

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**Aplicação da terapia fotodinâmica com luz do dia no tratamento da
doença de Bowen**

Porto Alegre

2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**Aplicação da terapia fotodinâmica com luz do dia no tratamento da
doença de Bowen**

Carla Corrêa Martins

Orientador: Prof. Dr. Renato Marchiori Bakos

Dissertação apresentada como requisito parcial
para obtenção do título de Mestre em Medicina:
Ciências Médicas, da Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Gradua-
ção em Medicina: Ciências Médicas

Porto Alegre

2017

DEDICATÓRIA

Dedico ao meu noivo, Marcelo, pelo carinho e compreensão.

Aos meus pais, Lauro e Sônia, pelo apoio incondicional.

À minha avó, Maria Amara, que esteve comigo desde o início, sempre companheira e vibrante com minhas conquistas.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao meu orientador, Professor Dr. Renato Marchiori Bakos, pelo incentivo a pesquisa, pelo apoio e entusiasmo nos ensinamentos na dermatologia.

Agradeço à Professora Dra. Tânia Ferreira Cestari, por suas contribuições ao serviço de dermatologia e pelo estímulo à nossa capacitação como dermatologistas.

À preceptora Dra. Juliana Catucci Boza por sempre incentivar a busca pela formação acadêmica, por seu exemplo como pesquisadora e profissional.

Agradeço aos demais preceptores e professores professor Lucio Bakos, professor Luis Fernando Bopp Muller, Dra Lia Pinheiro Dantas, Dra Gabriela Fortes Escobar, Dra Ariane Silva Bastos Geller, Dra Miriam Pargendler Peres, Dra Ane Simões Pires, Dra Isabel Cristina Palma Kuhl, Dra Márcia Salete Zampese, Dra Letícia Krause Schenato Bisch, Dra Letícia Fanck Emer, Dra Maria Luiza Sanchotene, Dra Gabriela Maldonado, Dra Perla Proci-anoy, Dra Nicolle Mazzotti, por todos ensinamentos acadêmicos e pessoais compartilhados durante minha formação.

À residente Manuela Martins Costa pelo importante auxílio na seleção e seguimento dos pacientes. Agradeço a sua dedicação.

À colega e amiga Ana Paula Naspolini pelo companheirismo nessa trajetória.

Agradeço aos demais colegas de residência pelo auxílio na seleção dos pacientes e pelos conhecimentos compartilhados.

Aos meus irmãos, Gustavo, Renata e Marcela por estarem sempre ao meu lado.

Agradeço aos funcionários do serviço de dermatologia do HCPA por todo o auxílio.

Agradeço aos pacientes por confiarem no nosso trabalho e por contribuírem para a evolução da medicina e da pesquisa acadêmica.

Agradeço ao FIPE pelo incentivo financeiro.

RESUMO

Base teórica: A doença de Bowen (DB) é prevalente em indivíduos com mais de 60 anos, usualmente em áreas foto expostas. A terapia fotodinâmica (TFD) é uma terapia eficiente no tratamento da DB, porém com significativos efeitos colaterais. A terapia fotodinâmica com luz do dia (TFDd) mostrou ter maior tolerabilidade, no entanto nenhum ensaio clínico avaliou esta terapia no tratamento da DB.

Objetivos: O objetivo deste estudo clínico prospectivo foi avaliar a eficácia da TFDd em promover uma resposta clínica completa após 3 meses de tratamento da DB.

Métodos: Dezenove pacientes com um total de 24 lesões de DB receberam um ciclo de TFDd com Aminolevulinato de metila (MAL), consistindo em duas sessões com 1 semana de intervalo. O protocolo de tratamento consistiu em aplicação de filtro solar, preparação de lesões e, em seguida, aplicação do creme de MAL. Os pacientes iniciaram a exposição à luz do dia em 30 minutos e completaram 2 horas de tratamento. A melhora completa foi analisada clinicamente, assim como os feitos colaterais. A tolerância dos pacientes também foi investigada. Comparações entre as diferentes proporções de resposta e fatores clínicos e climáticos também foi realizada.

Resultados: No seguimento de 3 meses, 6 (25%) das lesões apresentaram resposta clínica completa, 8 (33%) apresentaram resposta parcial > 75%, e 4 (17%) não responderam. O tratamento foi indolor para 79,2% (n = 19) pacientes, com a mediana do escore visual de dor de 0 (intervalo de 0 a 3). A reação cutânea mais comumente relatada após o tratamento foi a vermelhidão e surgimento de crostas. Lesões nos membros superiores apresentaram melhor resposta (5/5 tiveram resposta >75%) e lesões do tronco tiveram pior resposta (5/5 tiveram resposta <75%). A maioria dos pacientes (95.6%) não se sentiu desconfortável com o tratamento, e 4.3% referiram apenas leve desconforto.

Conclusões: o estudo mostrou que o TFDd pode ser uma alternativa ao tratamento de DB, permitindo uma resposta completa ou reduzindo seu tamanho em uma grande proporção dos pacientes após 3 meses.

Palavras-chaves: Doença de bowen, Carcinoma Epidermoide *in situ*, Terapia fotodinâmica com luz do dia.

ABSTRACT

Background: Bowen's disease (BD) is prevalent in individuals over 60 years, especially in sun-exposed areas. Photodynamic therapy (PDT) is an effective therapy for treating BD but with significant side effects. Daylight- PDT is proven to be better tolerated alternative but little is known about its use for BD.

Objectives: The aim of this prospective clinical trial was to evaluate the efficacy of daylight PDT for BD lesions after 3 months of follow-up.

Methods: Nineteen patients with 24 BD lesions received one cycle of daylight-methyl aminolevulinate (MAL)-PDT, consisting of two sessions 1 week apart. The treatment protocol consisted of sunscreen application, lesion preparation, and then MAL application. Patients initiated the daylight exposure after 30 minutes, and remained 2 hours under sun exposure. Response rates were analyzed clinically as well as side effects occurrence. Patients' tolerance was also investigated. Comparisons between distinct response rates with relevant clinical and climatic data were also performed.

Results: At 3-month follow-up, 6 (25%) of the lesions showed complete clinical response, 8 (33%) showed >75% response and 16,7% showed no response. The treatment was considered painless for 79.16% (n = 19) patients, with median visual pain score of 0 (range 0 to 3). The most commonly reported skin reactions after treatment were redness and crusting. Lesions on the upper limbs responded better (5/5 had >75%response) and lesions on the trunk had the worse response rates (5/5 had <75%response). The majority of the patients said the treatment sessions were comfortable (95.6%) and 4.3% reported only little discomfort.

Conclusions: The study showed that daylight PDT can be an alternative for DB treatment, enabling a complete response or reducing its size in a proportion of the patients after 3 months.

Key Words: Bowen's disease, squamous carcinoma in situ, daylight photodynamic therapy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Mecanismo da Terapia fotodinâmica (TFD). O ALA exógeno entra na via da biossíntese do heme e é convertido em protoporfirina IX (PpIX). A PpIX é ativada pelo comprimento de onda e produz radicais de oxigênio singlete, o qual destrói a célula-alvo.....	22
Figura 2: Penetração na pele dos principais comprimentos de onda associados na ativação da Protoporfirina IX.....	24
Figura 3: Média global mensal de radiação em cidades brasileiras (dados METEONORM 1986–2005).....	30
Figura 4: Média do escore de dor e desvio-padrão utilizando a escala analógica de dor de 0 a 10. Dados de estudos publicados com MAL-TFDd. A TFDd (azul) foi comparada com a TFDc (vermelho) e regimes modificados de MAL-TFDd (verde).....	32
Figura 5: Frequency of adverse effects after 4 weeks following dPDT treatment.....	56
Figura 6: Clinical images of a Bowen’s disease lesion on the malar region of a 74-year old woman before (A) and after 3 months of 2 sessions dPDT (B) showing complete response. Another BD lesion before (C) and after treatment (D) also showing complete response on the arm of a 67-year old man.....	56
Figura 7: Clinical images of a Bowen’s disease lesion on the trunk of a 67-year old woman before (A) and after 3 months of 2 sessions dPDT (B) showing >75% partial response. Another BD lesion before (C) and after treatment (D) also showing >75% partial response on the third left finger of a 84-year old man.....	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Estratégia de busca de artigos.....	13
Tabela 2: Demographic characteristics of the BD patients involved in the study.....	53
Tabela 3: Comparison between good responders (complete response or partial response >75%) and less responsive cases with regard to clinical and climatic data after 3 months of follow-up.....	54
Tabela 4: Frequency of adverse effects after 4 weeks following dPDT treatment.....	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5FU: 5- fluorouracila

ALA: *Aminolevulinic acid* (Ácido Aminolevulínico)

ALA-TFD: Terapia fotodinâmica com Ácido Aminolevulínico

ALA-TFDc: Terapia fotodinâmica convencional com Ácido Aminolevulínico

ALA-TFDd: Terapia fotodinâmica com luz do dia com Ácido Aminolevulínico

CA: ceratose actínica

CBC: Carcinoma Basocelular

CD1a: *Cluster of Differentiation* 1a (Grupamento de diferenciação 1a)

CEC: Carcinoma Espinocelular

CECis: Carcinoma Espinocelular *in situ*

CK10: citoqueratina 10

cm: centímetro

CPNM: Câncer de pele não-melanoma

DB: Doença de Bowen

DNA: *deoxyribonucleic acid* (ácido desoxirribonucleico)

J: *joule*

LED: *Light Emitting Diode* (Diodo Emissor de Luz)

MAL: *Methyl aminolevulinate* (Aminolevulinato de Metilo)

MAL-TFD: Terapia fotodinâmica com Aminolevulinato de Metilo

MAL-TFDc: Terapia fotodinâmica convencional com Aminolevulinato de Metilo

MAL-TFDd: Terapia fotodinâmica com luz do dia com Aminolevulinato de Metilo

nm: nanômetros

P16: proteína p16

P53: proteína p53

PCNA: *Proliferating cell nuclear antigen* (antígeno de proliferação celular nuclear)

PpIX: Protoporfirina IX

ROS: *Reactive oxygen species* (Espécies reativas de oxigênio)

RUV: radiação ultravioleta

s: segundo

TFDc: Terapia fotodinâmica convencional

TFDd: Terapia fotodinâmica com luz do dia

W: *watts*

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. REVISÃO DA LITERATURA	13
2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações.....	13
2.2 Doença de Bowen.....	14
2.2.1 Definição e epidemiologia	14
2.2.2 Etiologia.....	15
2.2.3 Diagnóstico	16
2.2.4 Prognóstico e tratamento	17
2.2.4.1 Crioterapia	17
2.2.4.2 Imiquimode	18
2.2.4.3 5- Fluoruracila	19
2.2.4.4 Procedimentos Cirúrgicos	20
2.2.4.5 Terapia Fotodinâmica	20
2.3 Terapia fotodinâmica Convencional.....	21
2.3.1 Conceito	21
2.4.2 fotossensibilizantes existentes	21
2.4.2 O processo de irradiação.....	23
2.4.3 Tratamento da Doença de Bowen com Terapia Fotodinâmica.....	25
2.4.4 Eventos adversos	26
2.4 Terapia fotodinâmica com luz do dia	27
2.4.1 Definição	27
2.4.2 Estudos clínicos no tratamento de ceratose actínica e câncer de pele não-melanoma	28
2.4.3 Segurança e efeitos colaterais	31
3. JUSTIFICATIVA.....	33
4. OBJETIVOS	34
4.1 Objetivo principal.....	34
4.2 Objetivos específicos.....	34
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35
6. ARTIGO	43
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	58
8. ANEXOS.....	59
ANEXO 1: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	59
ANEXO 2: Escala de avaliação da dor.....	63
ANEXO 3: Ficha de avaliação	64

1. INTRODUÇÃO

A doença de Bowen (DB) é uma forma de carcinoma epidermoide (CEC) *in situ* originalmente descrita em 1912.¹ Atualmente considera-se um sinônimo de CEC *in situ* cutâneo. Apresenta-se tipicamente como uma mácula ou placa eritematosa, hiperkeratótica, usualmente não-pigmentada, com bordas bem definidas, assintomática ou pouco pruriginosa.²

Atualmente, há diversas modalidades terapêuticas para DB, dentre as mais utilizadas pode-se citar: 5-Fluorouracila³⁻⁶, Imiquimode⁷⁻¹¹, crioterapia^{6,12-14}, curetagem associada ao eletrocautério^{12,15,16}, excisão cirúrgica convencional¹⁵, cirurgia de Mohs¹⁷ e terapia fotodinâmica^{3,18-23}.

