

Artigo Original

Autores:

Luiz Eduardo Garcia Galvão¹
Heitor de Sá Gonçalves²
Juliana Chagas Caldas³
Carolina Muratori Cavalcante³

¹ Médico dermatologista – Fortaleza (CE), Brasil.
Doutor em farmacologia.
Médico dermatologista e diretor geral do Centro de Dermatologia Dona Libânia – Fortaleza (CE), Brasil.

³ Residente de dermatologia no Centro de Dermatologia Dona Libânia – Fortaleza (CE), Brasil.

Correspondência para:

Luiz Eduardo Garcia Galvão
Avenida Engenheiro Santana Júnior, 3000, sala 1405 – Edifício Central Park
60192205 – Fortaleza – CE
E-mail: lgalvaodermato@yahoo.com.br

Trabalho realizado no Centro de Dermatologia Dona Libânia – Fortaleza (CE), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum
Conflito de Interesse: Dr. Luiz Eduardo Garcia Galvão atua como palestrante do laboratório Galderma.

Terapia fotodinâmica com luz do dia: farmacoeconomia no uso do creme de metilaminolevulinato para ceratoses actínicas faciais

Daylight photodynamic therapy: pharmacoeconomics of methyl aminolevulinate cream use for facial actinic keratoses

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.201683854>

RESUMO

Introdução: As ceratoses actínicas são as lesões pré-malignas de pele mais comuns, apresentando caráter crônico e recorrente. A terapia fotodinâmica com luz do dia tem sido utilizada no tratamento de ceratoses actínicas de face e couro cabeludo.

Objetivo: Demonstrar a possibilidade da realização da terapia fotodinâmica com luz do dia em serviço público para o tratamento de ceratoses actínicas em face, utilizando um tubo de creme de metilaminolevulinato em até quatro pacientes.

Métodos: Foram selecionados 10 pacientes para a realização de terapia fotodinâmica com luz do dia, realizando-se curetagem das ceratoses actínicas seguidas da aplicação de filtro químico e creme de metilaminolevulinato em toda a face.

Resultados: um tubo de creme de metilaminolevulinato, foi suficiente para tratar até quatro pacientes com múltiplas ceratoses actínicas de face, enquanto os estudos sugerem o uso de pelo menos 1g para tratar uma face completa.

Conclusões: O resultado nos leva a afirmar que na terapia fotodinâmica com luz do dia, a utilização de quantidade inferior a 1 grama de creme de metilaminolevulinato no tratamento de ceratoses actínicas de face é posologia factível para obtenção de efetiva resposta clínica.

Palavras-chave: ceratose actínica; fotoquimioterapia; farmacoeconomia

ABSTRACT

Introduction: Actinic keratoses are the most common premalignant skin lesions, with a chronic and recurrent nature. Daylight photodynamic therapy has been used in the treatment of actinic keratoses of the face and scalp.

Objective: To demonstrate the possibility of implementing daylight photodynamic therapy at a public service, for the treatment of facial actinic keratosis, using one tube of methyl aminolevulinate cream for up to four patients.

Methods: Ten patients were selected to undergo daylight photodynamic therapy at the Centro de Dermatologia Dona Libânia, located in the city of Fortaleza (CE), Brazil. Curettage was performed on the actinic keratosis and a methyl aminolevulinate cream based chemical filter was applied across the face.

Results: One tube of methyl aminolevulinate cream was enough for treating up to four patients with multiple facial actinic keratoses, whereas studies suggest the use of at least one gram to treat one face completely.

Conclusion: It was possible to conclude when administering daylight photodynamic therapy, an amount of less than one gram of methyl aminolevulinate cream in the treatment of facial actinic keratoses is a dosage sufficient to obtain an effective clinical response.

