Artigo orinal

Aplicação transepidérmica de medicamento na terapia fotodinâmica com a luz do dia para o tratamento da pele fotodanificada: estudo piloto

Transepidermal drug delivery in daylight photodynamic therapy in the treatment of photodamaged skin: a pilot study

DOI: http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.201683104

Autores:
Maria Claudia Almeida Issa[1]
Mariana Boechat[2]
Aline Cairo Fassini[3]

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

[2] Mestranda em dermatologia na Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil.

[3] Residente de dermatologia na Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil.

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

Data de recebimento: 17/08/2016
Data de aprovação: 01/09/2016

Trabalho realizado em clínica privada – Niterói (RJ), Brasil.

Conflito de Interesse: A Galderma Indústria Farmacêutica fez a doação dos medicamentos (metvix) para o estudo, sem nenhuma remuneração para os pesquisadores ou pacientes.

Suporte financeiro: Nenhum

RESUMO

Introdução: A Terapia Fotodinâmica com a luz do dia é uma modalidade terapêutica recente para ceratoses actínicas e campo de cancerização. A associação de técnicas `a TFD para aplicação transepidérmica do fotossensibilizante é uma nova opção para tratamento da pele fotodanificada com ceratose actínica.

Objetivo: Avaliar a eficácia clínica e os efeitos colaterias do tratamento da pele fotodanificada através da aplicação transepidérmica de medicamentos e TFD com luz do dia.

Métodos: Sete pacientes fototipos II e III, 60-73 anos, com pele fotodanificada, com e sem ceratoses actínicas foram submetidos à associação de métodos (laser de CO_2, micro-abrasão ou microagulhamento) e TFD com a luz do dia. Foram realizadas duas sessões com intervalo de duas semanas. O MAL foi aplicado após a micro-abrasão e após o laser de CO_2, entretanto antes do micro-agulhamento. Todos os pacientes foram expostos à luz do dia por um período de 2 horas. Avaliações clinicas foram realizadas antes, 15 dias e três meses após tratamento.

Resultados: O Laser de CO_2 associado à DLPDT foi mais eficaz na melhora global da pele (textura, pigmentação e rugas). O micro- agulhamento associado à DLPDT foi eficaz na melhora da textura e da pigmentação. A micro-abrasão se mostrou eficaz quando associada ao microagulhamento. Excelente melhora das lesões de ceratose actínica foi alcançada com todas as associações de técnicas. Os efeitos colaterais foram transitórios e mais intensos com a associação de Laser de CO_2.

Conclusões: A associação de TED à DLPDT foi eficaz no tratamento da pele fotodanificada e segura em todas os protocolos.

Palavras-chave: terapia fotodinâmica; fotossensibilizante; luz; ceratose actínica; fotoenvelhecimento

ABSTRACT

***Introduction**: Daylight photodynamic therapy (PDT) is a recent therapeutic modality for actinic keratoses and field cancerization. The association of techniques to PDT for transepidermal delivery of the photosensitizer is a new option for the treatment of photodamaged skin with actinic keratosis.*

***Objective:** To evaluate the clinical efficacy and the adverse events of photodamaged skin treatment through the transepidermal drug delivery and daylight-PDT.*

***Methods:** Seven patients with phototype II and III, aged 60-73 years, with photodamaged skin, with and without actinic keratoses, were submitted to the association of methods (CO_2 laser, micro-abrasion or microneedling) and daylight-PDT. Two sessions were performed with two weeks intervals. MAL was applied after micro-abrasion and after CO_2 laser, but before the micro-needling. All patients were exposed to daylight for a period of 2 hours. Clinical evaluations were performed before, 15 days and three months after treatment.*

***Results:** CO_2 laser associated with daylight-PDT was more effective in overall improvement of the skin (texture, pigmentation and wrinkles). Microneedling associated with daylight-PDT was effective in improving texture and pigmentation. Micro-abrasion proved to be effective when combined with microneedling. Excellent improvement of actinic keratosis lesions was achieved with all associations of techniques. Adverse events were transient and more intense with the association of CO_2 Laser.*

***Conclusion:** Association of TDD with daylight-PDT was effective in the treatment of photodamaged skin and safe in all protocols.*

***Keywords**: photodynamic therapy, photosensitizer, light, actinic keratosis, photoaging.*

INTRODUÇÃO

A exposição solar crônica aumenta a incidência do câncer de pele não-melanoma, incluindo as ceratoses actínicas (QA), carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular. É também responsável pelo fotoenvelhecimento da pele, observado clinicamente por rugas, eritema, aspereza, telangiectasias e pigmentação irregular.[1] Entre as opções para tratamento da pele fotodanificada com QA, a terapia fotodinâmica convencional (TFD-c) se destaca por sua alta eficácia e excelente resultado cosmético. Alguns fatores, como os efeitos colaterais (dor, eritema e edema), o tempo de incubação de 3 horas do metilaminolevulinato (MAL) sob curativo oclusivo e a necessidade da lâmpada artificial para a iluminação, podem ser limitantes para pacientes e médicos.[2,3]

Nos últimos anos, estudos relatam a eficácia de uma nova técnica, com o mesmo princípio da TFD-c, mas utilizando a luz do dia como fonte de luz (fração de luz visível do sol). A TFD com luz do dia (do inglês, *Daylight Photodynamic Therapy* - DL-PDT) é muito bem tolerada pelo paciente. A dor durante a iluminação é ausente ou discreta, e a reação cutânea no período pós procedimento, como eritema e edema, são mínimos.[4-11]

