com LED vermelho. (46)

No que toca ao uso da TFD com luz solar, este foi avaliado num estudo prospetivo explorativo e aberto no tratamento de 32 lesões de CBC, com 9 classificadas como superficiais, 8 como nodulares e as restantes não especificadas. A resposta clínica completa, três meses após um ciclo de 2 tratamentos separados por 1 semana, foi de 94%. Aos 12 meses recorreram 21%

das lesões, obtendo assim resposta completa em 74%, o que é comparável com a TFDc. A dose efetiva de luz média foi de 10.8 J/cm², e não foi encontrada relação entre a resposta da lesão e a dose efetiva de luz. O tratamento não se associou a dor em 72% dos tratamentos, sendo que nos restantes a dor máxima foi quantificada entre 1 e 4 (escala 0-10).(47)

Um estudo avaliou a TFD com LED em ambulatório (*Ambulight*[®]) que inclui 30 CBC mostrou a maior tolerabilidade desta alternativa. As vinte e cinco lesões seguidas durante um ano incluíram 14 CBC superficiais, sendo que em 21 (84%) obtiveram RC e as restantes 4 responderam parcialmente. (48)

No caso da síndrome de Gorlin-Goltz ou síndrome dos basaliomas nevídes múltiplos, doença autossômica dominante caracterizada por múltiplos CBC, a evidência científica do uso da TFD está limitada a alguns casos. Um estudo de corte de 33 doentes com 138 lesões obteve controlo da doença aos 12 meses em 56.3% dos casos.(49)

5.3- Carcinoma espinhocelular *in situ*

O carcinoma espinhocelular *in situ* ou doença de Bowen é a forma pré invasiva do CEC, correspondendo histologicamente a displasia dos queratinócitos que ocupa toda a espessura da epiderme. Apresenta-se clinicamente por placas hiperqueratóticas eritematosas, bem delimitadas e de bordos irregulares. Pode encontrar-se em todo o corpo, mas é mais frequente na cabeça, pescoço e membros inferiores. Se não for tratado, evolui para CEC invasivo por disrupção da membrana basal, com potencial de metastização. A maioria dos estudos referem risco de carcinoma invasivo de 3-5%. As opções terapêuticas estão sumarizadas na tabela 5. (50)

Tabela 5 - Opções terapêuticas no carcinoma espinhocelular *in situ*

Técnicas cirúrgicas
Excisão cirúrgica
Curetagem
Cauteterização
Criocirurgia
Laser CO ₂
Técnicas destrutivas não cirúrgicas
Imiquimod
5-Fluorouracilo
Terapêutica Fotodinâmica
Radioterapia

A TFD é recomendada como tratamento de primeira linha de lesões únicas e grandes (>3 cm) em locais de difícil cicatrização, como a perna (grau de recomendação A, nível de evidência I). É também uma boa escolha em múltiplas lesões ou lesões de pequenas dimensões em locais de difícil cicatrização e lesões de grandes dimensões em locais de boa cicatrização. Não pode ser recomendada no tratamento de CEC invasivo pela menor eficácia e pelo potencial de metastização.(8) O uso protocolado da TFD usa o MAL como fotossensibilizante, sendo recomendado, tal como para o CBC, um ciclo duplo de tratamentos espaçados por uma semana, com possibilidade de repetir aos 3 meses se necessário.(50)

Numa revisão sistemática de 9 estudos randomizados da *Cochrane* sobre as opções terapêuticas na Doença de Bowen, conclui que a TFD-MAL é um tratamento eficaz, sendo superior à TFD placebo e à crioterapia, mas semelhante ao 5-FU. Já a TFD-ALA levou a taxas de RC significativamente superiores ao 5-FU, no entanto sem diferenças nos resultados aos 12 meses. (51) Estes resultados são consistentes com outra revisão sistemática que conclui que a TFD parece ser superior à crioterapia e ao 5-FU no que toca à eficácia e aos resultados cosméticos. (13)

As percentagens de RC após ciclo único de TFD- MAL variam entre 88-100% aos 3 meses, com manutenção da resposta em 68-89% das lesões no *follow up* entre 17 a 50 meses. Isto é verdade tanto para a luz vermelha de largo espectro como para o uso de LED vermelho. Um estudo aberto usou LED vermelho em 41 CEC *in situ*, obteve resposta completa em 88% das lesões aos 3 meses, com RC mantida em 71% dos casos aos 24 meses. (50)

Num estudo multicêntrico, randomizado e controlado, a comparação da TFD-MAL com a crioterapia e o 5-fluorouracil, a taxas de RC foram de 93%, 83% e 86% respetivamente. No entanto a estimativa da resposta completa aos 12 meses foi de 80%, 67% e 69%, respetivamente. Já o resultado cosmético foi classificado como bom ou excelente em 94% dos doentes tratados com TFD, enquanto nos doentes tratados com crioterapia e 5-FU foi de 66% e 69%, respetivamente. (3) Noutro estudo com *follow up* de dois anos após TFD-MAL as taxas de resposta foram semelhantes à crioterapia e ao 5-FU (68%, 59% e 60%, respetivamente).(8)

A eficácia da TFD foi também demonstrada em lesões de maiores dimensões, com 22 de 23 lesões (96%) com mais de 3 cm a mostrarem resposta completa, três meses após um ciclo de TFD-MAL com duas sessões. No final de 1 ano de seguimento, apenas 3 lesões sofreram recorrência.(52)

O uso do ALA tem também sido estudado, contudo o CEC *in situ* ainda não é uma aplicação licenciada. O uso de ALA apresenta taxas de RC equivalentes ao MAL, entre 80-

100%. (50) Contudo, não existem estudos randomizados e controladas que comparem a TFD com ALA e MAL no CEC *in situ*. Nos estudos comparativos do uso *off-label* do ALA com a crioterapia e o 5-FU, a TFD foi mais eficaz e teve menos efeitos adversos que o 5-FU, sendo equivalente em eficácia à crioterapia mas menos dolorosa.(8) Não há estudos que comparem a eficácia da TFD ao imiquimod.

Num estudo piloto com TFD-ALA, estudou-se a eficácia do fracionamento da irradiação. O grupo de doentes que recebeu duas iluminações (20 e 80 J/cm², às 4 e 6h) obteve resposta completa das lesões em 88%, significativamente superior aos 80% obtidos nos doentes que receberam uma única irradiação (75 J/cm² às 4h).(53)

Ao contrário das queratoses actínicas, a localização da lesão não parece ter impacto na eficácia da TFD, sendo igual entre localizações acrais e não acrais. A dor é um efeito secundário comum, mas têm-se observado em menor intensidade no CEC *in situ* que nas QAs.(2)

O uso de fonte de luz LED em ambulatório já foi testada no tratamento do CEC *in situ*, com 84% de resposta mantida após 1 ano do tratamento no total de 25 lesões, incluindo 10 CEC *in situ*. (48)

A combinação de TFD com outras modalidades também foi testada. A associação de TFD com laser de CO₂ apresenta eficácia superior ao laser isolado. A remissão inicial das lesões ocorreu 72.7% na associação contra 63.6% com o uso apenas de laser. A recorrência aos 6 meses foi também significativamente menor na associação terapêutica (9.1% vs 45.5%).(54) Outras associações com radioterapia, imiquimod e cirurgia revelaram ser eficazes, mas a evidência científica está limitada a alguns casos.

A terapêutica fotodinâmica também pode ser usada no diagnóstico por fluorescência do CEC, resultando numa sensibilidade diagnóstica de 100%, superior à avaliação clínica, e com uma especificidade de 85.7%. (50)

Foram reportados casos em que a TFD foi eficaz no tratamento de doença de Bowen digital, subungueal, do mamilo e em locais de pobre cicatrização (perna, dermatite de radiação e epidermólise bulhosa). No caso de CEC *in situ* da unha, dois casos reportados obtiveram resposta completa das lesões, após um ciclo duplo de TFD-ALA e após 4 tratamentos, sem recorrência aos 30 meses e 6 meses, respectivamente.(55, 56) Poderá também ser uma alternativa menos invasiva do tratamento da neoplasia intraepitelial peniana ou eritroplasia de Queyrat. Numa recente revisão sistemática das opções terapêuticas de laser e luz, a avaliação de 10 estudos revelou remissão em 62.5% (35/48) dos doentes tratados com MAL e 47.9% (10/21) dos tratados com ALA, com um número de sessões que variou entre 1 a 10. (57)

6 – Aplicações potenciais

6.1 - Doentes transplantados

Doentes recetores de órgãos transplantados são um grupo especial, porque em virtude da imunossupressão apresentam um risco de carcinoma espinhocelular 60 a 250 vezes superior ao da população em geral e 10 vezes mais risco de CBC. O CEC torna-se nestes doentes o cancro cutâneo não-melanoma mais prevalente, ao contrário do que acontece na população em geral que é o CBC. O risco aumenta quanto maior for o tempo passado após a transplantação. Nestes doentes, o CEC apresenta também um crescimento mais agressivo e uma percentagem de metastização superior, entre 5-8% comparado com 0.3-3% nos doentes imunocompetentes (58)

