

TERAPIA FOTODINÂMICA

**PROF.DR. JOÃO ROBERTO
ANTONIO**

dr.joao@terra.com.br

Professor Emérito e Chefe da Disciplina de Dermatologia e do Serviço de Dermatologia do Hospital de Base da Faculdade Estadual de Medicina. São Jose do Rio Preto - São Paulo - Brasil.

**Prof. Dr. CARLOS ROBERTO
ANTONIO**

carlos@ipele.com.br - Professor Responsável pela Cirurgia Dermatologica do Serviço de Dermatologia do Hospital de Base da Faculdade Estadual de Medicina de São Jose do Rio Preto - São Paulo-Brasil

Dra. DEISE NAKAZORA

Residente do Serviço de Dermatologia do Hospital de Base da Faculdade Estadual de Medicina de São Jose do Rio Preto - São Paulo-Brasil

O termo “efeito fotodinâmico” foi descrito primeiramente por Von Tappeiner e Jopblawer em 1904.

Em 1907, Von Tappeiner publicou um livro em que o termo terapia

fotodinâmica foi empregado pela primeira vez e definido como processo de fotossensibilização dependente de oxigênio.

A introdução de precursores porfirínicos como o ALA e o MAL por Kennedy e colaboradores em 1990, foi fundamental no desenvolvimento da Terapia Fotodinâmica (TDF) na dermatologia.

Desde então, muitos pesquisadores estudam o uso da TFD em diversas patologias.

A TFD é uma terapêutica que induz a citotoxicidade das células proliferativas por meio de uma fonte de luz.

São necessários:

- *agente fotossensibilizante;*
- *luz;*
- *oxigênio.*

Trata-se de uma técnica não invasiva, utilizada no tratamento de doenças cutâneas com várias vantagens, uma delas na habilidade de focalizar o tratamento na área que deve ser tratada.

É descrita como a aplicação do agente fotossensibilizante, o qual se acumula no tecido alvo, seguido pela exposição a luz visível, resultando no estímulo da substância fotossensibilizadora.

Assim que o agente fotossensibilizante é irradiado e ativado pela luz apropriada, ocorre a produção de oxigênio reativado, ou oxigênio singlet, que afeta estruturas subcelulares, levando a um efeito citotóxico, promovendo a destruição do alvo.

A TDF tópica é efetiva no tratamento de alguns cânceres de pele não melanoma e existem estudos demonstrando indicações para tratamento de doenças não oncológicas como acne, fotoenvelhecimento, verrugas virais e morféia.

O MAL (Metivix) e o ALA (Levulan) são precursores tópicos fotossensibilizadores utilizados no tratamento de cânceres de pele não melanoma.

Quando aplicados, ALA e MAL são convertidos pelo tecido neoplásico em porfirinas fotoativas.

Mecanismo de Ação

Indução da citotoxicidade das células proliferativas por meio de uma fonte de luz.

Para que isso ocorra são necessários:

- *Agente fotossensibilizante;*
- *Luz;*
- *Oxigênio.*

A técnica consiste em 2 etapas:

1ª etapa: *o agente fotossensibilizante acumula-se preferencialmente nas células tumorais, após sua administração tópica ou sistêmica.*

2ª etapa: *a lesão fotossensibilizada é exposta a luz de comprimento de onda que coincida com o espectro de absorção do agente fotossensibilizante.*

A necrose isquêmica parece ser o principal mecanismo de destruição da lesão submetida a TFD com agentes sistêmicos, enquanto, com agentes tópicos, a morte celular decorre do efeito direto do oxigênio singlet.

Através de diversas reações enzimáticas entre a mitocôndria e o citosol, o agente fotossensibilizador é finalmente convertido em protoporfirina IX (PpIX). Essa molécula fluorescente é essencial na transferência de espécies de oxigênio singlet e formação de radicais livres, resultando em dano celular em várias organelas, incluindo a mitocôndria e retículo endoplasmático, assim como a membrana plasmática. É importante notar que o nível de porfirina através desse ciclo é significativamente mais alto em células malignas e pré-malignas.

A PpIX é o intermediário porfirínico com atividade fotodinâmica e quando ativado por luz emite fluorescência vermelha intensa.

A PpIX possui pico de absorção da luz em 635nm. (figuras 3 e 4). Porém, dois metabólitos derivados da PpIX têm atividade fotodinâmica e são gerados durante o processo de irradiação.

São os fotoprodutos conhecidos como fotoprotoporfirinas A e B, os quais possuem pico de absorção na faixa entre 670 e 700nm.

A PpIX pode ser ativada por fontes de luz vermelha (635nm) ou azul (405-420nm) para promover destruição tecidual.

O ALA não é um fotossintetizador por si só, ele é metabolizado em PpIX,

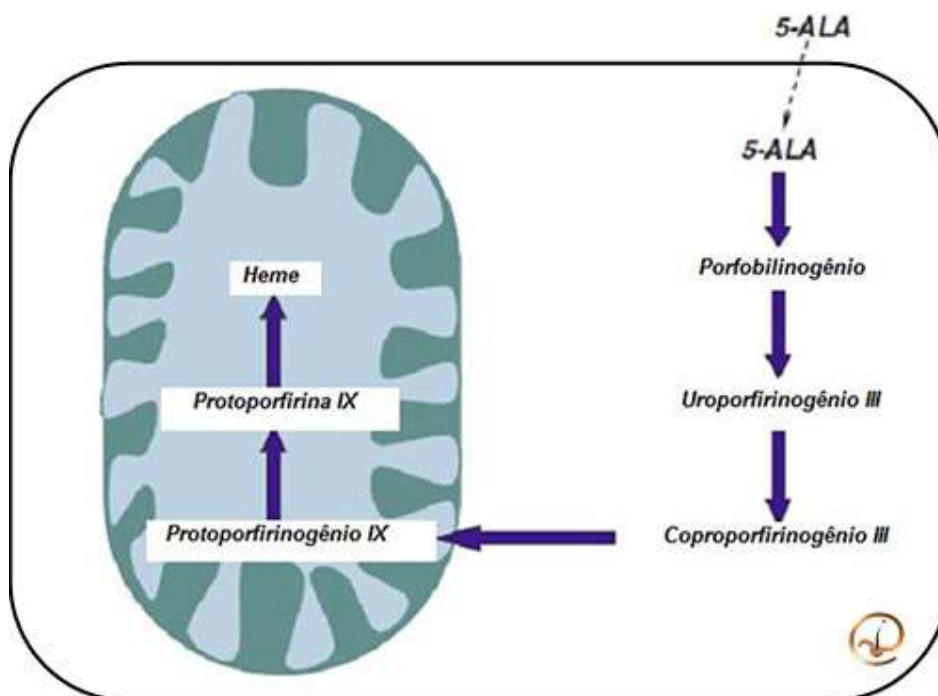
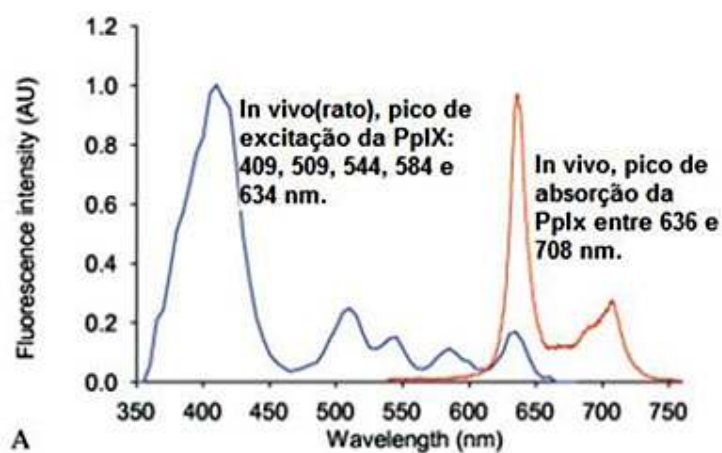
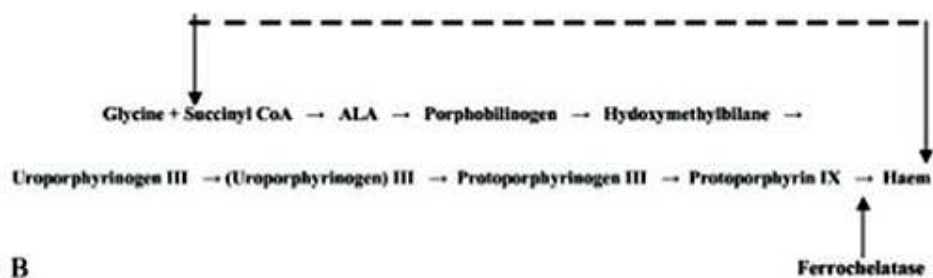