Apesar de tratar-se de uma neoplasia cutânea, a DB é uma doença de curso indolente, que apresenta altas taxas de cura com tratamentos não cirúrgicos. Por estas razões e por ser uma neoplasia muito frequente em idosos, as terapias não-cirúrgicas são normalmente as de primeira escolha. Estes tratamentos usualmente oferecem melhor adesão, tolerabilidade e resultado estético-funcional. A ressecção cirúrgica pode tornar-se necessária em caso de tumores recidivantes, em localização periungueal, genital ou de difícil delimitação.²⁴

O uso da terapia fotodinâmica (TFD) no tratamento da DB resultou em significativas taxas de cura em ensaios clínicos, descritos em revisão sistemática da Cochrane²⁵, e é considerada recomendação A no *Guideline* da Sociedade Britânica de Dermatologia.²⁴ A TFD convencional é uma terapia realizada em duas etapas, na qual se utiliza topicamente uma droga sensibilizante e após a área é irradiada com luz, proveniente de uma fonte de luz.

Atualmente, visando reduzir a dor durante a aplicação da luz e aumentar a aderência dos pacientes, estudos tem utilizado a TFD com luz do dia, ao invés do uso de aparelhos de luzes artificiais. Estudos que avaliaram esta terapia no tratamento das ceratoses actínicas mostraram resultados semelhantes quando comparada a TFD convencional. Até o momento, no entanto, não há estudos avaliando a TFD com luz do dia no tratamento da DB.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

A estratégia de busca envolveu as seguintes bases de dados: Lilacs, PubMed, banco de tese da Capes e Web of Sciences. Foram realizadas buscas através dos termos “Bowen disease”, “Photodynamic therapy” e “daylight photodynamic therapy” e suas combinações. Foram selecionados 195 artigos, excluindo os repetidos.

Tabela 1: Estratégia de busca dos artigos

	<i>PubMed</i>	<i>Lilacs</i>	<i>Capes</i>	<i>Web of Sciences</i>	<i>total</i>
1-Bowen disease	4242	2594	13	1409	
Selecionados	20	0	2	3	25
2-Photodynamic Therapy	22296	252	413	32084	
Selecionados	31	1	3	10	45
3- Daylight Photodynamic Therapy	105	114	0	142	
Selecionados	62	0	0	10	72
1 + 2	273	283	1	261	
Selecionados	41	2	1	2	46
1 + 3	4	5	0	3	
Selecionados	4	3	0	0	7

2.2 Doença de Bowen

2.2.1 Definição e epidemiologia

Em 1912 o dermatologista John T. Bowen descreveu dois pacientes com placas eritematosas e irregulares presentes na nádega e na perna. O anatomopatológico de tais lesões apresentava disqueratose, o que o levou a caracteriza-las como lesões pré-malignas¹. Em 1914, Darier usou o termo “Dermatose pré-maligna de Bowen, disqueratose discoide lenticular” para denominar lesões semelhantes às descritas por Bowen.²⁶ Atualmente o termo Doença de Bowen é usado para descrever lesões de CEC *in situ*. A DB também pode se apresentar como variantes menos comuns, como a pigmentar, periungueal, palmar, genital, perianal e verrucosa.

A DB é uma neoplasia maligna da epiderme que não invade a camada dérmica. O pico de incidência está entre os 70-79 anos, acometendo pacientes usualmente acima dos 60 anos.^{27,28} A maioria dos estudos mostra uma prevalência maior da DB no sexo feminino e em áreas foto-expostas.²⁸⁻³⁰

Há poucos dados de taxa de incidência da DB, um estudo realizado nos Estados Unidos estimou incidência de 15/100.000 habitantes.³¹ Em estudo realizado no Hawaii a incidência foi de 142 a cada 100.000 habitantes³². No Brasil, o câncer de pele não melanoma perfaz 30% dos tumores malignos, e teve incidência de 175.760 casos em 2016 segundo o Instituto Nacional de Câncer, dentre estes, cerca de 25% são carcinomas epidermóides.³³

Kossard e colaboradores avaliaram 1001 biópsias de DB não genital e encontraram uma relação de 1:1,3 entre homens e mulheres, respectivamente. A localização das lesões foi mais prevalente na cabeça e pescoço, seguido por membros inferiores. As mulheres tiveram proporcionalmente mais lesões nos membros inferiores que os homens.²⁸ Em estudo Dinamarquês, a DB foi mais prevalente na região da cabeça e pescoço seguido pelo tronco³⁰ Cox *et al* encontraram maior prevalência de DB nos membros inferiores em estudo realizado no Reino Unido. Os autores relataram que a maior prevalência de DB em localização de cabeça e pescoço nos demais estudos deve-se a observação apenas de lesões submetidas a biópsia.³⁴

Há grande associação da DB com outros cânceres de pele não melanoma (CPNM). 56% dos pacientes com diagnóstico de DB tinham carcinoma basocelular (CBC) ou CEC associados em outros locais da pele no estudo realizado no Hawaii³². Em estudo realizado

na Dinamarca, pacientes com diagnóstico de DB antes dos 60 anos tiveram maior risco de câncer de pele não-melanoma durante a vida que os pacientes com diagnóstico após os 60 anos.³⁰ O mesmo estudo também mostrou não haver relação entre diagnóstico de DB e risco para outras neoplasias malignas de órgãos internos, como havia sido proposto anteriormente.³⁵

2.2.2 Etiologia

Dentre os fatores etiológicos associados, pode-se citar a radiação ultravioleta (RUV), exposição à carcinógeno como o arsênico, imunossupressão, e exposição ao Papilomavírus humano (HPV) nas lesões periungueais e anogenitais.²⁷

A RUV tem importante papel na carcinogênese do CPNM. A radiação UVA induz mutação genômica a partir do estresse oxidativo, já a radiação UVB atua na formação dos dímeros de ciclobutano-pirimidina e de foto-produtos pirimidina-pirimidona, que são os responsáveis pela transição nas bases citosina e timina caso haja ineficiência no reparo do DNA. Devido a deficiência no reparo celular estas alterações genéticas podem progredir para câncer de pele.³⁶ Em áreas foto-expostas, este dano epitelial causado pela RUV gera o chamado campo de cancerização, no qual pode-se desenvolver lesões de ceratoses actínicas (CA). Nas CAs é percebido uma alteração na camada basal da epiderme interfolicular, além disso, pode ser percebido mutações nucleares compatíveis com a inativação do p53 nos queratinócitos basais. O gene do p53 tem importante papel na reparação do DNA e indução da apoptose celular. Sabe-se que a inativação faz parte da carcinogênese do CPNM. As causas da evolução da CA para a DB ainda não estão bem estabelecidas, mas a extensão folicular da CA foi demonstrada em estudo como preditor dessa evolução.³⁷

A erythroplasia de Queyrat em homens, a neoplasia intraepitelial vulvar e a papulose bowenoide são lesões com características semelhantes a DB extragenital, porém com forte associação com o vírus do HPV. Cerca de 75% das lesões periungueais estão associadas com o HPV, com predomínio do HPV 16.^{38,39} Estudo que avaliou lesões de DB extragenital e extra ungueal mostrou que o HPV estava relacionado a quase um terço dessas lesões.⁴⁰ *Mitsuiishi et al* demonstraram, no entanto, não haver diferença significativa na atividade de proliferação celular entre lesões de CA e DB HPV-positivas e HPV-negativas, sugerindo que a infecção sozinha não é capaz de induzir proliferação celular⁴¹

Os transplantados apresentam aumentado risco de câncer de pele não melanoma. Estudo realizado com transplantados renais na Inglaterra por 24 anos mostrou que os CPNM foram 53% dos tumores diagnosticados nestes pacientes, sendo CEC a maioria.⁴² Estudo realizado no Reino Unido com transplantados renais mostrou uma média anual de 3,3% de incidência de CPNM nos primeiros 5 anos de transplante (1,2% na DB), 5,9% entre 5-10 anos do transplante e 11% após 10 anos do transplante (3,5% na DB).⁴³ A causa desse aumento da incidência ainda não está completamente entendida, além da exposição solar, a imunossupressão, a infecção pelo HPV e os marcadores genéticos podem estar associados.⁴⁴ Estudo em transplantados renais mostrou aumento do telômero nas lesões com diagnóstico de DB e CEC em transplantados. A ativação da telomerase é um mecanismo possível de manutenção das células cancerígenas nestes pacientes.⁴⁵

2.2.3 Diagnóstico

A lesão clinicamente se apresenta como uma mácula ou placa eritematosa, hiperqueratótica, com bordas bem definidas, assintomática ou pouco pruriginosa. A lesão pode ser pigmentada ou não-pigmentada.

O exame histológico apresenta hiperqueratose, parakeratose e queratinócitos atípicos em todas as camadas da epiderme. As células neoplásicas possuem perda de polaridade, núcleos aumentados, hipercromáticos e com mitoses atípicas. Ao contrário da ceratose actínica, normalmente poupa a camada basal e pode comprometer o epitélio folicular.² A imuno-histoquímica pode ajudar a confirmar o diagnóstico de DB, como a coloração para antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA) distribuída nos queratinócitos e poupando a camada basal^{46,47}, expressão de citoqueratina 10 (CK10)⁴⁸ e redução de CD1a na camada epidérmica⁴⁹. O p53 também é um marcador expresso na DB.⁴⁷ Alguns estudos mostraram relação entre coloração para p16 e diagnóstico de DB, o que tornaria este um importante diferencial no diagnóstico histopatológico destas lesões^{50,51}, no entanto Ko *et al* demonstraram em estudos que casos típicos de CEC *in situ* podem ser negativos para p16.⁵²

Além da inspeção clínica, a dermatoscopia tem se mostrado uma importante ferramenta clínica para o diagnóstico e o seguimento terapêutico destas lesões. É possível visualizar, na maioria dos casos, estruturas vasculares denominadas de vasos glomerulares ou em pontos, escamas amarelo-esbranquiçadas e microerosões.^{53,54} Payapvipapong e Tanaka propuseram em 2015 uma classificação dermatoscópica para a DB: O **clássica ou**

não pigmentada, com predomínio de escamas esbranquiçadas, vasos glomerulares e rede “rosa-esbranquiçada” de fundo; **DB pigmentada** revelando áreas de pigmentação sem estrutura, escamas e listras pigmentadas; e a **DB parcialmente pigmentada**, que combina elementos dos dois anteriores.⁵⁵ Um estudo de progressão das lesões pré-malignas a CEC foi proposto por Zalaudek *et al* e mostrou que o eritema periférico e o padrão eritematoso de “explosão de estrelas” são úteis para diferenciar o CEC *in situ* da CA, porém não foi suficiente para diferenciar o CEC *in situ* das formas invasivas.⁵⁴

2.2.4 Prognóstico e tratamento

A DB é uma neoplasia geralmente de bom prognóstico, devido à evolução lenta e boa resposta ao tratamento, porém cerca de 3–10% das lesões podem evoluir para carcinoma epidermóide de invasão dérmica.^{56,57} Neste estágio pode estar associada metástases linfonodais em 3,7% e mortalidade de 2,1%.⁵⁸

Devido ao fato de ser uma neoplasia intraepitelial com baixa probabilidade de invasão, a DB também pode ser tratada com terapias tópicas e pouco invasivas. A terapia cirúrgica traz menor recidiva, no entanto com possibilidade má cicatrização, principalmente em face e membros inferiores. Além disso, pode ser inviável em pacientes com lesões extensas ou múltiplas. Outras terapias ablativas como crioterapia e curetagem também são muito utilizados devido a praticidade e baixo custo, no entanto com possibilidade de cicatrizes inestéticas e ulceração. As terapias tópicas, como 5-Fluoruracila e Imiquimode creme também podem trazer resultados satisfatórios, no entanto com longo período de tratamento e irritação local frequente. A terapia fotodinâmica convencional mostrou ser tão eficaz quanto os demais métodos não-cirúrgicos no tratamento da DB, porém alguns pacientes relatam dor intensa durante o procedimento, podendo ser um limitante para alguns pacientes.²⁴

2.2.4.1 Crioterapia

A crioterapia é uma modalidade de tratamento rápida e de baixo-custo que consiste na destruição do tecido por meio da aplicação do nitrogênio líquido.⁵⁹

Estudo que comparou a crioterapia com curetagem e eletrocauterização no tratamento da DB mostrou recorrência de 50% das 36 lesões tratadas após 2 anos de realização da crioterapia por 5-10 segundos de congelamento. Comparativamente com o procedimento de curetagem e eletrocauterização, a crioterapia isoladamente foi 10,4 vezes mais dolorosa e teve maior tempo de cicatrização.¹² Já um estudo com 128 lesões de DB tratadas com 30 segundos de congelamento teve recorrência de 0,8% em acompanhamento de 6 meses a 5 anos.¹⁴ Estudo que comparou a TFD convencional (TFDc) com crioterapia no tratamento da DB apresentou 50% de recorrência após um ciclo de crioterapia de 20 segundos e 20% após 2 ciclos. Quatro pacientes tiveram cicatriz no local da aplicação.¹³ Morton *et al* compararam em estudo a crioterapia com a TFDc e creme de 5-fluorouracila no tratamento da DB e encontraram 86% de resposta completa após 1 ou 2 ciclos de crioterapia por 20 segundos, porém com recidiva em 21% após 12 meses.⁶

A crioterapia foi considerada recomendação B e nível de evidência 1+ no tratamento da DB segundo o último *guideline* da Sociedade Britânica de Dermatologia que avaliou os tratamentos da DB. Considerado um método rápido e de baixo custo, porém com pior cicatrização quando comparada com a TFD ou com a curetagem.²⁴

2.2.4.2 Imiquimode

O Imiquimode é um modificador da resposta imune que age ativando as vias imunológicas de resposta inata e adaptativa, além de induzir a produção de citocinas.⁶⁰ O tratamento tópico com Imiquimode 5% em creme também se mostrou eficaz no tratamento da DB. Grande parte dos pacientes apresenta inflamação e eritema local.

