

ISSN 102-98436

JORNAL BRASILEIRO DE LASER



Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Laser em Medicina e Cirurgia - Vol. 1 Nº 01 janeiro/março 2007



TightSkin®

2 system

ANVISA - 80102510263

Helô Pinheiro usa TightSkin

Pele mais bonita e saudável com menos rugas,
menos flacidez, mais brilho e suavidade



Antes e depois



Câncer de pele tratado com
metilaminolevulinato e
irradiação com o TightSkin



Patente Requerida
Made in Brazil

Tecnologia alemã *microfire bulb*
Tratamento não-invasivo e indolor
Duas irradiações de alta potência e baixo risco
Monitoramento constante da temperatura
Sem necessidade de downtime
Excelentes resultados com poucas aplicações
Pode ser operado por um técnico habilitado
Baixo custo

LB[®]
PRODUTOS DE QUALIDADE
Televentas +55 11 3086 3058



Workshops e detalhes, visite nosso site:

www.tightskin.com.br

TERAPIA FOTODINÂMICA DO CARCINOMA BASOCELULAR COM METILAMINOLEVULINATO TÓPICO ASSOCIADO A DUAS IRRADIAÇÕES LUMINOSAS DIFERENTES E TEMPERATURA ELEVADA

Photodynamic therapy of basocelular carcinoma with topic methyl aminolevulinate associated to two different light irradiance and elevated temperature

Resumo

O uso associado de ácido 5-aminolevulinico (ALA) ou do metilaminolevulinato (MAL) com laser, luz intensa pulsada ou diodo emissor de luz (LED), além de outras fontes luminosas (terapia fotodinâmica), tem sido amplamente sugerido no tratamento do carcinoma basocelular, devido ao alto índice de cura reportado (cerca de 90% após duas sessões, com segmento de 3 meses). O objetivo deste trabalho foi avaliar a eficácia do metilaminolevulinato associado a um aparelho emissor de duas faixas de irradiação sendo uma âmbar e outra vermelho/infravermelho (TightSkin 2 system - Brasil) que além do estímulo luminoso, provoca um aumento da temperatura de toda área irradiada. Onze pacientes (14 lesões) com diagnóstico clínico e anátomo-patológico de carcinoma basocelular foram submetidos a duas sessões de terapia fotodinâmica da seguinte forma: curetagem simples das lesões, oclusão com metilaminolevulinato (Metvix 160mg/g) por 3 horas seguidos de 15 minutos de irradiação vermelho/infravermelho contínua (600-1200nm - 40J) e 15 minutos da irradiação âmbar (570-590nm - 10J). A fração infravermelho aumenta e mantém a temperatura da lesão e de ampla área ao redor ao nível de 45° C. Todas as 14 lesões (100%) estavam curadas clinicamente e sem recidivas após 3 meses de segmento. Apesar do pequeno número de pacientes apresentado, o alto índice de cura comparado com a literatura atual, leva os autores a sugerirem que a elevação da temperatura pode influenciar de maneira positiva os resultados da terapia fotodinâmica. Uma possível explicação seria o aumento do fluxo sanguíneo levando a um aumento da concentração de O₂ intracelular, fundamental na formação de oxigênio 'singlet', e de toda cadeia de oxidoredução que leva a morte celular.

Descritores: Terapia Fotodinâmica, Carcinoma Basocelular

Abstract

The adjunctive use of 5-aminolevulinic acid (ALA) or methyl aminolevulinate (MAL) with laser, intense pulsed-light or light emitting diodes with specific wavelengths has been suggested to treat the basal cell carcinoma (BCC) with a range of around 90% of success after three months. Objective: Evaluate the efficacy of MAL associated to one device with two continuous irradiators (570-590 nm and 600-1200nm - Tightskin 2 system) and the influence of increased temperature in the photodynamic therapy of BCC. Method: Eleven patients (14 lesions) with clinical and anatomic-pathologic diagnosis of BCC received two treatments with 3 hours occlusive topical MAL and 15 minutes of continuous 600-1200 nm (40 J) irradiation that maintains the temperature of the area around 45° C. This irradiation was followed by 15 minutes of 570-590 nm irradiance (10 J). Results: Every 14 lesions (100%) were cured after three months of follow-up. Conclusion: The authors suggest that at this temperature there is an increase in blood flow, oxygen delivery to the cells and consequent higher levels of oxygen singlet formation that can explain the difference in response rates between literature and this study.

Descritores: Photodynamic Therapy (PDT), Basocelular Carcinoma

Toda a pesquisa foi financiada pelos autores.