Os protocolos de tratamento da forma convencional e com a luz do dia diferem em vários aspectos (Tabela 1). Na TFD-c, o MAL deve ser aplicado na pele previamente curetada, e mantido sob oclusão por um período de 3 horas. Após este período de incubação, a pele é exposta a uma fonte de luz artificial (LED vermelha) por aproximadamente 10 minutos, equivalendo a uma dose de 37J/cm^2. Na DLPDT, o MAL é aplicado sem oclusão sobre a área previamente curetada e com o filtro solar químico. O paciente deve ser exposto à luz do dia, em até 30 minutos, permanecendo por um período de 2 horas. A DLPDT minimiza as desvantagens da TFD-c, e mantém sua eficácia no tratamento das ceratoses actínicas e campo de cancerização.[4-11]

Independentemente do tipo de luz utilizada, artificial ou luz do dia, continua sendo um limitante da técnica a penetração do fotossensibilizante através da camada córnea na área da pele a ser tratada. Dessa forma, uma nova possibilidade para a TFD é a associação de técnicas que possam aumentar a penetração do fotossensibilizante. Esta nova modalidade terapêutica é chamada de aplicação transepidérmica de medicamentos (em inglês, *transepidermal drug delivery* –TED). Dentre as técnicas mais recentes descritas para a realização do TED estão o micro-agulhamento[12-14] e os métodos ablativos fracionados, como radiofrequência ablativa fracionada e os lasers de CO^2 e Erbium.[15-19] O micro-agulhamento atua ''empurrando" o medicamento através das perfurações causadas durante seu rolamento sobre a superfície cutânea. Os métodos ablativos fracionados promovem a produção de canais dentro da epiderme até derme papilar, dependo dos parâmetros utilizados, que permeiam as substâncias aplicadas topicamente. A microdermoabrasão colabora com a curetagem simples por remover as camadas mais superficiais da epiderme.

Diversos estudos relatam a associação de métodos ablativos fracionados como um método potencializador da eficácia da TFD-c.[20-24] É citado, ainda, que essa resposta clínica potencializada pela associação de TED com TFD-c pode ser alcançada mesmo com a redução do tempo de incubação do MAL para uma hora.15 A associação de TED com DLPDT, entretanto, ainda é pouco relatada na literatura. A eficácia da associação de laser de CO_2 com DLPDT para tratamento das ceratoses actinicas em pacientes transplantados foi relatada recentemente por Togsverd-Bo et cols em 2015.[25]

A partir dos dados recentes da literatura, propusemos este estudo piloto, que tem o objetivo de avaliar clinicamente as modificações induzidas por essa associação (TED + DLPDT), comparando diferentes protocolos e técnicas.

METODOLOGIA

DESENHO DO ESTUDO

Um estudo piloto prospectivo não randomizado foi realizado com 7 pacientes de ambos os sexos, fototipos II e III, idade entre 60-73 anos, apresentando pele fotodanificada da face e colo (graus III e IV de Glogau), com e sem ceratoses actínicas. Foram excluídos pacientes tabagistas, gestantes, portadores de fotossensibilidade, neoplasias malignas, colagenoses, infecção localizada ou sistêmica, imunodepressão ou em uso de substâncias fotossensibilizantes. Os pacientes foram fotografados e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido para a participação no estudo. O procedimento foi realizado na clínica privada da pesquisadora, que permitiu o uso do laser de CO_2 de sua propriedade (I-Pixel CO_2 – Alma Lasers, Cesaréia, Israel), o aparelho de peeling de cristal (da empresa Pan Eletronic, Rio de Janeiro, Brasil), e doou os *rollers* de micro-agulhamento (Doctor roller-

Tabela 1: Diferenças entre TFD convencional e TFD com luz do dia

	TFD-c	DLPDT
PREPARO	Curetagem	Curetagem + Filtro solar químico
INCUBAÇÃO DO FOTOSSENSIBILIZANTE (MAL)	3 horas Sob oclusão	Máximo de 30 minutos Sem oclusão
FONTE DE LUZ	Artificial (diodos emissores de luz - LED)	Luz do dia (fração de luz visível do sol)
TEMPO DE EXPOSIÇÃO À FONTE DE LUZ	Aproximadamente 10 minutos	2 horas

2,5 mm, da empresa Moohan Enterprise Ltd, Gwangju, Coréia do Sul). O MAL foi doado pela Galderma Indústria Farmacêutica. Não houve gasto financeiro dos pacientes, exceto pelo transporte. Não houve nenhuma remuneração aos pesquisadores envolvidos.

O tratamento consistiu na realização de uma ou duas sessões de MAL-TFD com luz do dia, com intervalo de duas semanas, associadas às técnicas para aplicação transepidérmica de MAL (micro-abrasão com cristal de óxido de alumínio -*peeling* de cristal; micro-agulhamento; e laser ablativo fracionado de CO_2). Em alguns casos, cosmecêuticos, como a vitamina C e despigmentantes (Skinceuticals, LÓreal, Paris, França) foram associados ao MAL para o *drug delivery.* Após cada sessão, os pacientes foram orientados a utilizar creme cicatrizante com dexpantenol (3x/dia por 7 dias) e protetor solar FPS 50 (Actínica®-Galderma, Paris, França). Foi realizada a profilaxia com antiviral (aciclovir) com dose plena por cinco dias em todos os pacientes submetidos ao laser e ao microagulhamento. A aplicação do filtro solar foi o primeiro passo do protocolo, antes de todos os procedimentos, exceto nos casos em que foi usada a micro-abrasão com *peeling* de cristal.