O único ensaio clínico controlado por placebo mostrou cura histológica na 28ª semana em 73% dos pacientes tratados com Imiquimode creme 5% uma vez ao dia por 16 semanas.⁷ Outro estudo que avaliou 15 pacientes após 16 semanas de uso diário de Imiquimode obteve cura histológica em 93%, no entanto alguns pacientes não conseguiram terminar o tratamento de 16 semanas por irritação local.⁸ Peris *et al* mostraram melhora completa de 4 em 5 lesões de DB após tratamento com imiquimode na posologia de 5 dias por semana por 16 semanas.⁹ Um estudo brasileiro, retrospectivo, mostrou os resultados de tratamento com Imiquimode em CPNM, e os comparou entre pacientes sem comorbidades e pacientes imunossuprimidos. Dentre os pacientes hígidos, com média de tempo de tratamento de 5,6 semanas, houve resposta completa em 57%. Dois entre 3 pacientes com

epidermodisplasia verruciforme tiveram resposta completa e um paciente transplantado renal obteve resposta completa com o tratamento.¹⁰ Outro estudo retrospectivo com 49 pacientes mostrou resposta completa em 86% dos pacientes com DB que realizaram o tratamento com Imiquimode tópico por pelo menos 6 semanas.¹¹

O imiquimode também foi considerado recomendação B e nível de evidência 1+ no tratamento da DB segundo o último *guideline* da Sociedade Britânica de Dermatologia.²⁴

2.2.4.3 5- Fluoruracila

A 5-fluoruracila (5FU) é um anti-metabolito que age na síntese do ácido desoxirribonucleico (DNA) por meio da inibição da timidilato sintetase.⁶¹ O creme de 5FU a 5% também se mostrou uma opção no tratamento da DB. Um estudo prospectivo de 26 lesões com diagnóstico de DB foram tratadas com 5-fluoruracila 5% creme 2 vezes ao dia por 9 semanas e submetidas a novo tratamento em caso de não resolução clínica. Observou-se melhora completa em 92% das lesões, com média de *follow up* clínico de 55,2 meses.⁴

Em estudo que comparou o uso de 5FU com a TFD com ácido 5-aminolaevulinico (ALA), esse obteve resposta completa em 48% após 1 ano de tratamento. A posologia preconizada foi 2 vezes ao dia por uma semana e após 1 vez ao dia por 3 semanas. Em caso de persistência da lesão após 6 semanas, o tratamento era realizado novamente seguindo a mesma posologia.³ Outro ensaio clínico com mesma posologia comparou o tratamento de DB com 5FU, crioterapia e TFDc. Observou-se 86% de resposta completa com 5FU, porém com taxa de recidiva de 17% em 1 ano de seguimento.⁶

Em ensaio clínico que comparou o tratamento com 5FU com TFDc em pacientes transplantados mostrou taxa de cura completa no grupo do 5FU de 11% após 3 meses do tratamento realizado 2 vezes ao dia por 3 semanas.⁵

O *guideline* da Sociedade Britânica de Dermatologia considerou o 5FU categoria B no tratamento da DB. Foi considerado menos efetivo que a TFD e não significativamente diferente da crioterapia. Assim como foi considerado mais prático que a cirurgia, principalmente em lesões maiores ou em locais de difícil cicatrização.²⁴ De acordo com a revisão sistemática da Cochrane que avaliou os ensaios clínicos no tratamento da DB, o 5FU foi tão efetivo quanto a TFD, porém com significativamente mais efeitos adversos que a ALA-TFD, além de significativamente mais doloroso que a crioterapia.²⁵

2.2.4.4 Procedimentos Cirúrgicos

Os procedimentos cirúrgicos de excisão em elipse ou curetagem e cauterização, apesar de muito realizados em consultórios dermatológicos, ainda dispõem de poucos estudos clínicos. Em estudo retrospectivo realizado em centro universitário por Hansen *et al*, a excisão em elipse e a curetagem com eletrofulguração foram os tratamentos com menor índice de recidiva entre 299 pacientes com DB. A exérese teve taxa de recorrência estimada em 5 anos de 5,5% e a curetagem de 6,5%.¹⁵ Em estudo já citado que comparou curetagem e eletrocauterização com crioterapia no tratamento da DB, a curetagem obteve menor taxa de recorrência (11%) após acompanhamento de 2 anos, com menor tempo de recuperação.¹² Em avaliação retrospectiva de Universidade em Liverpool, o índice de cura da DB após curetagem e eletrocauterização foi de 93%.¹⁶

Estudo prospectivo Australiano publicado em 2005 mostrou recorrência de 6,3% em 5 anos nos 95 pacientes com DB tratados com cirurgia de Mohs, 93% deles eram em cabeça ou pescoço e 50,7% eram recorrentes.¹⁷ A cirurgia excisional parece teoricamente ser a melhor opção dentre os tratamentos para DB, porém pode apresentar maior morbidade aos pacientes, principalmente os com múltiplas lesões ou com lesões em membros inferiores.

A cirurgia de exérese foi considerada recomendação C e nível de evidência 2+ pelo *guideline* britânico, já a cirurgia de Mohs recomendação D e nível de evidência 3, podendo ser considerada para áreas de maior risco, como a região digital e genital. A cirurgia de exérese simples é considerada um método de baixo custo e prático, no entanto com restrições quanto a tamanho, local e quantidade de lesões.

2.2.4.5 Terapia Fotodinâmica

Segundo a revisão sistemática da Cochrane, a TFD com Aminolevulinato de Metilo (MAL) se mostrou mais efetiva e mais bem tolerada que a crioterapia. A TFD foi igualmente efetiva quando comparada ao 5FU, tanto em paciente imunossuprimidos quanto em imunocompetentes. Apesar da TFD com Ácido Aminolevulínico (ALA) ter se mostrado mais

eficaz quando comparada ao 5FU em um estudo, a taxa de recorrência em 12 meses não foi diferente nos estudos que avaliaram terapia com TFD-ALA, TFD-MAL e 5FU.²⁵

O *Guideline* da Associação Britânica de Dermatologia publicado em 2014 considerou apenas a TFD como recomendação A e nível de evidência 1++ no tratamento da DB. Considerou a cosmética superior ao 5FU e a crioterapia, e foi sugerida como tratamento de escolha principalmente nas lesões grandes (>3 cm), nos membros inferiores ou em locais de difícil acesso.²⁴

Os estudos com TFDc serão discutidos no próximo tópico.

2.3 Terapia fotodinâmica Convencional

2.3.1 Conceito

A “reação fotodinâmica” ocorre com a absorção da luz por um fotossensibilizante e posterior geração de espécies reativas de oxigênio (ROS). Ela foi descrita por Hermann Von Tappeiner em 1904. Em seus primórdios, em conjunto com o dermatologista A. Jesionek, foi descrito o uso da TFD para o tratamento de doenças de pele como Lúpus cutâneo e carcinoma basocelular.⁶²

A TFD é um tratamento não invasivo utilizado no tratamento de ceratoses actínicas e câncer de pele não melanoma. É caracterizada pela aplicação tópica de uma pró-droga sensibilizante: Ácido Aminolevulínico (ALA) ou o seu ester, Aminolevulinato de Metilo (MAL), o qual é de-metilado em ALA por enzima intracelulares. Após absorção cutânea, o ALA é convertido pela via biossintética do heme predominantemente em protoporfirina IX (PpIX). A PpIX acumula preferencialmente nos tecidos tumorais devido a diferença na atividade enzimática e alteração no estrato córneo deste. Após a ativação por determinado comprimento de onda do espectro da luz visível acontece a produção de espécies reativas de oxigênio, o que resulta em apoptose e necrose do tecido alvo²⁴ (figura 1).

Os alvos da TFD incluem o tecido tumoral, a micro vascularização, o sistema imune e inflamatório; a complexa combinação destes elementos é necessária para tratamento do tumor.⁶³

2.4.2 fotossensibilizantes existentes

O ALA foi o primeiro composto da biossíntese do heme sintetizado, após ele foi lançado o creme com MAL 16%, que por ser mais lipofílico, penetra mais profundamente nos tecidos com pico de produção de protoporfirina mais rápido, além de ter mecanismo não-saturável de transporte intracelular.

Além da solução tópica de ALA a 20%, também foi lançado na Europa um *patch* contendo ALA e uma formulação em gel com ALA em nanoemulsão. Estes por serem soluções hidrofílicas, são autorizadas apenas para tratamento de lesões de ceratose actínica superficiais.⁶⁴ No Brasil, o MAL foi liberado para tratamento de ceratose actínica e carcinoma basocelular em 2006 e para tratamento de DB em 2009.

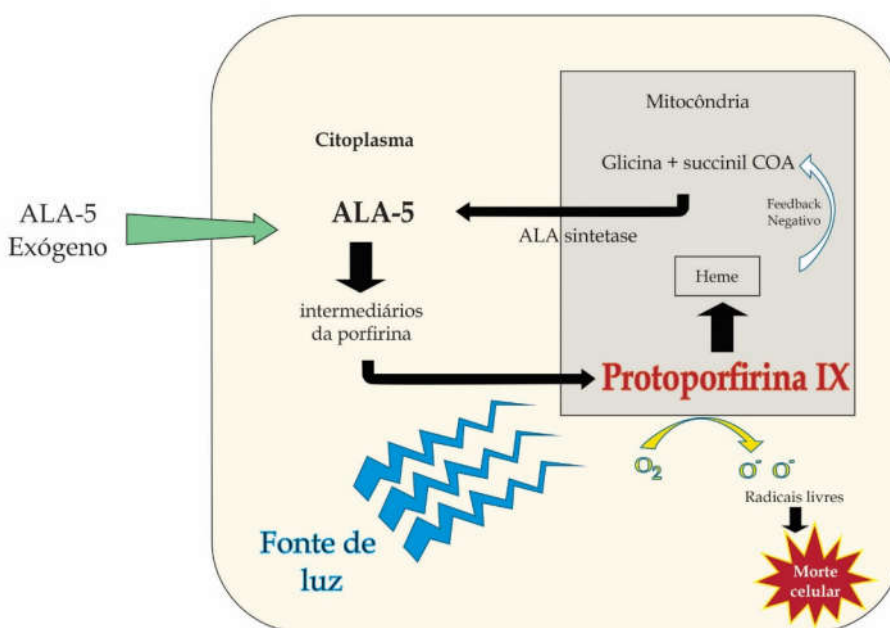


FIGURA 1: MECANISMO DA TERAPIA FOTODINÂMICA (TFD). ALA EXÓGENO ENTRA NA VIA DA BIOSÍNTESE DO HEME E É CONVERTIDO EM PROTOPORFIRINA IX (PPIX). A PPIX É ATIVADA PELO COPRIMENTO DE ONDA E PRODUZ RADICAIS DE OXIGÊNIO SINGLETO, O QUAL DESTROI A CÉLULA-ALVO. (ADAPTADO DE OZOG DM ET AL⁶⁴)

2.4.2 O processo de irradiação

A faixa do espectro eletromagnético que atinge a atmosfera da Terra é composta principalmente de luz ultravioleta (100 a 380 nm), de luz visível (380 to 780 nm) e da radiação infravermelha (780 to 10⁶ nm). O pico de maior absorção da PpIX está na região azul de 410nm (*soret band*), com picos menores de absorção em 505, 540, 580 e 635 nm (*Q-bands*).