Figura 02



A



B

Figura 03

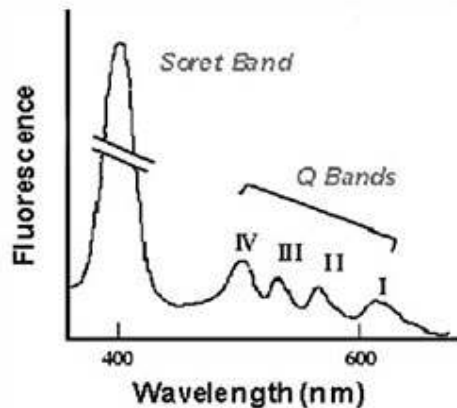


Figura 04 - Espectro de absorção dos fotosintetizadores e espectro de emissão das fontes de luz.

O tecido neoplásico tem uma absorção maior do ALA e do MAL, produzindo porfirinas fotoativas, diferente do tecido não neoplásico. Existem evidências, de alta seletividade do MAL nos tecidos neoplásicos.

Após a aplicação tópica do MAL e do ALA nos tecidos neoplásicos, deve-se deixar tempo suficiente para permitir a produção e acúmulo de porfirinas antes da ativação pela luz.

Logo após o MAL penetrar a célula ele é rapidamente demetilado a ALA e portanto seus passos metabólicos subsequentes são os mesmos do ALA. Ambos levam ao estágio final de síntese da PpIX.

Acredita-se que a ablação tumoral pela TFD deve resultar de mecanismos diretos, vasculares e/ou imunológicos.

A TFD induz dano intenso as células epiteliais sugerindo fortemente um efeito citotóxico direto como o principal mecanismo de morte celular tumoral.

A penetração do fotossensibilizador que vai da junção dermo-epidérmica até dentro do nódulo tumoral é crucial para se atingir o dano efetico ao tumor.

Fontes de Luz na TFD

As fontes de luz padrão ouro na TFD são aquelas com ampla área de iluminação que realizam irradiação simultânea de grandes áreas.

As fontes de luz não coerentes são preferidas na TFD, como lâmpadas (ex PDT 1220L) ou luz com emissão de diodos (LEDs) (ex Akitilite™, Galderma, França), as quais promovem a máxima absorção do ALA ou MAL

na indução das porfirinas.

A luz vermelha (625 – 635 nm) permite uma penetração mais profunda da substância fotossensibilizadora.

No entanto, uma variedade de lasers e fontes de luz foram avaliadas para serem utilizadas na TFD, dentre elas:

- Luz azul (405-420nm);
- Luz vermelha (635nm);
- Pulsed dye lasers (585nm);
- Luz Intensa Pulsada (500-1200nm);
- Laser de vapor de ouro (628nm);
- Laser de Argônio (630nm);
- Entre outros.

Todos esses aparelhos mostraram segurança e eficácia na TFD e podem ser utilizados para o tratamento de diversas doenças dermatológicas (Figura 05).

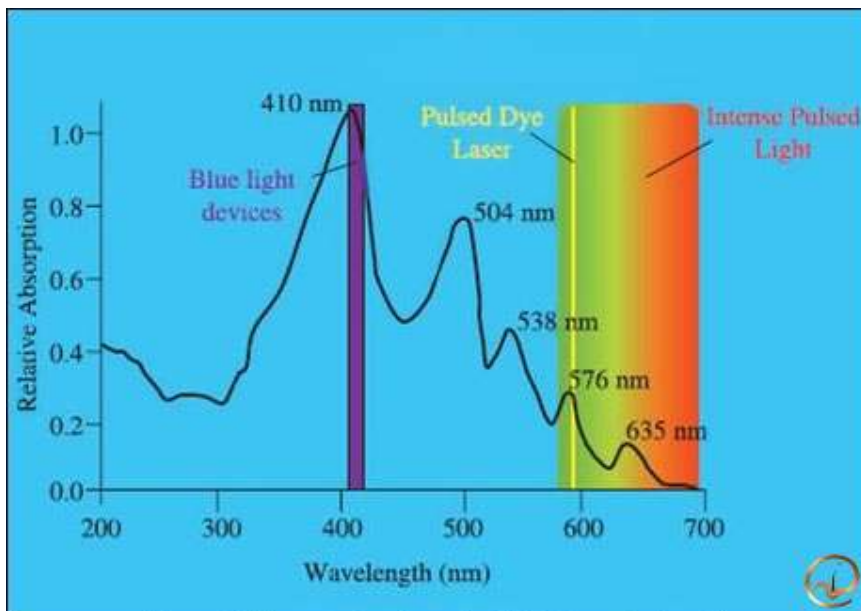


Figura 05 - Espectro de absorção PpIX - Curva de absorção PpIX com a absorção máxima da Luz visível a 410, 504, 538, 576 e 635nm. Comprimentos de onda de aparelhos utilizados na TFD também serão ilustrados.

A fluência utilizada depende do tipo e da dose do agente fotossensibilizante, assim como da lesão a ser tratada.

Tumores malignos, em geral necessitam de uma fluência maior.

Durante a irradiação, tanto o médico como os pacientes devem utilizar óculos de proteção para prevenir o risco de dano ocular.

Após a iluminação, porfirinas fotoativas são excitadas para o estágio de alta energia (triplet). A energia é então transferida para as moléculas de oxigênio, resultando na formação de radicais livres citotóxicos e oxigênio singlet. Tanto apoptose como necrose são descritos com a TFD tópica. No entanto, os mecanismos precisos ainda não estão bem esclarecidos.

Agentes Fotossensibilizantes:

- *Porfimer Sódico;*
- *Derivado da Benzoporfirina;*
- *Tin Etil Etiopurpurina;*
- *Metatetraidroxifenilclorina;*
- *Mono-1-Aspartilclotina e 6;*
- *Ácido 5 aminolevulínico (ALA);*
- *Metil Aminolevulinato (MAL);*
- *Entre outros.*

ALA

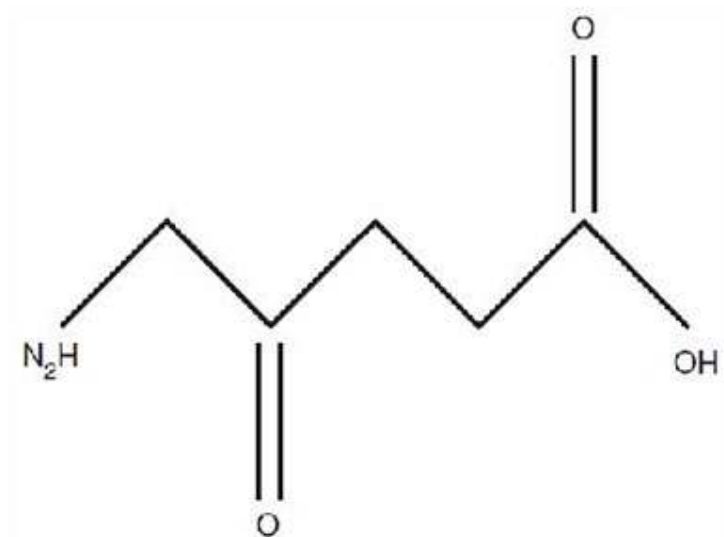


Figura 06 - Estrutura química do ácido 5 aminolevulínico (ALA)

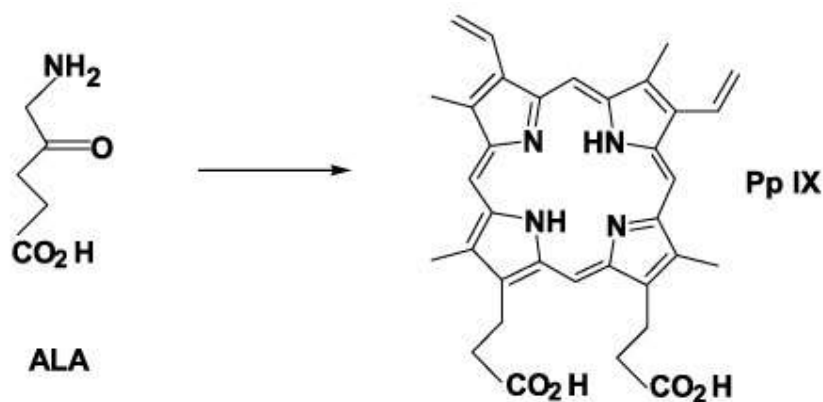


Figura 07 - Medicamento Levulan® Kerastick

É uma prodroga que é metabolizada no meio intracelular para formar a molécula fotossensibilizadora PpIX.