A terapêutica fotodinâmica revela-se uma opção terapêutica atrativa no tratamento das QAs, CEC *in situ* e CBC por não ser invasiva e permitir o tratamento de múltiplas lesões, frequentes nestes doentes. Para além do uso terapêutico, também tem sido estudada a capacidade de prevenção e/ou atraso no aparecimento de cancro cutâneo não-melanoma. Nas *guidelines* europeias a TFD é já aconselhada no tratamento e prevenção de cancro cutâneo não melanoma em doentes recetores de órgãos transplantados, com um grau de recomendação B e nível de evidência I. (8)

No que toca às QAs, tendo em conta os factos anteriormente apresentados, é ainda mais importante o seu tratamento nestes doentes já que a maioria dos CEC se desenvolve a partir delas. Tendo em conta a frequente multiplicidade das lesões nestes doentes, as terapêuticas de campo serão as mais adequadas, incluindo por isso a TFD e as tópicas (5-FU, imiquimod,

diclofenac). Atualmente, múltiplos pequenos estudos revelaram a eficácia da TFD no tratamento das QAs em doentes transplantados, apesar de em taxas inferiores a doentes imunocompetentes e associada a dor. Estudos reportam resposta completa das QAs em 40-77% enquanto em indivíduos imunocompetentes varia entre 70-90% aos 3 meses. (58)

Um estudo prospetivo que usou uma ou duas sessões de TFD-ALA em QA e CEC *in situ* comparando 20 doentes transplantados com doentes imunocompetentes mostrou resposta inicial às 4 semanas equivalente, 86% versus 94%. Contudo, às 48 semanas reduziu para 48% e 72%, ou seja, à medida que se afasta do tratamento, a taxa de resposta diminui em velocidade superior aos imunocompetentes. (50)

Outras opções nestes doentes são as outras terapêuticas de campo, o 5-FU e o imiquimod. O único estudo que comparou a TFD-MAL com o 5-FU em 8 doentes transplantados com QA s e CEC *in situ*, demonstram eficácia superior da TFD, com remissão no primeiro mês após tratamento em 89% e 11% das lesões, respetivamente. Os doentes reportaram mais dor com a TFD, mas mesmo assim esta foi mais popular entre os doentes e resultou em melhor resultado cosmético.(59, 60)

Um estudo comparou a eficácia da TFD com luz solar, para aumentar a tolerabilidade, combinada com laser fracionado ablativo, para melhorar a eficácia, com a TFD convencional e o laser isolado. Este demonstrou a maior eficácia da TFD com luz solar associada ao laser em comparação com todas as outras modalidades (74% vs 46% vs 50% vs 5%). Neste estudo no *follow up* curto de 3 meses, a avaliação do aparecimento de novas QAs demonstrou que nas modalidades com TFD há significativamente menos QAs que na área tratada apenas com laser. A tolerabilidade da terapêutica com luz solar foi significativamente maior com taxas médias de dor máxima de 1.5 com o laser e de 1 quando isolada, contra 5.5 com a TFD convencional. (58)

O uso da TFD como prevenção resultou da evidência de que tem potencial na redução do Ki67 e P53, marcadores da proliferação e carcinogénese, respetivamente. Assim, poderia

revelar-se útil na prevenção e/ou reversão da carcinogénese cutânea.(61) Assim, em locais de cancerização de campo, a TFD poderia ser uma forma de prevenir novas QAs ou evitar a progressão para CEC.

Num estudo inicial de 2006, a TFD com ALA e luz violeta, aplicada a 40 doentes transplantados, não resultou em diferenças na prevenção do aparecimento de novos CEC no antebraço e mão tratado, em relação ao controlo, no *follow up* de 2 anos. Contudo, o protocolo utilizado não parece ser o mais adequado, nomeadamente no que toca à escolha da fonte e comprimento de onda da luz e pela ausência de pré-tratamento das lesões de maior espessura.(62)

Uma única sessão de TFD-MAL levou a atraso no aparecimento de novas lesões (QA, CBC, CEC, queratoacantomas e verrugas). Na área controlo o tempo médio de aparecimento de novas lesões foi de 6.8 meses comparados com 9.6 meses na área tratada, diferença que contudo não é estatisticamente significativa.(59)

Em dados provisórios de um estudo que pretende avaliar papel da TFD na prevenção primária de QAs em doentes transplantados renais revelou que tratamento repetidos em pele normal semestralmente ao longo de 5 anos, resultou numa diminuição do aparecimento de QAs (23% contra 68% no controlo) aos 3 anos. Contudo, apesar de bem tolerada na maioria dos casos (dor mediana de 1 numa escala de 0 a 10), dois doentes tiveram de descontinuar o estudo por reações fototóxicas intensas. Isto pode limitar grandemente a sua aplicação nestes doentes pela necessidade de múltiplos tratamento. Este resultado em doentes com média de anos pós transplante de 5.8 anos, comparado com a média de 22 anos no estudo de *De Graaf et al*(62) pode sugerir que a eficácia na prevenção de cancro cutânea é maior quando a TFD é realizada precocemente pós-transplante. Contudo, este efeito protetor parece ser perdido ao longo do tempo, sugerindo a possibilidade de tratamento regulares serem necessários para o manter.(63)

6.2 – Fotorejuvenescimento

O fotoenvelhecimento é uma das consequências da exposição à radiação ultravioleta. Desde o reconhecimento de que o aspeto da pele fotodanificada melhorava após o tratamento com TFD em doentes com múltiplas queratoses actínicas faciais, que se tem investigado o fotorejuvenescimento como indicação única da TFD. Os mecanismos moleculares por detrás mantêm-se incertos, mas vários estudos *in vitro* e *in vivo* apontam para o aumento da produção de colagénio tipo 1 pelos fibroblastos, juntamente com a degradação de fibras de colagénio danificadas pelo aumento da metaloproteinase 3 e uma diminuição da elastose solar. (64)

O primeiro estudo que usa o termo fotorejuvenescimento fotodinâmico surge em 2002, desde então a eficácia foi demonstrada em múltiplos ensaios bem controlados, com uso de diferentes fotossensibilizantes e diferentes fontes de luz. De tal forma que é o fotorejuvenescimento é uma aplicação recomendada pelas *guidelines* europeias, com grau de recomendação A e nível de evidência I.(60, 64)

Os vários estudos confirmam melhoria significativa de aspetos como rugas superficiais, pigmentação irregular, aspereza ao toque, textura da pele, tez amarelada e eritema facial. Contrariamente, as rugas mais profundas e a hiperplasia sebácea não são alteradas de forma significativa.(60)

A maioria dos estudos usa a luz pulsada intensa (IPL), que induz efeitos fototérmicos que isoladamente melhoram hiperpigmentação, lântigos, linhas finas e telangiectasias. Contudo os estudos mostram vantagem da associação TFD+IPL, possivelmente por efeito sinérgico. Um estudo *split face* em 16 doentes comparou a TFD-ALA a 20% com IPL com a uso isolado da IPL, concluindo pela maior eficácia da associação. Em particular a diferença entre tratamentos na melhoria das rugas periorbitárias (55% contra 29.5%), aspereza ao toque (55% contra 29.5%), hiperpigmentação (60.3% contra 37.2%) e telangiectasias (84.6% contra 53.8%). (65)

A IPL permite também tempos de iluminação mais curtos e é menos dolorosa que as fontes de luz vermelha de largo espectro.(64)

Não sendo um tratamento isento de dor, opções como o uso de spray de ALA a 0.5% lipossomal com IPL num estudo prospetivo com 30 doentes, não registou efeitos secundários. Ao mesmo tempo mantém-se eficaz, com melhoria da profundidade de rugas, principalmente nas periorbitais, mas também das nasolabiais. (66)

Não existe comparação direta entre a TFD com IPL e LED vermelha para esta aplicação. O protocolo que usa ALA na formulação a 20% com luz azul, aprovado nos EUA para o tratamento de QAs, tem poucos estudos a confirmar a eficácia para rejuvenescimento cutâneo. Como a protocolo com TFD-MAL e luz vermelha trata-se de um dos licenciados, é recomendado quando na área a tratar estão presentes queratoses actínicas.