O fotossensibilizante utilizado foi o MAL a 16% em creme (Metvix®, GALDERMA, Paris, França) na quantidade de 1 grama por sessão (face ou colo) em todos os pacientes. Entretanto, a ordem de aplicação variou de acordo com o método de TED utilizado. Desta forma, o MAL foi aplicado após a micro-abrasão e após o laser de CO_2, porém foi aplicado antes do micro-agulhamento. Em um único paciente, duas técnicas de TED foram usadas na mesma área em uma sessão. Neste caso, o MAL foi aplicado após a micro-abrasão e antes do micro-agulhamento. Em todas a situações, entretanto, o MAL foi aplicado depois do filtro solar.

Todos os pacientes foram expostos à luz do dia em até 30 minutos da aplicação do MAL, permanecendo por um período de 2 horas (ambiente aberto e claro) antes de retornar ao consultório para a limpeza da pele com SF 0,9%, reaplicação do filtro solar e avaliação clínica dos efeitos imediatos.

TÉCNICAS PARA APLICAÇÃO TRANSEPIDÉRMICA DE MEDICAMENTOS

1. Micro-abrasão com óxido de alumínio (peeling de cristal): Foram realizadas várias passadas em diferentes direções (vertical, horizontal e oblíqua) até atingir eritema homogêneo de toda a área, antes da curetagem simples e da aplicação do MAL.

2. Micro-agulhamento:
   O *roller* de agulhas de 2,5 mm foi usado imediatamente após a aplicação do fotossensibilizante MAL. Foram realizadas múltiplas passadas em várias direções (tipo asterisco), sem causar sangramento.

3. Laser ablativo fracionado de CO_2
   Foi aplicado após a curetagem das lesões, e imediatamente antes da aplicação do MAL, com os seguintes parâmetros: 60 Watts de potência, fluência de 20 mJ/pixel, espaçamento de 3 mm entre os pixels, com única passada em toda área, utilizando uma ponteira tipo *roller.*

AVALIAÇÃO CLÍNICA

Os pacientes foram acompanhados por um período de 3 meses para a avaliação da taxa de cura das ceratoses actínicas e do grau de melhora global da pele (textura, rugas e pigmentação). As avaliações foram realizadas antes, após 15 dias da primeira sessão e 3 meses após o tratamento.

A análise da textura (aspereza), cor (pigmentação) e rugas foi realizada através de parâmetros qualitativos, utilizando a escala de envelhecimento de Glogau. O grau de melhora foi avaliado seguindo a escala quartil descrita por Alster e colaboradores [26], a qual considera melhora mínima (<25%); moderada (25%-50%); significativa (51-75%), e excelente (>75%).

A avaliação de melhora das lesões de ceratose actínica foi realizada por parâmetro quantitativo (contagem das lesões), e também qualitativo de acordo com os graus de espessura (graus 1, 2 e 3).

Os efeitos colaterais (dor, eritema e edema) foram avaliados por uma escala de intensidade variando de ausente, discreto, moderado e intenso, nos períodos imediatamente após o procedimento e duas horas após a exposição `a luz do dia.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1:

ID: Masculino, 70 anos, fototipo III (Tabela 2).

Ceratoses actinicas: 3 lesões de QA, grau II (2 do lado direito, uma delas hipercrômica; e 1 do lado esquerdo).

Grau de envelhecimento: Tipo III de Glogau.

Procedimento: face: Duas sessões de MAL-DLPDT associado ao laser ablativo fracionado de CO2 na hemiface direita e ao micro-agulhamento na hemiface esquerda (Figura 1).

Pós imediato: Lado tratado em associação com o laser de CO_2 (direito): dor moderada; eritema moderado; edema discreto. Lado tratado em associação com o micro-agulhamento (esquerdo): dor discreta; eritema discreto; edema ausente (Tabela 3).

Pós 2 horas: Lado tratado em associação com o laser de CO_2 (direito): dor discreta; eritema moderado; edema discreto. Lado tratado em associação com o micro-agulhamento (esquerdo): dor ausente; ertitema discreto; edema ausente (Figura 2). (Tabela 3).

Pós 15 dias: Lado tratado em associação com o laser de CO_2 (direito): houve melhora moderada da textura; ausência de melhora das rugas e pigmentação; e 50% de cura clínica das lesoes de ceratose actínica. Lado tratado em associação com o micro-agulhamento (esquerdo): houve melhora mínima da textura; ausência de melhora das rugas e da pigmentação ; e 100% de cura clínica das ceratoses actínicas (Tabela 4).

Resultados após 3 meses: No lado tratado em associação com o CO2 (direito), houve melhora significativa da textura, melhora mínima das rugas e da pigmentação (Figura 3). A taxa de cura das QA foi de 50%, sem melhora da lesão hipercrômica. No lado tratado em associação com o micro-agulhamento (esquerdo), houve melhora moderada da textura. Sem melhora das rugas ou da pigmentação. Cura da lesão de QA (Tabela 5).