Quando a PpIX é ativada pela luz, reações citotóxicas ocorrem, reativando espécies de oxigênio, gerando assim radicais livres.

A PpIX é sintetizada na mitocôndria e existe evidências que a toxicidade mitocondrial é a causa primária da morte celular.

• **Indicações**

- *Tratamento de lesões não hiperkeratóticas da face ou couro cabeludo;*
- *Queratose Actínica (nível de evidência A);*
- *CBC superficial (<2mm de espessura – nível de evidência A);*
- *Doença de Bowen (nível de evidência A);*
- *Micose fungóide;*
- *Neoplasias intraepiteliais;*
- *Acne Vulgar;*
- *HPV;*
- *Verrugas palmares e plantares;*
- *Alopecia Areata;*
- *Psoríase;*
- *Fotorrejuvenescimento;*
- *Linfomas cutâneos de células T;*
- *Sarcoma de Kaposi;*
- *Queilite Actínica;*
- *Queratoacantoma;*
- *Hirsutismo;*
- *Leishmaniose cutânea;*
- *Molusco contagioso;*
- *Imunossuprimidos;*
- *Síndrome de Gorlin (síndrome do basocelular nevíde);*
- *Carcinoma verrucoso;*
- *Rosácea;*
- *Hiperplasia Sebácea;*
- *Hidrosadenite Supurativa.*

• **Mecanismo de ação**

- *É um fotossensibilizador;*
- *A PpIX acumula-se nas células anormais e gera espécies de oxigênio reativo após a exposição de luz em um certo comprimento de onda.*

• **Dose e Administração**

- *Via de administração: Tópica;*
- *O tempo prévio da aplicação antes da exposição a luz ainda é questionável, variando de 1-18 horas nos trabalhos científicos. **Hoje o mais utilizado com o ALA é apenas uma hora antes da aplicação sem oclusão, porém em sala sem iluminação;***
- *Frequência de Administração: aplicação de 14 a 18 horas antes da exposição a luz azul (417nm) por 1000 segundos;*
- *Alguns autores aplicam o ALA e ocluem o local a ser tratado por 4 a 6 horas antes da exposição a luz;*
- *Mesmo com tempo de aplicação variável, prefere-se utilizar entre 8 a 16 horas para lesões mais profundas e entre 3 e 8 horas para lesões superficiais;*
- *Ideal é utilizar um método de curetagem antes da aplicação do produto.*

• **Perfil Farmacocinético**

A intensidade máxima de fluorescência em lesões de queratoses actínicas após a aplicação tópica é de 11 horas.

• **Efeitos Adversos**

- *Dor;*
- *Queimação;*
- *Prurido;*
- *Eritema;*
- *Edema;*
- *Erosão;*
- *Crostras;*
- *Hiper/hipopigmentação: que usualmente resolvem em até 6 meses – mais observadas em fototipos III e IV;*
- *Erupção pustulosa estéril na área tratada;*
- *Superinfecção;*
- *Perda permanente de pêlos na área tratada também foi observada.*

• **Estratégias para reduzir a dor**

- *Aplicação de anestésico tópico – alguns autores dizem que eles alteram o pH da droga, interferindo na eficácia do procedimento.*
- *Infiltração anestésica;*
- *Pré-medicação com benzodiazepínicos;*
- *Ar frio;*
- *Borrifar água nas lesões durante a terapia.*

Aplicações na Dermatologia

- *Efetivo para o tratamento de doenças cutâneas malignas e não malignas;*
- *Em nossa opinião hoje a Terapia Fotodinâmica é padrão ouro para “higiene” de lesões pré-malignas, principalmente em peles mais fotodanificadas;*
- *Os parâmetros de tratamento dependem da doença a se tratada e do regime de TFD a ser utilizado.*

• Queratose Actínica:

- *ALA 20% em solução tópica associado a emissão de luz azul em comprimento de onda entre 410-420nm, é aprovado para o tratamento de queratose actínica da face e couro cabeludo;*
- *A eficácia da terapêutica depende da localização anatômica e da espessura das lesões;*
- *As lesões nas mãos e braços têm uma resposta pior que as lesões da cabeça;*
- *São necessário de 1 a 6 sessões para o tratamento das queratoses actínicas;*
- *Campo de cancerização é uma área que abrange múltiplas lesões de queratose actínica em áreas fotoexpostas.*

• Doença de Bowen:

- *Útil nas lesões grandes ou múltiplas lesões;*
- *Tem sido tratada com sucesso, atingindo bons resultados clínicos, histopatológicos e cosméticos;*
- *Tempo de aplicação do ALA entre 3-6 horas é amplamente praticado;*

- Geralmente são realizadas 1-2 sessões.

• **Carcinoma Basocelular:**

- CBC superficiais pequenos têm sido tratados com sucesso;
- CBC nodulares são mais difíceis de serem tratados, devido a penetração limitada do ALA dentro da profundidade do tumor;
- CBC pigmentado e esclerodermiforme têm resposta ruim a TFD;
- Geralmente é realizado a aplicação do ALA 4-6 horas antes da irradiação pela luz e são necessárias de 1 a 2 sessões. Entretanto, pode ser necessário um número maior de sessões;
- Pode ser terapia adjuvante à cirurgia micrográfica de Mohs.

• **Micose Fungóide:**

- É uma boa indicação para o tratamento do estágio de placas;
- São necessárias várias sessões;
- Alguns relatos de caso demonstraram sucesso terapêutico no tratamento;
- Porém o regime ótimo de tratamento ainda não foi estabelecido.

• **Acne Vulgar:**

- Tem sido tratada com eficácia com a TFD, a qual atua no *Propionibacterium acnes* e nas unidades pilossebáceas;
- O *P. acnes* é conhecido como produtor endógeno de porfirinas, particularmente a coproporfirina III;
- O ALA é absorvido pelas unidades pilossebáceas e é uma alternativa aos tratamentos convencionais a pacientes com acne recalcitrante ou aqueles intolerantes a isotretinoína ou temerosos a efeitos colaterais com medicações sistêmicas;
- É sugerido que o mecanismo de ação da TFD na acne consiste na fotodestruição do *P. Acnes*, redução do tamanho da glândula sebácea e da produção de sebo e redução da hiperqueratinização dos folículos;
- A TFD-ALA associada a luz vermelha pode ser útil no tratamento de alguns pacientes com acne; em casos severos, múltiplas sessões podem ser necessárias.

• **Verrugas Virais e Infecção por HPV:**

- Alguns estudos demonstraram sucesso terapêutico no tratamento dessas patologias utilizando TFD-ALA;

- Geralmente, é utilizada para os casos refratários aos tratamentos convencionais.

• **Alopecia Areata:**

- A TDF-ALA tem ação imunomoduladora, por isso pode ser utilizada no tratamento da alopecia areata;
- Múltiplas sessões de tratamento são requisitadas;
- O regime ótimo de tratamento ainda não foi estabelecido;

Alguns estudos demonstraram não haver melhora com a terapêutica

• **Psoríase:**

- Indicada para psoríase em placas;
- Apresenta melhor resultado quando recebe altas doses fotodinâmicas;
- Alguns autores demonstram a eficácia com a aplicação tópica da TFD 3 vezes por semana;
- Ainda não foi estabelecido um regime ótimo de tratamento com a TDF para psoríase.

MAL



- Metvix® (Photocure ASA, Oslo, Noruega).

O MAL, um éster do ácido aminolevulínico, tem sido utilizado com efetividade como um agente fotossensitizador tópico na TFD de lesões epidérmicas como queratose actínica e CBC.

