

Artigo Original

Autores:

Thamiris Antonini Marçon¹
Beatrice Abdalla¹
Sílvia Arroyo Rstom¹
Carlos D'Apparecida Santos
Machado Filho¹
Francisco Macedo Paschoal¹

¹ Departamento de Dermatologia,
Faculdade de Medicina do ABC -
Santo André (SP), Brasil

Correspondência:

Beatrice Martinez Zugaib Abdalla
Av. Lauro Gomes, 2000
Vila Sacadura Cabral
09060-870, Santo André, SP
Brasil
E-mail: bmzabdalla@gmail.com

Data de recebimento: 09/12/2018

Data de aprovação: 10/01/2019

Trabalho realizado na Instituição:
Faculdade de Medicina do ABC -
Santo André (SP), Brasil

Suporte Financeiro: Nenhum

Conflito de interesse: Nenhum



O uso da terapia fotodinâmica com aminolevulinato de metila e luz do dia para tratamento de queratoses actínicas

The use of photodynamic therapy with methyl aminolevulinate and daylight for the treatment of actinic keratoses

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191111310>

RESUMO

Introdução: A queratose actínica (QA) é lesão pré-maligna que pode progredir para carcinoma espinocelular. O diagnóstico é clínico, dermatoscópico e por microscopia confocal. Atualmente, aborda-se o tratamento do campo cancerizável, abrangendo QAs clinicamente visíveis e subclínicas, sendo a terapia fotodinâmica (PDT) uma opção terapêutica.

Objetivo: Avaliar melhora das QAs e campo cancerizável em pacientes submetidos a PDT com luz do dia, com análise clínica, dermatoscópica e por microscopia confocal.

Métodos: Foram selecionados dez pacientes, com múltiplas QAs na face. Realizada a PDT utilizando luz do dia com aminolevulinato de metila e feita documentação fotográfica clínica, dermatoscópica e por microscopia confocal antes do tratamento e 60 dias após seu início.

Resultados: Dos nove pacientes que completaram o tratamento, oito (88,8%) apresentaram melhora clínica e regressão no grau da QA com uma sessão. Na dermatoscopia, quatro pacientes (44,4%) apresentaram melhora significativa, três pacientes (33,3%) apresentaram melhora parcial e dois pacientes (22,2%) tiveram suas lesões estáveis. Na microscopia confocal, seis (66,6%) pacientes tiveram regressão no grau da lesão.

Conclusões: A PDT com luz do dia se mostrou eficaz para tratamento de QAs, apresentando alto grau de tolerabilidade e eficácia, além de bom perfil de segurança.

Palavras-chave: Ceratose Actínica; Dermoscopia; Fotoquimioterapia; Microscopia Confocal

ABSTRACT

Introduction: Actinic keratosis (AK) is a pre-malignant lesion that can progress to squamous cell carcinoma. The diagnosis is through clinical, dermatoscopic and confocal microscopy assessment. Currently, the approach is the treatment of the field cancerization, comprising of clinically visible and subclinical AKs, for which photodynamic therapy (PDT) is a therapeutic option.

Objective: To evaluate improvement of AKs and cancerization field in patients submitted to daylight PDT, with clinical, dermatoscopic and confocal microscopy assessment.

Methods: Ten patients with multiple AKs on the face were selected. Daylight PDT was performed using methyl aminolevulinate and clinical, dermatoscopic and confocal microscopy photographic documentation was performed before and 60 days after the treatment.

Results: Of the nine patients who completed the treatment, 8 (88.8%) showed clinical improvement and reduction in the severity of AK with one treatment. On dermatoscopy, 4 patients (44.4%) showed significant improvement, 3 patients (33.3%) showed partial improvement and 2 patients (22.2%) had no change. On confocal microscopy, 6 (66.6%) patients presented reduction in the severity of the lesion.

Conclusions: Daylight PDT proved to be effective for the treatment of AKs, with high tolerability and efficacy, besides a good safety profile.

