

# Luz Intensa Pulsada isolada versus Luz Intensa Pulsada e ácido aminolevulínico no tratamento da pele fotodanificada: importância do acompanhamento a longo prazo

*Intense Pulsed Light alone versus Intense Pulsed Light and aminolevulinic acid in the treatment of photodamaged skin: importance of long term follow-up*

## RESUMO

**Introdução:** A Terapia Fotodinâmica (TFD) utilizando Luz Intensa Pulsada (LIP) e ácido 5-amino-levulínico (ALA) é descrita como uma nova opção no tratamento da pele fotodanificada com ceratoses actínicas (CAs). **Objetivo:** Determinar a eficácia a longo prazo do tratamento das CAs utilizando a associação ALA-LIP e comparar o tratamento do fotoenvelhecimento utilizando ALA-LIP e LIP isolada. **Materiais e métodos:** Nove pacientes com pele fotodanificada foram submetidos, com um mês de intervalo, a duas sessões de ALA-LIP em uma hemiface e de LIP isolado na região contralateral. Foi feito acompanhamento por 12 meses. Os pacientes foram avaliados clinicamente e através de fotografias. **Resultados:** O desaparecimento das ceratoses actínicas foi observado na área tratada com ALA-LIP (62,9%), ao terceiro mês de tratamento. Foi observada recorrência em 70,6% dessas lesões após 12 meses. Houve melhora das melanoses, telangiectasias e rugas em ambos os lados, com maior evidência no lado tratado com ALA-LIP. **Conclusão:** A associação de ALA-LIP promove melhora global da pele fotodanificada, incluindo o tratamento das ceratoses actínicas, não ocorrendo sem a associação do ALA. É necessário o acompanhamento a longo prazo da taxa de cura das ceratoses para avaliação da eficácia do tratamento. **Palavras-chave:** terapia fotodinâmica, ácido aminolevulínico, rejuvenescimento.

## ABSTRACT

**Introduction:** The photodynamic therapy (PDT), using 5-aminolevulinic acid (ALA) associated to IPL has become an issue of great interest to treat photodamaged skin with AKs. **Objective:** To determine the long term efficacy of 5-ALA+IPL in the treatment of the photodamaged skin with AKs, comparing to IPL alone. **Material and methods:** Nine patients with photodamaged facial skin were enrolled in this study. Two sessions of ALA-IPL were done on a split face and IPL alone on the other side, with a month interval. **Results:** AK lesions clearance was observed only on the area treated with ALA-IPL (62.9%) after 3 months supervision. Recurrence of the improved lesions (70.6%) was observed in 12 month follow up. Improvement of melanoses, telangiectasia and wrinkles were observed on both sides, but more evident on the side treated with ALA-IPL. **Conclusion:** ALA-IPL brings improvement in photodamaged skin, including in AK lesions, what was not observed with IPL alone. Nevertheless, a long time of supervision is necessary to confirm the efficacy of the therapy. **Keywords:** photodynamic therapy, aminolevulinic acid, rejuvenation.

## Autores:

Maria Cláudia Almeida Issa<sup>1</sup>  
Carlos Barcau<sup>2</sup>  
Alexandra Cariello Mesquita<sup>3</sup>  
Fernanda Ramos Franco de Sá<sup>4</sup>  
Mônica Manela-Azulay<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Médica Assistente do Serviço de Dermatologia da UFF, doutora em Dermatologia pela UFRJ  
<sup>2</sup>Doutor em Dermatologia pela USP  
<sup>3</sup>Pós-graduanda da UFF  
<sup>4</sup>Pós-graduanda da UFF  
<sup>5</sup>Doutora em Dermatologia pela UFRJ

## Correspondência para:

Maria Cláudia Almeida Issa  
Praia de Icarai, 139 – 702,  
Icarai, Niterói – Rio de Janeiro  
CEP: 24230-001  
Tel/Fax: (21) 2620-7162 /  
(21) 2704-1680  
E-mail: mariaclaudia@predialnet.com.br

Recebido em 20/06/2009. Aprovado em 10/09/2009. Declaramos a inexistência de conflitos de interesse.

## INTRODUÇÃO

Diversos tipos de Laser ou de Luz Intensa Pulsada (LIP) têm sido atualmente empregados para o rejuvenescimento facial.