O regime terapêutico ótimo consiste na aplicação do MAL 160mg/g por 3 horas antes da iluminação com luz vermelha (570-670nm), em uma dose de luz total de 75J/cm².

O MAL aplicado topicamente penetra na pele e induz a alta produção de metabólitos porfirinícos nas células, levando a um acúmulo intracelular de porfirinas fotoativas.

O mecanismo detalhado dessa indução não está completamente esclarecido.

O MAL é mais lipofílico que o ALA e essa característica permite uma melhor distribuição através das membranas celulares.

• Indicação

- *Queratose Actínica;*
- *CBC superficial e nodular (até 2mm de espessura);*
- *Doença de Bowen;*

• Indicações off label

- *Micose Fungóide;*
- *Neoplasias intraepiteliais;*
- *Acne Vulgar;*
- *HPV;*
- *Verrugas palmares e plantares;*
- *Alopecia Areata;*
- *Psoríase;*
- *Fotorrejuvenescimento;*
- *Linfomas cutâneos de células T;*
- *Sarcoma de Kaposi;*
- *Queilite Actínica;*
- *Queratoacantoma;*
- *Hirsutismo;*
- *Leishmaniose cutânea;*
- *Molusco contagioso;*
- *Imunossuprimidos;*
- *Síndrome de Gorlin (síndrome do basocelular nevíde);*
- *Carcinoma verrucoso;*

- *Hiperplasia Sebáceas;*
- *Poroqueratose Actínica Superficial Disseminada;*
- *Rosácea;*
- *Hidrosadenite Supurativa.*

• **Mecanismo de Ação**

- *É um fotossensitizador;*
- *Porfirinas fotoativas acumulam nas células anormais da pele e geram radicais livres reativos após a exposição da luz em certos comprimentos de onda*

Dose e Administração

- *Via de administração: Tópica;*
- *Frequência: 2 sessões com intervalo de 1 mês entre elas. Se necessário, repetir após 3 meses de seguimento;*
- *Múltiplas lesões podem ser tratadas na mesma sessão;*

• **Método**

Aplica-se uma camada de MAL 160mg/g de 1mm de espessura e deixa sob curativo oclusivo por 3 horas, seguido de exposição a luz vermelha (570-670nm; 75J/cm²; = 200mW/cm²). Deve-se curetar as lesões antes da aplicação do produto.

• **Efeitos Adversos**

- *Mais freqüentes: reações locais de fototoxicidade como queimação, eritema, crostas, dor, edema e pontadas; erupção pustulosa estéril na área tratada; superinfecção;*
- *Geralmente, esses efeitos têm resolução rápida, porém podem persistir por até 24 horas ou mais raramente por alguns dias;*
- *Pode ocorrer também hipo/hiperpigmentação com resolução em até 6 meses;*

- *É menos doloroso que a TFD-ALA.*

- ***Estratégias para reduzir a dor***

Melhores:

- *Pré-medicação com benzodiazepínicos;*
- *Ar frio;*
- *Borrifar água nas lesões durante a terapia.*

Relativas:

- *Aplicação de anestésico tópico – alguns autores dizem que eles alteram o pH da droga, interferindo na eficácia do procedimento. Os autores deste capítulo não recomendam;*
- *Infiltração anestésica (apenas em casos excepcionais de pacientes muito sensíveis).*

- ***Aplicações na Dermatologia***

- ***Ceratose Actínica:***

- *A TFD-MAL é altamente eficaz no tratamento de ceratose actínica, oferecendo a vantagem de um excelente resultado cosmético e deve ser considerada como primeira opção de tratamento;*
- *TFD-MAL tem resultado cosmético superior quando comparado com a crioterapia;*
- *A eficácia da terapêutica depende da localização anatômica e da espessura das lesões;*
- *As lesões nas mãos e braços têm uma resposta pior que as lesões da cabeça;*
- *São necessário de 1 a 6 sessões para o tratamento das queratoses actínicas;*
- *Campo de cancerização é uma área que abrange múltiplas lesões de queratose actínica em áreas fotoexpostas*

- ***Doença de Bowen:***

- TFD-MAL tópica é efetiva na Doença de Bowen, atingindo um bom resultado cosmético e é tão efetivo quanto a crioterapia e o 5-fluoracil, mas com menos efeitos adversos. Deve ser considerada como a primeira linha de tratamento para Doença de Bowen;
- Útil nas lesões grandes ou múltiplas lesões;
- Geralmente são realizadas 1-2 sessões.

- **CEC**

- Existem poucas evidências para garantir o uso TFD-MAL tópica no tratamento de CEC.

- **CBC superficial**

- TDF-MAL é uma opção de tratamento eficaz e confiável para CBC superficial, além de oferecer excelente resultado cosmético;
- A terapia fotodinâmica é contra-indicada para Carcinoma Basocelular tipo sólido-infiltrativo, esclerodermiforme e multifocal;
- TFD-MAL oferece a vantagem no tratamento de lesões grandes, extensas ou múltiplas;
- TFD-MAL tem demonstrado alta eficácia com 5 anos de follow-up;
- Geralmente são necessárias de 1 a 2 sessões. Entretanto, pode ser necessário um número maior de sessões;
- Pode ser terapia adjuvante à cirurgia micrográfica de Mohs.

- **CBC nodular**

- TFD-MAL é uma opção de tratamento efetiva e confiável para CBC nodular com menos de 2mm de profundidade, com a vantagem de bom resultado cosmético;
- TFD-MAL tem demonstrado alta eficácia com 5 anos de follow-up;
- Geralmente são necessárias de 1 a 2 sessões. Entretanto, pode ser necessário um número maior de sessões;
- Pode ser terapia adjuvante à cirurgia micrográfica de Mohs.

- **Prevenção de Cânceres:**

- TFD-MAL pode ser considerada como uma forma de prevenção de ceratose actínicas em pacientes transplantados imunossuprimidos;
- TFD-MAL pode ser considerada como uma maneira de prevenir CEC e CBC

em pacientes imunossuprimidos.

• **Acne Vulgar:**

- *Tem sido tratada com eficácia com a TFD, a qual atua no Propionibacterium acnes e nas unidades pilossebáceas;*
- *O P. acnes é conhecido como produtor endógeno de porfirinas, particularmente a coproporfirina III;*
- *O MAL é absorvido pelas unidades pilossebáceas e é uma alternativa aos tratamentos convencionais a pacientes com acne recalcitrante ou aqueles intolerantes a efeitos colaterais;*
- *É sugerido que o mecanismo de ação da TFD na acne consiste na fotodestruição do P. Acnes, redução do tamanho da glândula sebácea e da produção de sebo e redução da hiperqueratinização dos folículos;*
- *A TFD-MAL associada a luz vermelha pode ser útil no tratamento de alguns pacientes com acne; em casos severos, múltiplas sessões podem ser necessárias.*

• **Rosácea:**

- *São necessários de 1-2 tratamentos com intervalo de 1 semana. Os resultados duram de 3 meses até 2 anos.*

• **Queilite actínica em lábio inferior:**

- *São necessárias 2 sessões de TFD-MAL com luz vermelha com intervalo de 1 semana entre elas.*

• **Síndrome Gorlin:**

- *Múltiplas lesões podem ser tratadas seletiva, eficaz e simultaneamente com bons resultados cosméticos.*

Vantagens da TFD

- *Especificidade no tecido alvo;*
- *Tratar múltiplas lesões na mesma sessão;*
- *É bem tolerada pelos pacientes;*
- *Aplicações repetidas não resultam em toxicidade cumulativa;*
- *Produz bons resultados cosméticos;*

- *Tratamento ambulatorial, não invasivo;*
- *Pode ser utilizada em pacientes com risco cirúrgico elevado;*
- *Alta taxa de cura;*
- *Tratamento localizado;*
- *Satisfação do paciente;*
- *Rápida cicatrização;*
- *Procedimento não invasivo.*

Desvantagens da TFD

- *A maior desvantagem é a falta de controle histopatológico;*
- *Custo elevado;*
- *Dor local;*
- *Risco de reações locais de fotossensibilidade;*
- *Tempo de espera para o produto penetrar na lesão;*
- *Tumores exofíticos podem necessitar de tratamentos repetidos*

TERAPIA FOTODINÂMICA – NOVIDADES

O uso da terapia fotodinâmica pelos dermatologistas expandiu nas duas últimas décadas. É usada no tratamento das ceratose actínicas, carcinomas basocelulares, doença de Bowen e outras doenças de pele como a acne, fotoenvelhecimento e micose fungóide.