Keywords: Dermoscopy; Keratosis, Actinic; Microscopy, Confocal; Photochemotherapy

INTRODUÇÃO

A queratose actínica (QA) é uma das lesões de pele que mais progride para o carcinoma espinocelular (CEC), sendo resultado de exposição excessiva à luz ultravioleta.¹⁻³ Essas lesões podem sofrer regressão espontânea, estabilidade clínica ou progressão para CEC em percentual que varia de 0,1 a 20% dos casos em até dez anos.⁴ Seu diagnóstico é clínico, com base na presença de pápulas ou placas eritematosas com escamas esbranquiçadas em áreas fotoexpostas (face, couro cabeludo, colo e membros superiores).⁵ À dermatoscopia observam-se escamas esbranquiçadas e aberturas foliculares amareladas em base eritematosa, o que confere o aspecto de padrão em pseudorrede eritematosa ou em “morango”.⁶ À microscopia confocal *in vivo*, ferramenta de extensa aplicabilidade na clínica dermatológica, que permite visualização em nível celular com resolução quase histológica de características celulares e teciduais por um método seguro, não invasivo e em tempo real,^{7,8} as queratoses actínicas podem ser visualizadas pela hiperqueratose (presença de escamas esbranquiçadas e brilhantes ao exame), padrão em favo de mel irregular ou atípico nas camadas espinhosa e granulosa da epiderme, e presença de queratinócitos atípicos.⁶

O tratamento das queratoses actínicas é importante posto que envolve a prevenção da evolução de uma lesão pré-maligna para o carcinoma espinocelular sendo que múltiplas terapêuticas podem ser utilizadas: crioterapia com nitrogênio líquido, exérese cirúrgica, curetagem, medicações tópicas (5-fluoruracil, ácido tricloroacético, imiquimod, mebutato de ingenol e terapia fotodinâmica).^{2,4}

Atualmente, vem sendo abordado o tratamento do campo de cancerização, definido pela presença de múltiplas queratoses actínicas em áreas fotoexpostas, associadas à presença de queratinócitos displásicos na pele adjacente (interlesional). Dessa forma, a terapêutica dessas áreas abrange tanto as queratoses actínicas, clinicamente visíveis quanto as lesões subclínicas.⁵

A terapia fotodinâmica (PDT) é tratamento que, por meio de reação fotoquímica em que se utilizam substância fotossensibilizante, luz e oxigênio, ocorre a destruição seletiva do tecido-alvo.⁹⁻¹¹ Essa modalidade terapêutica pode ser empregada de forma convencional ou com a luz do dia. Na PDT convencional, os agentes aplicados sobre a lesão são posteriormente ativados por fontes de luz específicas (lâmpadas de amplo espectro, lâmpadas de diodo e lasers) e são empregados principalmente para a terapêutica de queratoses actínicas, carcinomas basocelulares de baixo risco e doença de Bowen, com rápida recuperação e ótimo resultado cosmético.^{9,10} Já a PDT com luz do dia é utilizada para o tratamento de queratoses actínicas graus I e II, além do campo de cancerização. A substância aplicada é o aminolevulinato de metila, que sofre metabolização contínua em protoporfirinas fotoativas, particularmente a protoporfirina IX (PpIX), levando a uma elevada sensibilidade à luz somente nas células lesionadas.¹⁰ Dessa forma, com exposição à luz solar, as moléculas de porfirina ativas reagem com oxigênio formando espécies reativas de oxigênio (ROS) altamente tóxicas, culminando em morte celular.^{10,11}

O objetivo deste estudo foi avaliar a melhora das queratoses actínicas e campo de cancerização em pacientes submeti-

dos à terapia fotodinâmica com luz do dia, com aminolevulinato de metila por meio de análise clínica, dermatoscópica e com microscopia confocal.

