

Artigo de revisão

Autores:

Maria Cláudia Almeida Issa¹
Aline Fassini²
Mariana Boechat²
Ana Carolina Junqueira Ferolla³

¹ Professora adjunta da disciplina de dermatologia da Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói (RJ), Brasil.

² Médica residente em dermatologia na da Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói (RJ), Brasil.

³ Coordenadora do Ambulatório de Dermatologia do Ambulatório Médico de Especialidades

Correspondência para:

Maria Cláudia Almeida Issa
Praia de Icaraí, 139 – 702, Icaraí
24230-001 - Niterói – Rio de Janeiro
E-mail: dr.mariaissa@gmail.com

Data de recebimento: 17/08/2016

Data de aprovação: 01/09/2016

Conflito de Interesse: Nenhum

Suporte financeiro: Nenhum

Terapia fotodinâmica no fotoenvelhecimento: revisão da literatura

Photodynamic therapy in photoaging: literature review

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.201683101>

RESUMO

A terapia fotodinâmica (TFD) tópica é uma modalidade terapêutica bem estabelecida no tratamento do câncer de pele não melanoma. Baseia-se em reação química ativada por luz, na presença de oxigênio. Nos últimos anos, essa terapia vem sendo usada na dermatologia cosmiátrica, e estudos sobre mecanismos de ação da TFD na remodelação dérmica da pele fotodanificada vêm sendo relatados. Nesta revisão serão abordados os procedimentos com diferentes fontes de luz e fotossensibilizantes, bem como os efeitos clínicos e colaterais desta terapia no tratamento do fotoenvelhecimento.

Palavras-chave: terapia fotodinâmica; fotossensibilizante; fotoenvelhecimento; colágeno; derme

ABSTRACT

Topical photodynamic therapy (TPT) is a well-established therapeutic modality in the treatment of non-melanoma skin cancer. It is based on light-activated chemical reaction in the presence of oxygen. In recent years, this therapy has been used in cosmiatric dermatology, and studies on the mechanisms of TPT action in dermal remodeling of the photodamaged skin have been reported. This review addresses procedures with different light sources and photosensitizers, as well as clinical and collateral effects of this therapy in the treatment of photoaging.

Keywords: photodynamic therapy, photosensitizer, photoaging, rejuvenation, collagen, dermis

INTRODUÇÃO

O envelhecimento é processo complexo e multifatorial que ocorre em todos os indivíduos, sendo influenciado por fatores ambientais, hormonais e genéticos. O fotoenvelhecimento, ou envelhecimento extrínseco, é decorrente da exposição a fatores ambientais. A radiação UV é um dos principais fatores envolvidos, sendo responsável pelo aumento dos níveis de metaloproteinases (MMPs) na pele humana *in vivo*. As MMPs são enzimas responsáveis pela degradação de proteínas da matriz extracelular (MEC), como o colágeno tipo I e III.¹⁻² A pele fotodanificada se manifesta clinicamente por alterações da textura e da pigmentação, rugas, flacidez, telangiectasias e, em alguns casos, lesões de ceratoses actínicas e câncer de pele não melanoma.^{1-2,3}

A terapia fotodinâmica (TFD) baseia-se em reação fotoquímica que causa a destruição seletiva da célula tumoral. Para esta reação, um fotossensibilizante tópico localizado no tecido, uma fonte de luz e o oxigênio são necessários. Os principais fotossensibilizantes são o ácido aminolevulínico (ALA) e o metilaminolevulinato (MAL). O MAL é um derivado esterificado do ALA, é mais lipofílico e apresenta maior seletividade às células neoplásicas. A principal fonte de luz é a lâmpada diodo, *Light Emitting Diode* (LED), que emite luz visível, azul ou vermelha. O uso de MAL-Luz vermelha está mais indicado para tratamento de lesões mais profundas, pela maior penetração do MAL e da luz vermelha na pele.⁴⁻⁸ A TFD com luz visível está indicada no tratamento da ceratose actínica (CA), do campo de cancerização e dos cânceres de pele não melanoma (em inglês, NMSC): carcinoma basocelular (CBC) e a doença de Bowen.⁹⁻¹⁷