A associação com outras terapêuticas também foi estudada. Num estudo *split face*, a combinação de microagulhas (1.5 mm) com TFD-MAL e LED vermelho, no sentido de ajudar a penetração do fotossensibilizante, levou a resultados cosméticos superiores comparada com TFDc. Em particular, houve melhoria das rugas profundas apenas no lado com pré-tratamento com microagulhas. Contudo, esse lado apresentou mais efeitos adversos (eritema, edema e dor).(67) O comprimento da agulha pode ter impacto na eficácia, já que as mais pequenas (0,3 mm) são suficientes para penetrar o estrato córneo, já comprimentos na ordem dos 1.5 mm exibem efeitos sinérgicos na formação de neocolagéio ao induzir dano direto na derme.(60) O uso de MAL com laser fracionado não ablativo também foi mais eficaz que o uso isolado do laser e mais eficaz que a TFD convencional.(68)

Tal como referido em consenso de um grupo de *experts*, o ponto forte da TFD em relação a outras modalidades de fotorejuvenescimento, é que melhora vários aspetos de fotoenvelhecimento e simultaneamente permite tratar lesões pré-neoplásicas ou neoplásicas se presentes. Os diferentes parâmetros da LPI entre ensaios dificultam a comparação entre estudos,

sendo que os parâmetros ótimos da TFD tendo em vista esta aplicação ainda estão por determinar. Poderão ser necessárias múltiplas sessões para obter uma resposta de rejuvenescimento mantida ao longo do tempo. (68)

6.3 – Acne

A acne é uma dermatose inflamatória crónica baseada em alterações da unidade pilosebácea. Envolvida na fisiopatologia da acne está a excessiva proliferação de bactérias, como o *Propionibacterium acnes*, a hiperproliferação folicular e o excesso de produção de sebo. A apresentação clínica é variada e as lesões são classicamente classificadas em não inflamatórias (comedones) e inflamatórias (pápulas, pústulas, nódulos e quistos). O tratamento convencional para acne ligeira a moderada inclui antibióticos, retinóides, peróxido de benzoilo, entre outros de uso tópico. Na acne grave ou refratária pode ser necessário uso de retinóides ou antibióticos sistémicos, que apesar de eficazes resultam em efeitos secundários importantes como efeitos teratogénicos e a indução de resistências bacterianas, respetivamente.(69)

A base teórica para uso da TFD no tratamento da acne resulta do facto da própria bactéria *P. acnes* produzir porfirinas, resultando na sua destruição por efeito fotodinâmico apenas com a irradiação da área. Contribui também o efeito anti-inflamatório da TFD, a promoção da descamação epidérmica que reduz a obstrução dos folículos e a evidência da maior captação do fotossensibilizante pela unidade pilosebácea, com inibição e destruição seletiva das glândulas sebáceas.(69)

Apesar das porfirinas naturalmente presentes pelo *P. acnes*, a comparação da TFD com o controlo de apenas luz (incluindo luz vermelha, luz verde, IPL, PDL) demonstrou que a adição do fotossensibilizante resulta em eficácia superior. Numa metanálise de três estudos que comparavam a TFD com a irradiação isolada com luz vermelha, revelou redução significativa da contagem das lesões inflamatórias no grupo da TFD.(70, 71)

O uso de quatro sessões de TFD-ALA a 20% com luz vermelha de largo espectro em acne do dorso resultou na redução das lesões inflamatórias de forma estatisticamente significativa em relação ao uso de ALA, luz vermelha e placebo. O exame histológico da pele tratada com TFD-ALA revelou atrofia das glândulas sebáceas com consequente diminuição da produção de sebo. (72)

A aplicação de TFD-MAL em 30 doentes com acne facial refratária ao tratamento num estudo *split-face*, obteve redução de 54% das lesões inflamatórias comparado com 20% no lado placebo às 12 semanas. Contudo, o lado tratado com TFD apresentou mais dor. Os resultados foram confirmados por outro estudo uso TFD-MAL e LED vermelho com 21 doentes, com redução de 68% das lesões inflamatórias contra 0% no grupo controlo no *follow up* de 12 meses. Sem diferenças em ambos os grupos no que toca às lesões não inflamatórias. No entanto, todos os doentes reportaram dor moderada a severa durante a irradiação e eritema severo com erupção pustular. Outro estudo com MAL diluído a 4% demonstrou eficácia semelhante (redução de 66% das lesões), com maior tolerabilidade.(73)

Numa recente revisão sistemática de 14 estudos, concluíram que a combinação de luz vermelha, luz pulsada intensa, laser de luz contrastado e luz verde são todas opções eficazes. A maioria das combinações de luz e fotossensibilizante resultou em redução das lesões inflamatórias, mantida no seguimento de pelo menos 12-14 semanas. Não obstante, dois estudos com ALA e luz vermelha obtiveram redução de lesões inflamatórias e não inflamatórias, tal como da secreção de sebo, em comparação com o grupo controlo. Múltiplos tratamentos mostraram maior eficácia na redução quer das lesões inflamatórias e não inflamatórias, mas não tiveram maior impacto na secreção de sebo. (71)

O MAL sendo mais lipofílico poderia resultar em maior penetração no ambiente rico em lípidos da acne, contudo o estudo comparativo *split face* em 15 doentes do uso de ALA a 20% e MAL a 16.8% mostrou redução média das lesões inflamatórias de 59% em ambos as

hemifaces, sem diferença nas lesões não inflamatórias. A dor do tratamento foi igual durante a irradiação, mas passado 24 horas foi mais intensa no lado tratado com ALA.(74) A eficácia de doses crescentes de ALA (20%, 10%, 5%, 3,6%), foi testada e demonstrou que há uma tendência para melhores resultados com doses maiores que, contudo, também se associam a mais efeitos adversos (dor, eritema e edema). (71)

Numa revisão de estudos do uso da TFD da acne conclui-se que tempos de incubação do fotossensibilizante mais longos (superiores a 3 horas) seguidos de irradiação com luz vermelha de elevada fluência poderia ajudar a induzir resposta a longo prazo, por destruição das glândulas sebáceas. Noutra revisão sistemática, conclui-se que apesar de tempos de incubação mais curtos (30 minutos) serem também eficazes na redução de lesões inflamatórias o resultado foi inferior a tempo de incubação mais longo e não teve impacto na redução da secreção de sebo. (69, 71)

Além da TFD isolada, há também potencial para combinação terapêutica como demonstrada com a associação com laser. O estudo com 40 doentes com acne facial severa a associação da TFD-ALA a 15% com laser fracionado ablativo Er:YAG obteve redução de lesões inflamatórias, com resultado classificado como bom ou excelente em todos os doentes aos 6 meses, e sem recorrência das lesões aos 12 meses. Resultou também numa melhoria significativa de cicatrizes atróficas e hipertróficas, com 85% dos doentes a serem classificados como bom ou excelente aos 12 meses.(1)

Faltam ainda estudos comparativos da TFD com a outras modalidades terapêuticas. De acordo com as *guidelines* europeias, a evidência científica atual suporta o uso a TFD na acne (grau de recomendação B, nível de evidência I), primariamente na inflamatória, mas ainda com carácter experimental. (60)

6.4 – Verrugas

As verrugas são lesões cutâneas comuns nas mãos, pés e genitais provocadas pela infecção pelo vírus papiloma humano (HPV). As opções terapêuticas incluem a excisão cirúrgica, crioterapia, curetagem, citotóxicos tópicos (5-FU, etc), laser CO₂, etc. Apresentam elevada taxa de recorrência mesmo após sucesso terapêutico inicial. A TFD foi investigada sobretudo como alternativa terapêutica para lesões refratárias ao tratamento. A justificção para o seu uso baseia-se na acumulação seletiva da PpIX nos queratinócitos em elevada proliferação, para além do potencial efeito antiviral da TFD.(3)

Estudos iniciais não atingiram sucesso terapêutica, ao contrário de vários estudos recentes. A grande diferença resulta da preparação prévia da superfície hiperqueratótica da verruga, para permitir a penetração do fotossensibilizante. Verrugas recalcitrantes das mãos e pés tratados com TFD demonstraram taxas de clearance que variam entre os 50 a 100%, necessitando, contudo, de tratamento repetidos. (60)

A aplicação de três tratamentos de TFD com ALA a 20%, em verrugas recalcitrantes das mãos e pés, precedida de queratólise, obteve resposta completa em 73% das lesões com luz branca. Esta foi superior ao uso de luz vermelha e azul, com resposta completa em 42% e 28% das lesões, respetivamente. Não se verificaram recorrências no *follow up* de 12 meses. No mesmo estudo, a crioterapia foi menos eficaz com apenas 20% a obterem RC.(3)

Para verrugas recalcitrantes de maior espessura, a administração intralesional de ALA mostrou ser eficaz, ultrapassando o obstáculo à penetração do fotossensibilizante. Em oito doentes com um total de 41 verrugas das mãos e pés, cinquenta por cento obtiveram uma redução superior a 50% das lesões, com dois a obterem remissão completa. (1, 75)

O uso de TFD-MAL está limitado a um caso reportado e a um estudo observacional de 19 doentes. No primeiro, uma verruga do polegar sem reposta à crioterapia, atingiu cura

completa após 3 tratamentos, sem evidência de recidiva aos 3 meses. (76) No segundo, o uso de TFD-MAL semanal com laser pulsado de contraste (PDL), até ao máximo de 6 sessões, levou a remissão de 53% das lesões, com cura clínica completa em 26% dos doentes.(77)