Endereço:

Rua Santos Dumont, 2314/401 - Maringá - PR - CEP 87013-050
Clínica Betini de Dermatologia - Maringá, PR
Centro Paulista de Laser - São Paulo - SP
Clínica Betini de Dermatologia - E-mail: fluviabetini@yahoo.com.br

Flávia Betini MD
Médica Dermatologista

Rosângela Arcas MD
Médica Dermatologista

Eliene Felix Perazzio MD
Médica Dermatologista

Alvaro Pereira de Oliveira MD, PhD
Médico Cirurgião



INTRODUÇÃO

O uso tópico de ácido 5-amino levulínico - ALA (Levulan) assim como o metilaminolevulinato - MAL (Metvix) associado a irradiação de diversos comprimentos de onda luminosa tem sido amplamente sugerido no tratamento de carcinoma basocelular, queratoses actínicas, acne ativa, fotorejuvenescimento, pele seborréica, rosácea, rinoftima entre outras alterações da pele^{1,2,3,10}.

O termo fototerapia dinâmica vem se consagrando para esta modalidade de tratamento onde um agente fotosensibilizante, de aplicação tópica, inicialmente inofensivo, é absorvido pelas células doentes e após estimulação por uma fonte de luz (lasers, IPL, Led e outros) transforma-se em uma nova substância, foto sensibilizadora, que destrói a célula alvo do tratamento^{1,2}. A farmacocinética deste mecanismo é explicada pelo fato do ALA e o MAL serem precursores de algumas porfirinas, em especial a protoporfirina IX (PpIX)^{1,4,5}. Em condições normais, a concentração intracelular de porfirinas é mantida constante sob rigoroso controle de 'feed-back'. No entanto, células doentes como as tumorais da epiderme mostram elevadas concentrações de PpIX quando em contato com ALA ou MAL. As porfirinas quando irradiada por comprimentos de onda específicos, são excitadas ao seu mais alto estado energético (triplet) e fluorescem². Esta energia acumulada é transferida para moléculas de oxigênio (O₂) resultando na formação de radicais livres. O mais potente deles, o oxigênio 'singlet', é considerado o agente citotóxico primário na cadeia de oxidação que termina com apoptose e morte celular da fototerapia dinâmica^{1,6,7,8}. É importante salientar que estas reações só acontecem na presença de oxigênio

e luz^{1,2}. Os comprimentos de onda ideais para irradiação correspondem à luz azul (420 a 480 nm) e à luz vermelha (570-670 nm). Não há relatos prévios na literatura, sobre o efeito da temperatura na eficácia deste tipo de tratamento^{1,2,3,4,5}.

A terapia fotodinâmica tem sido apontada como excelente alternativa no tratamento do carcinoma basocelular (CBC) com índices de cura ao redor de 90% em segmentos de 3 meses^{9,11,12}. Tem sido ainda, indicada na prevenção do CBC em pacientes com recidivas constantes ou nos casos de difícil tratamento com os outros métodos^{2,6,7}.

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia da associação do metilaminolevulinato (Metvix) e um aparelho que irradia dois comprimentos de onda diferentes (Tightskin 2 system), no tratamento do carcinoma basocelular com diagnóstico clínico e anátomo-patológico. Foi escolhido o MAL por ser uma droga mais lipofílica, com maior e mais rápida absorção transepidermica^{1,4}. O equipamento escolhido tem dois irradiadores contínuos (âmbar: 570 a 590 nm e vermelho/infravermelho: 600 a 1200 nm) sendo que o segundo aumenta a temperatura da pele por um tempo prolongado (15 a 30 minutos). Este aumento da temperatura provoca uma importante vasodilatação com aumento do aporte tecidual de oxigênio, que facilitaria a formação do radical livre 'singlet'.

MÉTODO

Estudo prospectivo, controlado, onde foram tratados 11 pacientes, portadores de 14 lesões do tipo carcinoma basocelular, com diagnóstico histológico. Todos os pacientes são provenientes de cidades rurais do norte do Paraná, região com alta incidência desta patologia devido à pele clara da população, à grande

parte de descendentes europeus e à alta incidência e exposição à luz solar. Todos os pacientes foram informados do caráter gratuito e experimental do estudo.

Cada um dos pacientes foi submetido a duas sessões de terapia fotodinâmica com intervalo que variou de 7 a 12 dias entre as sessões. Todos foram fotografados antes e após 3 meses da primeira sessão, pelo menos.

O procedimento de cada sessão foi o mesmo para todos os casos seguindo a seguinte seqüência:

1- Limpeza da lesão com antisséptico a base de álcool e iodo.

2- Anestesia local infiltrativa com lidocaína 2 % sem vasoconstritor.

3- Curetagem superficial da lesão para remoção de crostas e tecido necrótico.