A melhora clínica da pele fotodanificada (textura, pigmentação, rugas e flacidez) após o tratamento do campo de cancerização foi descrita como rejuvenescimento fotodinâmico. Durante muito tempo, apenas estudos clínicos sustentavam a indicação da TFD para tratamento do fotoenvelhecimento.⁸⁻²³ Somente nos últimos anos, estudos histológicos e imuno-histoquímicos descreveram a remodelação dérmica induzida pela TFD no rejuvenescimento cutâneo.^{20,23,24} Entre as indicações *off label*, o fotorejuvenescimento é o mais relatado na dermatologia cosmética, entretanto vale lembrar que a TFD vêm sendo descrita para tratamento de outras neoplasias, doenças infecciosas e inflamatórias.²⁵⁻³⁰

Fotoenvelhecimento

As alterações cutâneas do envelhecimento decorrem de dois processos distintos que se somam. O processo natural de envelhecimento que ocorre em todos os órgãos, de forma semelhante, é o intrínseco ou cronológico. O fotoenvelhecimento, ou envelhecimento extrínseco, se deve a sobreposição de fatores ambientais, como exposição à radiação UV, fumo, vento, agentes químicos. Os raios UVA e UVB estão envolvidos na patogênese do câncer de pele e do fotoenvelhecimento. A radiação UV causa modificações genéticas e moleculares nas células da epiderme e aumenta os níveis de enzimas responsáveis

pela modulação da MEC.¹⁻³ Histologicamente, observa-se atipia celular, com perda da polaridade dos ceratinócitos e irregularidade acentuada no tamanho das células.^{1,2,3,5} Na derme, os achados histopatológicos incluem a elastose solar, fibras elásticas espessadas e desorganizadas, e fibras colágenas afinadas e achatadas, e aumento de glicosaminoglicanos.¹⁻³

Para tratamento do fotoenvelhecimento, procedimentos cirúrgicos são comumente associados aos tratamentos clínicos tópicos e /ou oral. Entre os procedimentos estão os peelings químicos, os lasers e luzes, a toxina botulínica e os preenchedores. A terapia fotodinâmica tornou-se uma excelente opção para tratamento da pele fotodanificada com ceratose actínica, não apenas por induzir o rejuvenescimento, mas principalmente por tratar lesões pré-malignas sub-clínicas, não visíveis a olho nu.^{2,31-40,41}

Terapia Fotodinâmica

Para a realização TFD tópica são necessários um agente fotossensibilizante, uma fonte de luz e o oxigênio. Os fotossensibilizantes tópicos são, na verdade, pró-drogas, que são transformados em protoporfirina IX (Pp IX) dentro do citoplasma e da mitocôndria, após penetrarem na célula alvo. A reação fotoquímica desencadeada pela TFD leva à morte celular através da produção de oxigênio *singlet*, e de outras espécies reativas de oxigênio (ROS).^{1, 2, 4, 5, 6, 7}

Os principais fotossensibilizantes tópicos são ALA e o MAL. Nos Estados Unidos, o ALA 20% (Levulan Kerastick® – DUSA Pharmaceuticals) se apresenta como uma caneta contendo uma solução que é ativada na hora da utilização. Foi aprovado pelo FDA, em 1999, associado a luz azul para tratamento de CAs não hipertróficas. Não é comercializado no Brasil. O tempo de incubação do ALA no tecido alvo varia de 1 hora a 20 horas, com diversos protocolos descritos na literatura. Após aberto, o produto deve ser utilizado por completo, não podendo ser usado em mais de uma sessão.¹ O MAL é amplamente comercializado em vários países do mundo, incluindo o Brasil, como o nome de Metvix® – Galderma Indústria Farmacêutica, Paris, França), sendo aprovado para CA, CBC e D.Bowen. Para essas indicações, o tempo de incubação do MAL é de 3 horas, sendo duas sessões com intervalo de uma semana para CBC e Bowen, e apenas uma sessão para CA. Sua forma de apresentação é um creme lipofílico, e depois de aberto pode ser conservado em geladeira por 1 semana. No protocolo de tratamento do fotorejuvenescimento, o tempo de incubação pode ser reduzido para uma ou duas horas, com duas a quatro sessões e com intervalo entre 2 e 4 semanas.^{2,20}