Alguns sinais do fotoenvelhecimento tais como mudança da textura da pele, rugas finas, melanoses e telangiectasias são tratados de forma eficaz e com segurança pela LIP.<sup>1,2,3</sup> Entretanto, as ceratoses actínicas (CAs) não respondem a essa terapêutica de forma isolada.

A Terapia Fotodinâmica (TFD) é um novo método utilizado para o tratamento de lesões cutâneas que associa substâncias fotossensibilizantes e fontes de luz. Como exemplo, cita-se a associação do ácido 5-aminolevulínico (ALA) tópico a 20% com LIP (ALA-LIP), que vem se mostrando promissora no tratamento da pele fotodanificada com CAs.<sup>4,5,6</sup>

O ALA pode ser aplicado em lesões isoladas ou em todo o campo de tratamento.<sup>7</sup> Alguns autores consideram a TFD como uma boa alternativa aos tratamentos convencionais, como o uso de 5-Fluorouracil tópico (5-FU).<sup>8</sup> A TFD tópica, usando ALA associado à luz azul, bem como o metilaminolevulinato (MAL) associado à luz vermelha, é um tratamento consagrado para CA. O MAL, fotossensibilizante também aprovado para TFD tópica em diversos países do mundo, incluindo o Brasil, é uma molécula modificada do ALA e tem sua eficácia comprovada para o tratamento não apenas de CAs, como também para algumas formas de carcinomas basocelulares. O tratamento da doença de Bowen através desse método, apesar de já usado em vários países do mundo, encontra-se em fase de aprovação no Brasil.<sup>9,10,11</sup>

Diferentes protocolos são relatados para tratamento da pele fotodanificada utilizando ALA-TFD. Alguns autores sugerem o uso de ALA com tempo curto de incubação, e relatam que a redução do tempo não modifica a eficácia do tratamento,<sup>12</sup> não existindo, até o momento, um protocolo único de TFD tópica para o tratamento do fotoenvelhecimento. Estudo recente sobre alterações clínicas, histológicas e imuno-histoquímicas induzidas pela MAL-TFD em 14 pacientes com pele fotodanificada, com e sem CAs, foi relatado por Issa *et al.*<sup>13</sup> Os autores encontraram aumento das fibras colágenas e diminuição das fibras elásticas com significância estatística após duas sessões de MAL e luz vermelha. Os achados histopatológicos corroboraram a melhora clínica encontrada, que ocorreu na pele fotodanificada, mesmo sem CAs clínicas evidentes.

O presente estudo tem como objetivo avaliar a eficácia da aplicação tópica do ALA seguida pela irradiação com LIP no tratamento das CAs com acompanhamento a longo prazo, bem como identificar o grau de melhora global da pele fotodanificada através deste método.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foram incluídos neste estudo prospectivo e comparativo entre duas hemifaces, nove pacientes, com idade entre 41 a 83 anos, atendidos no ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense – HUAP (UFF) com sinais de fotoenvelhecimento, incluindo rugas, pele áspera, hiperpigmentação, telangiectasias e três ou os mais lesões de CA na face. Oito pacientes eram do sexo feminino e um do masculino. Todos apresentavam foto-tipos II-III de Fitzpatrick, e grau de fotoenvelhecimento III pela classificação de Glogau. Nenhum havia sido submetido à TFD anteriormente. Todos haviam tratado as CAs com outros métodos: 5-FU tópico, cauterização química com ácido tricloroacético a 35%, eletrocoagulação ou exérese, por período de seis meses ou mais, antes do início do estudo. Os pacientes foram orientados a usar apenas fotoprotetor com FPS 30 em loção cremosa, e evitar a exposição solar durante todo o acompanhamento do estudo.