4- Aplicação de uma camada de cerca de 1 mm de espessura recobrindo a lesão e ultrapassando as margens cerca de 5 mm (metilaminolevulinato 160mg/g - Metvix).

5- Aplicação de fita aderente oclusiva.

6- Espera de 3 horas para absorção do medicamento, evitando exposição à luz solar ou luz intensa de outra fonte.

7- Limpeza com solução salina do excedente de creme, proteção dos olhos com óculos apropriados.

8- Irradiação de uma área de aproximadamente 15 cm², com a lesão localizada no centro desta área, com a fonte vermelho/infravermelho (600 a 1200 nm) posicionada a uma distância de aproximadamente 20 cm da pele, durante 15 minutos (300-400 mJ/cm²/seg). A temperatura da pele foi monitorada continuamente com o termômetro a laser do próprio aparelho, para que se mantivesse em torno de 45° C. Após este passo, iniciou-se a irradiação com a fonte âmbar, também por 15 minu-



tos ($102 \text{ mJ/cm}^2/\text{seg}$), sem necessidade de controle da temperatura.

9- Após cada sessão limpou-se novamente a região e o paciente era orientado para os cuidados locais (água, sabonete, evitar exposição a luz solar).

RESULTADO

Três meses após a primeira sessão de fototerapia dinâmica com metilaminolevulinato e dupla irradiação luminosa, 100% dos pacientes estavam clinicamente curados das 14 lesões tratadas. Após a primeira sessão, 6 pacientes já mostravam sinais de cura, mas mesmo assim foram submetidos a segunda sessão, com um intervalo de 7 a 12 dias. Um total de 7 pacientes apresentaram eritema que se manteve algumas horas e em 1 caso durou cerca de 36 horas. Todos os pacientes referiram um ardor moderado imediatamente ao contato com o creme com duração de 2 a 5 minutos aproximadamente e que não piorava durante a irradiação. O tratamento foi considerado bem tolerável pela maioria dos pacientes e não foi observada nenhuma complicação. As figuras 1-8 mostram aspectos do antes, durante e depois do tratamento.

DISCUSSÃO

Apesar do pequeno número de pacientes e o curto tempo de acompanhamento, este estudo vem contribuir com a afirmação de que a terapia fotodinâmica tem um futuro importante no tratamento de algumas alterações da pele^{1,2,5,8}.

Algumas considerações devem ser feitas no que diz respeito ao resultado aparentemente superior ao encontrado na literatura (100% contra 90% de cura após três meses, com duas sessões). O metilaminolevulinato requer a luz vermelha que penetra mais profundamente na pele do que a luz azul. Além disso,

por ser mais lipofílico, tem maior absorção e difusão entre as células a serem tratadas^{4,5,8,11,12}. Comparando-se o aparelho utilizado neste experimento com os lasers, IPL e Led relatados na literatura, há 3 diferenças que podem ter influenciado no resultado: a irradiação contínua e não pulsada; alta potência; duas faixas de comprimentos de onda.

Os aparelhos de luz pulsada, assim como os lasers, liberam grande quantidade de energia luminosa em pulsos de duração ultra curtos (de nanossegundos a 30-40 milissegundos). Esta forma de emissão de energia foi desenvolvida segundo o princípio de fototermólise seletiva, com o objetivo de restringir o aquecimento a alvos específicos, sem causar dano térmico, ou seja, sem aumentar a temperatura de estruturas vizinhas. Em última análise, quanto menor for a duração do pulso, menos difundimos o calor e menor a temperatura final da área tratada. O irradiador vermelho do aparelho utilizado emite um grande volume de energia luminosa (de 30 a 40 J/cm^2 de luz vermelha além da fração infravermelho de 1200 nm), de forma contínua garantindo uma elevação homogênea da temperatura de toda a área, até aproximadamente 45° C , durante os 15 minutos de irradiação. Este aumento da temperatura garante uma vasodilatação duradoura de toda a área irradiada com

conseqüente aumento da perfusão, do aporte de oxigênio, da pressão parcial de O_2 intracelular, do me-



Fig. 1 - Carcinoma basocelular pigmentado Pré-PDT, lesão na fronte.



Fig. 2 - Durante a Terapia Fotodinâmica.



Fig. 3 - 1 semana após PDT.



Fig. 4 - Após as duas sessões de PDT, só cicatriz na fronte.

tabolismo celular além de acelerar inúmeras reações químicas. Vale a pena salientar que um disparo de 30 J de luz pulsada, não contém mais de 5 J de luz vermelha.