As fontes de luz devem emitir energia luminosa no espectro de absorção da PpIX, que é o alvo do tratamento. A PpIX tem absorção máxima da luz no pico de 410nm, luz azul, considerada efetiva por ser muito absorvida pelo fotossensibilizante no tecido alvo. Por outro lado, esse comprimento de onda penetra superficialmente, sendo bem indicada para tratamento da ceratose actínica, campo de cancerização. A PpIX também absorve outros comprimentos de luz, como a luz vermelha (630 nm) que penetra mais profundamente na pele sendo, portanto, a

melhor escolha para tratamento dos carcinomas (NMSC). Ambas estão bem indicadas para tratamento pele fotodanificada^{2,31,32}. Outras fontes de luz para tratamento do fotoenvelhecimento incluem a Luz Intensa Pulsada (LIP) e os Lasers (PDL). Vale lembrar que embora a LIP traga bom resultado no aspecto global da pele, incluindo pigmentação e textura, tem menor efeito que a LED para o tratamento das ceratoses actínicas a longo prazo, e são contra-indicadas para tratamento dos carcinomas.^{2,31-40}

Terapia Fotodinâmica no tratamento do Fotoenvelhecimento

Os efeitos da luz sobre a pele envolvem mecanismos complexos. O fotoenvelhecimento é mediado por absorção direta da radiação UV e por mecanismos indiretos, através de reações fotoquímicas mediadas por ROS.² A radiação UV ativa fatores de transcrição AP-1 e NF-Kapa B que regulam genes responsáveis pela produção de enzimas que modulam a MEC da derme, entre elas MMP-1, MMP-9, MMP-3 e MMP-10. A MMP-1 degrada o colágeno íntegro, e a MMP-9 quebra o colágeno já clivado por MMP-1, anteriormente. Esta sequência de degradação é fundamental para o reparo da derme, uma vez que a clivagem das frações de alto peso molecular do colágeno interrompe a inibição da síntese de novo colágeno tipo I.^{42,43,44} A ativação de AP-1 e de NF-kapa é responsável, também, pelo aumento da transcrição de citocinas, como IL-1 beta, IL-2, IL-6, IL-10, TNF-alfa e TGF beta. O TGF beta participa da remodelação dérmica não só por estimular a síntese de pró-colágeno (tipos I e III), como também por inibir suas enzimas degradadoras.

A resposta inflamatória que acompanha a destruição do tumor mediado pela TFD, com liberação de citocinas e de fatores de crescimento, tem fundamental importância na remodelação dérmica da pele fotodanificada.⁴⁵⁻⁴⁷ Estudo, *in vitro*, para a quantificação de MMPs e da expressão do mRNA do colágeno, mostrou aumento de MMP-1 e -3 e redução da expressão do colágeno tipo I, em cultura de fibroblastos (pele normal e com esclerodermia) tratados com ALA e luz vermelha.⁴⁸ O resultado deste estudo sugere um efeito anti-esclerótico da TFD na pele. De forma oposta, Issa et al²³ relataram aumento de MMP-9, sem modificação das MMP-1 e 3, e aumento de colágeno tipo I, três e seis meses após tratamento da pele fotodanificada com duas sessões de TFD (MAL-Luz vermelha), respectivamente. Os autores concluíram que a modificação da derme causada pela MMP-9, no primeiro momento, permitiu a modificação da MEC e sua relação com os fibroblastos, com consequente produção de novo colágeno, após seis meses.