MÉTODOS

De abril de 2016 a fevereiro de 2017 foram selecionados 10 pacientes do Ambulatório de Dermatologia da Faculdade de Medicina do ABC, Santo André (SP), com fototipos entre I e III de Fitzpatrick, e idades superiores a 40 anos, portadores de múltiplas queratoses actínicas (majoritariamente graus I e II) na face; esses pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, e os estudo transcorreu de acordo com os princípios éticos emanados pela Declaração de Helsinque. Foi selecionada uma lesão de queratose actínica na face de cada paciente com documentação fotográfica clínica (Nikon DX AF-S Nikkor 18-105mm), dermatoscópica (Dermatoscópio 3Gen DermLite®, Estados Unidos) e com microscopia confocal (VivaScope 3000 Caliber ID®, Estados Unidos) antes do tratamento e 60 dias após seu início.

O tratamento consistiu na limpeza da pele a ser tratada com cloredixina aquosa, curetagem superficial das escamas das queratoses actínicas, aplicação de protetor solar sem filtro físico (Actinica® FPS 50, Galderma) e posterior aplicação de fina camada de aminolevulinato de metila a 16% (Metvix®, Galderma – França) em toda a região da face (conforme orientação da bula do produto), seguida de exposição solar contínua durante duas horas seguida da remoção do produto com lavagem simples da pele, e orientação de passar o resto do dia em ambientes fechados sem exposição solar.

Após 60 dias da realização da PDT luz do dia os pacientes foram reavaliados e foi realizada nova documentação fotográfica.

Uma paciente foi excluída do estudo pelo não comparecimento à reavaliação no período de 60 dias previamente estipulado.

A resposta ao tratamento foi graduada de 1 a 4 (1: melhora significativa; 2: melhora parcial; 3: estabilidade da lesão; 4: piora da lesão) nos três parâmetros a ser avaliados: quadro clínico, dermatoscopia e microscopia confocal.

RESULTADOS

Dos nove pacientes que completaram o tratamento proposto, quatro (44,4%) apresentaram melhora clínica significativa e quatro (44,4%) apresentaram melhora parcial. Oito dos nove pacientes (88,8%), portanto, apresentaram melhora no quadro clínico e regressão no grau da queratose actínica com uma sessão de PDT com luz do dia.

Em relação à dermatoscopia, quatro pacientes (44,4%) apresentaram melhora significativa, tendo sido levada em consideração a melhora da hiperqueratose (escamas) e do padrão “em morango”, e três pacientes (33,3%) apresentaram melhora parcial; dessa forma, sete dos nove pacientes (77,7%) apresentaram melhora do padrão dermatoscópico. Os dois pacientes (22,2%) que tiveram suas lesões estáveis foram graduados dessa forma pois, embora tivessem apresentado melhora inicial da hiperque-

ratose, houve uma recidiva precoce, determinando a estabilidade do padrão da lesão.

Em relação à microscopia confocal, quatro pacientes (44,4%) apresentaram melhora significativa, dois pacientes (22,2%) apresentaram melhora parcial, ou seja, 66,6% dos pacientes tiveram regressão no grau da lesão, avaliada pela melhora no padrão em favor de mel atípico (*honeycomb*), da hiperqueratose e de atípias celulares.

Esses resultados, assim como as características dos pacientes e local das lesões, estão representados na tabela 1 e na figura 1.

É importante ressaltar que além da melhora das queratoses actínicas avaliadas clínica e dermatoscopicamente, e pela