No caso particular de verrugas faciais planas, a escolha terapêutica fica mais limitada pela necessidade de excelente resultado cosmético e tolerabilidade do tratamento. Numa recente revisão sistemática das opções terapêuticas nestas verrugas foram incluídos 7 estudos de TFD com ALA (6 estudos) e MAL (1 estudo). A resposta das lesões com bons resultados cosméticos variou entre 64.6% e 100%, com um número de tratamentos variável entre um e quatro. As concentrações de ALA variaram entre 5%, 10% e 20%. Num estudo que comparou as três concentrações, a percentagem de 10% foi a que demonstrou melhor relação entre a eficácia e os efeitos adversos, com diminuição da probabilidade de hiperpigmentação após o tratamento.(78)

Existe também evidência da eficácia da TFD para as verrugas genitais ou condiloma acuminado, com objetivo principal de reduzir a taxa de recorrência elevada quando se usam as terapêuticas convencionais. A eficácia foi demonstrada quer em lesões de condiloma acuminado uretrais em homens quer condilomas cervicais em mulheres, com evidência de cura do vírus. Na comparação em dois estudos com um dos tratamentos convencionais, o laser de CO₂, a TFD-ALA foi equivalente em termos de eficácia com RC de 95 a 100% das lesões. Contudo, em ambos as taxas de recorrência foram inferiores após TFD (6.3 contra 19.1% e 9% contra 17%).(79, 80)

Num estudo sem grupo controlo a associação de laser com TFD revelou-se altamente eficaz, com 50% dos doentes a necessitarem apenas de uma sessão para obter remissão completa. No entanto, num estudo duplamente cego, randomizado não houve vantagem da associação da TFD-ALA ao laser CO₂ na diminuição da recorrência. A taxa de recorrência foi de 50% no grupo tratado com a associação contra 53% no grupo tratado apenas com o laser

CO₂. (81) Já numa meta análise mais recente realizada em doentes chineses, a taxa de recorrência com TFD-ALA mais laser CO₂ foi de 10.29% contra 42.67% nos doentes tratados apenas com laser. De salientar, contudo, que os dois grupos eram heterogêneos, apresentado diferenças estaticamente significativas.(82)

A TFD é por isto recomendada nas *guidelines* europeias (grau de recomendação B, nível de evidência I), apesar de ser pouco utilizada na prática clínica corrente.(60)

6.5 – Leishmaniose cutânea

A leishmaniose cutânea é uma doença causada por parasitas do género *Leishmania spp.* transmitida pela picada de um mosquito. Trata-se de um tipo de manifestação clínica de leishmaniose que pode variar de lesões cutâneas, mucocutâneas até lesões viscerais. O tratamento convencional são os antimoniais pentavalentes. Outros tratamentos disponíveis incluem a paramomicina, a anfotericina B, antifúngicos e isotionato de pentamidina. (83)

Vários estudos e casos mostraram eficácia da TFD em leishmaniose cutânea, nomeadamente para as espécies de *L. major*, *L. tropica* e *L. donovani*. Vários estudos têm tentado explicar o mecanismo de ação da TFD na leishmaniose. Foi demonstrado que a TFD não é diretamente parasiticida, já que o parasita não é capaz de produzir eficientemente PpIX a partir do fotossensibilizante. Pensa-se assim que a base da eficácia está na indução da resposta imunológica. (8) Também foi levantada a questão se o efeito térmico da irradiação poderá contribuir, sendo necessários estudos com grupos controlo apenas com irradiação para concluir relativamente a essa hipótese.(84)

Num artigo de revisão com seis estudos em que foram aplicados vários protocolos de TFD com ALA e MAL, conclui relativamente à eficácia de ambos. As taxas de cura clínica variaram entre 93.5 e 100%, com número variável de sessões entre 1 e 28.(83)

No primeiro estudo comparativo e randomizado, três grupos foram comparados, o grupo um sujeito a TFD com ALA a 10% semanalmente, o grupo dois paramomicina duas vezes por dia e grupo três que recebeu o placebo, durante 4 semanas. No *follow up* aos 3 meses, 96% das lesões tratadas com TFD obtiveram resposta completa, tendo as restantes 4 % obtido resposta parcial. Já no grupo dois, 41% das lesões mostraram RC e 29% RP e no grupo controlo 13% RC e 40% RP. No exame histológico, todos os doentes que receberam TFD estavam livres de parasita, percentagem essa que baixa para 65% no grupo da paramomicina e 20% do grupo placebo. No que toca à avaliação cosmética aos 9 meses após tratamento enquanto no grupo dois 42% dos doentes apresentaram cicatrizes desfigurantes e/ou profundas, isto não aconteceu em nenhum dos doentes do grupo um.(60, 83)

Os únicos efeitos adversos reportados incluem sensação de queimadura durante o tratamento, que, contudo, não levou a abandono do mesmo. Hipo e hiperpigmentação após o tratamento também foi reportada, mas apenas temporariamente.

A TFD com luz solar também se mostrou eficaz, abrindo uma nova hipótese de tratamento que requer pouca tecnologia. Isto é particularmente importante nesta patologia, já que a maioria das infeções ocorrem em países pouco desenvolvidos. Em 31 doentes com infeção por *L.major* ou *L.tropica* foram sujeitos semanalmente a TFDs com MAL a 16% até obtenção de cura clínica e microbiológica. Catorze doentes (grupo 1) realizaram o tratamento em contexto hospitalar e os restantes em ambulatório com autoadministração do fotossensibilizante (grupo 2). A taxa de cura global foi de 89%, com todas as infeções *L.major* a responderem ao tratamento e, com apenas, três doentes com *L.tropica* a não responderem após 8-10 sessões de TFDn. No grupo 1, oito doentes receberam tratamento com crioterapia noutra lesão controlo, tendo todas atingido a cura clínica no momento em que a TFDs terminou. A TFD foi bem tolerada, com *score* médio de dor de 0.6 (0 a 10), comparada com a média de 7.6 nos doentes que receberam crioterapia.(85)

Tendo em conta a evidência científica à data, a TFD é recomendada para o tratamento da leishmaniose cutânea, dizendo as *guidelines* que pode ser considerada um tratamento de primeira linha, sobretudo quando o resultado cosmético é importante. (grau de recomendação B, nível de evidência I). Também é claro que nos casos de leishmaniose mucocutâneas ou visceral não deve ser tratada com TFD.(60)

6.6 – Linfoma cutâneo de células T ou micose fungóide

O linfoma cutâneo de células T micose ou fungóide é um linfoma extranodal que envolve principalmente a pele. Trata-se de uma patologia rara e de evolução indolente ao longo de anos ou décadas. As lesões cutâneas podem ser manchas, placas ou tumores. Os tratamentos de primeira linha para micose fungóide precoce incluem corticóides tópicos, retinóides, mecloretamina, carmustina, fototerapia com UVB ou PUVA e radioterapia. Contudo, poucas são as opções na micose fungóide refratária aos tratamentos convencionais, que também se associam a efeitos secundários que limitam a sua repetição frequente.(86)

A evidência que as células T malignas que infiltram a pele na micose fungóide captam mais fotossensibilizante que as células normais aquando da avaliação por fluorescência, abriu a possibilidade do uso da TFD para o seu tratamento. A evidência clínica é, no entanto, limitada, mas indica a eficácia quer com ALA quer com MAL. A eficácia está diminuída nas lesões em fase tumoral. (73) Um estudo com novo fotossensibilizante experimental, a ftalocianina de silicone, também revelou particular eficácia no tratamento da micose fungóide ao levar a remissão completa das lesões em 14 de 35 doentes, tratados com uma única sessão.(87)

Numa recente revisão sistemática, a avaliação de 20 estudos, com um total de 81 doentes com 117 lesões refratárias aos tratamentos convencionais, conclui-se que houve resposta completa de 63.2% das lesões (60.9% nas placas, 72.2% nas manchas e 71.4% nos tumores). Aqui não se revelou relação entre a eficácia e a espessura do tumor. Apresenta sobretudo a

vantagem de ser um método não invasivo e sem os efeitos secundários do uso repetido das outras opções terapêuticas. (86)

As *guidelines* europeias da TFD concluem que por apesar do potencial da mesma, trata-se de uma abordagem menos prática e mais cara que a fototerapia. É, por isso, é admitido o seu uso em doença localizada em locais não acessíveis à fototerapia (grau de recomendação B, nível de evidência II).(60)

6.7 – Outras aplicações

O uso da TFD em dermatologia na literatura científica também está alargado a outras doenças inflamatórias e/ou infecciosas. No entanto, limitam-se a estudos não randomizadas ou *case reports*, não havendo homogeneidade de critérios e protocolos.

