

Aplicação transepidérmica de medicamento associado a terapia fotodinâmica no tratamento de ceratoses actínicas

Transepidermal application of medication combined with photodynamic therapy in the treatment of actinic keratosis

RESUMO

A terapia fotodinâmica (TFD) tópica é método consagrado no tratamento de alguns tipos de cânceres de pele não melanoma. Recentemente, vem sendo descritas modificações no protocolo-padrão com o objetivo de aumentar sua eficácia terapêutica. Relatam-se casos de duas pacientes com ceratoses actínicas múltiplas tratadas simultaneamente com o protocolo-padrão de metilaminolevulinato (MAL-TFD) e com um protocolo modificado, pelo uso de radiofrequência fracionada (RF) associada ao ultrassom (US), em duas áreas diferentes, simetricamente acometidas. O objetivo deste trabalho é avaliar a eficácia da aplicação transepidérmica de medicamento na TFD através da associação de métodos como nova proposta terapêutica.

Palavras-chave: fotoquimioterapia; ácido aminolevulínico; ceratose actínica; técnicas de ablação.

ABSTRACT

Topical photodynamic therapy is an established method of treating some types of non-melanoma skin cancers. Modifications to the standard protocol have recently been adopted that increase its therapeutic efficacy. This case study describes two female patients with multiple actinic keratoses who were simultaneously treated with the standard and modified protocols for methyl aminolevulinic acid and fractional radiofrequency combined with ultrasound in two different, symmetrically located, affected areas. This study's objective is to evaluate the effectiveness of the transepidermal application of drugs in photodynamic therapy combined with new methods such as the proposed treatment.

Keywords: photochemotherapy; aminolevulinic acid; keratosis, actinic; ablation techniques.

INTRODUÇÃO

A terapia fotodinâmica (TFD) é baseada em reação química ativada por luz utilizada para a destruição seletiva de um tecido, sendo necessária a presença de um agente fotossensibilizante, como o ácido aminolevulínico (ALA) ou o metilaminolevulinato (MAL), de uma fonte de luz e do oxigênio.¹ Entre suas principais indicações está o tratamento das ceratoses actínicas (CA) múltiplas. Diversas outras dermatoses, como infecções, acne e fotorrejuvenescimento, também vêm sendo descritas na literatura.²

A técnica consiste em duas etapas. Na primeira, o agente fotossensibilizante é acumulado preferencialmente nas células tumorais. Na segunda, a lesão-alvo fotossensibilizada é exposta à luz de comprimento de onda que coincida com o espectro de absorção do agente fotossensibilizante utilizado. Um dos fatores limitantes dessa técnica é a capacidade de penetração e distribuição do agente fotossensibilizante usado no tecido-alvo. É sabido que a camada córnea age como uma barreira à passagem de medicamentos na pele.³ Com o objetivo de ultrapassar essa bar-

Relato de Caso

Autores:

Luiza Erthal de Brito Pereira Kassuga¹
 Maria Cláudia Almeida Issa²
 Natália Stroligo Chevrand³

¹ Médica residente do Serviço de Dermatologia da Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil.

² Doutora em dermatologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Rio de Janeiro (RJ) e professora adjunta do Departamento de Medicina Clínica (Dermatologia) da Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil.

³ Médica residente do Serviço de Dermatologia da Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil.

Correspondência para:

Dra. Maria Cláudia Almeida Issa
 Praia de Icaraí número 139 apto 702
 Icaraí
 24230 001 Niterói RJ
 E-mail: mariaclaudia@predialnet.com.br

Data de submissão: 17/10/2011

Data de aprovação: 19/02/2012

Trabalho realizado no Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP) da Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ) Brasil.

Conflitos de interesse: A pesquisadora Dra. Maria Cláudia de Almeida Issa é consultora da Alma Lasers.

Suporte financeiro: O metilaminolevulinato foi doado pelo laboratório Galderma.

reira, novas tecnologias vêm sendo desenvolvidas para permitir a melhor permeação cutânea de diferentes substâncias – é o que se chama de penetração transepidermica dos medicamentos, TED em inglês (*transepidermal drug delivery*).³⁻⁸

Com base no fato de que métodos ablativos fracionados alteram a barreira cutânea,^{3,7} um equipamento que associa radio-frequência (RF) fracionada e ultrassom (US) foi desenvolvido, introduzindo o novo conceito de TED. Essa técnica baseia-se na abertura de canais microscópicos na pele pela RF fracionada associada à força de impacto do US de baixa frequência para propiciar as moléculas através desses canais previamente formados.

