

# Tratamento da queilite actínica com terapia fotodinâmica com a luz do dia - avaliação clínica e histopatológica

Treatment of actinic cheilitis with daylight photodynamic therapy - clinical and histopathological evaluation

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191141462>

## RESUMO

**Introdução:** A queilite actínica (QA) é uma condição pré-maligna resultante da exposição crônica ao sol que afeta o vermelhão do lábio inferior. A terapia fotodinâmica com luz do dia (TFD-LD) consiste em recente alternativa à forma convencional, sendo mais simples, acessível e com melhor tolerabilidade.

**Objetivo:** avaliar a eficácia e aplicabilidade da TFD-LD no tratamento da QA e determinar efeitos adversos prevalentes.

**Material e Métodos:** Estudo experimental, tipo ensaio clínico não controlado. Os pacientes incluídos foram selecionados com base no diagnóstico clínico e histopatológico de QA. Foi aplicado ácido aminolevulínico no lábio inferior e realizada fotoexposição (três sessões/ intervalo de duas semanas). Foram realizadas biópsias pré e pós-tratamento, fotografias para documentação e preenchimento de formulário padrão.

**Resultados:** Incluídos 11 indivíduos (63,6% homens), com idade média de 59 anos e predomínio do fototipo II (45,4%). Houve melhora clínica estatisticamente significativa ( $p=0,026$ ), não confirmada histologicamente. Efeitos adversos foram mínimos (46% assintomáticos).

**Conclusões:** O estudo avaliou a eficácia e aplicabilidade da TFD-LD no tratamento da QA e determinou os efeitos adversos prevalentes, motivando e embasando estudos futuros.

**Palavras-chave:** Ácido hialurônico; Envelhecimento da pele; Higiene da pele

## ABSTRACT

**Introduction:** Actinic cheilitis (AC) is a premalignant condition resulting from chronic sun exposure that affects the lower lip vermilion. Daylight Photodynamic Therapy (DL-PDT) is a new alternative to conventional therapy, being more straightforward, more accessible, and with better tolerability.

**Objective:** To evaluate the efficacy and applicability of DL-PDT in the treatment of AC and to determine the most prevalent adverse events.

**Material and Methods:** Experimental study, uncontrolled clinical trial type. The included patients were selected based on clinical and histopathological diagnosis of AC. Aminolevulinic acid was applied to the lower lip, and the sun exposure was conducted (3 sessions/ 2-week interval). We performed pre and post-treatment biopsies, took photographs for documentation, and filled out a default form.

**Results:** The study included 11 patients (63.6% men); mean age 59 years, and predominance of Fitzpatrick skin phototype II (45.4%). We observed a statistically significant clinical improvement ( $p = 0.026$ ), but not histologically confirmed. The adverse events were minimal (46% asymptomatic).

**Conclusions:** The study evaluated the efficacy and applicability of DL-PDT in the treatment of AC and determined the prevalent adverse events, motivating, and supporting future studies.

**Keywords:** Hyaluronic acid; Skin aging; Skin care

## Artigo Original

### Autores:

Isabella Lemos Baltazar<sup>1</sup>

Flávia Regina Ferreira<sup>1</sup>

Luiz Fernando Costa Nascimento<sup>2</sup>

Samuel Henrique Mandelbaum<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Dermatologia do Hospital Municipal Universitário de Taubaté, Universidade de Taubaté, Taubaté (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Departamento de Energia, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Guaratinguetá (SP), Brasil.

### Correspondência:

Isabella Lemos Baltazar

Av. Granadeiro Guimarães, 270 Centro

12020-130 Taubaté (SP), Brasil

E-mail: [isabellalb@gmail.com](mailto:isabellalb@gmail.com)

**Data de recebimento:** 07/10/2019

**Data de aprovação:** 29/11/2019

Trabalho realizado no Hospital Municipal Universitário de Taubaté, Universidade de Taubaté (SP), Brasil.

**Suporte Financeiro:** Fornecimento do ácido aminolevulínico (Metvix®) pela Empresa Galderma.

**Conflito de interesse:** Estudo patrocinado pela Galderma com fornecimento do ácido aminolevulínico (MetvixR), porém toda metodologia, execução e análise dos resultados obtidos foram realizadas pelos investigadores de pesquisa das instituições envolvidas, sem qualquer interferência da indústria farmacêutica.



## INTRODUÇÃO

A queilite actínica (QA) é uma condição pré-maligna resultante da exposição crônica ao sol que afeta o vermelhão do lábio inferior.<sup>1,2</sup> Clinicamente, caracteriza-se por: eritema, edema, atrofia, hiperqueratose e erosões/ulcerações. Histologicamente, os principais critérios diagnósticos incluem: atipias e perda da polaridade de queratinócitos associadas a elastose e infiltrado inflamatório.<sup>3</sup>

A terapia fotodinâmica com luz do dia (TFD-LD) consiste em recente alternativa terapêutica à terapia fotodinâmica convencional (TFD-C), com eficácia semelhante no tratamento de queratoses actínicas (graus I e II) de face e de couro cabeludo e já com relatos também de uso em QA.<sup>1,4</sup> Trata-se de método simplificado, mais acessível e com melhor tolerabilidade pela ausência de oclusão e pelo uso da luz do dia em vez de fonte de luz artificial.<sup>4,5</sup>

Partindo do exposto, este estudo objetivou: avaliar a eficácia e aplicabilidade da TFD-LD no tratamento da QA e determinar efeitos colaterais prevalentes.