Sabe-se que o efeito fotodinâmico ocorre através de uma reação com uma substância fotossensibilizadora (ácido 5-aminolevulínico- ALA- Levulan[®] e metil-esterificado ALA-mALA-Metivix[®])

Funcionalmente, o comprimento das ondas da PDT é longo o suficiente para conter espectro UV (>400). Este comprimento deve ser de uma energia suficiente para iniciar o processo fotoquímico (>800). **Para lesões na epiderme, a luz azul (470nm) tem uma boa ação e absorção fotossensibilizadora. Já as lesões da derme requerem uma luz de comprimento maior como a luz vermelha (570-670nm)**

A assepsia da área tratada se faz com acetona que facilita a absorção do ALA ou então pode fazer uma microdermoabrasão para remover a camada córnea. Quando a lesão for um tumor, remove-se crostas e tecido superficial, sem sangrar. Após, o produto é aplicado e ocluído por 3 horas, quando então é removido com uma gaze e a irradiação é aplicada.

Em um estudo recente envolvendo 20 pacientes, o mALA(Metivix®) demonstrou menor dor que o ALA (Levulan®). Isso ocorreu principalmente duas horas após irradiação com luz vermelha (570-670nm)

Um dos principais fatores limitantes ao uso do PDT é a dor associada ao procedimento, estudo de revisão recentemente publicado em 2009, selecionou 43 ensaios clínicos com PDT (2000-2008) que utilizaram ALA ou metil-ALA, com pelo menos 10 pacientes em cada estudo. Conclui-se que a intensidade da dor está associada com o tamanho da lesão e localização, sendo mais dolorosas em áreas de grande inervação como face, mão, e região perineal, assim como em grandes áreas. E podem ser piores para determinados diagnósticos, tais como placa de psoríase. Os resultados são inconsistentes quanto à correlação da dor com: fonte de luz, comprimento de onda da luz, a taxa de fluência e dose total da luz.

Quanto as estratégias no manejo da dor observou-se que os anestésicos tópicos não se mostraram eficazes no controle da dor. Já o resfriamento da pele com spray de água, ou dispositivo de refrigeração (Zimmer MedizinSystems,Irvine, CA) representam a melhor estratégia disponível. Os mecanismos possivelmente envolvidos incluem a redução do metabolismo do tecido

(reduzindo assim os efeitos da lesão), e da vasoconstrição, o que reduziria o fluxo de mediadores inflamatórios e, assim, diminuição do edema. Para os casos raros em que refrigeração não consegue controlar a dor, anestésicos

injetáveis podem ser utilizados.

[Pain associated with aminolevulinic acid-photodynamic therapy of skin disease.](#) Warren CB, Karai LJ, Vidimos A, Maytin EV. J Am Acad Dermatol. 2009 Dec;61(6):1033-43

Atualmente diversos estudos multicêntricos randomizados demonstram à eficácia no tratamento das ceratoses actínicas, doença de Bowen, carcinomas basocelulares com efeitos cosméticos superiores a outras modalidades de terapias tradicionais. Seguidamentos à longo prazo hoje disponíveis revelam que a PDT apresenta taxa de recorrência equivalente na doença de Bowen e carcinoma basocelular superficial comparadas a outras terapias padrões.

Vários estudos mostram uma melhora de 70-100% das ceratoses actínicas quando tratadas com PDT. A concentração do ácido 5-aminolevulínico (ALA) usada na terapia varia de 10-30%. O tempo de permanência dessa substância na pele é de 4 horas com oclusão ou 18 horas sem oclusão. Tanto o azul como a vermelha são usadas.

PDT é eficaz no tratamento da doença de Bowen, equivalente a crioterapia, e muitas vezes superior ao 5-FU. Particular vantagem nas lesões grandes e múltiplas e em lesões de localização e situações de difícil cicatrização, como lesões localizadas em perna e decorrentes radioterapia.

O tratamento com PDT (ALA/MAL) tem mostrado efeito benéfico na eritroplasia de Queyrat, porém com recorrência tardia das lesões em alguns casos.

Há poucos estudos comparando o uso da crioterapia, cirurgia de Mohs e PDT no tratamento dos CBCs. Porém estudos recentes demonstram claramente uma resposta de 80-100% dos CBCs com PDT. É muito importante não utilizar PDT em carcinomas sem inicialmente realizar uma biópsia para classificar o tipo histológico, já que nos tumores esclerodermiformes ela é ineficaz.

A eficácia da TFD tópica no CEC in situ, e forma de invasão superficial limitadas à derme papilar, sugerem que a profundidade de efeito terapêutico

é o fator limitante para o PDT, com estudos adicionais necessários. Em vista do seu potencial metastático, PDT tópica não pode atualmente ser recomendada para o tratamento do CEC invasivo.

Na micose fungóide, a PDT ALA provoca uma boa resposta. Isso ocorre, pois há uma atração do ALA com os linfócitos T ativados e malignos devido a presença de um receptor transferrina nessas células. Em um estudo envolvendo dois pacientes, houve uma remissão de 8-14 meses das placas da micose fungóide após múltiplas(4-5) sessões de PDT com ALA 20% e luz vermelha. **Essa terapia não deve ser considerada a primeira escolha, mas sim uma terapia alternativa nos casos refratários a outras terapêuticas.**

Bolognia, J.L.; Jorizzo, J.L.; Rapini, R.P. **Dermatology**. 2 ed. Spain: Mosby Elsevir, 2008

Recentemente foi publicado primeiro relato de tratamento da **papulose linfomatóide tipo A** com terapia fotodinâmica. Com resposta bem sucedida em uma mulher de 40 anos de idade. Paciente com história de pápulas eritematosas e nódulos recorrentes no abdome, braços e pernas há cerca de 3 anos, confirmado por biópsia cutânea. Resistentes ao tratamento com corticosteróides tópicos e intralesionais e agentes sistêmicos, incluindo o metotrexato, tetraciclina e nicotinamida. Foram tratados com duas sessões de terapia fotodinâmica metil aminolevulinato com 1 semana de intervalo. 11 meses pós-PDT demonstrado melhora clínica completa no local do tratamento. Successful treatment of lymphomatoid papulosis with photodynamic therapy. [Rodrigues M](#), [McCormack C](#), [Yap LM](#), [Prince HM](#), [Roberts H](#), [Williams R](#), [Foley P](#). [Australas J Dermatol](#). 2009 May;50(2):129-32

Doença de Paget extra-mamária tem como terapêutica de primeira escolha a ressecção cirúrgica, porém é altamente invasiva e os tratamentos não cirúrgicos algumas vezes são preferidos. Embora PDT tem sido utilizada para doença de Paget extra-mamária por algum tempo, recorrência e células tumorais residuais são comuns. No presente estudo, **cinco pacientes com doença de Paget extra-mamária com um total de oito lesões foram primeiramente tratados com laser de dióxido de carbono, seguidos por 3h de aplicação oclusiva de ácido aminolevulínico (ALA) e posterior**

irradiação com dye laser excimer, 630nm, 100 J/cm². Este regime de tratamento combinado foi repetido a cada 2 semanas com um total de 3 sessões. Grupo 1 composto por 2 pacientes (cinco lesões) que receberam laser de CO₂ e ALA-PDT. Grupo 2 composto por 3 pacientes (três lesões) que receberam laser de CO₂ e ALA-PDT para células tumorais residuais após cirúrgica. Exames de seguimento mostraram que sete lesões nos cinco pacientes tratados não tiveram recorrência após 12 meses, sugerindo a eficácia deste método apresentado.

[Photodynamic therapy following carbon dioxide laser enhances efficacy in the treatment of extramammary Paget's disease.](#) Fukui T, Watanabe D, Tamada Y, Matsumoto Y.

Acta Derm Venereol. 2009;89(2):150-4

Terapia fotodinâmica em dermatoses infecciosas e inflamatórias

Diversos relatos de casos e estudos de séries têm sido publicados avaliando o uso da PDT em uma ampla variedade de condições dermatológicas inflamatórias e infecciosas.