Na psoríase, doença inflamatória crónica caracterizada por hiperproliferação dos queratinócitos e aumento do *turnover* das células da epiderme, a evidência científica do uso da TFD é contraditória. Apesar da evidência da capacidade de penetração do ALA com acumulação seletiva na placa psoriática, a eficácia da TFD na maioria dos estudos é modesta. Acrescentar ainda que a dor durante o tratamento é frequentemente intensa, com necessidade de interrupção da irradiação. No primeiro estudo prospetivo, duplamente cego e randomizado, a TFD foi aplicada a 12 doentes com psoríase crónica em placas. Em cada um, foram selecionadas três placas psoriáticas que receberam ALA a 0.1%, 1% e 5%. A melhoria das lesões, avaliada através do *psoriasis severity index*, foi obtida em 37.5%, 45.6% e 51.2% das lesões, respetivamente. tendo sido frequentemente limitada pela dor. De destacar que noutra estudo prospetivo com TFD-MAL, em 17 doentes apenas seis (35.3%) obtiveram melhoria marcada das lesões, para recidivarem todos no *follow up* médio de 2.8 meses. Houve também descrição de agravamento das lesões de psoríase em dois dos doentes (11.8%), por provável

efeito de Koebner. (88) A TFD não é, por isso, recomendada no tratamento da psoríase nas *guidelines* europeias (grau de recomendação D, nível de evidência I). (8)

A aplicação da TFD na hiperplasia de glândulas sebáceas foi sintetizada numa recente revisão sistemática, contando com resultados de 6 estudos, com um total de 29 doentes. Quatro dos estudos utilizaram o ALA e dois usaram o MAL, numa média de 3 tratamentos. O maior dos estudos (12 doentes), utilizou o ALA obtendo redução de 55% e 53% da hiperplasia sebácea, após 4 tratamentos com luz azul e luz pulsada de contraste (PDL), respetivamente. Concluem que a TFD e os tratamentos com laser são eficazes e apresentam resultados cosméticos superiores às terapêuticas convencionais. Sendo a associação da TFD com laser superior ao uso isolada de ambos. (89) Estes dados permitem concluir que a TFD poderá revelar-se uma opção terapêutica eficaz para esta patologia, sendo necessária para isso mais investigação.(8)

Nas cicatrizes quelóides e hipertróficas, a TFD parece ter eficácia através da indução da degradação do colagénio e aumento das fibras de elastina. Num estudo recente, o uso de três sessões de TFD-MAL foi eficaz na redução de cicatrizes quelóides com menos de 2mm de espessura. No entanto, 95% (19/20) dos doentes tratados apresentavam recorrência das lesões aos 9 meses de seguimento. (73) Num estudo retrospectivo do uso *off label* da TFD, incluindo 8 doentes com cicatrizes hipertróficas mostrou melhoria marcada (superior a 75%) em 5 deles (63%), não havendo recidiva no *follow up* médio de 14 meses. (90)

O líquen escleroso, dermatose com preferência para a região genital e que afeta mais frequentemente mulheres, cuja sintomatologia é dominada pelo prurido, apresenta maior risco de CEC. A evidência da eficácia da TFD está limitada a alguns casos. O uso de TFD-ALA quer com luz vermelha, quer com laser contrastado de árgon, resultou em melhoria significativa dos sintomas. Apesar da melhoria sintomática, não houve alterações nem da aparência clínica das lesões nem resposta histológica.(60) Num estudo de 40 doentes com líquen escleroso vulvar,

foi feita a comparação da eficácia da TFD-ALA a 10% com luz vermelha (3 tratamentos com intervalos de 2 semanas) com corticóide tópico (propionato de clobetasol a 0.05% diariamente durante 8 semanas). Dos 20 doentes tratado com TFD, 14 (70%) obtiveram RC e 4 (20%) RP, comparando com 7 (35%) RC e 6 (30%) RP, no grupo de 20 doentes tratados com corticóide. No *follow up* de 6 meses, apenas 1/14 dos doentes com RC após TFD recidivou, enquanto todos os doentes (7/7) com RC após corticoide recidivaram, com o reaparecimento das queixas de prurido e dor. (91)

No granuloma annulare, a eficácia foi moderada em estudo com 7 doentes. Após 2 a 3 tratamentos com TFD-ALA, dois dos doentes obtiveram RC, outros dois uma melhoria marcada, mas três sem resposta.(60) No estudo de aplicações *off label* da TFD em Itália, 13 doentes com granuloma annulare foram tratados com TFD-MAL, numa média de 2.8 tratamentos, obtendo-se resposta clínica superior a 75% em 7 doentes (54%). No *follow up* aos 6 meses os doentes mantinham-se em remissão.(90) Também foram reportados 3 casos de granuloma annulare generalizado de longa duração, com resposta clínica em todos eles com 3 a 5 tratamentos de TFD-MAL.(92)

Na necrobiose lipoidica, a TFD parece ser pouco eficaz. No estudo retrospectivo multicêntrico de aplicações *off label*, a TFD-MAL teve eficácia em 37% de 8 doentes após uma média de 10 sessões. (90) Noutro estudo retrospectivo com 18 doentes, apenas 1 teve RC após nove sessões e outros 6 tiveram RP após catorze tratamentos. Como tal, face à evidência científica atual a TFD não é recomendada (grau de recomendação D, nível de evidência III). (60)

Na poroqueratose em 16 doentes, 6 revelaram melhoria moderada a marcada após 2 a 3 tratamentos com TFD-MAL.(90) Noutro séries de casos, três doentes apenas um respondeu e a resposta não foi mantida. Contudo, um caso reportado de poroqueratose linear que respondeu após 3 sessões com manutenção da reposta no seguimento de 1 ano e outro caso em rapaz de

12 anos com poroqueratose com evolução de 4 anos sem resposta a outros tratamentos, houve RC após 3 sessões com manutenção da redposta aos 5 anos de seguimento.(60)

Na morfeia, a fototerapia é já uma opção terapêutica bem estabelecida, enquanto o uso da TFD é limitado a dois estudos com ALA. Num deles, foram utilizadas sessões de TFD com ALA a 3% e fonte de luz incoerente, com periodicidade de uma ou duas vezes por semana. A média de tratamentos foi de 26. A avaliação por durómetro e por *score* clínico revelou melhoria significativa no final do tratamento. No seguimento aos 2 anos não se verificou progressão ou recorrência das lesões. (93)

Na onicomicose, uma recente revisão sistemática avaliou a eficácia da TFD com a análise de um total de sete artigos que envolveram 137 doentes. Num estudo comparativo com o fluconazole oral, os 40 doentes que receberam as 12 sessões de TFD com azul de metileno, obtiveram uma resposta completa em 90% dos casos comparando com 80% do antifúngico. A maior limitação nesta aplicação é a penetração do fotossensibilizante através do leite ungeal, ultrapassada através do pré-tratamento com ureia ou microabrasão. Os autores concluem que a TFD tem potencial para o tratamento de onicomicose, sobretudo em doentes em que os antifúngicos orais estão contraindicados. (94)

7 – Conclusão

A terapêutica fotodinâmica é uma opção terapêutica cuja área de excelência de aplicação é a dermatologia, com eficácia demonstrada e potencial em múltiplas patologias. Apresenta uma dupla seletividade de ação, já que a técnica se baseia na aplicação tópica de fotossensibilizante seguido da irradiação e a nível celular pela maior entrada de fotossensibilizante nas células das lesões a tratar. Esta seletividade é uma das razões por detrás dos excelentes resultados cosméticos obtidos, independentemente da patologia em que é aplicada.

A aplicações que atualmente se apresentam licenciadas são em patologia cutâneas pré-malignas e malignas, especificamente as queratoses actínicas, o carcinoma basocelular e o carcinoma espinhocelular *in situ*. Nas queratoses actínicas, uma patologia pré-maligna tão prevalente e frequentemente recorrente, é essencial que se desenvolvam tratamentos que facilmente e rapidamente tratem grandes áreas de forma mantida. A TFD revela-se aqui uma técnica muito eficaz, devendo ser preferida se lesões múltiplas e confluentes. Tem-se de considerar que é menos eficaz em lesões acrais, provavelmente por maior incidência de lesões de maior espessura. Contudo, em zonas como a perna onde a cicatrização é um problema deverá também ser considerada. Tem a principal vantagem de tratar áreas extensas com excelentes resultados cosméticos e com a possível benefício teórico de tratar lesões pré-malignas subclínicas, no contexto de campo de cancerização.

Do tratamento das QAs surgiu a evidência para aplicar a TFD com intenção única de fotorejuvenescimento. Os múltiplos estudos permitiram confirmar que a TFD melhora concomitantemente vários aspetos da pele fotoenvelhecida, sendo particularmente acentuados se for usada a luz pulsada intensa pela sinergia de efeitos. No entanto, se presentes queratoses actínicas na área o seguimento do protocolo para estas deve ser preferido, sendo eficaz para ambos os propósitos.

No carcinoma basocelular a TFD é também um método eficaz. Contudo limitado pela capacidade de penetração, deve-se ter alguma precaução no uso em CBC nodulares e com maior risco. A aplicação deve ser limitada às variantes superficiais ou às nodulares de menor espessura e baixo risco. A eficácia pode ser otimizada nas variantes nodulares com *debulking* do tumor.

Na doença de Bowen ou CEC *in situ* é tão ou mais eficaz e com melhores resultados cosméticos que o 5-FU e crioterapia. Deve ser primeira escolha quando se tratam de lesões de grandes dimensões ou múltiplas onde a intervenção cirúrgica resultaria em cicatrizes importantes. Pode ser também a primeira linha em locais de difícil cicatrização e onde o resultado cosmético é mais importante.