## MATERIAL E MÉTODOS

Estudo experimental, tipo ensaio clínico não controlado, realizado no Serviço de Dermatologia do Hospital Municipal Universitário de Taubaté (SP), Brasil, entre março e dezembro de 2018. Os pacientes incluídos foram provenientes de demanda espontânea e selecionados com base no diagnóstico clínico e histopatológico de QA. Antes do tratamento, a área clinicamente mais acometida foi biopsiada para confirmação diagnóstica e posterior comparação. Aplicado o ácido aminolevulínico - MAL (Metvix® creme, Galderma, São Paulo, Brasil) 160mg/g sobre o lábio inferior e em uma faixa de cerca de 5mm de pele adjacente. Crostas e escamas foram cuidadosamente removidas antes da aplicação. Realizadas três sessões com intervalo de duas semanas. O restante da face foi protegido com filtro físico. Após 30 minutos da aplicação, os pacientes permaneceram por duas horas ao ar livre (entre 8 e 10h da manhã), com um mínimo de 10 minutos de exposição direta ao sol da área a ser tratada. Após, foi realizada a remoção do produto e a observação pelo pesquisador da reação local, com questionamento ao paciente a respeito de sintomas durante o procedimento. Ao serem liberados, os pacientes foram orientados a permanecer em ambiente fechado o restante do dia e à fotoproteção rigorosa durante todo o período do tratamento. Os pacientes foram fotografados antes e após cada sessão e também antes do início do tratamento, após duas semanas e após três meses da última sessão de TFD-LD. Duas semanas após a última sessão, foi realizada nova biópsia. As biópsias pré e pós-tratamento foram avaliadas por dermatopatologista experiente. O critério histopatológico considerado foi o grau de displasia epidérmica (atipia), classificada em discreta, moderada e grave. A melhora clínica da lesão, considerando-se eritema, edema, atrofia, hiperqueratose e erosões/ulcerações, foi avaliada pelo pesquisador e graduada em porcentagens - 0% (ausência de melhora), 50% (melhora parcial) e 100% (melhora completa). A análise estatística utilizou o teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras dependentes. Adotado  $\alpha=10\%$ . A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição sob o n° 2.600.287.

## RESULTADOS

Foram incluídos 11 pacientes, sete (63,6%) homens e quatro (36,4%) mulheres. A idade da amostra variou de 39 a 79 anos, com média de 59,3 anos (DP= 14,4), entre os homens, e 59,2 anos (DP=16,8) entre as mulheres. Não houve variação da idade média entre os sexos ( $p=0,99$ ). O fototipo da amostra variou de II a IV pela classificação de Fitzpatrick, sendo predominante o fototipo II (45,4%) (Gráfico 1). A comparação entre os parâmetros da avaliação clínica inicial e final mostrou melhora estatisticamente significativa ( $p=0,026$ ). Além disso, a melhora do aspecto clínico também foi bastante significativa (Figuras 1a e 1b). Quanto aos efeitos adversos após o procedimento, em ordem decrescente de frequência, foram observados: assintomático (46%), prurido (27%), desconforto (18%) e dor leve (9%). Na semana após o procedimento, predominaram a descamação e o ressecamento dos lábios (42%). Apenas um paciente apresentou queimadura de primeiro grau no lábio após a primeira sessão, efeito este que não se repetiu nas sessões seguintes. Quanto à avaliação histopatológica, as 11 biópsias iniciais confirmaram queilite actínica e o grau de displasia (atipia) encontrado foi: discreto em seis lesões (54,5%), moderado em quatro (36,4%) e grave em um (9,1%). Não houve redução significativa no grau de displasia quando da comparação destas com as biópsias realizadas pós-tratamento ( $p=0,23$ ) (Tabela 1).

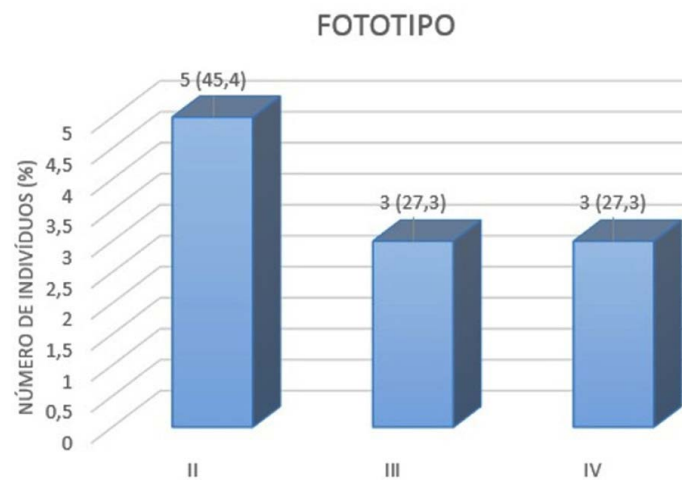


GRÁFICO 1: Distribuição dos indivíduos da amostra segundo o fototipo



FIGURA 1: Queilite actínica no lábio inferior. A. Antes (esquerda) e após, B. (direita) 3 meses da última sessão de TFD-LD