Keywords: keratosis, actinic; photochemotherapy; economics, pharmaceutical

INTRODUÇÃO

As ceratoses actínicas (CAs) são as lesões pré-malignas de pele mais comuns, apresentando caráter crônico e recorrente. Localizam-se geralmente em áreas fotoexpostas como couro cabeludo, face e antebraços de indivíduos com fototipos baixos, imunossuprimidos, portadores de algumas genodermatoses ou com exposição crônica aos raios ultravioleta.¹ Numerosos estudos vêm tentando estimar sua verdadeira prevalência na população em geral, com taxas variadas, dependendo de fatores raciais, faixa etária, sítios anatômicos examinados e métodos de seleção. Na Austrália, país com a maior taxa conhecida de CAs do mundo, 40-50% de indivíduos acima de 40 anos apresentam pelo menos uma lesão, devido à grande proporção de fototipos baixos na população.² As CAs podem ser classificadas clinicamente em grau 1, quando as lesões são discretamente palpáveis, eritematosas ou ásperas; grau 2, quando se apresentam como placas eritematodescamativas; ou grau 3, manifestando-se como lesões hipertróficas.³ Os estudos mostram graus variados de progressão para carcinoma espinocelular (CEC) invasivo, com cerca de 0,025% a 16% das CAs sofrendo transformação para CEC ao longo dos anos, sendo necessário o tratamento de todas essas lesões pré-neoplásicas.⁴

A terapia fotodinâmica (TFD) é tratamento de primeira linha para CAs múltiplas de face e couro cabeludo.⁵ O conceito da TFD é a indução de citotoxicidade nas células proliferativas, utilizando-se fonte de luz de comprimento adequado. O tratamento inicia-se com a aplicação de solução de ácido 5-aminolevulínico (ALA) a 20% ou creme de metilaminolevulinato (MAL) a 16%, sobre uma área de CAs na face e/ou couro cabeludo. Esses não são agentes fotossensibilizantes propriamente ditos, porém são precursores metabólicos do composto ativo protoporfirina IX (PpIX) por meio da biossíntese do heme intracelular.⁶ A PpIX é considerada potente agente fotossensibilizante sendo facilmente fotoinativada, ou seja, é degradada quando exposta a fonte de luz específica. A PpIX possui vários picos de absorção de luz. O principal é na banda de Soret em 405nm, correspondente a luz azul. Outros picos mais baixos também têm importância e são chamados de bandas Q. Embora os picos das bandas Q sejam menores que o pico em 405nm, muitos estudos em TFD são conduzidos usando fonte de luz no espectro da luz vermelha entre 620 e 635nm devido ao fato de que a luz vermelha proporciona maior penetração no tecido, otimizando a TFD para lesões mais profundas.⁷ Após período variável de contato com a pele, no caso de ALA e de três horas sob oclusão com filme plástico e papel alumínio, no caso do creme de MAL, ocorre síntese de PpIX, que na presença de oxigênio reativo e luz de comprimento adequado provoca necrose e apoptose em queratinócitos displásicos, apresentando portanto, uma ação seletiva em CAs clínicas e subclínicas.

Estudos mais recentes mostraram que a TFD pode ser feita com a luz do dia (TFD-LD).⁸ Nesse procedimento, ocorre ativação de PpIX pela luz visível, a qual contém seus dois picos de absorção (azul e vermelho), permitindo o tratamento de lesões de CAs com menos efeitos adversos de sensibilidade dolorosa e eritema. Em 2008, Wiegell et al. compararam os efeitos da aplicação de terapia

fotodinâmica convencional (TFD-C) com MAL após período de incubação de três horas, em relação à TFD-LD durante duas horas e meia de exposição à luz natural para o tratamento de CAs na face e no couro cabeludo.⁹ A produção contínua da PpIX na TFD-LD ao longo do período de exposição ao ar livre, mostrou-se tão eficaz quanto a TFD-C, mas com maior tolerância à dor e pós-procedimento com menos eritema.¹⁰

Atualmente, os consensos de TFD-LD indicam que o procedimento deve ser feito entre 10 e 35 graus Celsius de temperatura ambiente, evitando-se dias muito nublados ou chuvosos.¹¹