O uso de método ablativo fracionado associado à TFD foi descrito por Haedersdal et al.³ através de um ensaio utilizando animais, que demonstrou maior penetração de MAL até a derme profunda. Outros estudos também citam essa técnica com a finalidade de aumentar a eficácia da TFD tópica.⁸⁻¹⁰

Com o objetivo de comparar a eficácia clínica do tratamento-padrão de TFD usando tempo de incubação de três horas com o protocolo modificado através da associação de RF fracionada e US à TFD com tempo de incubação de uma hora, relatam-se os casos de duas pacientes portadoras de CA múltiplas.

RELATO DO CASO

Duas pacientes do sexo feminino com idades de 59 e 63 anos, fototipos II e III, foram submetidas a dois protocolos de tratamento. Aplicaram-se o protocolo-padrão de MAL-TFD no antebraço esquerdo e o protocolo modificado no outro antebraço (Figuras 1 e 2). O protocolo-padrão consistiu na limpeza da área a ser tratada com gaze e álcool, curetagem superficial das lesões ceratóticas e aplicação do MAL (um grama por área tratada), seguida de oclusão com filme plástico e proteção luminosa com papel-alumínio por três horas. No protocolo modificado, após a higiene da pele, foi realizada a RF fracionada com o equipamento Accent Legato® (Alma Lasers Ltda., Israel) com a ponteira rolete com 45 Watts de potência, duas passadas cruzadas em toda a área (Figura 3). O MAL foi aplicado imediatamente após a RF (Figura 4). A segunda etapa consistiu no uso do US de impacto (27kHz) com os seguintes parâmetros: 50 Hertz de frequência e 80% de impacto do pulso (Figura 5). Foi aplicado em movimentos circulares durante 60 segundos em cada área de 10x10cm. Posteriormente, foi feita a oclusão da mesma forma que no protocolo-padrão, entretanto pelo tempo reduzido de uma hora. O período de incubação-padrão de três horas utilizado no lado esquerdo foi reduzido para uma hora no lado direito, local em que foi feito preparo com RF fracionada e US prévios. Antes da iluminação, o excesso de creme foi removido com gaze e soro fisiológico 0,9%. A pele foi iluminada com LED vermelha 630nm Aktilite® (Photocure ASA, Noruega). Os parâmetros da LED foram 37J/cm² por período de tratamento (sete a dez minutos), de cada lado. Ambas as pacientes foram submetidas a apenas uma sessão de tratamento. Foram acompanhadas no consultório particular após 24 e 48 horas, sete, 14 e 30 dias, três e seis meses.

Durante o procedimento com a RF fracionada, as pacientes queixaram-se de dor discreta tipo queimação ou



Figura 1: Paciente 1 antes do tratamento



Figura 2: Paciente 2 antes do tratamento

ardência de baixa intensidade. O US causou apenas calor local. Dor de intensidade média a alta foi relatada durante a exposição à luz em ambos os lados, sem diferença em sua intensidade. No pós-operatório, foi observado eritema e edema, e formação de crostas em ambos os lados, embora mais evidentes no lado tratado com protocolo modificado.

A avaliação da eficácia clínica baseou-se na diminuição do número de CA e na melhora da textura e cor da pele. Foi observada redução do número de CA após um mês e seis meses de tratamento. Melhora da textura e pigmentação da pele foram observadas em ambos os lados, porém mais evidente no lado tratado com RF e US previamente.

Durante as reavaliações, foi observada diminuição objetiva do número de CA em ambos os lados, principalmente naquele tratado com o protocolo modificado (Tabela 1). A paciente 1 apresentava antes do tratamento 34 lesões no antebraço direito e 54 no antebraço contralateral. Após seis meses da aplicação dos protocolos, havia oito lesões no lado direito (pro-



Figura 3: Aplicação da RF fracionada no antebraço direito da paciente 2



Figura 6: Paciente 1 seis meses depois do tratamento



Figura 4: Aplicação do MAL após a RF fracionada no antebraço direito da paciente 2



Figura 5: Aplicação do US de impacto no antebraço direito da paciente 2

Tabela 1: Porcentagem de redução das CA seis meses após a TFD no lado direito (protocolo modificado) e esquerdo (MAL-TFD-padrão).