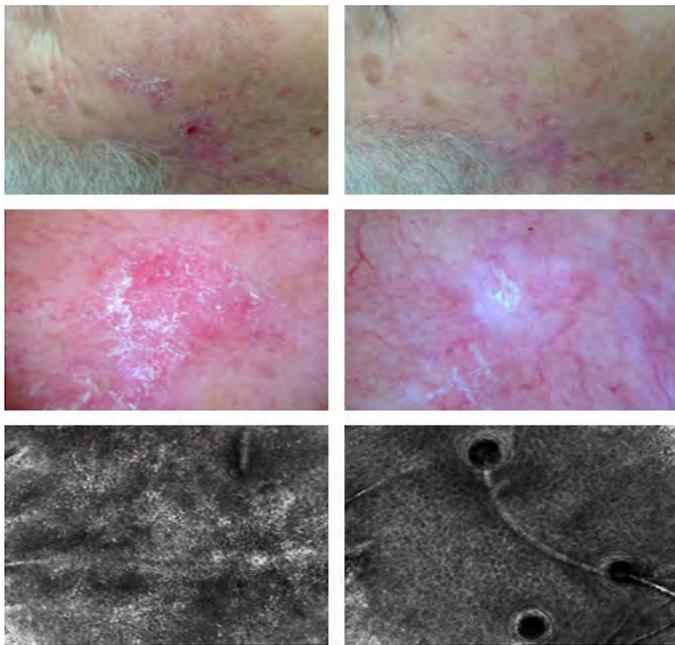


FIGURA 1: Queratose actínica da paciente 7: antes (à esquerda) e após (à direita) tratamento com uma sessão de terapia fotodinâmica com luz do dia; imagens demonstram melhora significativa na clínica, na dermatoscopia (redução das escamas e do eritema) e na microscopia confocal (melhora do padrão em favor de mel, tornando-se mais regular e típico)

microscopia confocal, todos os nove pacientes apresentaram melhora da qualidade global da pele da face, tanto no clareamento de manchas quanto na suavização de ríndes finas e na melhora na flacidez cutânea, corroborando achado de outros estudos que apontam ter a terapia fotodinâmica efeito de melhora no fotoenvelhecimento cutâneo (Figura 2).

Durante o procedimento, todos os pacientes classificaram o tratamento como indolor, atribuindo nota zero (variando de zero a dez) à dor apresentada durante exposição solar. Os pacientes apresentaram eritema pós-tratamento que variou de um a quatro dias, e dois pacientes apresentaram edema durante dois dias.

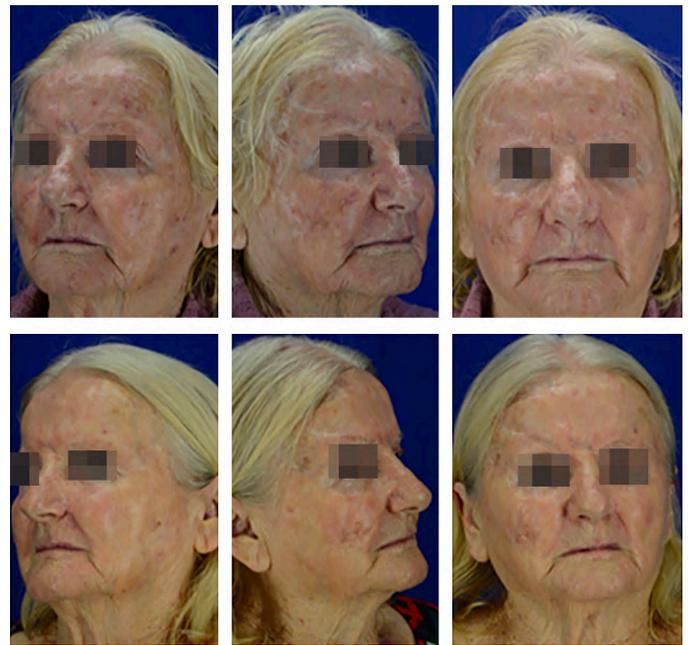


FIGURA 2: Melhora da qualidade geral da pele e da flacidez cutânea: antes (fotos superiores) e após (fotos inferiores) tratamento com uma sessão de terapia fotodinâmica com luz do dia

TABELA 1: Perfil dos participantes e resposta apresentada após uma sessão de terapia fotodinâmica com luz do dia