Há dois picos importantes de absorção da PpIX, 404-420nm (comprimento de onda da luz azul) e 635nm (luz vermelha). As fontes de luz utilizada para ativação da PpIX podem abranger as mais diversas tecnologias, como as fontes de luz contínuas de amplo espectro, fontes policromáticas incoerentes, como os LEDs (diodo emissor de luz), ou fontes coerentes de monocromática, como a luz intensa pulsada, *dye laser* e laser de potássio-titânio-fosfato.

Os parâmetros mais importantes na realização da TFD são a de fluência (J/cm^2) e a irradiância (W/cm^2). A irradiância expressa a densidade de potência, sendo a potência (em W) dividida pela área irradiada (em cm^2). Já a fluência expressa a taxa de energia utilizada, calculada pela multiplicação da irradiância pelo tempo de exposição (em segundos). Como a TFD consome oxigênio na sua reação, a irradiância deve ficar entre 150-200 mW/cm^2 para evitar o consumo excessivo de oxigênio o que causaria redução da eficiência do tratamento⁶⁴. Tyrrel *et al* demonstraram em estudo clínico com a MAL-TFD que durante os primeiros minutos de irradiação com luz vermelha ($4,75 J/cm^2$) há uma significativa redução da saturação do oxigênio local e da fluorescência, com posterior vasodilatação compensatória devido a depleção do suprimento de oxigênio. No entanto, a vasodilatação compensatória não aumenta a pressão de oxigênio no tecido, que continua sendo consumido pela reação fotodinâmica.⁶⁵

A profundidade de penetração da luz no tecido depende do comprimento de onda utilizado, portanto os maiores comprimentos de onda são utilizados para tratamento de lesões mais espessas (figura 2). No entanto, a luz vermelha excita menos a PpIX do que a luz azul, necessitando uma maior fluência. Em alguns casos há resposta clínica da luz azul onde se esperaria que só houvesse ação do maior comprimento de onda. Isto pode ser explicado pelo fato que ainda não há total compreensão sobre o número de fótons necessários na ativação do ALA. A descrição da penetração dos fótons nos diferentes comprimentos de onda compreende apenas 50% do total de fótons e não se sabe qual a atividade dos demais.⁶⁴

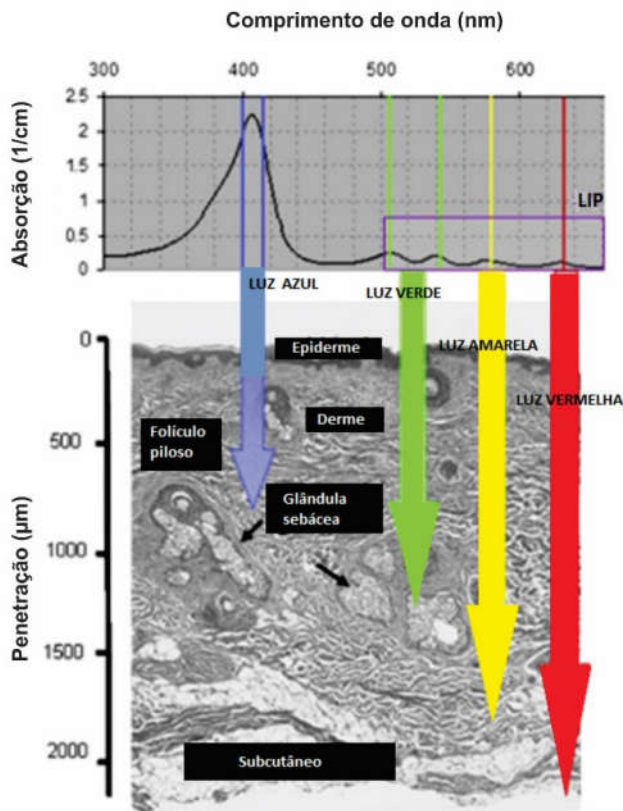


FIGURA 2: PENETRAÇÃO NA PELE DOS PRINCIPAIS COMPRIMENTOS DE ONDA ASSOCIADOS NA ATIVAÇÃO DA PROTOPORFIRINA IX. (ADAPTADO DE: SAKAMOTO FH, ET AL⁶⁶).

Durante o processo de terapia fotodinâmica, com a destruição da lesão, há a inativação do fotossensibilizante, com redução da intensidade da fluorescência, conhecido como “*photobleaching*”. Esta é uma forma indireta de medir a formação do oxigênio singleto nos tecidos. Nadeau *et al* desenvolveram em 2004 um espectrômetro compacto para medir esta reação na pele de voluntários. O estudo mostrou que luz azul tem um *photobleaching* mais rápido que a luz vermelha, e que a irradiância de 5 mW/cm² na luz azul produz a mesma reação que 100 mW/cm² na luz vermelha.⁶⁷ Ericson demonstrou em estudo clínico com CAs que taxas de fluências menores foram associadas a melhor eficácia da PDT e maior *photobleaching*.⁶⁸ Tyrrel *et al* demonstraram por espectrometria que o acúmulo e *photobleaching* em lesões de CA acrais foram menores que as não-acrais no tratamento com MAL- TFD, mostrando pode haver diferença entre localização e eficácia da TFD.⁶⁹ Estudos recentes mostraram que, após atingido o mínimo necessário para ação, o incremento no acúmulo de protoporfirina não está relacionado com aumento da eficácia. Nissen *et al* encontraram *photobleaching* e acúmulo de PpIX maiores no tratamento de CA das mãos após tempo de incubação maior da MAL, porém não houve maior eficácia quando se comparou 21 horas vs 3 horas de incubação.⁷⁰

Tecnologias foram desenvolvidas para monitorar a quantidade de PpIX nos tecidos através de sua fluorescência, afim de monitorar a entrega e localização dos produtos fotosensíveis durante a TFD. Esta seria uma medida quantitativa para possível comparação entre diferentes fotossensibilizantes e fontes de luz na pele humana. No entanto, ainda não há uma forma padronizada para medição dessa variável já que, além das características do fluoróforo, há importante influência das características ópticas de cada tecido.^{71,72}

2.4.3 Tratamento da Doença de Bowen com Terapia Fotodinâmica

Estudos que avaliaram o uso da TFD para tratamento da DB utilizaram diferentes protocolos. A MAL-TFD é realizada em 2 sessões com intervalo de 1 semana. A exposição à luz é realizada após 3 horas de oclusão. No entanto, estudos com ALA-TFD foram mais heterogêneos quanto a horas de oclusão e fontes de luz utilizadas. Na ALA-TFD foi mais usualmente aplicada em concentração de 20% em emulsão óleo-água com oclusão de 3-6 horas. Os tipos de luz utilizados foram as fontes de luz coerente e não coerente nos espectros de luz que coincidem com a ativação da PpIX, a maioria usou fontes com espectro da luz vermelha.

Estudos que avaliaram o índice de cura da DB após 2 sessões de TFD-MAL com 3 horas de oclusão e uso de lâmpada de luz vermelha foi de 65-100% em 3 meses.^{18,19,21,23,73} Os estudos que avaliaram o índice de cura a longo prazo para a mesma terapia encontraram 80% em 12 meses⁶, 76% em seguimento médio de 16 meses²⁰, 70,7% em 24 meses²³, e 67,7% em 6 anos.²¹ Zaar *et al* realizaram estudo retrospectivo com 432 lesões de DB com seguimento médio de 11,2 meses, com 65,6% de resposta completa nos pacientes que realizaram 2 sessões de TFD- MAL e apenas 48,1% nos que realizaram apenas 1 sessão²².

Os estudos que avaliaram a resposta da DB a ALA-TFD também encontraram índices de cura semelhantes a MAL-TFD. Salim *et al* comparou o uso de ALA- TFD com 5FU. O tratamento com ALA foi realizado com ALA 20% e lâmpada de Xenon (630 ± 15 nm), as lesões receberam 100 J/cm^2 e o tratamento foi repetido em 6 semanas, se necessário. No grupo de ALA- TFD houve resposta completa em 82% em 12 meses.³ Clark *et al* realizaram estudo retrospectivo com 235 lesões tratadas com ALA 20% com diferentes fontes de luz (xenon 580– 720nm, metal halide 590– 730nm, halógena 570–680nm e laser diodo 630nm) após oclusão por 4 horas. A taxa de resposta completa foi de 91%, com 10,3% de

recorrência em média de seguimento de 44 semanas. Não houve diferença entre as fontes de luz.⁷⁴

Bakos *et al* realizaram estudo com ALA- TFD utilizando ALA 20% e lâmpada halógena produzida pelo serviço de engenharia do hospital, com espectro de $620\pm 70\text{nm}$. Dos 10 casos de DB, oito (80%) curaram e dois (20%) tiveram resposta parcial. A fluência utilizada variou entre 120 e $240\text{J}/\text{cm}^2$.⁷⁵

Estudos que avaliaram a resposta de lesões de maior diâmetro com ALA 20% mostraram resposta completa em 12 meses de 78% em lesões maiores que 2cm ⁷⁶, e 87% em lesões maiores de 3cm ⁷⁷.

Morton *et al* compararam o tratamento da DB com ALA 20% ativado com a luz vermelha ($630 \pm 15\text{ nm}$, $125\text{ J}/\text{cm}^2$) e luz verde ($540\pm 15\text{ nm}$, $62,5\text{ J}/\text{cm}^2$), ambos com irradiância de $86\text{ mW}/\text{cm}^2$ e obtiveram aos 3 meses: 94% de resposta clinicamente completa no grupo submetido a luz vermelha e 72% na verde; já aos 12 meses, 88% e 48%, respectivamente.⁷⁸ Nenhum estudo comparou a eficácia da MAL-TFD em dois comprimentos de onda.

Uma revisão considerou a taxa de resposta completa a TFD no tratamento da DB de 85.27%, considerando os estudos com ALA e MAL-TFD.⁷⁹

Estudo que comparou o tratamento de DB em transplantados e controles usando ALA 20% e lampada não coerente (Waldmann PDT 1200) com dose $75\text{J}/\text{cm}^2$, teve taxa de resposta completa de 86% em 4 semanas, 68% em 12 semanas e 48% em 48 semanas nos transplantados. O grupo dos transplantados teve menor índice de cura em 12 e 48 semanas que os controles ($P<0.05$)⁸⁰.

Estudos que avaliaram preditores de não-resposta ao tratamento encontraram atipia celular^{23,81} e coloração para p53 na imunoistoquímica²¹ como mau preditores de resposta a terapia fotodinâmica na DB.

2.4.4 Eventos adversos

Dor e queimação são sintomas usualmente descritos durante a TFD e devem ser analisados na indicação do procedimento. O mecanismo da dor ainda não está bem estabelecido, mas provavelmente reflete a produção das espécies reativas de oxigênio. Um estudo

descritivo com 301 pacientes que realizaram MAL-TFD para diferentes comorbidades, utilizando 3 horas de oclusão e exposição ao LED vermelho com fluência de 37 J/cm^2 , mostrou que 44% dos pacientes necessitaram de alguma intervenção para dor.⁸² A dor é mais usualmente referida quando tratada maior área⁸², áreas com maior inervação como a face, couro cabeludo e mãos.⁸² e em pacientes com fototipo mais baixo⁸³

Estudo que avaliou pacientes tratados com MAL e ALA-TFD para CA mostrou média em escala analógica de dor com variação de 0 a 10 (sendo 0 nenhuma dor e 10 a pior dor já sentida), de 2,5 na mão, 3,6 na região occipital, 5,2 na frente, 2,9 no mento, e 7,4 nos lábios. Não houve diferença entre ALA e MAL-TFD.⁸⁴ Pode haver diferença na percepção de dor na primeira e segunda aplicação da TFD, mas ainda não há consenso sobre qual seria a mais dolorosa^{85,86}. Wang *et al* verificaram em estudo que, em irradiância 60 mW/cm^2 , a dor teria correlação direta até a dose acumulada de 50 J/cm^2 . Após isto a dose acumulada não estaria associada com acréscimo na percepção de dor.⁸⁷

Edema, prurido e eritema durante e após o tratamento também são sinais comuns na TFD. Há formação de crostas e erosões que persistem por 2 a 4 semanas. Hipo e hiperpigmentação pós inflamatórias são raras.⁸⁸ A fotossensibilidade pode persistir por até 48 horas, já que o tempo de degradação da PpIX dura 24-48 horas.⁸⁹

2.4 Terapia fotodinâmica com luz do dia

2.4.1 Definição

Todos os picos de absorção da PpIX estão dentro do espectro de luz visível presentes na luz do dia, 87% nos espectros azul, violeta e ciano (380-495nm), 10% no verde-amarelo (495–590nm) e 3% no laranja-vermelho (590–750nm).⁹⁰

Por mais que a TFD seja um procedimento bem tolerado, os efeitos agudos da aplicação da luz após incubação do agente fotossensibilizante permanecem como dificuldades comuns na prática de quem a utiliza. É reconhecida a existência de processo doloroso de intensidade moderada a intensa referida por alguns pacientes durante os minutos de irradiação, podendo necessitar de analgesia ou anestesia. Estes sintomas estão mais associados a lesões na face e couro cabeludo.⁸⁴ Outro inconveniente seria o longo tempo de espera no consultório para absorção do medicamento e a necessidade de equipamento específico, ambos associados a aumento de custo e redução de disponibilidade.