Aparentemente à eficácia, bem como uma maior tolerância dos pacientes submetidos ao PDT nessas indicações estão associadas a doses mais baixa, regimes de tratamento menos intenso, apesar de múltiplos tratamentos geralmente necessários.

1. Acne Vulgar

Promove melhora da acne pela ação contra o Propionibacterium acnes, com dano seletivo a glândula sebácea, com redução da obstrução e hiperqueratose folicular. Embora a PDT promova melhora na acne inflamatória tanto da região da face quanto do dorso, a janela terapêutica

estreita entre o efeito clínico e fototóxico, pode limitar a tolerância do paciente. Limitando o seu uso em casos recalcitrantes ou intolerantes aos efeitos colaterais das terapias convencionais.

2 .Onicomiose

A terapia combinada com antifúngicos tópicos e orais é amplamente utilizada no tratamento da onicomiose, mas a falha terapêutica é comum.

Embora avanços recentes dos antifúngicos orais têm tornado possível tratar de maneira eficaz a onicomiose, estas drogas acarretam consideráveis efeitos adversos hepáticos ou renais e interações medicamentosas em crianças, idosos e pacientes com doenças sistêmicas.

A terapia fotodinâmica é uma alternativa não-invasiva e que tem revelado resultados promissores.

*Estudo publicado revelou a resposta terapêutica da PDT na onicomiose causada pelo *Trichophyton rubrum*. Neste caso paciente de 78 anos de idade com onicomiose no 1º pododáctilo direito e esquerdo, causado pelo *T.rubrum*, sem resposta ao tratamento com amorolfina 5% tópico, e com contra-indicação à terapia sistêmica (droga anti-hipertensiva, warfarin, e com hepatite C crônica).*

Primeiramente aplicado uréia 40% mantido sob-oclusão por 7 dias. Com remoção da hiperqueratose ungueal, aplicado o ácido 5-aminolevulínico (Metvix creme de 160 mg / g, PHOTOCURE, Oslo, Noruega) também sob- obclusão por 3 horas.

A irradiação com a luz de Wood revelou forte fluorescência vermelha, confirmando a absorção do fotossensibilizador

Realizada a irradiação a uma distância de 5 a 8 cm, com uma lâmpada (Aklilite CL 128, PHOTOCURE, Oslo, Noruega) a 37 j/cm² por 7 minutos e 24 segundos.

O paciente não relatou dor durante a irradiação, sem efeitos adversos no local.

O tratamento foi repetido mais duas vezes a intervalos de 15 dias, com um total de 3 sessões PDT durante um período de 45 dias. A paciente foi acompanhada a cada 3 meses por 24 meses.

O tratamento foi bem tolerado, sem efeitos colaterais. KOH e culturas foram positivas após o terceira sessão de PDT e tornou-se negativo em 3 meses após o último tratamento. Cura clínica e micológica persistiu até o último acompanhamento de 24 meses.

Estudos in-vitro demonstram que o fungo se torna fotossensível após aplicação do ácido 5 aminolevulínico, isso ocorre com dose de energia menor do que usado com condição como ceratose actínica.

Photodynamic therapy of onychomycosis caused by Trichophyton rubrum. [Piraccini BM](#), [Rech G](#), [Tosti A](#). Department of Dermatology, University of Bologna, Bologna, Italy.

(J Am Acad Dermatol 2008;59:S75-6.)

Outro estudo descreveu 2 pacientes com onicomise por dermatófico tratado com PDT.

Um caso trata-se de uma paciente mulher, japonesa de 80 anos de idade com história de há 3 anos com alterações ungueais do pé direito, refratária ao tratamento tópico com terbinafina por 2 anos. Não realizado tratamento sistêmico devido à idade avançada. Exame físico: manchas brancas na superfície distal e lateral do 1 e 3º pododáctilo, sem outras alterações. Micológico direto com hifas ramificadas

Outro caso, trata-se de uma paciente de 31 anos, com história de unhas quebradiças há mais de 10 anos. Um ano antes da consulta, havia realizado tratamento com itraconazol oral, mas foi interrompido devido a dor epigástrica. Exame físico: hiperqueratose subungueal, coloração amarelada, onicólise distal no hálux esquerdo. Exame microscópico direto: detritos subungueais com KOH revelou hifas ramificadas.

Aplicado pomada com uréia 20% nas unhas e recobertas com plástico filme

por 10 horas. Em seguida uma solução aquosa de ALA 20% Ester metílico(Sigma-Aldrich Corp. St. Louis, Missouri) foi aplicada e selada na unha com um pedaço de filme plástico e recoberta com papel alumínio para proteger da luz por 5 horas.

Antes da PDT, a fluorescência induzida pelo ALA protoporfirina IX na unha foi confirmada por radiação UV. A fluorescência foi observada na base da unha e na periferia das lesões de onicomicose. A produção de protoporfirina IX também foi confirmada por espectofotômetro. Posteriormente, no local a ser tratado, incluindo as pregas ungueais proximal e lateral, uma luz laser pulsante foi irradiada horizontalmente e verticalmente no comprimento de onda 630nm a 100J/cm² utilizando um laser excimer-dye (Hamamatsu Photonics KK, Hamamatsu Japão)

As sessões de ácido 5-aminolevulínico PDT foram realizadas uma vez por semana. Ambos os pacientes apresentaram dor suportável durante a irradiação.

No caso 1, a primeira unha do pé direito foi irradiado 7 vezes (dose total, 700J/cm²). Após a irradiação, a lesão melhorou substancialmente. Não foi detectado dermatófitos em KOH ou cultura. O segundo e terceiro pododáctilo, que foram utilizados como controle recebeu apenas ALA ou irradiação, respectivamente. Eles não mostraram melhora clínica após o tratamento. Não houve recorrência clínica no período de 6 meses de acompanhamento.

No caso 2, a primeiro unha do pé direito foi irradiada 6 vezes (dose total, 600J/cm²). Após a PDT, o paciente apresentou melhora importante e não foi detectado dermatófitos por KO ou cultura. Não foi observada recorrência clínica em 3 meses de seguimento.

A PDT ALA, um tratamento bem estabelecido em dermatologia, provou ser um instrumento útil para o tratamento de uma variedade de tumores malignos da pele e doenças inflamatórias. Nos casos que envolvem infecções fúngicas superficiais da pele, vários estudos *in vitro* demonstraram a eficácia da PDT contra *Trichophytum rubrum*. Em função destes achados, usa-se ALA PDT para o tratamento das onicomicoses

Para PDT ser eficaz na onicomicose, é importante aplicar suficientes

concentrações de ALA dentro da matriz e do leito ungueal

Neste estudo, os resultados indicaram que a pomada de uréia facilita a penetração de ALA na unha.

Para nosso conhecimento, não existe um regime de PDT para onicomicoses, até a data. Neste estudo optou-se por utilizar uma dose 100J/cm² de irradiação.

Desta forma, a PDT na onicomicose mostrou-se ser uma ótima opção de tratamento em pacientes idosos ou com doenças hepáticas.

[Successful treatment of toenail onychomycosis with photodynamic therapy.](#) Watanabe D, Kawamura C, Masuda Y, Akita Y, Tamada Y, Matsumoto Y. Arch Dermatol. 2008 Jan;144(1):19-21

3. Verrugas

Verrugas periunguais costumam se estender a lâmina ungueal e ficar adjacente a matriz da unha, o que as tornam difíceis condições de tratamento, por duas razões: restrição ao acesso e possibilidade da desfiguração cosmética da unha

Embora existam diversas modalidades de tratamento como: ácido salicílico, imiquimode, crioterapia, retinóide, imunoterapia intralesional, Q-switched NDYAG ou Pulsed dye laser, nenhum tratamento em monoterapia tem se revelado efetivo na completa remissão da verruga periungueal

A terapia fotodinâmica (PDT) com ácido aminolevulínico (ALA) tem sido utilizado para melhorar verrugas periungueal recalcitrante, mas a maioria das lesões atingiram remissão completa, após mais de quatro sessões, e algumas lesões não responderam ao método.

Neste estudo piloto, o potencial efeito sinérgico da combinação do dióxido de carbono ablativo (CO2) laser fracionário e metil 5-ALA (MAL)-PDT para o tratamento de verrugas recalcitrantes periungueal foi examinado.