Os critérios de exclusão foram presença de gravidez, lactação, colagenoses, risco de fotosensibilidade, como urticária solar e uso de medicamentos fotossensibilizantes), porfirias ou qualquer tratamento tópico, por no mínimo quatro semanas anteriormente ao início do estudo. Após as devidas explicações, todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, com informações detalhadas sobre o tratamento. Os pacientes foram seguidos por dois dermatologistas durante o período do estudo. A avaliação fotográfica foi realizada pelo médico pesquisador (máquina fotográfica tipo Sony Cyber-shot 5.0 megapixels), no ambulatório de Dermatologia do HUAP. Os critérios de avaliação clínica incluíram a melhora da textura, a superficialização das rugas, a diminuição da pigmentação, das telangiectasias e das lesões de CAs, após três, seis e 12 meses de tratamento. O grau de melhora das variáveis textura, ruga, pigmentação e telangiectasia foi avaliado subjetivamente, através da escala descrita por Tina Alster *et al.*<sup>14</sup> no estudo de avaliação da eficácia da TFD na pele fotodanificada. Essa escala considera melhora mínima (< 25%); moderada (25%-50%); significativa (51-75%), e excelente (>75%). A variável CA foi avaliada objetivamente, por quantificação numérica. Os efeitos colaterais como eritema, edema e descamação foram avaliados pelos médicos observadores. A escala utilizada foi a de valor numérico de zero a dez, e definida em leve (1 a 3), moderado (4 a 6) e intenso (maior que 7). A dor foi classificada subjetivamente pelos pacientes utilizando-se a mesma escala.

Neste estudo, o fotossensibilizante utilizado foi o ALA em pó de origem alemã, (CHEMOS<sup>®</sup>) que foi manipulado em creme a 20%.

Técnica: Em local protegido da luz ambiente, uma camada uniforme de aproximadamente 1 mm de espessura de ALA foi

aplicada sem oclusão à hemiface do paciente com maior número de CAs, pelo período de duas horas. Não foram utilizados anestésicos tópicos. Antes da aplicação da LIP observamos a fluorescência vermelho-alaranjada das CAs através da iluminação com lâmpada de Wood. Após a remoção do ALA com gaze e soro fisiológico 0,9%, toda a face foi coberta com uma camada de 2 a 3 milímetros de gel de ultrassom (RMC<sup>®</sup>), como preparo para a aplicação da LIP. O equipamento de LIP utilizado foi o VascuLight Plus<sup>®</sup>. Os parâmetros empregados incluem o filtro com 615nm de *cut-off*, fluência de 40 J/cm<sup>2</sup>, dois pulsos de 20 ms. As sessões foram feitas com passagem única em toda a face. Um segundo disparo de luz foi realizado apenas sobre as lesões de CA, no mesmo momento. Os pacientes receberam dois tratamentos com um mês de intervalo. Prescreveu-se analgésico oral (paracetamol) para alguns pacientes que não toleraram a dor. Não se utilizou corticoterapia tópica ou oral em nenhum caso. Os pacientes foram orientados a usar fotoprotetor e evitar exposição solar por 48 horas após cada sessão. Após este período foram liberados para suas atividades de rotina, com uso de protetor solar e base corretiva. Todas as sessões de ALA-TFD foram realizadas em clínica privada, e os pacientes foram acompanhados no ambulatório de Dermatologia do HUAP e na clínica privada após 48 horas, sete e quinze dias da sessão de TFD, nos primeiros dois meses. As avaliações subsequentes foram realizadas no terceiro, no sexto e ao final de 12 meses.

## RESULTADOS

Os nove pacientes incluídos completaram o estudo. Foram classificados como fototipos II e III, como portadores de fotoenvelhecimento tipo III segundo a escala de Glogau, apresentando média de idade de 61,3 anos.

Segundo as avaliações clínicas e fotográficas, após o terceiro mês de tratamento, houve melhora das CAs apenas na hemiface tratada com ALA-LIP, onde se observou a diminuição do seu número. A soma total das lesões entre todos os pacientes era de 54 antes, reduzindo-se para 34 após três meses de tratamento, com remissão completa das lesões de 62,9%. Alguns pacientes apresentaram melhora parcial de algumas lesões de CA e cura de outras (Figura 1). Após seis meses de tratamento,



Figura 1 – Cura completa das lesões de ceratoses actínicas no lado tratado com ALA-LIP após três meses de tratamento.

a remissão das lesões de CA foi mantida, entretanto, após 12 meses, a taxa de recidiva das lesões foi de 70,6% (Figura 2). Não houve modificação do aspecto ou do número das lesões de CA no lado tratado apenas com LIP isolado.