Nos doentes transplantados, a imunossupressão resulta num aumento importante da incidência de CEC e CBC, frequentemente com lesões múltiplas. Apesar de eficácia inferior em relação a imunocompetentes, a TFD é uma boa opção no controlo da displasia cutânea nestes doentes. Além disso, a evidência que a TFD pode reduzir o número de novas lesões pré-malignas e malignas, coloca a questão do potencial do seu uso na prevenção das mesmas.

Na micose fungóide revela-se eficaz sobretudo em lesões em fase de manchas ou placas e menos na fase tumoral. Perante uma patologia de evolução indolente que requer múltiplos tratamentos, a TFD tem a vantagem de se associar a poucos efeitos adversos. No entanto, como a fototerapia é também eficaz e menos dispendiosa, a TFD deve ser apenas utilizada quando a doença se apresenta em locais, como pregas cutâneas, onde a fototerapia não é possível.

Devido ao seu perfil de segurança e pouca invasibilidade, múltiplos estudos têm estudado a sua eficácia numa multiplicidade de patologias dermatológicas inflamatórias e infecciosas. Na acne apresenta boa eficácia na redução de lesões inflamatórias. Deve ser considerada como opção em lesões de acne inflamatória refratárias aos tratamentos convencionais. São necessários estudos para otimizar parâmetros, já a dor associada ao tratamento foi limitante do mesmo. Em patologia infecciosa como a leishmaniose cutânea, a

TFD resulta em excelentes resultados cosméticos, já que não leva a cicatrizes profundas ou desfigurantes, comuns nesta patologia. Sabe-se que a TFD não destrói diretamente o parasita, sendo isso a favor de que os efeitos imunomoduladores da TFD que resultam no debelar da infecção.

Nas verrugas vulgares e genitais, se acompanhada de adequado tratamento queratolítico, a TFD é eficaz mesmo em lesões refratárias, apesar de uso pouco disseminado. O potencial efeito antiviral poderá revelar-se particularmente útil ao tratar não só as lesões clinicamente evidentes, mas também as células adjacentes infetadas pelo vírus, diminuindo a recorrência das lesões.

Em outras patologias como a hiperplasia de glândulas sebáceas, cicatrizes quelóides e hipertróficas, granuloma annulare, poroqueratose, líquen esclerose, morfeia e onicomiose, a evidência científica apesar de positiva é limitada, não se podendo concluir definitivamente sobre o interesse de aplicar a TFD. Em contraste, a evidência científica atual é contrária ao uso no CEC invasivo, na psoríase e na necrobiose lipoidica.

No geral, a TFD é bem tolerada, mas não deixa de ter efeitos adversos, em particular a dor que pode limitar a tolerabilidade e a adesão à terapêutica. Isto deve ser otimizado sobretudo na aplicação em lesões benignas em que é menos aceitado uma terapêutica mais dolorosa. Além disso, trata-se de um processo complexo que requer a seleção e preparação da lesão, aplicação do fármaco, incubação e finalmente irradiação com a fonte de luz no comprimento de onda adequado. A existência de múltiplos passos abre a possibilidade de insucesso terapêutico, se algum dos parâmetros não for devidamente ajustado. No que toca a limitações dos estudos nesta área, o uso de diferentes protocolos dificulta a comparação entre os mesmos. Outra limitação importante é o uso exclusivo da avaliação clínica para apreciar a resposta ao tratamento, algo que poderá não ser relacionar com o estado histológico. A avaliação por biópsia após tratamento seria ideal, sobretudo nas patologias de caráter maligno.

O avanço no sentido de simplificação da terapêutica ao usar a luz solar natural e fontes de luz em ambulatório, a primeira com a maior evidência de eficácia terapêutica nas queratoses actínicas, poderá trazer uma expansão da sua utilização. Este formato é mais simples, menos dispendioso e mais tolerado pelos doentes.

A TFD é, portanto, uma técnica muito prometedora que certamente irá ver um futuro alargamento das suas indicações a outras afeções dermatológicas que dependerá sobretudo de evidência científica mais aprofundada e organizada pelos múltiplos parâmetros da TFD.

8 - Lista de Acrônimos

TFD – terapêutica fotodinâmica

TFDc – terapêutica fotodinâmica convencional

TFDs – terapêutica fotodinâmica com luz solar

ALA – ácido 5-aminolevulínico

MAL – metilaminolevulinato

PpIX – protoporfirina IX

5-FU – 5-fluorouracil

QA(s) – queratose(s) actínica(s)

CBC – carcinoma basocelular

CEC – carcinoma espinhocelular

RC – resposta completa

RP – resposta parcial

LED – díodo emissor de luz

PDL – luz pulsada de contraste

VPL – luz pulsada variável

EVA – escala visual analógica

Er:YAG - laser ablativo erbium:yttrium-aluminium-garnet

9 – Referências

1. Kim M, Jung HY, Park HJ. Topical PDT in the Treatment of Benign Skin Diseases: Principles and New Applications. *Int J Mol Sci.* 2015;16(10):23259-78.
2. Morton CA, Szeimies RM, Sidoroff A, Braathen LR. European guidelines for topical photodynamic therapy part 1: treatment delivery and current indications - actinic keratoses, Bowen's disease, basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(5):536-44.
3. Babilas P, Schreml S, Landthaler M, Szeimies RM. Photodynamic therapy in dermatology: state-of-the-art. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2010;26(3):118-32.
4. Babilas P. Long-term follow-up of photodynamic therapy with BF-200 ALA and methyl aminolaevulinate for the treatment of actinic keratosis. *Br J Dermatol.* 2013;168(4):686-7.
5. Attili SK, Lesar A, McNeill A, Camacho-Lopez M, Moseley H, Ibbotson S, et al. An open pilot study of ambulatory photodynamic therapy using a wearable low-irradiance organic light-emitting diode light source in the treatment of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2009;161(1):170-3.
6. Moseley H, Allen JW, Ibbotson S, Lesar A, McNeill A, Camacho-Lopez MA, et al. Ambulatory photodynamic therapy: a new concept in delivering photodynamic therapy. *Br J Dermatol.* 2006;154(4):747-50.
7. Morton CA, McKenna KE, Rhodes LE, Group BAoDTGaASatBP. Guidelines for topical photodynamic therapy: update. *Br J Dermatol.* 2008;159(6):1245-66.
8. Morton C, Szeimies RM, Sidoroff A, Wennberg AM, Basset-Seguin N, Calzavara-Pinton P, et al. European Dermatology Forum Guidelines on topical photodynamic therapy. *Eur J Dermatol.* 2015;25(4):296-311.
9. de Berker D, McGregor JM, Hughes BR. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Br J Dermatol.* 2007;156(2):222-30.

10. Lee Y, Baron ED. Photodynamic therapy: current evidence and applications in dermatology. *Semin Cutan Med Surg.* 2011;30(4):199-209.
11. Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguín N, Bissonnette R, Foley P, Pariser D, et al. 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.* 2007;56(1):125-43.
12. Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012(12).
13. Fayter D, Corbett M, Heirs M, Fox D, Eastwood A. 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.* 2010;14(37):1-288.
14. Hauschild A, Popp G, Stockfleth E, Meyer KG, Imberger D, Mohr P, et al. Effective photodynamic therapy of actinic keratoses on the head and face with a novel, self-adhesive 5-aminolaevulinic acid patch. *Exp Dermatol.* 2009;18(2):116-21.
15. Sotiriou E, Apalla Z, Maliamani F, Zapparas N, Panagiotidou D, Ioannides D. Intraindividual, right-left comparison of topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy vs. 5% imiquimod cream for actinic keratoses on the upper extremities. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(9):1061-5.
16. Kaufmann R, Spelman L, Weightman W, Reifenberger J, Szeimies RM, Verhaeghe E, et al. Multicentre intraindividual randomized trial of topical methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy vs. cryotherapy for multiple actinic keratoses on the extremities. *Br J Dermatol.* 2008;158(5):994-9.