A terapia fotodinâmica com luz do dia (TFDd) visa oferecer vantagens sobre a convencional em tempo, custo e tolerabilidade. É um tratamento simplificado pela utilização da luz visível para a fotoativação da PpIX. Na TFDd não há oclusão do medicamento antes da exposição a luz, nesse caso não promovendo o acúmulo de PpIX. A PpIX é então produzida e inativada de modo contínuo durante a exposição à luz do dia, com fluência menor que a utilizada na TFD convencional.⁹¹

2.4.2 Estudos clínicos no tratamento de ceratose actínica e câncer de pele não-melanoma

Em 2008, Wiegell *et al* publicaram o primeiro ensaio clínico utilizando a terapia fotodinâmica com luz do dia no tratamento de ceratoses actínicas. O estudo comparou o tratamento com MAL-TFD convencional, com 3 horas de incubação e uso de LED vermelho (37 J/cm²) e TFDd, com 30 minutos de incubação e 2,5 horas de exposição a luz do dia, em ceratoses actínicas de áreas simétricas (face ou couro cabeludo) em 29 pacientes. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a taxa de cura após 3 meses da TFD convencional e TFDd (71% vs 79%, respectivamente, $p=0,13$). A fluência total média efetiva para o tratamento foi de 43,2 J/cm², já a fluência média efetiva de luz vermelha foi de 1,9 J/cm² no grupo TFDd e 1,2 J/cm² no grupo que realizou TFD convencional. Apenas 4 pacientes receberam dose abaixo da dose efetiva de luz vermelha no grupo TFDd. Não houve associação entre a resposta ao tratamento e fluência total efetiva ou a fluência de luz vermelha efetiva.⁹¹

Outro estudo do mesmo autor comparou a MAL-TFD com diferentes concentrações (16% x 8%) em localizações simétricas de face ou couro cabeludo. Nesse estudo os pacientes aplicaram o produto no hospital e foram orientados a ir para casa e se expor a luz do dia até o final do dia. A média de exposição foi de 244 minutos e a fluência total média efetiva foi de 30 J/cm². Não houve diferença significativa entre os grupos após 3 meses do tratamento: Resposta completa das lesões em 76,9% no grupo MAL 16% e 79,5% no grupo MAL 8% ($P=0,37$). Houve uma associação linear entre o aumento da dose da luminosidade e uma melhor resposta em todos os pacientes. No entanto, dentre os 26 pacientes que receberam dose total efetiva maior que 8J/cm² não foi encontrada relação entre incremento de resposta e aumento da dose total ($p=0,25$).⁹² A dose de 8J/cm² foi posteriormente con-

siderada a dose mínima efetiva para o tratamento de CA no estudo que avaliou a possibilidade de realização da TFDd em diferentes estações do ano e localizações, realizado em países da Europa e Israel.⁹³

Rubel *et al* demonstraram não inferioridade da TFDd em relação a TFD convencional no tratamento de pacientes com CA. O estudo multicêntrico foi realizado na Austrália. Foram tratadas lesões em áreas simétricas de face e couro cabeludo, a maioria não-hiperkeratótica, em 100 pacientes. Nesse estudo os pacientes aplicaram o MAL no consultório e foram orientados a expor-se a luz do dia por 2 horas. A taxa de resposta foi de 89,2% vs. 92,8% (95% IC -6,8 a -0,3), no grupo TFDd e TFD convencional respectivamente. Após 12 meses 96% dos pacientes com CA não-hiperkeratótica não tiveram recidivas.⁹⁴

A exposição a luz do dia por 1.5 horas e 2.5 horas e sua relação com a eficácia do tratamento com TFDd com MAL foi avaliada por Wiegell *et al* e não houve diferença estatística entre os grupos. Este estudo randomizado multicêntrico mostrou diferentes índices de cura dentre os tipos de lesões tratadas. Segundo a classificação de CA proposta por Olsen *et al*⁹⁵: 75,9% das CAs grau I, 61,2% das grau II e 49,1% das grau III tiveram resposta completa após 3 meses. A fluência total de 3,5J/cm² foi considerada a dose mínima efetiva, pois acima desta dose não houve associação entre o aumento da fluência e o incremento da resposta. Oitenta e seis por cento das lesões de CA grau II e 94% das lesões grau III reduziram seu grau de gravidade ou tiveram resposta completa com o tratamento. Uma análise univariada mostrou que a resposta ao tratamento variou de acordo com o centro de tratamento (P =0,019) e a dose efetiva de luz (P =0,009, r² =0,19).⁹⁶

Estudo realizado na Itália comparou o tratamento com TFDd e TFDc em áreas simétricas de face ou couro cabeludo. Este estudo não encontrou diferença estatística entre os grupos quando avaliada a resposta completa em CA grau I após 3 meses (87% x 91% na TFDd e convencional, respectivamente), no entanto as CA grau II e III tiveram menor proporção de resposta completa na TFDd (grau II 36% na TFDd e 61% TFDc p=0,06; grau III 25% TFDd e 46% na TFDc p=0,2). Houve relação entre a temperatura e a resposta completa na TFDd, a cada 1°C de elevação na temperatura aumentou a resposta em 2% (RR = 1.02, P < 0.05)⁹⁷. Os autores concluíram que a resposta poderia ter sido melhor nas CA grau II ou III caso as lesões que não responderam fossem submetidas a uma segunda sessão de TFDd.

Estudo multicêntrico europeu mostrou não inferioridade da TFDd em comparação a TFDc em CA grau I e II (índice de cura de 70% e 74%, respectivamente). O estudo avaliou

108 pacientes, os quais foram randomizados para tratamento com MAL-TFDd, com exposição a luminosidade por 2 horas ou MAL-TFD convencional com LED vermelho. Não houve relação entre a o índice de cura e o clima durante o tratamento na TFDd.⁹⁸

A dose necessária de luz para uma resposta eficaz na TFDd ainda não está bem estabelecida. A luminosidade necessária para ativação da PpIX mostrou-se influenciada principalmente pela localização geográfica (latitude), condição do tempo e época do ano em estudo realizado em países da Europa e Israel⁹³. Neste estudo, o Índice de radiação ultravioleta (IUV) máximo diário mostrou correlação linear com o índice de luminosidade para ativação de PpIX. A fluência total mínima de $8\text{J}/\text{cm}^2$, como foi considerada por estudo conduzido por Wiegell *et al*⁹², foi atingida em níveis mínimos de IUV de 3.⁹³ No estudo conduzido por Rubel na Austrália, a irradiância média durante as 2 horas de exposição a luz do dia foi $305.8\text{ W}/\text{m}^2$ ($40\text{--}585\text{ W}/\text{m}^2$). Considerando a irradiância mínima de $305.8\text{ W}/\text{m}^2$, um estudo meteorológico realizado na Austrália concluiu ser possível a realização da TFDd em toda a extensão do país durante todo o ano. Utilizando a mesma metodologia, foi realizado um estudo meteorológico na América do sul e central, em 32 localidades, que constatou que a TFDd pode ser realizada durante todo o ano também nestes locais (figura 3).⁹⁹

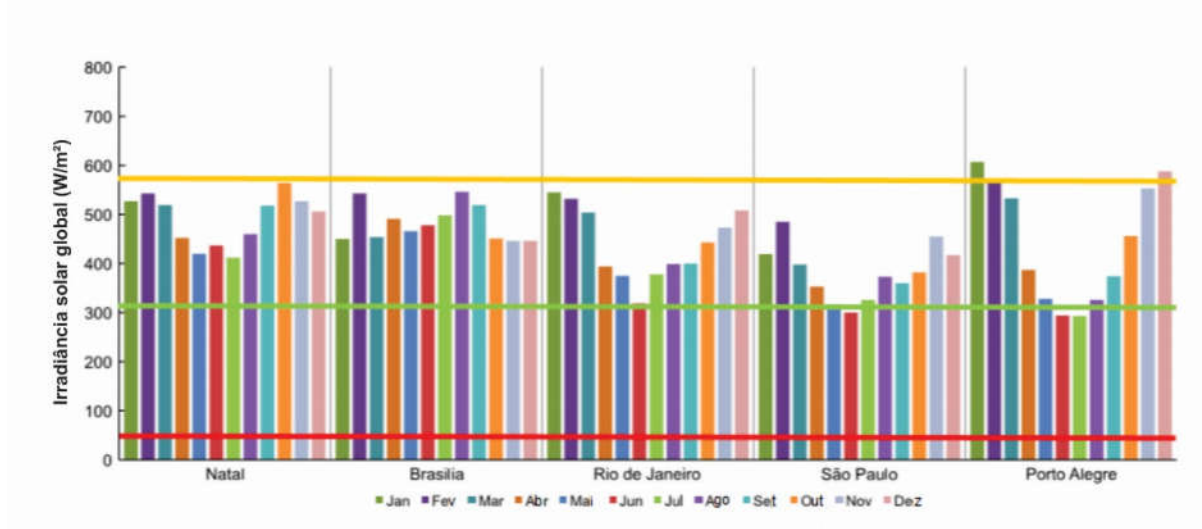


FIGURA 3 MÉDIA GLOBAL DE RADIAÇÃO MENSAL EM CIDADES BRASILEIRAS (DADOS METEO-NORM 1986–2005) (ADAPTADO DE GRINBLAT B ET AL⁹⁹). AS LINHAS HORIZONTAIS INDICAM OS NÍVEIS DE INTENSIDADE ESTABELECIDOS NO ESTUDO AUSTRALIANO DE TFDd (VERMELHO: MÍNIMO $40\text{ W}/\text{m}^2$; VERDE: MÉDIA $305.8\text{ W}/\text{m}^2$, VERMELHO: MÁXIMO $585\text{ W}/\text{m}^2$).

Grinblat *et al* conduziram um estudo na cidade de São Paulo entre os meses de agosto e maio e obtiveram 86% de média de redução das CA grau I e II após 3 meses em 14

pacientes submetidos a MAL-TFDd, com exposição a luz do dia por 60 a 90 minutos. A média de radiação solar foi de 25 J/cm² (7.9–45.3), e esta não mostrou relação com o grau de resposta clínica. O paciente que recebeu 7,9 J/cm² obteve resposta completa com apenas 1 sessão.¹⁰⁰

Apesar de não haver consenso sobre a realização de TFDd em lesões de CPNM, estudo realizado com carcinomas basocelulares (CBC) mostrou 94% de resposta completa após 3 meses e 74% após 12 meses do tratamento com MAL-TFDd. Os casos incluídos eram majoritariamente de carcinomas basocelulares superficiais e nodulares finos. A dose média efetiva de luz foi de 10,8J/cm² durante a média de 152 minutos de exposição. Foi realizado “*debulking*” das lesões nodulares antes da aplicação do MAL creme.¹⁰¹ Um relato de dois casos de DB tratadas na Espanha com MAL-TFDd resultaram em resposta completa clínica e histológica após 2 aplicações em intervalo de 1 semana. As lesões tinham 2,5 e 3 centímetros de diâmetro e foram expostas a luz do dia por 2 horas. Este foi o único relato do uso de TFDd no tratamento da DB.¹⁰²

2.4.3 Segurança e efeitos colaterais

O uso de fotoproteção em toda a região exposta durante a realização da TFDd, incluindo a região em tratamento, é preconizado pelos *guidelines*, com intuito de promover a educação do paciente, evitar queimadura solar e dano adicional à pele. Os protetores solares físicos não devem ser utilizados devido a possibilidade de impedirem a absorção da luz visível. Os espectros de absorção dos protetores solares orgânicos usados nos estudos não afetam a eficácia da TFDd.¹⁰³

A dor no procedimento mostrou-se menor na TFDd quando comparada à TFD convencional em todos os estudos randomizados no tratamento de CA. A média máxima no escore de dor (em escala visual de 0-10) na MAL-TFDc e MAL-TFDd foi respectivamente de 4.4 vs 0.7; 95% IC [-4; -3] (p< 0,001) em estudo multicêntrico europeu,⁹⁸ 5,7 ± 2,3 vs 0,8 ± 1,2 em estudo Australiano (p<0,001)⁹⁴, 6,7 ± 2,2 vs 2,0 ± 1,9 p<0,0001 em estudo dinamarquês¹⁰⁴, já em estudo italiano, a média de variação de dor foi 4.34 ± 1.95 na TFDc vs 2.14 ± 1.56 na TFDd⁹⁷ (figura 4). A preferência dos pacientes também foi maior pela TFDd em todos os estudos citados.