Procedimento – TFD para fotoenvelhecimento

Para a realização da TFD tópica convencional no tratamento da pele fotodanificada podemos considerar as seguintes etapas: 1- limpeza da área a ser tratada com demaquilante, seguido da aplicação de clorexedine alcoólico; 2- curetagem suave da pele, antes da aplicação do fotossensibilizante, com o objetivo de remover as camadas mais superficiais das lesões de CA; 3- aplicação do fotossensibilizante

tópico em toda a área a ser tratada; 4- curativo oclusivo com um filme plástico para aumentar a penetração do produto, seguido de papel alumínio para impedir a ativação da PpIX pela luz ambiente, durante o período de incubação do fotossensibilizante. Para o fotorejuvenescimento, a necessidade de oclusão é variável na literatura. O curativo e o excesso do medicamento são retirados com soro fisiológico 0,9% e gaze, antes da exposição à fonte de luz; 5- exposição à fonte de luz (Figura 1). Pacientes e médico devem usar óculos protetor durante a iluminação. Após cada sessão, os pacientes devem ser orientados a evitar a exposição solar por 48 horas, e após esse período usar protetor solar.² Os pacientes devem ser estar cientes dos benefícios e os limites da técnica, bem como conhecer os possíveis efeitos colaterais.

Os protocolos de aplicação da TFD para tratamento do fotoenvelhecimento variam muito na literatura. O número de sessões varia em média de duas a três, com intervalo de 15 a 30 dias. Geralmente, uma camada fina, meio tubo, 1g/ por face é utilizado em cada sessão. Uma camada mais espessa (5mm) deve ser aplicada sobre as lesões de CA isoladamente. O tempo de incubação do fotossensibilizante varia de uma a três horas, e cada fonte de luz terá seu parâmetro adequado. No caso da LED, a dose de luz necessária é pre-determinada pela lâmpada, e esta desliga automaticamente ao fim do tratamento. Quando o tempo de incubação é maior que uma hora ou quando o paciente tem muitas lesões de CA, os efeitos colaterais são mais evidentes. Entre eles, estão a dor, principalmente durante a iluminação, e nas 24 horas subsequentes, o edema e o eritema. A descamação inicia no terceiro ou quarto dia, e entre o sétimo e o décimo dia a pele da face está completamente recuperada (Figura 2). Compressas geladas e cremes calmantes e cicatrizantes podem ser utilizados por aproximadamente 7-10 dias. Os corticóides tópicos são raramente indicados. Discromias são raras e, caso ocorram, geralmente temporárias. A profilaxia anti-viral deve ser feita nos pacientes com história de herpes labial. A Infecção bacteriana é rara, mas as pústulas estéreis são descritas após tratamento de acne.^{1,2}

Protocolos de tratamento com diferentes fontes de luz

A- TFD com Luz Intensa Pulsada (IPL)

Ruiz-Rodriguez *et al.*,⁴⁰ avaliaram 17 pacientes com diferentes graus de fotodano e CAs (total de 38 lesões) tratados com duas sessões de ALA-LIP. O tempo de incubação do ALA foi de 4 horas e o intervalo entre as sessões foi de 1 mês. Houve cura de 33 das 38 lesões de CA no período de três meses de acompanhamento. A técnica foi bem tolerada, e os resultados estéticos foram excelentes em todos os pacientes.

Diversos parâmetros de LIP, com relação ao comprimento de onda do filtro de corte, duração do pulso, o intervalo de pulso e densidade de energia, têm sido usados para o fotorejuvenescimento com TFD. Muitos autores relataram melhora significativa da pele fotoenvelhecida (textura, pigmentação, rugas finas e CA) com a associação de ALA e LIP quando comparado à LIP isoladamente. O MAL também é utilizado com LIP para tratamento da pele fotodanificada, com eficácia e segurança.