17. Moloney FJ, Collins P. Randomized, double-blind, prospective study to compare topical 5-aminolaevulinic acid methylester with topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for extensive scalp actinic keratosis. *Br J Dermatol.* 2007;157(1):87-91.
18. Neittaanmaki-Perttu N, Karppinen TT, Gronroos M, Tani TT, Snellman E. Daylight photodynamic therapy for actinic keratoses: a randomized double-blinded nonsponsored prospective study comparing 5-aminolaevulinic acid nanoemulsion (BF-200) with methyl-5-aminolaevulinate. *Br J Dermatol.* 2014;171(5):1172-80.
19. Dirschka T, Radny P, Dominicus R, Mensing H, Bruning H, Jenne L, et al. Long-term (6 and 12 months) follow-up of two prospective, randomized, controlled phase III trials of photodynamic therapy with BF-200 ALA and methyl aminolaevulinate for the treatment of actinic keratosis. *Br J Dermatol.* 2013;168(4):825-36.
20. Dirschka T, Radny P, Dominicus R, Mensing H, Brüning H, Jenne L, et al. Photodynamic therapy with BF-200 ALA for the treatment of actinic keratosis: results of a multicentre, randomized, observer-blind phase III study in comparison with a registered methyl-5-aminolaevulinate cream and placebo. *Br J Dermatol.* 2012;166(1):137-46.
21. Gholam P, Weberschock T, Denk K, Enk A. Treatment with 5-aminolaevulinic acid methylester is less painful than treatment with 5-aminolaevulinic acid nanoemulsion in topical photodynamic therapy for actinic keratosis. *Dermatology.* 2011;222(4):358-62.
22. Babilas P, Knobler R, Hummel S, Gottschaller C, Maisch T, Koller M, et al. Variable pulsed light is less painful than light-emitting diodes for topical photodynamic therapy of actinic keratosis: a prospective randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2007;157(1):111-7.
23. Pariser DM, Houlihan A, Ferdon MB, Berg JE. Randomized Vehicle-Controlled Study of Short Drug Incubation Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy for Actinic Keratoses of the Face or Scalp. *Dermatol Surg.* 2016;42(3):296-304.

24. Sotiriou E, Apalla Z, Chovarda E, Goussi C, Trigoni A, Ioannides D. Single vs. fractionated photodynamic therapy for face and scalp actinic keratoses: a randomized, intraindividual comparison trial with 12-month follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(1):36-40.
25. Zane C, Facchinetti E, Rossi MT, Specchia C, Calzavara-Pinton PG. A randomized clinical trial of photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate vs. diclofenac 3% plus hyaluronic acid gel for the treatment of multiple actinic keratoses of the face and scalp. *Br J Dermatol.* 2014;170(5):1143-50.
26. Di Nuzzo S, Cortelazzi C, Boccaletti V, Zucchi A, Conti ML, Montanari P, et al. Comparative study of trichloroacetic acid vs. photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid for actinic keratosis of the scalp. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2015;31(5):233-8.
27. Wiegell SR, Haedersdal M, Philipsen PA, Eriksen P, Enk CD, Wulf HC. Continuous activation of PpIX by daylight is as effective as and less painful than conventional photodynamic therapy for actinic keratoses; a randomized, controlled, single-blinded study. *Br J Dermatol.* 2008;158(4):740-6.
28. Fargnoli MC, Piccioni A, Neri L, Tambone S, Pellegrini C, Peris K. Conventional vs. daylight methyl aminolevulinate photodynamic therapy for actinic keratosis of the face and scalp: an intra-patient, prospective, comparison study in Italy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(10):1926-32.
29. Rubel DM, Spelman L, Murrell DF, See JA, Hewitt D, Foley P, et al. Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream as a convenient, similarly effective, nearly painless alternative to conventional photodynamic therapy in actinic keratosis treatment: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2014;171(5):1164-71.

30. Lacour JP, Ulrich C, Gilaberte Y, Von Felbert V, Basset-Seguin N, Dreno B, et al. Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream is effective and nearly painless in treating actinic keratoses: a randomised, investigator-blinded, controlled, phase III study throughout Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(12):2342-8.
31. Wiegell SR, Haedersdal M, Eriksen P, Wulf HC. Photodynamic therapy of actinic keratoses with 8% and 16% methyl aminolaevulinate and home-based daylight exposure: a double-blinded randomized clinical trial. *Br J Dermatol*. 2009;160(6):1308-14.
32. Wiegell SR, Fabricius S, Gniadecka M, Stender IM, Berne B, Kroon S, et al. Daylight-mediated photodynamic therapy of moderate to thick actinic keratoses of the face and scalp: a randomized multicentre study. *Br J Dermatol*. 2012;166(6):1327-32.
33. Philipp-Dormston WG, Karrer S, Petering H, Ulrich C, Dirschka T, Berking C, et al. Daylight PDT with MAL - current data and practical recommendations of an expert panel. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015;13(12):1240-9.
34. Morton CA, Wulf HC, Szeimies RM, Gilaberte Y, Basset-Seguin N, Sotiriou E, et al. Practical approach to the use of daylight photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: a European consensus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(9):1718-23.
35. Kellner C, Bauriedl S, Hollstein S, Reinhold U. Simulated-daylight photodynamic therapy with BF-200 aminolaevulinic acid for actinic keratosis: assessment of the efficacy and tolerability in a retrospective study. *Br J Dermatol*. 2015;172(4):1146-8.
36. Song HS, Jung SE, Jang YH, Kang HY, Lee ES, Kim YC. Fractional carbon dioxide laser-assisted photodynamic therapy for patients with actinic keratosis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2015;31(6):296-301.
37. Yazdani Abyaneh MA, Falto-Aizpurua L, Griffith RD, Nouri K. Photodynamic therapy for actinic cheilitis: a systematic review. *Dermatol Surg*. 2015;41(2):189-98.

38. Sotiriou E, Lallas A, Goussi C, Apalla Z, Trigoni A, Chovarda E, et al. Sequential use of photodynamic therapy and imiquimod 5% cream for the treatment of actinic cheilitis: a 12-month follow-up study. *Br J Dermatol.* 2011;165(4):888-92.
39. Choi SH, Kim KH, Song KH. Efficacy of ablative fractional laser-assisted photodynamic therapy for the treatment of actinic cheilitis: 12-month follow-up results of a prospective, randomized, comparative trial. *Br J Dermatol.* 2015;173(1):184-91.
40. Telfer NR, Colver GB, Morton CA. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2008;159(1):35-48.
41. Sterry W, Committee EDFG. Guidelines: the management of basal cell carcinoma. *Eur J Dermatol.* 2006;16(5):467-75.
42. Kessels J, Hendriks J, Nelemans P, Mosterd K, Kelleners-Smeets N. Two-fold illumination in topical 5-aminolevulinic acid (ALA)-mediated photodynamic therapy (PDT) for superficial basal cell carcinoma (sBCC): A retrospective case series and cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5):899-906.
43. Roozeboom MH, Arits AH, Mosterd K, Sommer A, Essers BA, de Rooij MJ, et al. Three-Year Follow-Up Results of Photodynamic Therapy vs. Imiquimod vs. Fluorouracil for Treatment of Superficial Basal Cell Carcinoma: A Single-Blind, Noninferiority, Randomized Controlled Trial. *J Invest Dermatol.* 2016;136(8):1568-74.
44. Fagnoli MC, Peris K. Photodynamic therapy for basal cell carcinoma. *Future Oncol.* 2015;11(22):2991-6.
45. Choi SH, Kim KH, Song KH. Er:YAG ablative fractional laser-primed photodynamic therapy with methyl aminolevulinate as an alternative treatment option for patients with thin nodular basal cell carcinoma: 12-month follow-up results of a randomized, prospective, comparative trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(5):783-8.

46. Carija A, Puizina-Ivic N, Vukovic D, Miric Kovacevic L, Capkun V. Single treatment of low-risk basal cell carcinomas with pulsed dye laser-mediated photodynamic therapy (PDL-PDT) compared with photodynamic therapy (PDT): A controlled, investigator-blinded, intra-individual prospective study. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2016;16:60-5.
47. Wiegell SR, Skodt V, Wulf HC. Daylight-mediated photodynamic therapy of basal cell carcinomas - an explorative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(2):169-75.
48. Ibbotson SH, Ferguson J. Ambulatory photodynamic therapy using low irradiance inorganic light-emitting diodes for the treatment of non-melanoma skin cancer: an open study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2012;28(5):235-9.
49. Loncaster J, Swindell R, Slevin F, Sheridan L, Allan D, Allan E. Efficacy of photodynamic therapy as a treatment for Gorlin syndrome-related basal cell carcinomas. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2009;21(6):502-8.
50. Morton CA, Birnie AJ, Eedy DJ. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease) 2014. *Br J Dermatol.* 2014;170(2):245-60.
51. Bath-Hextall FJ, Matin RN, Wilkinson D, Leonardi-Bee J. Interventions for cutaneous Bowen's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(6):Cd007281.
52. Lopez N, Meyer-Gonzalez T, Herrera-Acosta E, Bosch R, Castillo R, Herrera E. Photodynamic therapy in the treatment of extensive Bowen's disease. *J Dermatolog Treat.* 2012;23(6):428-30.
53. de Haas ER, de Vijlder HC, Sterenborg HJ, Neumann HA, Robinson DJ. Fractionated aminolevulinic acid-photodynamic therapy provides additional evidence for the use of PDT for non-melanoma skin cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(4):426-30.