A TFDd foi bem tolerada em todos os estudos. Os eventos adversos relatados foram considerados leves e incluíram eritema, crostas e sensação de queimação na maioria. Nos estudos que compararam a TFDd com a TFDc encontraram menos eventos adversos no grupo da TFDd.^{94,97,98,105} A única exceção foi o estudo conduzido por Wiegell em 2008 que encontrou eritema mais intenso no grupo que realizou TFDd, no entanto, nesse estudo não foi aplicado protetor solar na área a ser tratada pela TFDd.⁹¹ Erupção pustulosa foi relatada em 29%, considerada leve em 22%, dos pacientes tratados com TFDd em estudo.¹⁰⁵

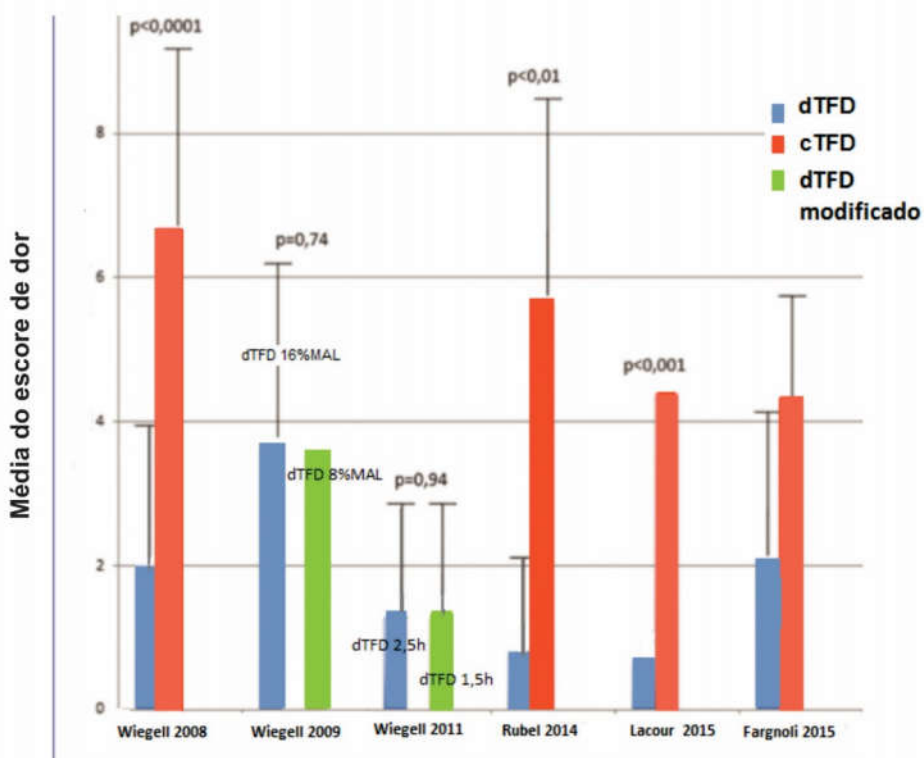


FIGURA 4: MÉDIA DO ESCORE DE DOR E DESVIO-PADRÃO UTILIZANDO A ESCALA ANALÓGICA DE DOR DE 0 A 10. DADOS DE ESTUDOS PUBLICADOS COM MAL-TFDd. A TFDd (AZUL) FOI COMPARADA COM A TFDc (VERMELHO) E REGIMES MODIFICADOS DE MAL-TFDd (VERDE). (ADAPTADO DE PHILIPP-DORMSTON WG ET AL¹⁰⁶)

3. JUSTIFICATIVA

A TFDd é uma técnica que apresenta eficácia semelhante a TFD convencional no o tratamento de ceratoses actínicas e carcinoma basocelular superficial. Além disso, mostrou ter melhor tolerância que a TFD convencional. No entanto, até o momento não há estudos avaliando a resposta da DB à TFDd. A DB é um câncer de pele com alta prevalência no nosso meio, potencialmente tratado por métodos não cirúrgicos. Avaliar as taxas de resposta de tratamento dessa terapia inovadora no Brasil seria de grande interesse, já que o Brasil é um país tropical com predomínio de dias ensolarados no ano, o que promoveria uma média de radiação diária suficiente para realização do procedimento.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo principal

Avaliar taxa de resposta completa à terapia fotodinâmica com luz do dia na doença de Bowen após 3 meses do tratamento.

4.2 Objetivos específicos

Avaliar percepção de dor do paciente segundo escala visual graduada durante o procedimento e nas semanas subsequentes.

Avaliar o grau de satisfação do paciente com o tratamento.

Avaliar frequência e intensidade de outros sinais e sintomas cutâneos durante o procedimento e nas semanas subsequentes.

Avaliar resultado estético após 3 meses do tratamento.

Avaliar associação da taxa de resposta com dados demográficos e clínicos dos pacientes.

Avaliar associação da taxa de resposta com tempo e temperatura nos dias de tratamento.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bowen JT. Precancerous dermatoses: a study of two cases of chronic atypical epithelial proliferation. *J Cutan Dis*. 1912;30:241-255.
2. Cassarino DS, Derienzo DP, Barr RJ. Cutaneous squamous cell carcinoma: a comprehensive clinicopathologic classification--part two. *J Cutan Pathol*. 2006;33(4):261-279.
3. Salim A, Leman JA, McColl JH, *et al*. Randomized comparison of photodynamic therapy with topical 5-fluorouracil in Bowen's disease. *Br J Dermatol*. 2003;148(3):539-543.
4. Bargman H, Hochman J. Topical Treatment of Bowen's Disease with 5-Fluorouracil. *J Cutan Med Surg*. 2003;7:101-105.
5. Perrett CM, Mcgregor JM, Warwick J, *et al*. Treatment of post-transplant premalignant skin disease : a randomized inpatient comparative study of 5 -fluorouracil cream and topical photodynamic therapy. *Br J Dermatol*. 2007;156:320-328.
6. Morton C, Horn M, Leman J, Tack B, *et al*. Comparison of Topical Methyl Aminolevulinate Photodynamic Therapy With Cryotherapy or Fluorouracil for Treatment of Squamous Cell Carcinoma In Situ. *Arch Dermatol*. 2006;142:729-35.
7. Patel GK, Goodwin R, Chawla M, *et al*. Imiquimod 5% cream monotherapy for cutaneous squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(6):1025-1032.
8. Mackenzie-wood A, Kossard S, de Launey J, Wilkinson B, Owens M. Imiquimod 5% cream in the treatment of Bowen's disease. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(3):462-470.
9. Peris K, Micantonio T, Fagnoli MC, Lozzi GP, Chimenti S. Imiquimod 5% cream in the treatment of Bowen's disease and invasive squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:324-327.
10. Alessi SS, Sanches JA, Oliveira WR, *et al*. Treatment of cutaneous tumors with topical 5% Imiquimod cream. *Clinics*. 2009;64(10):961-966.
11. Rosen T, Harting M, Gibson M. Treatment of Bowen's Disease with Topical 5% Imiquimod Cream: Retrospective Study. *Dermatol Surg*. 2007;33(4):427-432.
12. Ahmed I, Berth-Jones J, Charles- Holmes S, Callaghan C, Ilchyshyn A. Comparison of cryotherapy with curettage in the treatment of Bowen's disease : a prospective study. *Br J Dermatol*. 2000;143:759-766.
13. Morton CA, Whitehurst C, Moseley H, McColl JH, Moore JV, Mackie RM. Comparison of photodynamic therapy with cryotherapy in the treatment of Bowen's disease. *Br J Dermatol*. 1996;135(5):766-771.
14. Holt PJ. Cryotherapy for skin cancer : results over a 5-year period using liquid nitrogen spray cryosurgery. *Br J Dermatol*. 1988;(198):231-240.
15. Hansen JP, Drake AL, Walling HW. Bowen's Disease: A Four-Year Retrospective Review of Epidemiology and Treatment at a University Center. *Dermatol Surg*. 2008;34:878-883.

16. Bell H, Rhodes L. Bowen's disease – a retrospective review of clinical management. *Clin Exp Dermatol*. 1999;24(4):338–9.
17. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Richards S, Paver R. Cutaneous squamous carcinoma in situ (Bowen's disease): Treatment with Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(6):997-1002.
18. Hambly R, Mansoor N, Quinlan C, *et al*. Topical photodynamic therapy for primary Bowen disease and basal cell carcinoma: optimizing patient selection. *Br J Dermatol*. 2017;177(3):55-57.
19. Cavicchini S, Serini SM, Fiorani R, *et al*. Long-term follow-up of metil aminolevulinat (MAL) -PDT in difficult-to-treat cutaneous Bowen ' s disease. *Int J Dermatol*. 2011;50:1002-1005.
20. Truchuelo M, Fernández-Guarino M, Fleta B, Alcántara J, Jaén P. Effectiveness of photodynamic therapy in Bowen's disease: An observational and descriptive study in 51 lesions. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2012;26(7):868-874.
21. Gracia-Cazaña T, Salazar N, Vera-Álvarez J, *et al*. Clinical, histological, and immunohistochemical markers of resistance to Methyl-aminolevulinat Photodynamic therapy in Bowen's disease. *Br J Dermatol*. Br J Dermatol. 2018 Feb;178(2):e138-e140.
22. Zaar O, Fouglerberg J, Hermansson A, *et al*. Effectiveness of photodynamic therapy in Bowen's disease: a retrospective observational study in 423 lesions. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2017;31(8):1289-1294.
23. Calzavara-Pinton PG, Venturini M, Sala R, *et al*. Methylaminolaevulinat-based photodynamic therapy of Bowen's disease and squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2008;159:137-144.
24. Morton CA, Birnie AJ, Eedy DJ. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease) 2014. *Br J Dermatol*. 2014;170(2):245-260.
25. Bath-Hextall F, Matin R, Wilkinson D, Leonardi-Bee J. Interventions for cutaneous Bowen' s disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;24(6).
26. Darier J. La dermatose precancereuse de Bowen-dyskeratose lenticulaire et en disques. *Ann Dermatologie*. 1914;5:449-471.
27. Arlette JP, Trotter MJ. Squamous cell carcinoma in situ of the skin: History, presentation, biology and treatment. *Australas J Dermatol*. 2004;45(1):1-11.
28. Kossard S, Rosen R. Cutaneous Bowen's disease: An analysis of 1001 cases according to age, sex, and site. *J Am Acad Dermatol*. 1992;27(3):406-410.
29. Thestrup-Pedersen K, Ravnborg L, Reymann F. Morbus Bowen: a description of the disease in 617 patients. *Acta Derm Venereol*. 1988;68:236-239.
30. Bonnerup Jæger A, Gramkow A, Hjalgrim H, Melbye M, Frisch M. Bowen Disease and Risk of Subsequent Malignant Neoplasms. *Arch Dermatol*. 1999;135(7):790-793.
31. Chute CG, Chuang TY, Bergstralh EJ, Su WP. The subsequent risk of internal cancer with Bowen's disease. A population-based study. *JAMA*. 1991;266(6):816-819.