Antebraço direito	Paciente 1	Paciente 2
Pré-TFD modificada	34	24
Pós-TFD modificada (6 meses)	8	2
Redução	76,4%	91,6%
Antebraço esquerdo	Paciente 1	Paciente 2
Pré-TFD-padrão	54	21
Pós-TFD-padrão (6 meses)	34	6
Redução	37%	71,4%

protocolo modificado) e 34 no lado esquerdo (MAL-TFD-padrão). Na paciente 2, inicialmente com 24 lesões no antebraço direito e 21 no antebraço esquerdo, após a TFD, foram contadas no lado direito (protocolo modificado) duas lesões e no lado esquerdo (MAL-TFD padrão) seis lesões (Figuras 6 e 7).

DISCUSSÃO

A TFD é uma modalidade terapêutica relativamente recente no tratamento dos cânceres de pele não melanoma.¹ Apresenta vantagens como alta eficácia, rápido tempo de recuperação e excelente resultado estético.² Entretanto, algumas propostas são descritas para aumentar a eficácia clínica da TFD tópica, como desenvolvimento de novos sensibilizante tópicos e associação de técnicas no preparo da pele para TFD.⁸⁻¹⁰ Métodos ablativos fracionados como laser e RF associados ao US podem aumentar a capacidade de penetração de substâncias hidrofílicas e macromoléculas até a derme, e são descritos como mecanismos inovadores para a aplicação transepidérmica dos medicamentos.^{3,6,8-10}



Figura 7: Paciente 2 seis meses depois do tratamento

A avaliação da eficácia clínica foi baseada na diminuição do número de CA e na textura e cor da pele. Foram observadas redução das CA após um mês e seis meses de tratamento. Melhora da textura e pigmentação da pele foram observadas em ambos os lados, porém mais evidente no lado tratado com RF e US previamente.

Acredita-se que o aumento da penetração do MAL no tratamento das CA pela via transepidérmica poderá contribuir na redução do tempo de incubação do MAL. Através deste ensaio clínico, foi observado que a TFD associada à aplicação transepidérmica do MAL com incubação de uma hora não só foi eficaz no tratamento das CA como também apresentou resultados melhores que o protocolo-padrão. Mais estudos são necessários para avaliar esnovo conceito de aplicação e preparo da TFD.●

REFERÊNCIAS

- Galvão LEG, Gonçalves HS, Sousa ARD, Silva LACT, Siqueira IA. Photodynamic therapy with methyl-aminolevulinic acid hydrochloride for actinic keratosis and non-melanocytic cutaneous neoplasia. *Surg Cosmet Dermatol.* 2010;2(4):285-90.
- Almeida Issa MC, Piñeiro-Maceira J, Farias RE, Pureza M, Raggio Luiz R, Manela-Azulay M. Immunohistochemical expression of matrix metalloproteinases in photodamaged skin by photodynamic therapy. *Br J Dermatol.* 2009;161(3):647-53.
- Haedersdal M, Sakamoto FH, Farinelli WA, Doukas AG, Tam J, Anderson RR. Fractional CO₂ Laser-Assisted Drug Delivery. *Lasers Surg Med.* 2010;42(2):113-22.
- Prausnitz MR. A practical assessment of transdermal drug delivery by skin electroporation. *Adv Drug Delivery Rev.* 1999;35(1):61-76.
- Henry S, McAllister DV, Allen MG, Prausnitz MR. Microfabricated micro-needles: a novel approach to transdermal drug delivery. *J Pharm Sci.* 1998; 87(8): 922-5.
- Lavon I, Kost J. Ultrasound and transdermal drug delivery. *Research focus DDT.* 2004; 15(9):670-6.
- Sintov AC, Krimberk I, Dantel D, Hnnan T, Sohn Z, Levin G. Radiofrequency-driven skin microchanneling as a new way for electrically assisted transdermal delivery of hydrophilic drugs. *J Control Release.* 2003;89(2):311-20.
- Letada PR, Shumaker PR, Uebelhoer NS. Demonstration of protoporphyrin IX (PpIX) localized to areas of palmar skin injected with 5-aminolevulinic acid (ALA) and pre-treated with a fractionated CO₂ laser prior to topically applied ALA. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2010;7(2):120-2.
- Haedersdal M, Katsnelson J, Sakamoto FH, Farinelli WA, Doukas AG, Tam J, et al. Enhanced uptake and photoactivation of topical methyl aminolevulinic acid after fractional CO₂ laser pretreatment. *Lasers Surg Med.* 2011;43(8):804-13.
- Forster B, Klein A, Szeimies RM, Maisch T. Penetration enhancement of two topical 5-aminolevulinic acid formulations for photodynamic therapy by erbium:YAG laser ablation of the stratum corneum: continuous versus fractional ablation. *Exp Dermatol.* 2010;19(9):806-12.