Tabela 2: Dados demográficos e classificação das lesões						
PACIENTE	**IDADE**	**SEXO**	**LOCAL**	**FOTOTIPO**	**CERATOSES ACTÍNICAS**	
					N°/ÁREA	**GRAU/ÁREA**
1	70	M	FACE	III	3 (2D e 1E)	II (*)
2	73	M	FACE	III	6 (6D)	I- 3lesoes II- 3 lesoes
3	73	F	FACE	II	0	0
4	60	F	FACE	III	2 (1D e 1E)	II
5	70	F	COLO	II	8 (5D e 3E)	II
6	72	F	FACE	III	5 (5D)	II
7	54	F	FACE	III	15 (9D e 6E)	II

Legenda: *: 1 lesão hipercrômica. D: direita. E: esquerda.

Figura 1: Caso 1: Procedimento: lado direito com laser de CO_2 antes da aplicação do MAL. Lado esquerdo aplicação do MAL antes do micro-agulhamento

Tabela 3: Avaliações clínicas após sessão 1

C	SEXO	IDADE	ÁREA TRATADA	PROCEDIMENTO APLICADO PRIMEIRA SESSÃO		15 DIAS APÓS PRIMEIRA SESSÃO							
				LADO DIREITO	LADO ESQUERDO	LADO DIREITO				LADO ESQUERDO			
						Textura	Ruga	Pigmentação	Ceratose actínica	Textura	Ruga	Pigmentação	Ceratose actínica
1	M	70	FACE	CO_2 + MAL	ROLLER + MAL	moderada	sem melhora	sem melhora	50% cura clínica	mínima	sem melhora	sem melhora	100% cura clínica
2	M	73	FACE	ROLLER + MAL	ROLLER + MAL COM DISPGMENTANTE E VITAMINA C	mínima	mínima	mínima	33,4% cura clínica 66,6% melhora de grau	mínima	mínima	moderada	não se aplica
3	F	73	FACE	CO_2 + MAL	CO_2 + MAL COM DISPGMENTANTE E VITAMINA C	moderada	mínima	mínima	não se aplica	mínima	mínima	moderada	não se aplica
4	F	60	FACE	CO_2 + MAL	CO_2 + MAL	mínima melhora	sem	não se aplica	100% cura clínica	mínima	sem melhora	não se aplica	100% cura clínica
5	F	70	COLO	CO_2 + MAL	CO_2 + MAL	moderada	mínima	moderada	60% cura clínica 40% melhora de grau	moderada	mínima	moderada	100% cura clínica
6	F	72	FACE	CRISTAL + MAL	CRISTAL + MAL	moderada	mínima	mínima	80% cura	moderada	mínima	mínima	não se aplica
7	F	54	FACE	CRISTAL + MAL + ROLLER	CRISTAL + MAL + ROLLER	moderada	mínima	não se aplica	77.7% cura	moderada	mínima	não se aplica	66,6%% cura

Legenda: *:Avaliaçåo da melhora segundo a escala de Tina Alster,que considera melhora mínima (<25%); moderada (25%-50%); significativa (51-75%), e excelente (>75%)

Figura 2: Caso 1: Comparação do eritema após 2 horas de exposição à luz lado direito (laser CO_2 + DLPDT) e lado esquerdo (micro-agulhamento + DLPDT).

Caso 2:

ID: Masculino, 73 anos, fototipo III (Tabela 2).

Ceratoses actinicas: 6 lesões de QA na hemiface direita, 3 de grau II e 3 de grau III. **Grau de envelhecimento**:Tipo III de Glogau.

Procedimento: face: Duas sessões de MAL-DLPDT associado ao micro-agulhamento em ambas as hemifaces. Na hemiface direita, foi utilizado MAL isoladamente, e na hemiface esquerda, MAL associado à despigmentante e vitamina C.

Pós imediato: Dor moderada; eritema discreto; edema ausente em ambos os lados. (Tabela 3).

Pós 2 horas: Dor ausente; eritema discreto; edema ausente em ambos os lados. (Tabela 3).

Pós 15 dias: No lado tratado em associação com o micro-agulhamento e MAL (direito), houve melhora mínima da textura, rugas e pigmentação; 33,4% de cura clínica e 66,6% de melhora do grau das ceratoses actínicas. No lado tratado em associação com o micro-agulhamento e MAL + despigmentantes com vitamina C (esquerdo), houve melhora mínima da textura e das rugas; e melhora moderada da pigmentação. (Tabela 4).