54. Lucena SR, Salazar N, Gracia-Cazana T, Zamarron A, Gonzalez S, Juarranz A, et al. Combined Treatments with Photodynamic Therapy for Non-Melanoma Skin Cancer. *Int J Mol Sci.* 2015;16(10):25912-33.
55. Tan B, Sinclair R, Foley P. Photodynamic therapy for subungual Bowen's disease. *Australas J Dermatol.* 2004;45(3):172-4.
56. Usmani N, Stables GI, Telfer NR, Stringer MR. Subungual Bowen's disease treated by topical aminolevulinic acid-photodynamic therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(5 Suppl 1):S273-6.
57. Maranda EL, Nguyen AH, Lim VM, Shah VV, Jimenez JJ. Erythroplasia of Queyrat treated by laser and light modalities: a systematic review. *Lasers Med Sci.* 2016;31(9):1971-6.
58. Togsverd-Bo K, Lei U, Erlendsson AM, Taudorf EH, Philipsen PA, Wulf HC, et al. Combination of ablative fractional laser and daylight-mediated photodynamic therapy for actinic keratosis in organ transplant recipients - a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2015;172(2):467-74.
59. Basset-Seguin N, Baumann Conzett K, Gerritsen MJ, Gonzalez H, Haedersdal M, Hofbauer GF, et al. Photodynamic therapy for actinic keratosis in organ transplant patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(1):57-66.
60. Morton CA, Szeimies RM, Sidoroff A, Braathen LR. European guidelines for topical photodynamic therapy part 2: emerging indications--field cancerization, photorejuvenation and inflammatory/infective dermatoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(6):672-9.
61. Bagazgoitia L, Cuevas Santos J, Juarranz A, Jaen P. Photodynamic therapy reduces the histological features of actinic damage and the expression of early oncogenic markers. *Br J Dermatol.* 2011;165(1):144-51.
62. de Graaf YG, Kennedy C, Wolterbeek R, Collen AF, Willemze R, Bouwes Bavinck JN. Photodynamic therapy does not prevent cutaneous squamous-cell carcinoma in organ-

transplant recipients: results of a randomized-controlled trial. *J Invest Dermatol.*

2006;126(3):569-74.

63. Togsverd-Bo K, Omland SH, Wulf HC, Sorensen SS, Haedersdal M. Primary prevention of skin dysplasia in renal transplant recipients with photodynamic therapy: a randomized controlled trial. *Am J Transplant.* 2015;15(11):2986-90.

64. Karrer S, Kohl E, Feise K, Hiepe-Wegener D, Lischner S, Philipp-Dormston W, et al. Photodynamic therapy for skin rejuvenation: review and summary of the literature--results of a consensus conference of an expert group for aesthetic photodynamic therapy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013;11(2):137-48.

65. Gold MH, Bradshaw VL, Boring MM, Bridges TM, Biron JA. Split-face comparison of photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid and intense pulsed light versus intense pulsed light alone for photodamage. *Dermatol Surg.* 2006;32(6):795-801; discussion -3.

66. Piccioni A, Fargnoli MC, Schoinas S, Suppa M, Frascione P, Ginebri A, et al. Efficacy and tolerability of 5-aminolevulinic acid 0.5% liposomal spray and intense pulsed light in wrinkle reduction of photodamaged skin. *J Dermatolog Treat.* 2011;22(5):247-53.

67. Torezan L, Chaves Y, Niwa A, Sanches JA, Jr., Festa-Neto C, Szeimies RM. A pilot split-face study comparing conventional methyl aminolevulinate-photodynamic therapy (PDT) with microneedling-assisted PDT on actinically damaged skin. *Dermatol Surg.* 2013;39(8):1197-201.

68. Le Pillouer-Prost A, Cartier H. Photodynamic Photorejuvenation: A Review. *Dermatol Surg.* 2016;42(1):21-30.

69. Sakamoto FH, Lopes JD, Anderson RR. Photodynamic therapy for acne vulgaris: a critical review from basics to clinical practice: part I. Acne vulgaris: when and why consider photodynamic therapy? *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(2):183-93; quiz 93-4.

70. Hamilton FL, Car J, Lyons C, Car M, Layton A, Majeed A. Laser and other light therapies for the treatment of acne vulgaris: systematic review. *Br J Dermatol.* 2009;160(6):1273-85.
71. Zheng W, Wu Y, Xu X, Gao X, Chen HD, Li Y. Evidence-based review of photodynamic therapy in the treatment of acne. *Eur J Dermatol.* 2014;24(4):444-56.
72. Hongcharu W, Taylor CR, Chang Y, Aghassi D, Suthamjariya K, Anderson RR. Topical ALA-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris. *J Invest Dermatol.* 2000;115(2):183-92.
73. Wan MT, Lin JY. Current evidence and applications of photodynamic therapy in dermatology. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2014;7:145-63.
74. Sakamoto FH, Torezan L, Anderson RR. Photodynamic therapy for acne vulgaris: a critical review from basics to clinical practice: part II. Understanding parameters for acne treatment with photodynamic therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(2):195-211; quiz -2.
75. Kim JE, Kim SJ, Hwang JI, Lee KJ, Park HJ, Cho BK. New proposal for the treatment of viral warts with intralesional injection of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy. *J Dermatolog Treat.* 2012;23(3):192-5.
76. Chong WS, Kang GY. Dramatic clearance of a recalcitrant acral viral wart using methyl aminolevulinate-red light photodynamic therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2009;25(4):225-6.
77. Fernandez-Guarino M, Harto A, Jaen P. Treatment of recalcitrant viral warts with pulsed dye laser MAL-PDT. *J Dermatolog Treat.* 2011;22(4):226-8.
78. Maranda EL, Lim VM, Nguyen AH, Nouri K. Laser and light therapy for facial warts: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(10):1700-7.

79. Chen K, Chang BZ, Ju M, Zhang XH, Gu H. Comparative study of photodynamic therapy vs CO₂ laser vaporization in treatment of condylomata acuminata: a randomized clinical trial. *Br J Dermatol*. 2007;156(3):516-20.
80. Chen MK, Luo DQ, Zhou H, Huang ZW, Zhang QF, Han JD. 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy on cervical condylomata acuminata. *Photomed Laser Surg*. 2011;29(5):339-43.
81. Szeimies RM, Schleyer V, Moll I, Stocker M, Landthaler M, Karrer S. Adjuvant photodynamic therapy does not prevent recurrence of condylomata acuminata after carbon dioxide laser ablation-A phase III, prospective, randomized, bicentric, double-blind study. *Dermatol Surg*. 2009;35(5):757-64.
82. Zhu X, Chen H, Cai L, Yu Z. Decrease recurrence rate of condylomata acuminata by photodynamic therapy combined with CO₂ laser in mainland China: a meta-analysis. *Dermatology*. 2012;225(4):364-70.
83. van der Snoek EM, Robinson DJ, van Hellemond JJ, Neumann HA. A review of photodynamic therapy in cutaneous leishmaniasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(8):918-22.
84. Kluger N, Girard C, Debu A, Guillot B. Efficacy of photodynamic therapy in cutaneous leishmaniasis: a "hidden" local heat effect? *Med Hypotheses*. 75. United States 2010. p. 674-5.
85. Enk CD, Nasereddin A, Alper R, Dan-Goor M, Jaffe CL, Wulf HC. Cutaneous leishmaniasis responds to daylight-activated photodynamic therapy: proof of concept for a novel self-administered therapeutic modality. *Br J Dermatol*. 2015;172(5):1364-70.
86. Xue J, Liu C, Liu Y. Photodynamic therapy as an alternative treatment for relapsed or refractory mycosis fungoides: a systemic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2016.

87. Baron ED, Malbasa CL, Santo-Domingo D, Fu P, Miller JD, Hanneman KK, et al. Silicon phthalocyanine (Pc 4) photodynamic therapy is a safe modality for cutaneous neoplasms: results of a phase 1 clinical trial. *Lasers Surg Med.* 2010;42(10):728-35.
88. Choi YM, Adelzadeh L, Wu JJ. Photodynamic therapy for psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2015;26(3):202-7.
89. Simmons BJ, Griffith RD, Falto-Aizpurua LA, Bray FN, Nouri K. Light and laser therapies for the treatment of sebaceous gland hyperplasia a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(11):2080-7.
90. Calzavara-Pinton PG, Rossi MT, Aronson E, Sala R. A retrospective analysis of real-life practice of off-label photodynamic therapy using methyl aminolevulinate (MAL-PDT) in 20 Italian dermatology departments. Part 1: inflammatory and aesthetic indications. *Photochem Photobiol Sci.* 2013;12(1):148-57.
91. Shi L, Miao F, Zhang LL, Zhang GL, Wang PR, Ji J, et al. Comparison of 5-Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy and Clobetasol Propionate in Treatment of Vulvar Lichen Sclerosus. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(5):684-8.
92. Piaserico S, Zattra E, Linder D, Peserico A. Generalized granuloma annulare treated with methylaminolevulinate photodynamic therapy. *Dermatology.* 2009;218(3):282-4.
93. Gordon Spratt EA, Gorcey LV, Soter NA, Brauer JA. Phototherapy, photodynamic therapy and photophoresis in the treatment of connective-tissue diseases: a review. *Br J Dermatol.* 2015;173(1):19-30.
94. Simmons BJ, Griffith RD, Falto-Aizpurua LA, Nouri K. An update on photodynamic therapies in the treatment of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(7):1275-9.