O estrato córneo é o principal obstáculo para a implantação da fotossensibilizador na pele, assim áreas hiperqueratósicas dificultam a sua penetração. Portanto, o laser de CO2 ablativo fracionado atuaria removendo a área hiperqueratósica aumentando a absorção do fotossensibilizador no tratamento PDT. A ação do laser CO2 é eficaz na absorção do ALA e MAL se deve a penetração profunda, grande diâmetro do spot do laser. Além de não promover a necrose da epiderme, um obstáculo potencial para penetração da droga, que normalmente ocorre com laser de erbium

Participaram do estudo 8 mulheres e 4 homens com idades entre 20-45, com idade média de 27,9. Um total de 40 verrugas periungueais foram incluídos no estudo. As lesões foram tratadas com um laser de CO2 ablativa fracionada. (Q-ray, Dosis Inc., Seul, Coréia). Utilizados os seguintes parâmetros: 15 a 18 mJ por 150-mm diâmetro e 0,45-a 5-ms larguras de pulso microcolunas produzidas de ablação. Imediatamente após cada tratamento fracionários, MAL (Metvix, Galderma, Paris, France) foi aplicado sobre a verruga peringuea e após 3 horas , essas áreas foram iluminados com uma luz vermelha (Aktilite lamp, PhotoCure ASA, Oslo, Norway) na dose de 50 J/cm² por 15 minutos

Após uma média de 2,2 tratamentos por verruga, observou-se remoção de 100% foi alcançada em 36 (90%) verrugas. Duas verrugas (5%) tinham 50% de melhora, e dois (5%) não apresentaram resposta após três tratamentos.

Não houve recorrência das lesões durante o período de seguimento de 6 meses. Efeito colateral se restringiu a dor moderada e eritema.

Melhor resultado clínico do uso do laser de CO2 ablativa fracionada combinado ao MAL-PDT para o tratamento de verrugas periungueal foi mostrado neste estudo piloto.

[Enhanced Efficacy of Photodynamic Therapy with Methyl 5-Aminolevulinic Acid in Recalcitrant Periungual Warts After Ablative Carbon Dioxide Fractional Laser: A Pilot Study.](#) Yoo KH, Kim BJ, Kim MN. Dermatol Surg. 2009 Aug 13.

Outro estudo recentemente publicado demonstrou a eficácia da terapia fotodinâmica utilizando a luz com emissão diodo(LED) no tratamento das verrugas virais. Foram recrutados nesse estudo seis pacientes(quatro homens e duas mulheres) com um total de 41 lesões localizadas nas mãos e pés. Eles foram tratados com ácido 5-aminolevulínico creme a 20% aplicados imediatamente após remoção da área hiperqueratósica com lâmina de bisturi, mantido sob oclusão por 5 h com curativo de poliuretano (Tegaderm; 3M Saúde Cuidado, St Paul, MN, E.U.A.). Posteriormente, a área tratada foi irradiado com LED vermelho (comprimento de onda 633 nm \pm 6) com uma dose de 126 J / cm². Este tratamento foi repetido em intervalos 2 ou 3 semanas.

A taxa de melhora observada nos pacientes foi de 68,3%. Os efeitos adversos incluíram dor leve a moderada eritema, que foi bem tolerada por todos os seis pacientes. Nenhum paciente abandonou o estudo devido às condições adversas . A terapêutica fotodinâmica com ácido 5-aminolevulínico tópico usando LED vermelho tem a vantagem de ser não-invasivo, mínimas reações adversas, associadas a produção de bons resultados em um proporção significativa de casos

[Photodynamic therapy using light-emitting diodes for the treatment of viral warts.](#) Ohtsuki A, Hasegawa T, Hirasawa Y, Tsuchihashi H, Ikeda S. J Dermatol. 2009 Oct;36(10):525-8.

4. Leishmaniose

Recentemente diversos estudos reportam a efetividade da PDT no tratamento da leishmaniose cutânea. O desafio de tratar esta condição é

reduzir tamanho da lesão, a fim de promover a cura com cicatrizes mínimas, ao mesmo tempo que pretende erradicar o amastigotas.

Um estudo publicado em 2008, revisou seis estudos clínicos que investigaram o uso da terapia fotodinâmica (PDT) utilizando precursores da porfirina para o tratamento da leishmaniose cutânea. Trinta e nove pacientes com um total de 77 lesões receberam PDT, após aplicação tópica de ácido aminolevulínico (ALA) ou metil-aminolevulínico (MAL). A resposta do tecido ao PDT foi de uma leve ardência, eritema reversível e hipo/hiperpigmentação.

Todos os seis trabalhos revisados sugeriram que a PDT com precursores de porfirina foi relativamente eficaz no tratamento da leishmaniose. Os dados ainda são limitados, e a PDT não pode neste momento ser recomendada na rotina clínica. O mecanismo de ação dessa modalidade terapêutica necessita de análise mais aprofundada e mais ensaios controlados devem ser realizados.

[A review of photodynamic therapy in cutaneous leishmaniasis](#). van der Snoek EM, Robinson DJ, van Hellemond JJ, Neumann HA. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008 Aug;22(8):918-22. Epub 2008 Jul 8. Review.

5. Hailey-Hailey

Hailey-Hailey (HHD) é uma genodermatose rara, muitas vezes difícil de tratar. Um artigo de janeiro de 2009 relatou três pacientes com HHD tratados com uma sessão de terapia fotodinâmica (PDT), utilizando ácido metil-aminolevulínico tópico aplicado sob oclusão de 3 horas e uma luz vermelha a 37 J/cm^2 por 7,5 minutos. Os resultados não foram bem sucedidos: todos os pacientes sofreram um desconforto durante 3-4 semanas após PDT e apenas um paciente apresentou melhora clínica. Nenhum dos pacientes desejou repetir o tratamento. Assim a PDT está em fase exploratória, sendo necessários mais estudos para determinar se a PDT é útil no tratamento de HHD.

[Experience with photodynamic therapy in Hailey-Hailey disease.](#) Fernández Guarino M, Ryan AM, Harto A, Pérez-García B, Arrázola JM, Jaén P.J Dermatolog Treat. 2008;19(5):288-90

Existem diversos relatos de casos e estudos de series publicados quanto ao uso da PDT em outras indicações. A dor associada muitas vezes limita o uso dessa modalidade de tratamento, a terapêutica tradicional já disponível. Fator limitante é pequeno número de pacientes avaliados.

6-Hidrosadenite supurativa:

Hidradenite supurativa (HS) é uma doença inflamatória crônica, debilitante localizada nas glândulas apócrinas, de patogênese desconhecida. Tratar HS é um desafio em constante mudança e que muitas vezes recidiva após a interrupção do tratamento

Estudo de 5 pacientes (idade média de 33,6 anos, tempo médio de duração da doença de 3,2 anos) com acometimento da região inguinal, axilar e/ou inframamária .Já submetidos a tratamento com antibióticos por via oral, a isotretinoína oral e contraceptivos.

Aplicado ácido 5-aminolevulínico a 20% (Medac GmbH,Hamburgo, Alemanha) topicamente e selado com celofane. As lesões foram irradiadas 3 h depois, com uma fonte de luz vermelho (570-670 nm) (Waldmann PDT 1200; Waldmann-Medizin-Technik,Villingen-Schwenningen, Alemanha) com uma dose de 20 J / cm² e uma taxa de fluência de 50 mW / cm². Todos submetidos a quatro tratamentos em intervalos de 2 semanas.

Mas nenhum paciente teve uma melhora significativa. Os valores médios na escala analógica da atividade da doença e da dor

diminuíram 2,4-2,1, a redução média na DLQI(Dermatology Life Quality Index) foi de apenas 6,4%.

O tratamento foi bem tolerado. Todos os pacientes relataram queimação e sensação de ardor durante a irradiação. Eritema ocorreu em todos os pacientes com até 1 semana após a terapia. A falta de resposta pode estar associada à reduzida penetração do ALA devido a cicatriz permanente e profunda de longa data HS.

[Treatment of recalcitrant hidradenitis suppurativa with photodynamic therapy: report of five cases.](#) Sotiriou E, Apalla Z, Maliamani F, Ioannides D. Clin Exp Dermatol. 2009 oct

7. Sarcoma de Kaposi:

Sarcoma de Kaposi (KS), um raro tumor vascular, pode ser tratado com terapia fotodinâmica(PDT). No entanto, para as lesões vasculares espessas a PDT tópicos tem efeito limitado devido à reduzida penetração.