Tabela 4: Avaliações clínicas após sessão 2

c	SEXO	IDADE	ÁREA TRATADA	PROCEDIMENTO APLICADO SEGUNDA SESSÃO		3 MESES APÓS SEGUNDA SESSÃO DE TED + DLPDT							
				LADO DIREITO	LADO ESQUERDO	LADO DIREITO				LADO ESQUERDO			
						Textura	Ruga	Pigmentação	Ceratose actínica	Textura	Ruga	Pigmentação	Ceratose actínica
1	M	70	FACE	CO2 + MAL	ROLLER + MAL	51-75%	1-25%	1-25%	50% cura clínica	26-50%	sem melhora	sem melhora	100% cura clínica
2	M	73	FACE	ROLLER + MAL	ROLLER + MAL COM DISPGMENTANTE E VITAMINA C	51-75%	1-25%	1-25%	83,3% cura clínica 16,7% melhora de grau	51-75%	1-25%	26-50%	não se aplica
3	F	73	FACE	CO2 + MAL	CO2 + MAL COM DISPGMENTANTE E VITAMINA C	51-75%	51-75%	26-50%	não se aplica	51-75%	51-75%	51-75%	não se aplica
4	F	60	FACE	CO2 + MAL	CO2 + MAL	26-50%	1-25%	não se aplica	100% cura clínica	26-50%	1-25%	não se aplica	100% cura clínica
5	F	70	COLO	CO2 + MAL	CO2 + MAL	51-75%	26-50 %	26-50%	80% cura + 20% melhora	51-75%	26-50%	26-50%	100% cura clínica
6	F	72	FACE	NÃO SE APLICA	NÃO SE APLICA	26-50%	1-25%	1-25%	100% cura clínica	26-50%	1-25%	1-25%	não se aplica
7	F	54	FACE	NÃO SE APLICA	NÃO DE APLICA	51-75%	51-75%	não se aplica	88,8% cura+ 11,2% melhora	51-75%	51-75%	não se aplica	100%

Obs: Nos casos 6 e 7: Avaliação após 3 meses da realização de uma única sessão de tratamento nestes pacientes

Figura 3: Caso 1: Melhora das rugas finas após 2 sessões DLPDT associado ao laser de CO_2

Resultados após 3 meses: No lado tratado em associação com o micro-agulhamento e MAL (direito), houve melhora significativa da textura, melhora mínima das rugas e da pigmentação. A taxa de cura das QA foi de 83,3%, com 16,7% na redução do grau de III para II (Figura 4). No lado tratado em associação com o micro-agulhamento e MAL + despigmentantes com vitamina C (esquerdo), (Figura 5), houve melhora significativa da textura; melhora mínima das rugas; melhora moderada da pigmentação (Tabela 5).

Caso 3:

ID: Feminina, 73 anos, fototipo III (Tabela 2).

Ceratoses actinicas: ausente.

Grau de envelhecimento: Tipo III de Glogau.

Procedimento: face: Duas sessões de MAL-DLPDT associado ao laser ablativo fracionado de CO2 em ambas as hemifaces. Na hemiface direita, o MAL foi aplicado isoladamente, e na hemiface esquerda, o MAL foi associado à despigmentante + vitamina C.

Pós imediato: Dor e eritema intensos e edema moderado em ambos os lados. (Tabela 3).

Pós 2 horas: Dor ausente; edema discreto; eritema moderado em ambos os lados. (Tabela 3).

Pós 15 dias: No lado tratado em associação com o CO2 e MAL(direito), houve melhora moderada da textura; e melhora mínima das rugas e da pigmentação. No lado tratado em associação com o CO_2 e MAL + despigmentante + vitamina C (es-

Tabela 5: Avaliação clínica dos efeitos colaterais

PACIENTE	PROCEDIMENTO APLICADO		PÓS IMEDIATO						PÓS 2 HORAS					
	PRIMEIRA SESSÃO													
	Lado direito	Lado esquerdo	Lado direito			Lado esquerdo			Lado direito			Lado esquerdo		
			Dor	Eritema	Edema	Dor	Eritema	Edema	Dor	Eritema	Edema	Dor	Eritema	Edema
1	CO_2 + MAL	ROLLER + MAL	moderada	moderado	discreto	discreta	discreto	ausente	discreta	moderado	discreto	ausente	discreto	ausente
2	ROLLER + MAL	ROLLER + MAL COM DISPGMENTANTE E VITAMINA C	moderada	discreto	ausente	moderada	discreto	ausente	ausente	discreto	ausente	ausente	discreto	ausente
3	CO_2 + MAL	CO_2 + MAL COM DISPGMENTANTE E VITAMINA C	intensa	intenso	moderado	intensa	intenso	moderado	ausente	moderado	discreto	ausente	moderado	discreto
4	CO_2 + MAL	CO_2 + MAL	moderada	discreto	discreto	moderada	discreto	discreto	discreta	moderado	discreto	discreta	moderado	discreto
5	CO_2 + MAL	CO_2 + MAL	moderada	discreto	discreto	moderada	discreto	discreto	discreta	moderado	discreto	discreta	moderado	discreto
6	Crystal peeling + MAL		discreto	discreto	ausente	discreto	discreto	ausente	discreto	discreto	ausente	discreto	discreto	ausente
7	Crystal peeling + MAL + Roller		moderada	intenso	moderado	moderada	intenso	moderado	moderada	intenso	moderado	moderada	intenso	moderado