32. Reizner GT, Chuang TY, Elpern DJ, Stone JL, Farmer ER. Bowen's disease (squamous cell carcinoma in situ) in Kauai, Hawaii: A population-based incidence report. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31(4):596-600.
33. câncer de pele não melanoma. http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposde-cancer/site/home/pele_nao_melanoma. Acessado em 12 de Outubro de 2017.
34. Cox NH. Body site distribution of Bowen's disease. *Br J Dermatol.* 1994;130(6):714-716.
35. Peterka ES, Lynch FW, Goltz RW. An association between Bowen's disease and internal cancer. *Arch Dermatol.* 1961;84(4):623-629.
36. Svobodova A, Walterova D, Vostalova J. Ultraviolet light induced alteration to the skin. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2006;150(1):25-38.
37. Fernandez Figueras MT. From actinic keratosis to squamous cell carcinoma: pathophysiology revisited. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2017;31:5-7.
38. Perruchoud DL, Varonier C, Haneke E, et al. Bowen disease of the nail unit: a retrospective study of 12 cases and their association with human papillomaviruses. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2016;30(9):1503-1506.
39. Riddel C, Rashid R, Thomas V. Ungual and periungual human papillomavirus-associated squamous cell carcinoma: A review. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(6):1147-1153.
40. Švajdler M, Mezencev R, Kašpírková J, et al. Human papillomavirus infection and p16 expression in the immunocompetent patients with extragenital/extraungual Bowen's disease. *Diagn Pathol.* 2016;11(1):53.
41. Mitsuishi T, Kawana S, Kato T, Kawashima M. Human papillomavirus infection in actinic keratosis and bowen's disease: comparative study with expression of cell-cycle regulatory proteins p21waf1/cip1, p53, pcna, ki-67, and bcl-2 in positive and negative lesions. *Hum Pathol.* 34(9):886-892.
42. London NJ, Farmery SM, Lodge JPA, Will EJ, Davidson AM. Risk of neoplasia in renal transplant patients. *Lancet.* 1995;346(8972):403-406.
43. Ramsay HM, Reece SM, Fryer AA, Smith AG, Harden PN. Seven-year prospective study of nonmelanoma skin cancer incidence in U.K. renal transplant recipients. *Transplantation.* 2007;84(3):437-439.
44. Wu JJ, Orengo IF. Squamous Cell Carcinoma in Solid-Organ Transplantation. *Dermatol Online J.* 2002;8(2):4.
45. Perrem K, Lynch A, Conneely M, et al. The higher incidence of squamous cell carcinoma in renal transplant recipients is associated with increased telomere lengths. *Hum Pathol.* 2007;38(2):351-358.
46. Geary WA, Cooper PH. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in common epidermal lesions. *J Cutan Pathol.* 1992;19(6):458-469.
47. Ramzi ST, Maruno M, Khaskhely NM, et al. An assessment of the malignant potential of actinic keratoses and Bowen's disease: p53 and PCNA expression pattern correlate with the number of desmosomes. *J Dermatol.* 2002;29(9):562-572.

48. Aslan F, Demirkesen C, Cağatay P, Tüzüner N. Expression of cytokeratin subtypes in intraepidermal malignancies : a guide for differentiation. *J Cutan Pathol.* 2006;33(8):531-538.
49. Duan H, Koga T, Masuda T, *et al.* lymphocyte-associated antigen-positive cells in Bowen's disease. *Br J Dermatol.* 2000;143:1211-1216.
50. Bagazgoitia L, Cuevas J, Juarranz A. Expression of p53 and p16 in actinic keratosis, bowenoid actinic keratosis and Bowen's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(2):228-230.
51. Harvey NT, Leecy T, Wood BA. Immunohistochemical staining for p16 is a useful adjunctive test in the diagnosis of Bowen's disease. *Pathology.* 2013;45(2):402-407.
52. Ko C, Srisuttiyakorn C. Atypical intraepidermal keratinocytic lesions falling short of carcinoma in situ (Bowen disease) on routine staining: The utility of p16 immunostaining. *J Cutan Pathol.* 2014;41(12):975-977.
53. Zalaudek I, Argenziano G, Leinweber B, *et al.* Dermoscopy of Bowen's disease. *Br J Dermatol.* 2004;150(6):1112-1116.
54. Zalaudek I, Giacomel J, Schmid K, *et al.* Dermoscopy of facial actinic keratosis , intraepidermal carcinoma , and invasive squamous cell carcinoma : A progression model. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(4):589-97.
55. Payapvipapong K, Tanaka M. Dermoscopic classification of Bowen's disease. *Australas J Dermatol.* 2015;56(1):32-35.
56. Neagu T, Tiglis N, Botezatu D, *et al.* Clinical , histological and therapeutic features of Bowen's disease. *Rom J Morphol Embryol.* 2017;58(1):33-40.
57. Kovacs A, Yonemoto K, Katsuoka K, Nishiyama S, Harhai I. Bowen's Disease: Statistical Study of a 10 Year Period. *J Dermatol.* 1996;267(7):267-274.
58. Schmults CD, Karia PS, Carter JB, Han J, Qureshi AA. Factors Predictive of Recurrence and Death From Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *JAMA dermatol.* 2013;149(5):541-547.
59. Bahner J, Bordeaux J. Non melanoma skin cancer: Photodynamic therapy, cryotherapy, 5-fluorouracil, imiquimod, diclofenac, or what? Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2013;31(6):792-798.
60. Hanna E, Abadi R, Abbas O. Imiquimod in dermatology: an overview. *Int J Dermatol.* 2016;55(8):831-844.
61. Eaglestein W, Weinstein G, Frost P. Fluorouracil: Mechanism of action in human skin and actinic keratoses. *Arch Derm.* 1970;101:132-139.
62. Szeimies RM, Drager J, Abels C, Landthaler M. History of Photodynamic Therapy in Dermatology. Photodynamic Therapy and Fluorescence Diagnosis in Dermatology. Elsevier. Amsterdam, The Netherlands; 2001.
63. Issa M, Manela-Azulay M. Photodynamic therapy: a review of the literature and image documentation. *An Bras Dermatol.* 2010;85(4):501-511.

64. Ozog DM, Rkein AM, Fabi SG, *et al.* Photodynamic Therapy: A Clinical Consensus Guide. *Dermatologic Surg.* 2016;42(7):804-827.
65. Tyrrell J, Thorn C, Shore A, Campbell S, Curnow A. Oxygen saturation and perfusion changes during dermatological methylaminolaevulinate photodynamic therapy. *Br J Dermatol.* 2011;165(6):1323-1331.
66. Sakamoto FH, Torezan L, Anderson RR. Photodynamic therapy for acne vulgaris: A critical review from basics to clinical practice: Part II. Understanding parameters for acne treatment with photodynamic therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(2):195-211.
67. Nadeau V, Dwyer MO, Hamdan K, Tait I, Padgett M. In vivo measurement of 5-aminolaevulinic acid-induced protoporphyrin IX photobleaching: a comparison of red and blue light of various intensities. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2004;20:170-174.
68. Ericson MB, Sandberg C, Stenquist B, *et al.* Photodynamic therapy of actinic keratosis at varying fluence rates : assessment of photobleaching , pain and primary clinical outcome. *Br J Dermatol.* 2004;151:1204-1212.
69. Tyrrell JS, Morton C, Campbell SM, Curnow A. Comparison of protoporphyrin IX accumulation and destruction during methylaminolevulinate photodynamic therapy of skin tumours located at acral and nonacral sites. *Br J Dermatol.* 2011;164(6):1362-1368.
70. Nissen C V., Heerfordt IM, Wiegell SR, Mikkelsen CS, Wulf HC. Increased protoporphyrin IX accumulation does not improve the effect of photodynamic therapy for actinic keratosis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2017;176(5):1241-1246.
71. Rollakanti K, Kanick S, Davis S, Pogue B, Maytin E. Techniques for fluorescence detection of protoporphyrin IX in skin cancers associated with photodynamic therapy. *Photonics Lasers Med.* 2013;2(4):287-303.
72. Valentine RM, Ibbotson SH, Wood K, Moseley H. Modelling fluorescence in clinical photodynamic therapy. *Photochem Photobiol Sci.* 2013;12:203-213.
73. Cabete J, Rafael M, Cravo M, *et al.* Long-term recurrence of nonmelanoma skin cancer after topical methylaminolevulinate photodynamic therapy in a dermatology department. *An Bras Dermatol.* 2015;90(6):846-850.
74. Clark C, Bryden A, Dawe R, *et al.* Topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for cutaneous lesions: outcome and comparison of light sources. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2003;19(3):134-141.
75. Bakos RM, Bakos L, Ferlin E, *et al.* Terapêutica fotodinâmica com ácido delta-aminolevulinico em neoplasias queratinociticas superficiais. *An Bras Dermatol.* 2003;78(2):197-207.
76. Morton C, Whitehurst C, McColl JH, Moore JV, MacKie RM. Photodynamic therapy for large or multiple patches of Bowen disease and basal cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 2001;137(3):319-324.
77. López N, Meyer-Gonzalez T, Herrera-Acosta E, *et al.* Photodynamic therapy in the treatment of extensive Bowen's disease. *J Dermatolog Treat.* 2012;23(6):428-430.

78. Morton C, Whitehurst C, Moore JV, MacKie RM. Comparison of red and green light in the treatment of Bowen's disease by photodynamic therapy. *Br J Dermatol*. 2000;143(4):767-772.
79. Calin MA, Diaconeasa A, Savastru D, Tautan M. Photosensitizers and light sources for photodynamic therapy of the Bowen's disease. *Arch Dermatol Res*. 2011;303(3):145-151.
80. Dragieva G, Hafner J, Dummer R, *et al*. Topical photodynamic therapy in the treatment of actinic keratoses and Bowen's disease in transplant recipients. *Transplantation*. 2004;77(1):115-121.
81. Westers-Attema A, Lohman BG, Van Den Heijkant F, *et al*. Photodynamic therapy in bowen's disease: Influence of histological features and clinical characteristics on its success. *Dermatology*. 2015;230(1):55-61.
82. Miller IM, Nielsen JS, Lophaven S, Jemec GB. Factors related to pain during routine photodynamic therapy: A descriptive study of 301 patients. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2011;25(11):1275-1281.
83. Arits AH, Van De Weert MM, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NW. Pain during topical photodynamic therapy: Uncomfortable and unpredictable. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2010;24(12):1452-1457.
84. Gholam P, Denk K, Sehr T, Enk A, Hartmann M. Factors influencing pain intensity during topical photodynamic therapy of complete cosmetic units for actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(2):213-218.
85. Lindeburg KE, Brogaard HM, Jemec GB. Pain and photodynamic therapy. *Dermatology*. 2007;215(3):206-208.
86. Waters AJ, Ibbotson SH. Parameters associated with severe pain during photodynamic therapy: Results of a large Scottish series. *Br J Dermatol*. 2011;165(3):696-698.
87. Wang B, Shi L, Zhang YF, *et al*. Gain with no pain? Pain management in dermatological photodynamic therapy. *Br J Dermatol*. 2017;177:656-665.
88. Gholam P, Kroehl V, Enk AH. Dermatology life quality index and side effects after topical photodynamic therapy of actinic keratosis. *Dermatology*. 2013;226(3):253-259.
89. Babilas P, Schreml S, Landthaler M, Szeimies RM. Photodynamic therapy in dermatology: State-of-the-art. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2010;26(3):118-132.
90. Wiegell SR, Wulf HC, Szeimies RM, *et al*. Daylight photodynamic therapy for actinic keratosis: An international consensus: International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2012;26(6):673-679.
91. Wiegell SR, Hædersdal M, Philipsen PA, *et al*. Continuous activation of PpIX by daylight is as effective as and less painful than conventional photodynamic therapy for actinic keratoses; a randomized, controlled, single-blinded study. *Br J Dermatol*. 2008;158(4):740-746.
92. Wiegell SR, Hædersdal 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):1308-1314.

93. Wiegell SR, Fabricius S, Heydenreich J, *et al.* Weather conditions and daylight-mediated photodynamic therapy: Protoporphyrin IX-weighted daylight doses measured in six geographical locations. *Br J Dermatol.* 2013;168(1):186-191.
94. Rubel DM, Spelman L, Murrell DF, *et al.* Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream as a convenient, similarly effective, nearly painless alternative to conventional photodynamic therapy in actinic keratosis treatment: A randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2014;171(5):1164-1171.
95. Olsen EA, Lisa Abernethy M, Kulp-Shorten C, *et al.* A double-blind, vehicle-controlled study evaluating masoprocol cream in the treatment of actinic keratoses on the head and neck. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24(5):738-743.
96. Wiegell SR, Fabricius S, Gniadecka M, *et al.* Daylight-mediated photodynamic therapy of moderate to thick actinic keratoses of the face and scalp: A randomized multicentre study. *Br J Dermatol.* 2012;166(6):1327-1332.
97. Fagnoli MC, Piccioni A, Neri L, *et al.* Conventional vs. daylight methyl aminolevulinate photodynamic therapy for actinic keratosis of the face and scalp: An intra-patient, prospective, comparison study in Italy. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2015;29(10):1926-1932.
98. Lacour JP, Ulrich C, Gilaberte Y, *et al.* Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream is effective and nearly painless in treating actinic keratoses: A randomised, investigator-blinded, controlled, phase III study throughout Europe. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2015;29(12):2342-2348.
99. Grinblat B, Galimberti G, Pantoja G, *et al.* Feasibility of daylight-mediated photodynamic therapy for actinic keratosis throughout the year in Central and South America: a meteorological study. *Int J Dermatol.* 2016;55(9):e488-e493.
100. Grinblat BM, Festa Neto C, Sanches JA, *et al.* Daylight photodynamic therapy for actinic keratoses in são paulo, brazil. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2015;31(1):54-56.
101. Wiegell SR, Skødt V, Wulf HC. Daylight-mediated photodynamic therapy of basal cell carcinomas - An explorative study. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2014;28(2):169-175.
102. Pérez-Pérez L, García-Gavín J. Terapia fotodinámica con luz de día en la enfermedad de Bowen. *Piel.* 2014;29:34-36.
103. Osman-Ponchet H, Sevin K, Gaborit A, *et al.* Lack of effect of selected sunscreens applied on ex vivo human skin for 5-methyl-aminolevulinic acid penetration and protoporphyrin IX photoactivation. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2017;17:75-81.
104. Wiegell SR, Skiveren J, Philipsen PA, Wulf HC. Pain during photodynamic therapy is associated with protoporphyrin IX fluorescence and fluence rate. *Br J Dermatol.* 2008;158(4):727-733.
105. Wiegell SR, Fabricius S, Stender IM, *et al.* A randomized, multicentre study of directed daylight exposure times of 11/2 vs. 21/2 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):1083-1090.