Os aparelhos emissores de luz do tipo Led (light emitting diode) e mesmo os Led de alto brilho se caracterizam por emitir luz pura porém em baixa potência. Por essa razão são utilizados dezenas ou centenas de pequenos Led para se conseguir uma emissão razoável de energia, mas mesmo assim são muito menos potentes, a ponto de não conseguirem aumentar a temperatura da pele mesmo com longo tempo de exposição.

Outra característica deste experimento foi a irradiação com uma

segunda fonte de luz (fonte âmbar) com comprimentos de onda de 570 a 590 nm. Este segmento da luz, apesar de não citado na fluorescência das hemoporfirinas, é amplamente absorvido pela hemoglobina e descrito como desencadeador de um processo de vasodilatação, deposição de plaquetas, liberador de fatores de crescimento plaquetário e citocinas. Assim, a associação destas duas emissões pode ter favorecido os resultados deste trabalho.

CONCLUSÃO

O Tightskin 2 System é um equipamento que foi desenvolvido para o rejuvenescimento não ablativo. Porém, seus dois irradiadores

especiais se adequam muito bem a terapia fotodinâmica com o metilaminolevulinato (Meivix). Apesar de o estudo avaliar seu resultado no CBC, não há razão para duvidar que a associação deva ser boa para as outras indicações da TFD com Meitivix tais como queratose actínica, fotorejuvenescimento, acne ativa e outras.

O aumento da temperatura e do aporte de oxigênio à área tratada pode ser um fator de sucesso na terapia fotodinâmica.

REFERÊNCIAS

- 1- Nestor, M.S.; Gold, M.H.; Kauvar, A.N.B.; Taub, A. F.; Gerone-mas, R.G.; Ritvo, E.C.; Goldman, M.P.; Gilbert, D.J.; Richey, D.F. The use of photodynamic therapy in dermatology: Results of a consensus conference. *J. Drugs Dermatol.* 2006; 5 (2): 141-154.
- 2- Braathen, L.; Szeimies, R.M.; Basset-Seguín, N. et al. Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: An international consensus. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007; 56(1): 125-143.
- 3- Peng, Q.; Warloe, T.; Berg, K. et al. 5-ALA based photodynamic therapy. *Cancer* 1997; 79: 2282-2308.
- 4- Rhodes, L.E.; De Rie, M.; Enstrom, Y. et al. Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinatate vs surgery for nodular basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2004; 140: 17-23.
- 5- Varma, S.; Wilson, H.; Kurwa, H.A. et al. Bowen's disease, solar keratosis and superficial basal cell carcinomas treated by photodynamic therapy using a large-field incoherent light source. *British J. Dermatol.* 2001; 144: 567-574.
- 6- Pariser, D.M.; Lowe, N.J.; Stewart, D. M. et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinatate for actinic keratosis: Results of a prospective randomized multicenter trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003; 48: 227-232.
- 7- Key, D.J. Aminolevulinic acid – Pulsed dye laser photodynamic therapy for the treatment of photoaging. *Cosmetic Dermatol.* 2005; 18 (1): 31-36.
- 8- Touma, D.; Yaar, M.; Whitehead, S.; Konnikov, N.; Gilchrist, B. A trial of short incubation, broad-area photodynamic therapy for facial actinic keratoses and diffuse photodamage. *Arch Dermatol.* 2004; 140: 33-40.
- 9- Goldman, M.P.; Gold, M.H. 5-Aminolevulinic acid photodynamic therapy: Where we have been and where we are going. *Dermatol Surg.* 2004; 30 : 1077-1084.
- 10- Gold, M.H.; Bradshaw, V.L.; Boring, M.M.; Bridges, T.M.; Biron, J.A.; Carter, L.N. The use of a novel intense pulsed light and source and ALA-PDT in the treatment of moderate to severe inflammatory acne vulgaris. *J. Drugs Dermatol* 2004; 3(6): S15-S19.
- 11- Dover, J.; Bhatia, A.; Stewart, B.; Arndt, K. Topical 5-aminolevulinic acid combined with intense pulsed light in the treatment of photoaging. *Arch Dermatol.* 2005 141(10): 1247-1252.
- 12- Pariser, D.M.; Lowe, N.J.; Stewart, D.M. et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinatate for actinic keratosis: Results of a prospective randomized multicenter trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003; 48: 227-232.
- 13- Sharfaei, S.; Jusenas, P.; Moon, J. et al. Weekly topical application of methyl aminolevulinatate followed by light exposure delays the appearance of UV-induced skin tumors in mice. *Arch Dermatol Res.* 2002; 294: 237-242.
- 14- Kuijpers, D.I.M.; Smeets, N.W.J.; Krekels, G.A.M. et al. Photodynamic therapy as adjuvant treatment of extensive basal cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery. *Dermatologic Surg* 2004; (30): 794-798.