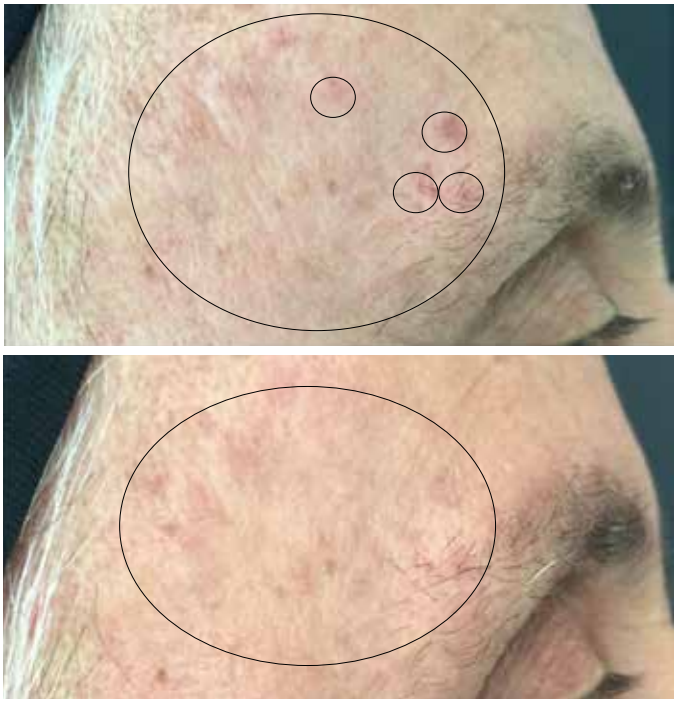

Figura 4: Caso 2: Melhora das ceratoses actínicas após 2 sessões de micro-agulhamento associado à DLPDT

querdo), houve melhora moderada da textura; melhora mínima das rugas e da pigmentação. (Tabela 4).

Resultados após 3 meses: No lado tratado em associação com o CO2 e MAL (direito), houve melhora significativa da textura e das rugas, com melhora moderada da pigmentação. No lado tratado em associação com o CO_2 e MAL + despigmentante + vitamina C (esquerdo), (Figura 6), houve melhora significativa da textura, rugas e pigmentação (Tabela 5).

Caso 4:

ID: Feminina, 60 anos, fototipo III (Tabela 2).

Ceratoses actinicas: 2 lesões de QA, grau II (1 do lado direito e 1 do lado esquerdo). **Grau de envelhecimento**: Tipo IV de Glogau.

Procedimento: face: Duas sessões de MAL-DLPDT associado ao laser ablativo fracionado de CO2 em ambas as hemifaces.

Pós imediato: Dor moderada; eritema discreto; edema discreto, em ambos os lados. (Tabela 3).

Pós 2 horas: Dor discreta; eritema moderado; edema discreto, em ambos os lados. (Tabela 3).

Pós 15 dias: Houve melhora mínima da textura; não houve melhora das rugas e da pigmentação; e 100% de cura clínica das ceratoses actínicas, em ambos os lados (Tabela 4).

Resultados após 3 meses: Melhora moderada da textura, melhora mínima das rugas. A taxa de cura das QA foi de 100% em ambos os lados (Tabela 5).

Figura 5: Caso 2: Melhora da textura e pigmentação após 2 sessões de micro-agulhamento associado à DLPDT (MAL + despigmentante e vit C)

Figura 6: Caso 3: Melhora da textura, rugas e pigmção após 2 sessões de laser CO2 associado à DLPDT (MAL + despigmentante com vit C).

Caso 5:

ID: Feminina, 70 anos, fototipo II (Tabela 2).

Ceratoses actinicas: 8 lesões de QA, grau II (5 do lado direito e 3 do lado esquerdo). **Grau de envelhecimento:** Tipo III de Glogau.

Procedimento: colo: Duas sessões de MAL-DLPDT associado ao laser ablativo fracionado de CO_2 em ambos os lados do colo (dividido por uma linha imaginária entre a fúrcula esternal e o processo xifóide).

Pós imediato: Dor moderada; eritema discreto; edema discreto em ambos os lados. (Tabela 3).

Pós 2 horas: Dor discreta; eritema moderado; edema discreto em ambos os lados. (Tabela 3).

Pós 15 dias: No lado direito, houve melhora moderada da textura e da pigmentação; e melhora mínima das rugas; com 60% de cura clínica e 40% de melhora do grau das ceratoses actínicas. No lado esquerdo, houve melhora moderada da textura e da pigmentação; e melhora mínima das rugas; com 100% de cura clínica das ceratoses actínicas. (Tabela 4).

Figura 7: Caso 5: Melhora da textura, rugas, pigmentação, ceratoses actínicas após 2 sessões de laser CO_2 + DLPDT.

Figuras 8 e 9: – Caso 7: Melhora global da textura, pigmentação, rugas e caratoses actínicas, após associação de micro-abrasão e micro-agulhamento com DLPDT

Resultados após 3 meses: Melhora significativa da textura, melhora moderada das rugas e pigmentação em ambos os lados (Figura 7). A taxa de cura das QA foi de 80%, com melhora de 20% na redução do grau das ceratoses (II para I) no lado direito. No lado esquerdo, taxa de cura de 100% (Tabela 5).

Caso 6:

ID: Feminina, 72 anos, fototipo III (Tabela 2).

Ceratoses actinicas: 5 lesões de QA, grau II, lado direito.

Grau de envelhecimento: Tipo III de Glogau.

Procedimento: face: Uma única sessão de MAL-DL-PDT associado à micro-abrasão (*peeling* de cristal) em ambas as hemifaces.

Pós imediato: Dor e eritema discretos; edema ausente em ambos os lados. (Tabela 3).

Pós 2 horas: Dor e eritema discretos; edema ausente em ambos os lados. (Tabela 3).

Pós 15 dias: Houve melhora moderada da textura; e melhora mínima das rugas e da pigmentação em ambos os lados. No lado direito, houve 80% de cura clínica e 20% de melhora do grau das ceratoses actínicas. (Tabela 4).