Após preparo da pele da face e/ou couro cabeludo com curetagem das lesões de CAs, é realizada a aplicação de filtro solar químico sem dióxido de titânio ou óxido de zinco para proteção dos raios ultravioleta, sem impedimento da síntese da PpIX pela luz visível, uma vez que a ausência do componente físico possibilita a ativação da PpIX pela luz visível, mantendo a proteção contra a radiação ultravioleta. A aplicação do filtro solar químico também pode ser feita alternativamente, de acordo com a preferência do dermatologista antes do preparo da pele. Em seguida, é aplicado creme de MAL em toda a área tratada, e o paciente é orientado a iniciar, em até 30 minutos, exposição ao ar livre na sombra durante duas horas. Ao término desse tempo, deve-se retirar o creme de MAL e reforçar os cuidados de fotoproteção.¹²

Apesar da maior tolerância das reações cutâneas locais mínimas e da não dependência de uma fonte luminosa de consultório na TFD-LD, em comparação com a TFD-C, o custo do creme de MAL é fator limitante na indicação do tratamento em hospitais públicos e em clínicas privadas, em realidades socioeconômicas pouco favoráveis, como na América Latina, por exemplo. Este trabalho procura mostrar a possibilidade da realização da TFD-LD em serviços públicos para o tratamento com sucesso de CAs na face, utilizando um tubo de creme de MAL em até quatro pacientes, dependendo da extensão das CAs e dimensões da face do paciente.

MÉTODOS

Foram selecionados 10 pacientes, em julho de 2015, para realização de TFD-LD, observando-se os seguintes critérios de inclusão: fototipos I-IV, presença de no mínimo quatro CAs na face, uso regular de filtro solar e antecedente de realização de pelo menos um tratamento alternativo prévio voltado para as CAs na face, tais como crioterapia e 5-fluorouracil creme, há mais de seis meses. Todos os procedimentos foram realizados no Centro de Dermatologia Dona Libânia em Fortaleza-CE, com exposição ao ar livre na sombra entre 7:30h e 9:30h da manhã, após curetagem das CAs e aplicação de filtro químico e creme de MAL em toda a face, incluindo pavilhões auriculares. Nas demais áreas corporais fotoexpostas, como decote e braços, foi realizada aplicação de filtro solar. Todos os pacientes foram fotografados antes do procedimento e três meses após a realização da sessão de TFD-LD. Foram seguidos neste estudo os princípios éticos emanados da declaração de Helsinki.

RESULTADOS

Não foram observadas reações cutâneas importantes, e os pacientes apresentaram redução do número de CAs de acordo com exames clínico e fotográfico realizados três meses após a TFD-LD (Figura 1 A e B). Com três tubos de MAL, contendo dois gramas de creme em cada tubo, foi possível tratar oito pacientes do sexo feminino e dois do sexo masculino, sendo dois albinos. Dos tubos utilizados, dois trataram seis pacientes e um tratou quatro pacientes (Figura 1 C, D, E e F).

DISCUSSÃO

A TFD-LD permite o tratamento de áreas extensas da face e de couro cabeludo em pacientes com CAs múltiplas. Em comparação com a TFD-C, é possível tratar o campo de cancerização cutâneo com menos desconforto, pois ocorre produção contínua de PpIX ao longo das duas horas de exposição ao ar livre.¹³ Eritema, edema e descamação após a sessão são bem menos intensos em relação aos decorrentes da forma convencional e mesmo dos demais tratamentos domiciliares como 5-fluorouracil e imiquimod creme. É importante observar as condições meteorológicas para o eventual reagendamento do



FIGURA 1: pré tratamento e 3 meses após TFD-LD



FIGURA 2: Farmacoeconomia: aplicação de creme de metilaminolevulinato com a ponta dos dedos para evitar desperdício

procedimento, evitando-o se houver previsão de chuva ou tempo muito nublado com nuvens negras no horário da exposição ao ar livre. A cidade de Fortaleza fica localizada no estado do Ceará, Nordeste brasileiro, a baixa latitude (03°43'02"S), com temperatura média anual de 26,3°C e pluviosidade média anual de 1448mm, sendo abril o mês de maior precipitação, com 329mm, e outubro, o mais seco, com 13mm. Tais características permitem a realização da TFD-LD durante o ano todo. Outras cidades brasileiras podem apresentar índices pluviométricos mais elevados e menos dias ensolarados, mas, como a temperatura mínima para realização do procedimento é de 10°C, a TFD-LD pode ser realizada no território nacional praticamente durante todo o ano, ao contrário do que ocorre no continente europeu.