FIGURA 1: Etapas: **A)** limpeza da pele; **B)** curetagem superficial; **C)** aplicação do MAL com dedo de luva; **D)** curativo oclusivo com filme plástico e proteção luminosa com papel alumínio; **E)** iluminação com LED vermelha; **F)** Fonte luminosa

Embora ambos os fotossensibilizantes sejam eficazes com LIP para o fotorejuvenescimento, o acompanhamento de cura da CA deve ser feito a longo prazo.^{8,35,36,39}

B- TFD com Pulsed Dye laser (PDL)

Alexiades-Armenakas *et al*,³⁷ em um estudo usando TFD-PDL (585 nm), avaliaram 2.561 lesões de CA na face, no couro cabeludo e nas extremidades. Relataram taxa de cura de 99,9% no 10º dia, e de 90,1% no quarto mês para as lesões da face. As lesões das extremidades mostraram um percentual de resposta menor. A TFD com PDL é considerada adequada para o tratamento do componente vascular da pele fotodanificada, uma vez que este componente responde menos à TFD- Luz visível.^{37, 49}

C- TFD com Luz azul

Embora a luz azul penetre superficialmente na pele,

muitos estudos confirmam a eficácia da TFD com luz azul no tratamento do envelhecimento. Esses estudos relatam melhora não apenas das lesões de CA, como também na textura e pigmentação da pele.¹¹

Palm *et al*³¹ trataram 18 pacientes com fotoenvelhecimento com terapia fotodinâmica usando MAL-Luz Visível, e compararam a luz azul com a vermelha, relataram não haver diferença significativa entre os tratamentos.

A reação inflamatória após tratamento com ALA-Luz azul é geralmente mais intensa que com MAL-Luz vermelha, quando os fotossensibilizantes têm o mesmo tempo de incubação.

D- TFD com Luz Vermelha

Sanclemente *et al*³² estudaram as alterações histopatológicas após tratamento com terapia fotodinâmica associada ao MAL e luz vermelha, e relataram melhora dos tecidos



FIGURA 2: A - Eritema imediatamente após procedimento; B - Descamação após 72 horas; C - recuperação completa após 8 dias



FIGURA 3: Antes e 6 meses após tratamento com duas sessões de MAL-TFD convencional. Melhora da textura, rugas e sulcos



FIGURA 4: Antes e 6 meses após tratamento com duas sessões de MAL-TFD convencional. Melhora da textura, rugas e flacidez

colágeno e elástico, embora não estatisticamente significativo.

Ferola et al¹ demonstraram a melhora clínica global da pele com clareamento, melhora das CAs, rugas finas e flacidez após três sessões de terapia fotodinâmica com ALA (2 horas) e luz vermelha (20 min) com intervalo de quinze dias. À histologia, pela coloração de picosirius, observaram melhora da organização das fibras colágenas na derme.

Issa MCA¹ avaliou a resposta terapêutica da TFD no tratamento da pele fotodanificada em 14 mulheres com e sem CAs. Foram realizadas duas sessões de MAL-Red Light com intervalo de 30 dias entre as sessões. Três biópsias cutâneas foram realizadas na face (pré tratamento, após 3 meses e após 6 meses). O tempo de incubação do MAL foi de 2 horas sob oclusão.

A LED utilizada foi a Atilite (Photocure, Oslo, Noruega) com a dose de 37 mJ / cm². Os resultados clínicos incluíram a melhora da textura, da pigmentação e das rugas já após a primeira sessão, com melhora progressiva após 3 e 6 meses de acompanhamento. Aos 6 meses, observou-se que a melhora da firmeza da pele, com diminuição da flacidez, foi mais evidente (Figuras 3 e 4). Os achados de melhora foram observados até um período de 12 meses. Entre os efeitos colaterais, dor, edema, eritema e descamação com intensidade variável, na maioria dos casos de intensidade leve a moderada. Alguns casos com maior intensidade.

Issa et al²⁰ estudaram as modificações histológicas e morfométricas nas pacientes citadas acima, observando aumento

estatisticamente significativo do colágeno, pela coloração picrossírius, três meses após o tratamento. Esta melhora foi mantida após 6 meses, quando houve aumento também das fibras elásticas, pela coloração orceína, que se tornaram mais finas e organizadas à histologia. Issa et al.²³ avaliaram, também, através de estudos imuno-histoquímicos, os substratos envolvidos na remodelação dérmica, como os colágenos I e III, as enzimas degradadoras da MEC envolvidas no fotoenvelhecimento, como as MMP 1, 3, 7, 9, 12, e também os inibidores de MMPs, como TIMP 1 e 2. Os resultados encontrados incluíram aumento estatisticamente significativo de MMP-9 após 3 meses e aumento de colágeno I estatisticamente significativo após 6 meses.