TABELA 1: AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA – PRÉ E PÓS-TFD-LD –, DIAGNÓSTICO E GRAU DE DISPLASIA

Paciente	Idade	Sexo (em anos)	Fototipo	Biópsia Pré TFD-LD		Biópsia Pós TFD-LD	
				Diagnóstico	ATIPIA	Diagnóstico	ATIPIA
1	75	M	II	Queilite Actínica	1	Queratose E Elastose Solar	0
2	47	M	IV	Queilite Actínica	1	Queilite Actínica	1
3	62	M	III	Queilite Actínica	1	Queilite Actínica	1
4	60	M	II	Queilite Actínica	2	Queilite Actínica	2
5	53	M	II	Queilite Actínica	1	Queilite Actínica	2
6	39	M	III	Queilite Actínica	1	Queilite Actínica	1
7	79	F	IV	Queilite Actínica	2	Elastose Solar	0
8	67	F	III	Queilite Actínica	3	Queilite Crônica	0
9	49	F	II	Queilite Actínica	1	Queilite Actínica	3
10	42	F	II	Queilite Actínica	2	Queilite Crônica	0
11	79	M	IV	Queilite Actínica	2	Queilite Actínica	1

Atipia - 1= Discreta; 2= Moderada; 3= Grave

## DISCUSSÃO

Trata-se de estudo pioneiro no Brasil, utilizando TFD-LD no tratamento da QA. Vem corroborar a escassa literatura sobre o tema, o que dificultou a discussão dos achados. A idade média, o sexo e o fototipo foram concordes com a literatura pesquisada.<sup>2,3,6</sup> A melhora dos parâmetros clínicos mostrou-se estatisticamente significativa e concorde com os achados de Berking *et al.* e Ribeiro *et al.*, que utilizaram TFD-C, e Levi *et al.*, que utilizaram TFD-LD.<sup>1,3,7</sup> Quanto ao parâmetro histológico, a ausência de melhora estatisticamente significativa foi controversa e concordou com os achados de Berking *et al* em que 43% dos

pacientes com cura clínica completa ainda apresentavam doença residual.<sup>1,7</sup> Os efeitos adversos observados (prurido, desconforto e dor leve) concordaram com o descrito para esta modalidade e confirmam sua melhor tolerabilidade.<sup>1,4</sup>

## CONCLUSÕES

Este estudo permitiu avaliar a eficácia e aplicabilidade da TFD-LD no tratamento da QA e determinar efeitos colaterais prevalentes, servindo como base e motivando estudos futuros. ●

## REFERÊNCIAS

1. Levi A, Wulf HC, Enk CD. Two cases of actinic cheilitis responsive to daylight-activated photodynamic therapy (DA-PDT). *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2013;29(5):268-71.
2. Araújo CP, Vidal MTA, Gurgel CAS, Ramos EAG, Barbosa Junior AA, Ramalho LMP, et al. Queilite actínica: um estudo de 35 casos com destaque para os aspectos morfológicos. *RPG Rev Pós Grad*. 2012;19(1):21-7.
3. Ribeiro CF, Souza FHM, Jordão JM, Haendchen LC, Mesquita L, Schmitt JV, et al. Photodynamic therapy in actinic cheilitis: clinical and anatomopathological evaluation of 19 patients. *An Bras Dermatol*. 2012; 87(3):420-5.
4. Galvão LEG. Daylight photodynamic therapy: clinical and aesthetic benefit with repeated sessions for facial actinic keratoses. *Surg Cosmet Dermatol*. 2016; 8(4 Supl. 1):S40-2.
5. 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.
6. Markopoulos A, Albanidou-Farmaki E, Kayavis I. Actinic cheilitis: clinical and pathologic characteristics in 65 cases. *Oral Dis*. 2004;10(4):212-6.
7. Berking C, Herzinger T, Flaig MJ, Brenner M, Borelli C, Degitz K. The efficacy of photodynamic therapy in actinic cheilitis of the lower lip: a prospective study of 15 patients. *Dermatol Surg*. 2007; 33(7):825-30.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

**Isabella Lemos Baltazar** |  ORCID 0000-0002 9731 4414

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

**Flávia Regina Ferreira** |  ORCID 0000-0001 5679 4282

Aprovação da versão final do manuscrito; 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 manuscrito

**Luiz Fernando Costa Nascimento** |  ORCID 0000-0001 9793 750X

Análise estatística.

**Samuel Henrique Mandelbaum** |  ORCID 0000-0002 4631 4828

Concepção e planejamento do estudo.