Em termos de farmacoeconomia, apesar de a apresentação comercial do creme de MAL ser de 2g e de os principais estudos sugerirem o uso de pelo menos 1g para se tratar uma face completa,¹⁴ observamos que algumas medidas simples podem contribuir para aumentar o rendimento do creme de MAL, como a aplicação do produto com a ponta dos dedos ou espátula (Figura 2). O tamanho e o perfil facial do paciente, assim como o número e espessura de CAs, também influenciam na quantidade de creme aplicado na face.

CONCLUSÃO

A TFD-LD é eficaz na redução do número de CAs na face, sendo observada melhora clínica, mesmo utilizando-se quantidades inferiores à metade do tubo de creme de MAL. Dessa forma, um tubo do produto pode ser utilizado em até quatro pacientes, facilitando o tratamento de áreas amplas da face com CAs. Assim, a TFD-LD constitui-se em opção terapêutica de primeira linha para o tratamento de CAs múltiplas de face, pela viabilidade de se conseguir melhora clínica com ausência de reações cutâneas locais significativas, sem dependência de equipamento de fonte de luz de consultório e com a possibilidade de uso de um tubo de creme MAL com efetividade em vários pacientes. ●

REFERÊNCIAS

1. Schwartz RA, Bridges TM, Butani AK, Ehrlich A. Actinic Keratosis: an occupational and environmental disorder. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(5):606-15.
2. Stuart J. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(1 PT 2):S4-7.
3. Olsen EA, Abernethy ML, Kulp-Shorten C, Callen JP, Glazer SD, Huntley A, et al. A double-blind, vehicle-controlled study evaluating masoprocol cream in the treatment of actinic keratoses on the head and neck. *J Am Acad Dermatol* 1991;24(5 pt 1):738-43.
4. Torezan L. Terapia fotodinâmica: princípios de fotoquímica, fotobiologia, agentes fotosensibilizantes e aplicações na oncologia cutânea. In: Osorio N, Torezan L. *Laser em dermatologia*. 2ª ed. São Paulo: Roca; 2009. p.171-94.
5. Torezan LA. Estudo da pele do campo cancerizável antes e após a terapia fotodinâmica através dos métodos clínicos, histopatológicos e imunohistoquímicos – Tese (doutorado)-Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Dermatologia. Orientador: Cyro Festa Neto. São Paulo, 2011.
6. Quaedvlieg PJ, Tirsi E, Thissen MR, Krekels GA. Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones? *Eur J Dermatol*. 2006;16(4):335-9.
7. Torezan LA, Niwa AB, Neto CF. Photodynamic therapy in dermatology: basic principles. *An Bras Dermatol*. 2009;84(5):445-59.
8. Grinblat BM, Festa Neto C, Sanches JA Jr, Szeimies RM, Oliveira AP, Torezan LA. Daylight photodynamic therapy for actinic keratoses in Sao Paulo, Brazil. *Photoderm Photoimmunol Photomed*. 2015;31(1):54-6.
9. Wiegell SR, Haederdsal 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.
10. 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.
11. Wiegell SR, Wulf HC, Szeimies RM, Basset-Seguín N, Bissonnette R, Gerritsen MJ, et al. Daylight photodynamic therapy for actinic keratosis: An international consensus: International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(6):673-9.
12. Morton CA, Wulf HC, Szeimies RM, Gilaberte Y, Basset-Seguín 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.
13. 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 randomized, investigator-blinded, controlled, phase 3 study throughout Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(12):2342-8.
14. Y. Gilaberte, M. Aguilar, M. Almagro, O. Correia, C. Guillén, A. Harto, B. Pérez-García, L. Pérez-Pérez, P. Redondo, I. Sánchez-Carpintero, C. Serra-Guillén L.M. Valladares. Documento de consenso hispano-portugués para el uso de la terapia fotodinámica con metil aminolevulinato y luz de día en el tratamiento de las queratosis actínicas. *Actas Dermosifiliográficas*. 2015;106(8):623-31.