Le Pillouer-Prost e Cartier,⁵⁰ em revisão da literatura, observaram que a TFD apresenta alto nível de eficácia, melhora das rugas finas, tonus, rugosidade da pele, textura e remodelamento da derme. A melhor indicação é o paciente que fez exposição crônica ao sol e apresenta múltiplas ceratoses actínicas.

CONCLUSÕES

A técnica chamada de “rejuvenescimento fotodinâmico” vem sendo discutida na literatura desde 2002.⁴⁰ Muitos autores descreveram os efeitos clínicos benéficos desta terapia, e os estudos sobre as modificações histológicas e imuno-histoquímicas induzidas pela TFD corroboram os achados clínicos no fotorejuvenescimento.^{2, 20, 23, 24} Os protocolos variam quanto ao preparo da pele, quanto ao tempo de incubação e oclusão do fotossensibilizante, quanto ao número e intervalo de sessões e quanto à fonte de luz e seus parâmetros. Independentemente do protocolo utilizado, um rejuvenescimento global da pele é alcançado, com melhora da textura, pigmentação, rugas e flacidez, além da cura das ceratoses actínicas. Os pacientes que sofreram exposição crônica ao sol e apresentam pele fotodanificada com ceratose actínica são os mais indicados para esta modalidade terapêutica. ●

REFERÊNCIAS

1. Ferolla ACJ. Estudo da pele humana fotoenvelhecida após tratamento com terapia fotodinâmica associada ao ácido 5 delta aminolevulínico tópico: avaliação imunoistoquímica, do colágeno e do tecido elástico [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2007.
2. Issa MCA. Estudo Da Remodelação Dérmica Induzida Pela Terapia Fotodinâmica (MAL-TFD) Na Pele Fotodanificada [tese]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2008.
3. Gilchrist BA. Skin aging and photoaging: an overview. *J Am Acad Dermatol*. 1989; 21:610-3.
4. Issa MCA, Patricia-Azulay M. Terapia Fotodinâmica: revisão da literatura e documentação iconográfica. *Anais Bras Dermatol*. 2010; 85(4): 501-11.
5. Kalka K, Merk H, Mukhtar H. Photodynamic therapy in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 42(3): 389-413.
6. Szeimies RM, Calzavara-Pinton P, Karrer S, Ortel B, Landthaler M. Topical photodynamic therapy in dermatology. *J Photochem Photobiol*. 1996; 36(2): 213-9.
7. Casas A, Fukuda H, Di Venosa G, Batlle A. Photosensitization and mechanism of cytotoxicity induced by the use of ALA derivatives in photodynamic therapy. *Br J Cancer*. 2001; 85(2):279-84
8. Nestor MS, Gold MH, Kauvar AN, Taub AF, Geronemus RG, Ritvo EC, et al. The use of photodynamic therapy in dermatology: results of a consensus conference. *J Drugs Dermatol*. 2006; 5:140-54
9. Hurlimann, AF, Panavizzon, RG, Burg, A. Topical photodynamic treatment of skin tumours and dermatoses. *Dermatology* 1994; 3(3): 327.
10. Szeimies RM, Morton CA, Sidoroff A, Braathen LR. Photodynamic therapy for non-melanoma skin cancer. *Acta Derm Venereol*. 2005; 85(6):483-90.
11. Szeimies RM, Karrer S, Sauerwald A. Photodynamic therapy with topical application of 5-aminolevulinic acid in the treatment of actinic keratoses: an initial clinical study. *Dermatology*. 1996; 192(3):246-51.
12. Fink-Puches R, Soyer HP, Hofer A, Kerl H, Wolf P. Long-term follow-up and histological changes of superficial nonmelanoma skin cancers treated with topical-aminolevulinic acid photodynamic therapy. *Arch Dermatol*. 1998; 134(7):821-6.
13. Szeimies R-M, Sassy T, Landthaler M. Penetration potency of topical applied-aminolevulinic acid for photodynamic therapy of basal cell carcinoma. *Photochem Photobiol*. 1994; 59(1):73-6.
14. Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S, Tanew A, Calzavara-Pinton PG, Zane C, et al. Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinic acid compared with cryotherapy for actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 47(2):258-62.