Resultados após 3 meses: Melhora moderada da textura, melhora mínima das rugas e da pigmentação. A taxa de cura das QA foi de 100% (Tabela 5).

Caso 7:

ID: Feminina, 54 anos, fototipo III (Tabela 2).

Ceratoses actinicas: 15 lesões de QA, grau II (9 lado direito e 6 lado esquerdo).

Grau de envelhecimento: Tipo III de Glogau.

Procedimento: face: Uma única sessão de MAL-DL-PDT associado à micro-abrasão (*peeling* de cristal) + micro-agulhamento em ambas as hemifaces.

Pós imediato: Dor e edema moderados; eritema intenso em ambos os lados. (Tabela 3).

Pós 2 horas: Dor e edema moderados; eritema intenso em ambos os lados. (Tabela 3).

Pós 15 dias: Em ambas hemifaces, houve melhora modera-

da da textura; e melhora mínima das rugas. No lado direito, houve 77,7% de cura clínica e 22,3% de melhora do grau das ceratoses actínicas. No lado esquerdo, houve 66,6% de cura clínica e 33,4% de melhora do grau das ceratoses actínicas (Tabela 4).

Resultados após 3 meses: Melhora significativa da textura e das rugas em ambos os lados (Figuras 8 e 9). A taxa de cura das QA foi de 88,8% no lado direito, com melhora do grau das ceratoses (II para I) em 11,2%. No lado esquerdo, a taxa de cura da ceratoses foi de 100% (Tabela 5).

RESULTADOS

O Laser de CO_2 associado à DLPDT foi mais eficaz na melhora global da pele, principalmente na melhora das rugas, quando comparado ao micro-agulhamento. O micro- agulhamento associado à DLPDT se mostrou eficiente na melhora da textura e da pigmentação, principalmente quando associado aos cosmecêuticos despigmentantes. A associação de duas técnicas para TED (micro-abrasão com micro-agulhamento) combinado à DLPDT foi mais eficaz na melhora da textura, da pigmentação e das rugas quando comparado ao uso das técnicas de forma isolada. Excelente melhora das lesões de ceratose actínica foi alcançada com todas as associações de técnicas para TED e DLPDT.

Entre os efeitos colaterais, a dor, o eritema e o edema foram observados em quase todos os pacientes. Entretanto, esses efeitos foram observados com maior intesidade (moderado a intenso) nos protocolos onde foi associado o Laser de CO2. Os efeitos colaterais foram discretos a moderados com o uso de micro-abrasão ou microagulhamento. No caso onde associamos duas técnicas, micro-abrasão e microagulhamento à DLPDT, o eritema, o edema e a dor foram mais intensos.

DISCUSSÃO

Diversos estudos já evidenciaram o aumento da eficácia da TFD convencional, no tratamento das ceratoses actínicas e campo de cancerização, quando associado a métodos para aumentar a permeação do fotossensibilizante.[22-24] Entretanto, faltam estudos sobre a associação de técnicas para TED com a TFD usando a luz do dia. Este estudo piloto é o primeiro a ser realizado no Brasil com o objetivo de avaliar técnicas de TED com DLPDT.

Na literatura internacional, Togsverd-Bo e colaboradores[25] compararam a eficácia da DLPDT isolada com a DLPDT associada ao uso de laser ablativo fracionado de CO_2 no tratamento de ceratoses actínicas em pacientes transplantados. No nosso estudo, avaliamos a associação de DLPDT com laser de CO_2 e, também, com micro-agulhamento e micro-abrasão no tratamento da pele fotodanificada com e sem ceratose actínica em pacientes imunocompetentes. Togsverd-Bo e colaboradores[25] relataram eritema e edema mais intenso na àrea tratada com DLPDT associado ao laser após o procedimento, sem alterações da pigmentação a longo prazo. Nos nossos casos, também, observamos discreto aumento do eritema e edema imediatamente após tratamento com laser e, também, após a exposição à luz do dia, que foram transitórios, não levando à pigmentação pós inflamatória. Observamos também melhora global da pele (textura, rugas finas e pigmentação) de intensidade variável, de acordo as outras técnicas (laser e não laser) associadas ao DLPDT. A resposta clínica foi mais evidente em associação com laser de CO_2 e quando associamos DLPDT à micro-abrasão com micro-agulhamento. Resposta pouco melhor da pigmentação quando associamos despigmentantes e vitamina C ao MAL tanto antes do micro-agulhamento, quanto após o laser de CO_2.

CONCLUSÃO

Baseado na metodologia utilizada, podemos dizer que a associação de métodos como Laser de CO_2, micro-abrasão e microagulhamento à DLPDT mostrou ser eficaz no tratamento da pele fotodanificada, com melhora das ceratoses actínicas, da textura, da pigmentação e das rugas. A associação de TED e DLPDT foi segura em todas os protocolos usados. ●

REFERÊNCIAS

1. Issa MCA, Manela-Azulay M. Terapia fotodinâmica: revisão da literatura e documentação iconográfica. An Bras Dermatol. 2010;85 (4):501-511.
2. Kalka K, Merk H, Mukhtar,H. Photodynamic Therapy In Dermatology. J Am Dermatol 2000; 42 (3): 389-413.
3. Morton CA. Photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer. Arch Dermatol. 2004;140(1): 116-120.
4. Braathen LR. Daylight Photodynamic Therapy in Private Practice in Switzerland: Gain Without Pain. Acta Derm Venereol. 2012; 92(6):652-3.
5. Morton CA, Wulf HC, Szeimies RM. 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.
6. Wiegell SR, Wulf HC, Szeimies RM, Basset-Seguin 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.