Com relação aos outros sinais do fotoenvelhecimento, foi possível observar melhora clínica nos dois lados tratados com ALA-LIP e LIP isolada após três meses de tratamento. Todos os pacientes apresentaram melhora clínica global em diferentes graus (textura, ruga, pigmentação e telangiectasia). De acordo



Figura 2 – Recorrência das lesões de ceratoses actínicas na região temporal esquerda tratada com ALA-LIP após 12 meses de tratamento.

com a escala utilizada neste estudo, após o tratamento com ALA-LIP, observou-se: melhora mínima das rugas finas, melhora moderada da textura, das telangiectasias e melanoses após três meses (Figura 3). No sexto mês, foi mantida a melhora obtida no terceiro mês, e ao final de 12 meses essa melhora não pôde mais ser observada. Na hemiface tratada somente com LIP houve melhora mínima da textura e das rugas finas, e melhora moderada das telangiectasias e melanoses, após 3 meses. A melhora obtida foi mantida até o sexto mês de tratamento, e não mais observada ao final de 12 meses (Tabela 1). Os efeitos colaterais como eritema, edema e descamação foram avaliados pelos médicos observadores, e houve uma concordância de opinião entre os pacientes e os médicos quanto ao grau desses efeitos. O eritema e o edema foram observados entre 24-48 horas, e a descamação no período entre 7 a 10 dias. Foram



Figura 3 – Melhora clínica global de todos os aspectos do fotoenvelhecimento no lado tratado com ALA-LIP após três meses de tratamento.

Tabela 1 – Comparação do grau de melhora clínica durante as fases de ambos os tratamentos

	ALA-LIP			LIP isolado		
	Pós 3 Meses	Pós 6 Meses	Pós 12 Meses	Pós 3 Meses	Pós 6 Meses	Pós 12 Meses
Ceratoses Actínicas	62,9%	Mantido	29,4%	Sem Melhora	Sem Melhora	Sem Melhora
Textura	Moderada	Moderada	Melhora Não Mais Observada	Mínima	Mínima	Melhora Não Mais Observada
Telangiectasias	Moderada	Moderada	Melhora Não Mais Observada	Moderada	Moderada	Melhora Não Mais Observada
Melanoses	Moderada	Moderada	Melhora Não Mais Observada	Moderada	Moderada	Melhora Não Mais Observada
Rugas Finas	Mínima	Mínima	Melhora Não Mais Observada	Mínima	Mínima	Melhora Não Mais Observada

Ceratoses actínicas: porcentagem de cura  
 Textura, telangiectasias, melanoses e rugas: escala de melhora - Mínima (< 25%); Moderada (25% a 50%); Significativa (51% a 75%); Excelente (> 75%)

classificados de acordo com a escala utilizada no estudo em leve a moderado em oito pacientes e como intenso em uma paciente, a qual fez exposição solar após 24 horas da primeira sessão, desobedecendo às orientações médicas (Figura 4). A dor tipo queimação, relatada por todos os pacientes, foi considerada de intensidade leve. Esse desconforto ocorreu durante as sessões e no período imediato após o tratamento, havendo diminuição gradativa nas 48 horas subsequentes.

## DISCUSSÃO

O ALA é um precursor da protoporfirina IX (PpIX), na via da biosíntese do heme. O ALA penetra principalmente na epiderme alterada das lesões de CA e se transforma enzimaticamente em protoporfirina. A PpIX quando iluminada por uma fonte de luz com comprimento de onda adequado desencadeia uma reação fototóxica, seguida da liberação de radicais livres, conduzindo à destruição das células malignas.<sup>9</sup> Existem diversas fontes de luz que podem ser usadas na TFD, com diferentes comprimentos de onda. A PpIX apresenta um pico de absorção entre 410 e 630 nm.<sup>5</sup> As diferentes fontes de luz apresentam características físicas distintas, com variação do comprimento de onda, da fluência, do tipo e duração do pulso. Desta forma, a energia emitida, o tempo de exposição da luz, a intensidade da absorção da luz pela PpIX, assim como a profundidade que a luz alcança na pele, são fatores importantes para o resultado final da TFD. Várias são as fontes de luz utilizadas para tratamento com ALA-TFD, estando entre elas luzes de amplo espectro não coerente e não colimada, tal como a LIP, e a luz visível azul ou vermelha. A LIP é relatada

em vários estudos como fonte de luz para TFD no tratamento do rejuvenescimento.<sup>6,9,10</sup>