15. Salim A, Leman JA, McColl JH, Chapman R, Morton CA. Randomized comparison of photodynamic therapy with topical 5-fluorouracil in Bowen's disease. *Br J Dermatol*. 2003;148(3):539-43.
16. Lee PK, Kloser AJ. Current methods for photodynamic therapy in the US: comparison of MAL/PDT and ALA/PDT. *J Drugs Dermatol*. 2013 Aug;12(8):925-30.
17. Babilas P, Karrer S, Sidoroff A, Landthaler M, Szeimies RM. Photodynamic therapy in dermatology: an update. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2005; 21(3):142-9.
18. Bruscino N, Rossi R, Dindelli M, Ghersetich I, Lotti T. Facial skin rejuvenation in a patient treated with photodynamic therapy for actinic keratosis. *Dermatol Ther*. 2010; 23(1):86-9.
19. Park MY, Sohn S, Lee ES, Kim YC. Photorejuvenation induced by 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy in patients with actinic keratosis: a histologic analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62(1):85-95.
20. Issa MC, Piñeiro-Maceira J, Vieira MT, Olej B, Mandarim-de-Lacerda CA, Luiz RR, et al. Photorejuvenation with Topical Methyl Aminolevulinic acid and Red Light: A Randomized, Prospective, Clinical, Histopathologic, and Morphometric Study. *Dermatol Surg*. 2010; 36(1):39-48.
21. Shamban AT. Current and new treatments of photodamaged skin. *Facial Plast Surg*. 2009;25(5):337-46.
22. Bjerring P, Christiansen K, Troilius A, Bekhor P, de Leeuw J. Skin fluorescence controlled photodynamic photorejuvenation. *J Lasers Surg Med*. 2009; 41(5): 327-36.
23. 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.
24. Szeimies RM, Torezan L, Niwa A, Valente N, Unger P, Kohl E, et al. Clinical, histopathological and immunohistochemical assessment of human skin field cancerization before and after photodynamic therapy. *Br J Dermatol*. 2012;166(1):150-9.
25. Morton CA, Szeimies RM, Sidoroff A, Braathen LR. European guidelines for topical photodynamic therapy part 2: emerging indications: field cancerization, photorejuvenation and inflammatory/infective dermatoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 27(6):672-9.
26. Alster TS, Tanzi EL. Photodynamic therapy with topical aminolevulinic acid and pulsed dye laser irradiation for sebaceous hyperplasia. *J Drugs Dermatol*. 2003; 2(5):501-4.
27. Calvazara-Pinton P, Arisi M, Sereni E, Ortel B. A critical reappraisal of off-label indications for topical photodynamic therapy with aminolevulinic acid and methylaminolevulinic acid. *Rev Recent Clin Trilab*. 2010; 5 (2):112-6.
28. Bissonnette R, Tremblay J-F, Juzenas P, Boushira M, Lui H. Systemic photodynamic therapy with aminolevulinic acid induces apoptosis in lesional T lymphocytes of psoriatic plaques. *J Invest Dermatol*. 2002; 119(1):77-83.
29. Szeimies RM, Landthaler M, Karrer S. Non-oncologic indications for ALA-PDT. *J Dermatolog Treat*. 2002(b); 13(suppl 1):S13-8.
30. Gold MH, Goldman MP. 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy: where we have been and where we are going. *Dermatol Surg*. 2004; 30(8):1077-84.
31. Palm MD, Goldman MP. Safety and efficacy comparison of blue versus red light sources for photodynamic therapy using methyl aminolevulinic acid in photodamaged skin. *J Drugs Dermatol*. 2011; 10 (1):53-60.