Paciente	Sexo/Idade	Local da lesão	Resposta clínica	Resposta dermatoscopia	Resposta à microscopia confocal
1	H/72	Malar E	1	1	1
2	M/44	Malar D	2	2	2
3	M/	Supercílio E	2	2	3
4	M/	Mandibular E	1	1	1
5	H/67	Malar E	2	3	3
6	M/81	Malar D	3	3	3
7	M/80	Pré-auricular D	1	1	1
8	M/	Malar D	1	1	1
9	M/74	Malar D	2	2	2

E: ESQUERDA; D: DIREITA

1: MELHORA SIGNIFICATIVA; 2: MELHORA PARCIAL; 3: ESTABILIDADE; 4: PIORA

DISCUSSÃO

Queratoses actínicas configuram o estágio inicial do desenvolvimento de um carcinoma espinocelular e representam importantes marcadores para pacientes com risco de desenvolvimento de câncer de pele.⁶ Inúmeros tratamentos são propostos visando à regressão e não progressão dessas lesões para CEC, além de melhora do campo de cancerização, tais como crioterapia com nitrogênio líquido, 5-Fluoruracil, Imiquimod e Mebutato de Ingenol.^{4,5} A terapia fotodinâmica, tanto convencional como com luz do dia, vem sendo muito utilizada para tratamento de queratoses actínicas e campo de cancerização, com demonstração de eficácia similar entre as duas modalidades comprovadas por estudos randomizados e multicêntricos como os de Wiegell,^{13,15,16,18} Rubel³ e Lacour e colaboradores.¹⁷ Este estudo corrobora a eficácia da terapia fotodinâmica com luz do dia para tratamento de QAs, posto que houve melhora das lesões, com regressão do grau, na maioria dos pacientes.

Ressaltamos ainda a importância da avaliação dessas lesões com auxílio de ferramentas diagnósticas complementares, como dermatoscopia e microscopia confocal. São poucos os estudos que utilizam esses métodos para comparação de lesões pré e pós-tratamento. Jafari e colaboradores estudaram 40 lesões de QA com uso de PDT luz do dia por meio de resposta clínica e com microscopia confocal e concluíram que 80% das lesões (n = 32) tiveram regressão total, 17,5% (n = 7) tiveram resposta parcial e apenas uma lesão se manteve inalterada; já pela microscopia confocal, concluíram que 57,5% (n = 23) das lesões não apresentavam atipia celular, e 40% (n = 16) apresentavam pouca atipia, quando comparadas ao exame pré-tratamento; notaram ainda melhora da hiperqueratose e padrão de favo de mel (*honeycomb*) mais regular e típico.

A maioria dos pacientes desse estudo apresentou melhora clínica (88,8%), dermatoscópica (77,7%) e pela microscopia confocal (66,6%); não podemos dizer, no entanto, que houve regressão total das lesões, resultado encontrado que discorda dos estudos prévios citados.

Salientamos ainda que todos os pacientes ficaram satisfeitos com o tratamento, consideraram o procedimento indolor e apresentaram melhora na qualidade da pele da face no geral, com suavização de ríides finas, teleangectasias e eritema, resultados já observados previamente ao tratar QA e campo de cancerização com PDT luz do dia.¹⁹

Este estudo apresenta limitações, tais como pequena amostra de pacientes (n = 9), ausência de grupo-controle e subjetividade na quantificação exata da melhora diagnóstica, por exemplo, para determinação do grau de atipia celular pela microscopia confocal; no entanto é certa a eficácia do tratamento proposto.

CONCLUSÃO

A terapia fotodinâmica com luz do dia se mostrou eficaz para tratamento de queratoses actínicas na região da face, com melhora demonstrada nos padrões clínico, dermatoscópico e por microscopia confocal. É tratamento que se mostra como excelente opção para a terapêutica dessas lesões por apresentar alta tolerabilidade pelos pacientes, alto grau de eficácia e bom perfil de segurança. ●

AGRADECIMENTOS

Aos orientadores, Prof. Francisco Macedo Paschoal e Carlos D'Apparecida S. Machado Filho, e aos colaboradores do artigo.