Os inúmeros estudos que comprovam a eficácia da TFD no tratamento de CA, utilizando o ALA como fotossensibilizante e a LIP como fonte de luz, foram realizados com diferentes técnicas, variando-se desde o preparo (com ou sem oclusão do ALA) até o tempo de incubação deste fotossensibilizante. Fatores como tempo de incubação do ALA, curetagem prévia, oclusão da lesão a ser tratada e a fonte de luz utilizada são variáveis que podem modificar completamente o resultado final TFD. Essas diferenças na técnica dificultam a avaliação de sua eficácia. Além disso, os estudos mencionam a eficácia após um período curto de avaliação, não citando as possíveis recidivas após um acompanhamento prolongado. Nosso estudo desperta a atenção para a avaliação desses critérios, lembrando que é extremamente importante comparar resultados quando a técnica utilizada for a mesma. Além da fonte de luz, o fotossensibilizante escolhido pode mudar a eficácia do tratamento da TFD tópica.

Alster *et al.*<sup>14</sup> realizaram um estudo com desenho semelhante ao nosso, comparando os dois tratamentos, um em cada lado da face. Dez pacientes com sinais de fotoenvelhecimento de grau leve a moderado foram submetidos a duas sessões de ALA-LIP, com período de incubação de 1 hora e quatro semanas de intervalo. O acompanhamento foi por seis meses após a última sessão, mais curto do que no nosso, e os resultados também mostraram melhora mais significativa no lado tratado com ALA, quando comparado à LIP de forma isolada.

Avram e Goldman,<sup>4</sup> usando uma hora de preparo da pele com o ALA, seguido da aplicação da LIP em 17 pacientes, relataram o clareamento de 68% de CA, assim como a melhora de 55% das telangiectasias, 48% na pigmentação e 25% na textura da pele, após uma única sessão. Os resultados desse estudo revelam melhora clínica global e taxa de cura das lesões CA muito próximas às por nós encontradas. Ruiz-Rodriguez *et al.*,<sup>5</sup> em 2002, relataram o uso de ALA a 20% sobre CA e LIP (filtro de 615 nm) com 4 horas de incubação para tratar 17 pacientes com pele fotodanificada. Os pacientes receberam 2 tratamentos com intervalo de 1 mês. Trinta e três das 38 lesões de CA (91%) foram consideradas resolvidas após acompanhamento de 3 meses.



Figura 4 – a) Paciente apresentando eritema e edema após 48 horas do tratamento com ALA-LIP e b) descamação após sete dias do tratamento com ALA-LIP.



Apesar dos resultados citados por todos esses autores mostrarem eficácia do tratamento dos sinais do fotodano com ALA-LIP, não foi mencionada a taxa de recidiva das lesões após um período longo de acompanhamento, revelando as modificações clínicas obtidas em um período entre 3 e 6 meses após tratamento.

Nossos resultados iniciais confirmam os resultados descritos por outros autores. Entretanto, utilizamos o ALA manipulado, e devemos lembrar que possíveis diferenças nas propriedades dos fotossensibilizantes manipulado e industrializado podem ter contribuído com a observação de recidivas quando realizado o acompanhamento por um período maior. Isto diverge da literatura mundial onde a maioria dos estudos com ALA-TFD utiliza ALA industrializado.

## CONCLUSÃO

Com base na metodologia adotada e no tamanho da amostra deste estudo, a TFD com ALA-LIP, bem como uso de LIP de forma isolada, evidenciaram melhora global de alguns aspectos do fotoenvelhecimento da pele, como textura, pigmentação, telangiectasias e rugas finas. A associação do fotossensibilizante tópico torna possível tratar também as lesões de CA. Os resultados alcançados com o ALA-LIP foram superiores quando comparados aos que se encontra pelo uso de LIP isolada.

Nossos resultados corroboram os citados pela literatura mundial, onde o uso de ALA tópico a 20% seguido pela LIP se mostra um método terapêutico prático no manejo dos diferentes aspectos clínicos do fotoenvelhecimento. A melhora clínica é evidente já em duas semanas após as sessões, e os efeitos colaterais são bem tolerados pelos pacientes. Comparado aos outros métodos utilizados no tratamento de CA, como 5-FU, crioterapia, electrocoagulação e cirurgia, a TFD utilizando ALA-LIP mostra resultados clínicos mais rápidos e com menor morbidade.