32. Sanclemente G, Correa LA, Garcia JJ, Barrera M, Villa JF, Garcia HI. Methyl aminolevulinic acid plus red light vs. placebo plus red light in the treatment of photodamaged facial skin: histopathological findings. *Exp Dermatol*. 2012;37(4):379-86.
33. Bjerring P, Clement M, Heickendorff L, Lybecker H, Kiernan M. Dermal collagen production following irradiation by dye laser and broadband light source. *J Cosmetic Laser Ther*. 2002;4(2):39-43.
34. Karrer S, Bäumler W, Abels C, Hohenleutner U, Landthaler M, Szeimies R-M. Long-pulse dye laser for photodynamic therapy: investigations in vitro and in vivo. *Lasers Surg Med*. 1999; 25(1):51-9.
35. Dover JS, Bhatia AC, Stewart B, Arndt KA. Topical 5-aminolevulinic acid combined with intense pulsed light in the treatment of photoaging. *Arch Dermatol*. 2005; 141(10):1247-52.
36. 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; 4(1):35-8.
37. Alexiades-Armenakias MR, Gernemus RG. Laser-mediated photodynamic therapy of actinic keratosis. *Arch Dermatol*. 2003;139(10):1313-20.
38. Gold MH, Bradshaw VL, Boring MM, Bridges TM, Biron JA. Split face comparison of photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid and intense pulsed light versus intense pulsed light alone for photodamage. *Dermatol Surg*. 2006;32(6):795-801.
39. Mamur ES, Phelps R, Goldberg DJ. Ultrastructural changes seen after ALA – IPL photorejuvenation: a pilot study. *J Cosmetic Laser Ther*. 2005;7(1):21-4.
40. Ruiz-Rodriguez R, Sanz-Sanchez T, Cordoba S. Photodynamic photorejuvenation. *Dermatol Surg*. 2002 A;28(8):742-44; discussion 744.
41. Touma DJ, Gilchrist BA. Topical photodynamic therapy: a new tool in cosmetic dermatology. *Semin Cutan Med Surg*. 2003;22(2):124-30.
42. Fisher GJ, Kang S, Varani J, Bata-Csorgo Z, Wan Y, Datta S, et al. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Arch Dermatol*. 2002;138(11):1462-70.
43. Kang S, Fisher GJ, Voorhees JJ. Photoaging: pathogenesis, prevention, and treatment. *Clin Geriatr Med*. 2001; 17(4): 643-659, v-vi.
44. Chung JH, Seo JY, Choi HR, Lee MK, Youn CS, Rhie G, et al. Modulation of skin collagen metabolism in aged and photoaged human skin in vivo. *J Invest Dermatol*. 2001; 117(5): 1218-1224.
45. Naderi-Hachtroudi L, Peters T, Brenneisen P, Meewes C, Hommel C, Razi-Wolf Z, et al. Induction of manganese superoxide dismutase in human dermal fibroblasts: a UV-B-mediated paracrine mechanism with the release of epidermal interleukin 1 alpha, interleukin 1 beta, and tumor necrosis factor alpha. *Arch Dermatol*. 2002; 138(11): 1473-1479.
46. Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, Jori G, Kessel D, Korbek M, et al. Photodynamic therapy. *J Natl Cancer Inst*. 1998 Jun 17;90(12):889-905.
47. Brenneisen P, Sies H, Scharffetter-Kochanek K. Ultraviolet-B irradiation and matrix metalloproteinases: from induction via signaling to initial events. *Ann NY Acad Sci*. 2002; 973:31-43.
48. Karrer S, Bosserhoff AK, Weiderer P, Landthaler M, Szeimies RM. Influence of 5-aminolevulinic acid and red light on collagen metabolism of human dermal fibroblasts. *J Invest Dermatol*. 2003 Feb; 120(2): 325-31.
49. Friedmann DP, Goldman MP, Fabi SG, et al. Multiple sequential light and laser sources to activate aminolevulinic acid in photodamage: A retrospective study. *Cosmet Laser Ther*. 2015; 17(5):252-8.
50. Le Pilloer-Prost A, Cartier H. Photodynamic Photorejuvenation: A Review. *Dermatol Surg*. 2016;42(1):21-30.