Neste relato de caso a paciente de 70 anos de idade, há 6 meses apresentava pápulas purpúricas em dorso de pé esquerdo múltiplas. Foi submetida aplicação de aminolevulinato de metilo tópica (Metvix; Galderma,Fort Worth, Texas) .Com irradiação com a luz vermelha de uma lâmpada Waldman PDT 1200(Waldmann-Medizin-Technik, Villingen-Schwenningen, Alemanha) com uma leve dose de 100 J/cm², uma taxa de fluência de 100 mW/cm², e uma emissão de onda de 580 a 740 nm. Após 4 sessões de PDT, os tumores apenas parcialmente regrediram, devido a grande espessura do tumor. Desta forma foi injetado intralesionalmente solução de ácido 5-aminolevulínico ((Levulan Kerastick; DUSA Pharmaceuticals, Wilmington, Massachusetts) (cerca de 0,3 mL/cm² de lesão).Após 2 sessões de injeção intralesional 5-aminolevulínico e PDT, houve remissão clínica e histológica completa . Sem recorrência da lesão 6 meses após.

Em resumo, o caso atual sugere que administração intralesional de fotossensibilizadores poderia aumentar a resposta ao tratamento de lesões espessura KS a PDT. Estudos prospectivos controlados são necessários para avaliar a dose adequada do fotossensibilizador injetado e a redução de possíveis efeitos adversos.

[Classic Kaposi sarcoma treated with intralesional 5-aminolevulinic acid injection photodynamic therapy.](#) Park MY, Kim YC. Arch Dermatol. 2009 Oct;145(10):1200-2

8. Angiofibroma

Recente estudo avaliou o tratamento do angiofibroma da esclerose tuberosa com ácido 5-aminolevulínico com luz azul na PDT associado ao pulsed dye laser.

Avaliados 6 pacientes com angiofibromas centofacial, com idade entre 10-33 anos. Após 1 hora de aplicação ácido 5-aminolevulínico (ALA) 20%, cada paciente foi exposto a uma luz azul 417-nm, com uma fluência de 10 J/cm² para 1.000 s (Levulan Kerastik e BLU-U, respectivamente, DUSA Farmacêutica, Wilmington, MA). ALA foi removido, e depois de 15 minutos de transição, cada paciente foi tratado com um laser de corante pulsado (PDL dispositivo) (595nm com 30 ms cooling/20 ms atraso; Vbeam, Candela, Wayland, MA). Parâmetros foram ponteira de 10 milímetros, 30% de sobreposição, 7,5 J/cm² fluência e 3 ms de duração de pulso.

Feito em média de 2,5 tratamentos (intervalo 1-4) foi repetida a cada 2 a 3 meses (intervalo 6-12 semana). Todos os pacientes apresentaram diminuição do eritema e tamanho da lesão, dois tiveram diminuição no número de lesões. Os efeitos colaterais incluíram eritema e edema por 48 horas e descamação superficial por 5 a 7 dias. Nenhum dos pacientes desenvolveu cicatrizes, discromias, ou infecção.

Com atuação nos dois picos de absorção de protoporfirina IX, combinando a luz azul 417 nm -com a 595-nm PDL, levando a um

efeito aditivo. As limitações deste estudo incluem pequeno número de pacientes, não-randomizado, a falta de um controle. Apesar destas deficiências, este é um tratamento promissor que merece investigação mais profunda, com um estudo controlado randomizado.

[Treatment of angiofibromas of tuberous sclerosis with 5-aminolevulinic acid blue light photodynamic therapy followed by immediate pulsed dye laser.](#) Weinberger CH, Endrizzi B, Hook KP, Lee PK. Dermatol Surg. 2009 Nov;35(11):1849-51. Epub 2009 Aug 13

9. Necrobiose lipóidica

Necrobiose lipóidica (NL) é uma doença granulomatosa de origem desconhecida, e não há opção de tratamento confiável para se lidar com esta doença muitas vezes desfigurante.

Este é um estudo retrospectivo de 18 pacientes (idade entre 16-62 anos) de 3 departamentos universitários europeus de dermatologia tratados com PDT para NL. Aminolevulinato de metila ou ácido 5-aminolevulínico foram utilizados como fotossensibilizadores aplicados topicamente. Iluminação seguiu com a luz vermelha do diodo emissor de luz. Resposta completa foi observada em 1 / 18 pacientes após 9 ciclos PDT, e resposta parcial em 6 / 18 pacientes (2-14 ciclos PDT), dando uma taxa de resposta global de 39% (7 / 18). Apesar de quase 40% dos casos apresentarem algum grau de resposta, o PDT não pode atualmente ser recomendado como terapia de primeira linha do NL. Subpopulações de terapia de pacientes resistentes NL podem, contudo, beneficiar do PDT.

[Photodynamic therapy of necrobiosis lipoidica--a multicenter study of 18 patients.](#) Berking C, Hegyi J, Arenberger P, Ruzicka T, Jemec GB. Dermatology. 2009;218(2):136-9.

10. Pênfigo vulgar

Recentemente publicado o primeiro relato de caso de úlcera recalcitrante, refratária a terapia convencional, no pênfigo vulgar(PV), com sucesso terapêutico com MAL / PDT. Porém novos ensaios clínicos são necessários para confirmar os benefícios desta nova modalidade de terapia. Neste caso mulher de 30 anos, em uso de terapia combinada com prednisona, micofenolato de mofetil e dapsona, com melhora da maioria das lesões em mucosa oral e região de couro cabeludo, peçoço, tórax. Porém permanecia com lesão ulcerada localizada em região anterior pescoço, submetida 2 sessões de PDT ácido metil aminolevulinato e luz vermelho (MAL / PDT) - 3 horas de oclusão do MAL e 10-minutos de iluminação com LED (635 nm, 37 J/cm²) - separados por um intervalo de 1 semana, completamente curado da lesão (Fig. 2). Além de sensação de queimação durante a iluminação , nenhum outro efeito colateral foi notado. Até à data, a ulceração não retornou, mesmo após redução da dose do micofenolato mofetil e esteróides.

-[Photodynamic therapy: a useful adjunct therapy for recalcitrant ulceration in pemphigus vulgaris.](#) Bakos L, Zoratto G, Brunetto L, Mazzotti N, Cartell A. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009 May;23(5):599-600

11.Sarcoidose

Sarcoidose , condição de etiologia desconhecida, atinge preferencialmente mulheres, em toda faixa etária, porém com uma distribuição bimodal, tendo um pico em torno 25-35 anos e entre 45-65 anos. Tem como principais formas de apresentação cutânea: pápulas, placas, lúpus pérmio, eritema nodoso. Com predileção pela face, especialmente região paranasais e de pálpebras . Pode ser resistentes a muitas das opções atuais de tratamento dos quais vários são associados com efeitos adversos significativos.

Publicado relato de caso de paciente 42 anos de idade, com história de placa persistente túmida em região de fronte de 8 anos de evolução, compatíveis clinicamente e histopatologicamente com

sarcoide cutânea, feito a investigação sistêmica que descartou o acometimento de demais órgãos. Resistente a tratamentos com corticóide tópico, intralesional, tacrolimus, azatioprina. Realizado 5 sessões de terapia fotodinâmica com 5-aminolevulínico, mantido sob oclusão por 3 h, seguida de irradiação com 75 J/cm² de luz 633 nm a partir de uma fonte de luz não coerente (Omnilux PhotoTherapeutics Ltd, Cheshire, UK). Com doses fracionadas no intuito de minimizar a dor local associada ao tratamento. Observado melhora clínica progressiva da lesão com a PDT, ao final do tratamento realizado nova biópsia que evidenciou presença do granuloma não-caseoso, apesar da ausência de lesão clínica evidente. Concluído ser a PDT uma terapia alternativa a sarcoidose cutânea. Exposição a doses fracionada pode permitir que o tratamento seja menos doloroso e, portanto, melhor tolerado.

[Successful treatment of cutaneous sarcoid by photodynamic therapy with minimal discomfort using a fractionated dosing regime.](#) Patterson C. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2009 Oct;25(5):276-7