A associação de fotossensibilizante à LIP torna possível o tratamento de todos componentes do fotodano. Sua eficácia no tratamento das lesões CA torna o método uma alternativa segura e eficaz. Entretanto, a avaliação da eficácia em período curto de tempo, após três meses de tratamento, como na maioria dos casos relatados, pode não representar adequada-

mente a verdadeira taxa de cura das lesões de CA com esse método. A LIP, como fonte de luz, pode não desencadear uma reação fotoquímica de forma ideal a produzir radicais citotóxicos, em quantidade suficiente, para promover a destruição efetiva de todas as células pré-malignas. Desta forma, não impediria a evolução de lesões subclínicas de CA, levando à sua recidiva após um período mais longo de seguimento. O acompanhamento dos nossos pacientes, por período maior que seis meses, permitiu evidenciar uma maior taxa de recidiva em relação às citadas na literatura, o que nos faz sugerir a importância do acompanhamento a longo prazo no tratamento de CA com ALA-LIP.

## REFERÊNCIAS

1. Bitter PH. Noninvasive rejuvenation of photodamaged skin using serial, full-face intense pulsed light treatments. *Dermatol Surg* 2000; Sep; 26(9):835-42; discussion 843.
2. Goldgerg DJ, Cutler K B. Nonablative treatment of rhytids with intense pulsed light. *Lasers Surg Med*. 2000; 26(2): 196-200.
3. Weiss RA, Weiss MA, Beasley KL. Rejuvenation of photoaged skin: 5 years results with intense pulsed light of the face, neck and chest. *Dermatol Surg* 2002 Dec; 28(12): 1115-9.
4. Avram DK, Goldman MP. Effectiveness and safety of ALA-IPL in treating actinic keratoses and photodamage. *J Drugs Dermatol* 2004; 3 Suppl 1: S36-9.
5. Ruiz-Rodriguez R, Sanz-Sánchez T, Córdoba S. Photodynamic Photorejuvenation. *Dermatol Surg* 2002 Aug; 28(8): 742-4; discussion 744.
6. Piacquadro D, Chen D, Farber H, et al. Photodynamic therapy with aminolevulinic acid topical solution and visible blue light in the treatment of multiple actinic keratoses of the face and scalp: investigator-blinded, phase 3, multicenter trials. *Arch Dermatol* 2004 Jan; 140(1): 41-6.
7. Goldman M, Atkin D. ALA/PDT in the treatment of actinic keratosis: spot versus confluent therapy. *J Cosmet Laser Ther*. 2003 Jun; 5(2): 107-10.
8. Smith S, Piacquadro D, Morhenn V, et al. Short incubation PDT versus 5-FU in treating actinic keratoses. *J Drugs Dermatol*. 2003 Dec; 2(6): 629-35.
9. Kalka K, Merk H, Mukhtar H. Photodynamic therapy in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2000 Mar; 42(3): 389-413; quiz 414-6.
10. Itkin A, Gilchrist BA. Delta-Aminolevulinic acid and blue light photodynamic therapy for treatment of multiple basal cell carcinomas in two patients with nevroid basal cell carcinoma syndrome. *Dermatol Surg*. 2004 Jul; 30(7): 1054-61.
11. Soler AM, Warloe T, Berner A, et al. A follow-up study of recurrence and cosmesis in completely responding superficial and nodular basal cell carcinomas treated with methyl 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy alone and with prior curettage. *Br J Dermatol*. 2001 Sep; 145(3): 467-71.
12. Touma D, Yaar M, Whitehead S, et al. A trial of short incubation, broad-area photodynamic therapy for facial actinic keratoses and diffuse photodamage. *Arch Dermatol*. 2004 Jan; 140(1): 33-40.
13. Issa MCA, Maceira J, Manela-Azulay M. Estudo da Remodelação Dérmica Induzida pela Terapia Fotodinâmica (MAL-TFD) na Pele Fotodanificada [Tese]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2008.
14. Alster TS, Tanzi EL, Welsh EC. Photorejuvenation of facial skin with topical 20% 5-aminolevulinic acid and intense pulsed light treatment: a split-face comparison study. *J Drugs Dermatol*. 2005 Jan-Feb; 4(1): 35-8.