7. Rubel DM, Spelman L, Murrell DF, See JA, Hewitt D, Foley P, et al. Daylight PDT with methyl aminolevulinate cream as a convenient, similarly effective, nearly painless alternative to conventional PDT in actinic keratosis treatment: a randomized controlled trial. Br J Dermatol 2014; 171(5): 1164–1171.
8. Lacour J. Results of 2 randomised, controlled, phase III studies with Daylight- PDT in Australia and Europe. Euro-PDT 14th Annual Congress; April 4th–5th, 2014; Nice, France.
9. 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 study. Br J Dermatol. 2008; 158(4): 740–6.
10. 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.
11. Wiegell SR, Fabricius S, Stender IM, Berne B, Kroon S, Andersen BL, et al. A randomized, multicenter 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.
12. Donelly RF, Morrow DI, McCarron PA, Woolfson AD, Morrissey A, Juzenas P, et al . Microneedle-mediated intradermal delivery of 5-aminolevulinic acid: potential for enhanced topical photodynamic therapy. J Control Release. 2008;129 (3):154-62.
13. Mikolajewska P, Donnelly RF, Garland MJ, Morrow DI, Singh TR, Iani V, et al. Microneedle pre-treatment of human skin improves 5-aminolevulininc acid (ALA)- and 5-aminolevulinic acid methyl ester (MAL)-induced PpIX production for topical photodynamic therapy without increase in pain or erythema. Pharm Res. 2010;27(10):2213-20.
14. Torezan L, Chaves Y, Niwa A, Sanches JA Jr, Festa-Neto C, Szeimies RM. A pilot split-face study comparing conventional methyl aminolevulinate-photodynamic therapy (PDT) with microneedling-assisted PDT on actinically damaged skin. Dermatol Surg. 2013;39(8):1197-201.
15. Kassuga LEBP, Issa MCA, Chevrand NS. Transepidermal application of medication combined with photodynamic therapy in the treatment of actinic keratosis. Surg Cosmet Dermatol. 2011;3 (4):89-92.
16. Letada PR, Shumaker PR, Uebrlhoer NS. Demonstration of protoporphiryn IX (PpIX) localized to area 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.
17. Haerdersdal M, Sakamoto FH, FarinelliWA, Doukas AG, Tam J, Anderson RR. Fractional CO2 laser-assisted drug delivery. Laser Surg Med. 2010; 42(2):113-22.
18. Shen SC, Lee WR, Fang YP, Hu CH, Fang JY. In vitro percutaneous absorption and in vivo protoporphiryn IX accumulation in skin and tumors after topical 5-aminolevulinic acid application with enhancement using an Erbium:YAG laser. J Pharm Sci.2006; 95(4):929-38.
19. Fang JY, Shen SC, Lee WR, Fang YP, Hu CH. Enhancement of topical 5-aminolevulinic acid delivery by Erbium:YAG laser and microdermoabrasion: a comparison of iontophoresis and electroporation. Br J Dermatol. 2004 Jul; 151(1):132-40.
20. Yoo KH, Kim BJ, Kim MN. Enhanced efficacy of photodynamic therapy with methyl 5-aminolevulinic acid in recalcitrant periungual warts after ablative carbon dioxide fractional laser: a pilot study. Dermatol Surg 2009; 35(12):1927-32.
21. Fukui T, Watanabe D, Tamada Y, Matsumoto Y. Photodynamic therapy following carbon dioxide laser enhances efficacy in the treatment of extramammary Paget's disease. Acta Derm Venereol 2009;89(2):150-4.
22. Song HS, Jung SE, Jang YH, Kang HY, Lee E, Kim YC. Fractional carbon dioxide laser-assisted photodynamic therapy for patients with actinic keratosis. Photodermatol. Photoimmunol. Photomed 2015; 31(6): 296–301.
23. Jang YH, Lee DJ, Shin J, Kang HY, Lee ES, Kim YC. Photodynamic therapy with ablative carbon dioxide fractional laser in treatment of actinic keratosis. Ann Dermatol Vol. 2013; 25(4): 417-22.
24. Togsverd-Bo K, Haak CS, Thaysen-Petersen D, Wulf HC, Anderson RR, Hædesdal M. Intensified photodynamic therapy of actinic keratoses with fractional CO2 laser: a randomized clinical trial. Br J Dermatol. 2012; 166(6): 1262–9.
25. Togsverd-Bo K, Lei U, Erlendsson AM, Taudorf EH, Philipsen PA, Wulf HC, et al. Combination of ablative fractional laser and daylight-mediated photodynamic therapy for actinic keratosis in organ transplant recipients - a randomized controlled trial. Br J Dermatol 2015; 172 (2): 467-74.
26. Alster TS, Tanzi EL, Welsh EC. Photorejuvenation of facial skin with topical 20% of 5- aminolevulinic acid and intense pulsed light treatment: a split face comparison study. J Drugs Dermatol 2005;4(1):35-8.