REFERÊNCIAS

- Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(1Pt 2):4-7.
- Wiegell SR. Daylight photodynamic therapy for actinic keratosis: an international consensus: International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(6):673-679.
- Rubel DM. Daylight PDT with methyl aminolevulinate cream as a convenient, similarly effective, nearly painless alternative to conventional PDT in actinic keratosis treatment: a randomised controlled trial. *Br J Dermatol*. 2014;171(5):1164-1171.
- Costa C, Scalvenzi M, Ayala F, Fabbrocini G, Monfrecola G. How to treat actinic keratosis? An update. *J Dermatol Case Rep*. 2015;9(2):29-35.
- Stockfleth E, Ortonne J-P, Alomar A. Actinic keratosis and field cancerisation. *Eur J Dermatol* 2011; 21: 1-12.
- Zalaudek I, Piana S, Moscarella E, Longo C, Zendri E, Castagnetti F, et al. Morphologic grading and treatment of facial actinic keratosis. *Clin Dermatol*. 2014;32(1):80-7.
- Selkin B, Rajadhyaksha M, Gonzalez S, Langley RG. In vivo confocal microscopy in dermatology. *Dermatol Clin*. 2001;19(2):369-77.
- Aghassi D, Anderson R, Gonzalez S. Confocal laser microscopic imaging of actinic keratoses in vivo: a preliminary report. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(1 Pt 1):42-8.
- Issa MCA, Manela-Azulay M. Terapia fotodinâmica: revisão da literatura e documentação iconográfica. *An Bras Dermatol*. 2010;85(4):501-11.
- Torezan L, Niwa ABM, Festa Neto C. Photodynamic therapy in dermatology: basic principles. *An Bras Dermatol*. 2009;84(5):445-5.
- 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.
- Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguín N, Bissonnette R, Foley P, Parisser D, et al. Guidelines on the use of photodynamic therapy for non-melanoma skin cancer: an international consensus. *International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology*, 2005. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(1):125-43.
- Wiegell SR, Fabricius S, Stender IM, Berne B, Kroon S, Andersen BL, et al. A randomized, multicentre study of directed daylight exposure times of 1½ vs. 2½ h in daylight-mediated photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate in patients with multiple thin actinic keratoses of the face and scalp. *Br J Dermatol*. 2011;164(5):1083-90.
- Jafari SMS, Timchik T, Hunger RE. In vivo confocal microscopy efficacy assessment of daylight photodynamic therapy in actinic keratosis patients. *Br J Dermatol*. 2016;175(2):375-381.
- 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.
- Wiegell SR, Haedersdal M, Philipsen PA, 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):740-746.
- Lacour JP, Ulrich C, Gilaberte Y, Von Felbert V, Basset-Seguín 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.
- 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.
- Morton CA, McKenna KE, Rhodes LE, British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee and the British Photodermatology Group. Guidelines for topical photodynamic therapy: update. *Br J Dermatol*. 2008;159(6):1246-66.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Thamiris Antonini Marçon |  ORCID 0000-0002-7568-5230

Análise estatística, aprovação da versão final do original, concepção e planejamento do estudo, elaboração e redação do manuscrito, obtenção, análise e interpretação dos dados, participação efetiva na orientação da pesquisa, participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados, revisão crítica da literatura, revisão crítica do original.

Beatrice Abdalla |  ORCID 0000-0003-4586-1915

Elaboração e redação do original, revisão crítica do original

Silvia Arroyo Rstom |  ORCID 0000-0001-89754148

Aprovação da versão final do original, concepção e planejamento do estudo, revisão crítica do original.

Carlos D'Apparecida Santos Machado Filho |  ORCID 0000-0003-4362-1563

Aprovação da versão final do original, revisão crítica do original.

Francisco Macedo Paschoal |  ORCID 0000-0002-6264-1538

Concepção e planejamento do estudo, participação efetiva na orientação da pesquisa, revisão crítica do original.