106. Philipp-Dormston WG, Karrer S, Petering H, *et al.* Daylight PDT with MAL-current data and practical recommendations of an expert panel. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015 Dec;13(12):1240-1249.
107. Ko DY, Kim KH, Song KH. A randomized trial comparing methyl aminolaevulinate photodynamic therapy with and without Er:YAG ablative fractional laser treatment in Asian patients with lower extremity Bowen disease: Results from a 12-month follow-up. *Br J Dermatol.* 2014;170(1):165-172.
108. Togsverd-Bo K, Lei U, Erlendsson AM, *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):467-474.

6. ARTIGO

Daylight Photodynamic Therapy for Bowen's Disease

Abstract:

Background: Bowen's disease (BD) is prevalent in individuals over 60 years, especially in sun-exposed areas. Photodynamic therapy (PDT) is an effective therapy for treating BD but with significant side effects. Daylight- PDT is proven to be a better tolerated treatment alternative, but little is known about its use for BD.

Objectives: The aim of this clinical trial was to evaluate the efficacy of daylight PDT for BD lesions after 3 months of follow-up.

Methods: Nineteen patients with a total of 24 BD lesions received one cycle of daylight-methyl aminolevulinic acid (MAL)-PDT, consisting of two sessions 1 week apart. Patients initiated daylight exposure after 30 minutes of skin preparation and sunscreen and MAL applications, and remained 2 hours under daylight exposure. Response rates were clinically analyzed as well as occurrence of side effects. Patients' tolerance was also investigated. Comparisons between distinct response rates with relevant clinical and climatic data were also performed.

Results: At 3-month follow-up, 6 (25%) of the lesions showed complete clinical response, 8 (33%) showed >75% of response, 6 (25%) had less improvement and 16,7% showed no response. The treatment was considered painless for 19 (79.16%) patients, with median visual pain score of 0 (range 0 to 3). The most commonly reported skin reactions after treatment were redness and crusting. Lesions on the upper limbs responded better (5/5 had at least >75% response) and lesions on the trunk had the worse response rates (5/5 had <75% response). The majority of the patients did not feel uncomfortable with the treatment sessions (95.6%) and 4.3% reported only little discomfort.

Conclusions: The study showed that daylight PDT can be an alternative for DB treatment, enabling a complete response or reducing its size in a proportion of the patients after 3 months.

Background

Bowen disease (BD) is a form of *in situ* cutaneous squamous cell carcinoma. It typically presents as an erythematous, hyperkeratotic macule or plaque with well-defined borders, asymptomatic or poorly pruriginous, usually present in sun-exposed areas.¹ DB is considered an indolent neoplasia, with high cure rates with non-surgical treatments. Therefore, non-surgical therapies might be the first choice treatment especially in the elderly population.²

The use of conventional photodynamic therapy (PDT) in DB treatment has resulted in significant cure rates in studies.³⁻⁷ Distinct guidelines and systematic reviews also put conventional PDT as one of the best alternatives for BD management.^{2,8} Although it has good efficacy, intense side effects are considered a limitation for its use.

Daylight PDT (dPDT) improves tolerability by changing some aspects of conventional PDT application, especially the light source used. Moreover, patients spend less time in the clinic and might even finish the treatment at home.

Studies evaluating dPDT in the treatment of actinic keratoses (AK) have shown similar results when compared to conventional PDT (cPDT), with less pain and better satisfaction evaluation.⁹⁻¹⁴ Moreover, Basal cell Carcinoma (BCC) lesions treated with dPDT had 94% clinical complete response in 3-month follow-up, showing a possible efficacy of dPDT in cutaneous tumors.¹⁵ Furthermore, a case report with two patients showed good BD response with dPDT.¹⁶ To date, there are no prospective studies evaluating dPDT in DB treatment. The aim of this clinical trial was to evaluate the efficacy of daylight PDT for BD lesions after 3 months of follow-up.

Methods

Patients presenting lesions with histologically confirmed diagnosis of Bowen's disease from May 2016 to May 2017 were invited to participate in the study. It was conducted at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil. The lesions should be previously untreated and located in body areas easy to expose to daylight. Lesions with suggestive area of invasive carcinoma, such as papule, nodular or infiltration were excluded. Other exclusion criteria were pregnant or breastfeeding women, porphyria or known allergy to MAL cream components. The study was approved by the Hospital ethics committee and all patients signed the informed consent.

Digital images were taken before treatment, clinically (Canon® Poweshot SX 500 IS, Tokyo, Japan) and with a digital dermoscope Fotofinder® (Fotofinder systems, Tübingen, Germany). A sunscreen with organic filter (SPF 30 - Farmatec, Porto Alegre, Brazil) was applied on sun-exposed skin areas, including the treatment area. Fifteen minutes later, the lesion surface was prepared by gentle removal of scales and crusts by curettage. A thin layer of 16% MAL cream (Metvix®, Galderma, Lausanne, Swiss) was applied on the lesion and left uncovered. Patients started the daylight exposures within 30 min after the photosensitizer precursor application and continued the exposure for 2 hours at a hospital outdoor area.

At the end of the exposure, residual cream was washed off, and the patient was instructed to keep the treated area protected from the sun for the rest of the day. Patients received one cycle of daylight-PDT consisting of two treatment sessions 1 week apart. The weather condition, temperature and maximum daily ultraviolet index (UVI) from Porto Alegre were obtained from the Center for Weather Forecasting and Climate Studies website.¹⁷

Treatment efficacy was evaluated 3 months after dPDT. The primary endpoint was complete response and was evaluated by clinical evaluation. Lesions response were classified as complete, partial response (<25%, 25-75% or >75% response) or no response. The clinical evaluation, conducted by a dermatologist, included the presence of persistent erythema, hyperkeratotic areas, or other dermoscopic and clinical data like the occurrence of typical glomerular/dotted vessels and reduction of lesion size. We stratified the cases in good responders (complete or >75% partial response) and compared clinical data with the less responsive cases.

Treatment safety was evaluated after 7 days of the first application and then weekly by a telephone questionnaire for three weeks. The patients answered questions about pain score, erythema, pruritus, vesicle, crust and blister formation. Pain score was accessed each 30 minutes during the daylight exposure and weekly after the treatment, by telephone questionnaire. It was scored by using a visual analogue scale ranging from 0 to 10, in which 0 meant no pain and 10 the worst pain. We evaluated the correlation between treatment pain and climatic data.

Both the investigator and patients at 3-month follow-up assessed cosmetic outcome, scars or pigmentation disorder. Patients also answered a satisfaction questionnaire at 3-month visit.

Statistical Analysis

Comparison of gender proportions, transplantation, skin type, lesions site and climate condition during treatment regarding the response groups was performed with the Chi-square test. Thus, Student's t-test was used for the comparison of the mean age of the patients and the size of the lesions between the improvement groups. The non-parametric Mann-Whitney U test was used to compare the UVI averages.

Shapiro-Wilk test was used to analyze the normality variables distribution of age, lesion size and UVI. Spearman's correlation was used to test the association between treatment day time, UVI, temperature and climate condition with pain perception at treatment sessions. The data were analyzed in the Stata 13.0 statistical program. The level of statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results:

Nineteen patients were included in the study, with 24 BD lesions. 12 were men (63.16%) and 84.2% skin type II. The mean age was 69.7 (± 10.6) years. In the sample 31.58% were transplant recipients (4 kidney, 1 liver and 1 leukemia) (Table 1). The majority of the patients presented only one lesion, with the exemption of two patients that presented 2 and 5 lesions. Most of the tumors were located on the lower limbs ($n = 10$; 41.7%), 5 on the head or neck area, 5 on the trunk and 4 on the upper limbs. The majority of the lesions received the PDT sessions between 10 a.m. and 14 p.m. ($n=16$; 66.7%), on sunny or partly cloudy days ($n=15$; 62.5%) and temperature $< 20^{\circ} \text{C}$ ($n=15$; 62.5%). The mean temperature was 19.91°C (± 5.2) on the first session and 17.54°C (± 4.6) on the second session. The mean ultraviolet index (UVI) was 3.25 (± 2.8).

Three months after dPDT, 6 lesions (25%) in 6 patients showed complete clinical response, 14 (58%) lesions in 12 patients showed partial response and 4 (16,7%) lesions in 4 patients did not present any response (figure 1-3).

Lesions that presented a better response (complete response or $> 75\%$ response) were statistically more frequent located on the upper limbs in comparison to the less responders ($p= 0.01$). Contrastingly lesions on the trunk did not show much improvement (5 in 5 lesions had $< 75\%$ response) ($p= 0.01$). 60% of lower limbs lesions had $>75\%$ response. We could not find other associations regarding to response level when cases were stratified for gender, transplantation status, skin type, lesion size and distinct climatic conditions (table 2). We could not find statistically significant data when complete response patients were compared with the others in terms of lesion size, lesion site, gender, transplantation, skin type, IUUV or climatic condition (data not shown).

With regard to safety measurements, the pain score perception during treatment was zero in 79.2% patients (n = 19), with median visual pain score of 0 (range 0 to 3) on both sessions. No intervention was necessary to relief pain. Patients also had low pain score during the following weeks (table3). We could not find any correlation between pain perception and treatment temperature, climatic condition, UVI and treatment day time (data not shown).

No blister, vesicle or ulcer was observed after treatment. The adverse effects most reported by the patients were crust and redness (table 3). No scar or hyperpigmentation was observed at 3-month evaluation. Mild hypopigmentation was observed in two patients.

The majority of the patients did not feel uncomfortable with the treatment sessions (95.6%) and 4.3% reported only little discomfort. 47.8% said they were very satisfied, 39.1% were satisfied, 8.7% not very satisfied and 4.3% unsatisfied.

Discussion:

In this study we could show that dPDT might be an alternative treatment for Bowen's disease. Complete response was found in 6 lesions after three months follow-up, demonstrating that there are some cases that would benefit from dPDT if other treatment options could not be indicated. Moreover, in 14 (58.3%) lesions we could also observe an improvement in more than 75% of the lesion area. In fact, these data, compared to conventional MAL-PDT, show less complete response cases, demonstrating that the latter might be still generally preferable among BD patients.¹⁸⁻²²

Likewise other studies that showed initial partial response in treating BD lesions with conventional MAL-PDT and then were treated again after 3 months of the first cycle to improve efficacy^{6,21}, we speculate that we could probably reach higher complete response rates also in dPDT, if similar procedures would be performed in our sample.

Most of daylight PpIX activation is induced by the violet-blue-cyan light spectrum (380–495 nm), only 10% is activated by the green-yellow (495–590 nm) and 3% by orange-red (590–750 nm) light. Consequently, it was speculated that in dPDT the amount of daylight with long wavelengths could be insufficient to activate PpIX in the deeper parts of the tumor.²³ In this line, a multicenter trial with dPDT for AKs showed that the mean lesion response rate at 3- month follow up was significantly higher in grade I lesions (75,9%) than in grade II (61,2%) and III (49,1%). However 86% of grade II and 94% of grade III lesions also had a reduction in their grade or had complete response.²⁴ Nevertheless daylight TFD is mainly indicated for thin AKs. Interestingly, Wiegell *et al* demonstrated that superficial and nodular

BCC treated with daylight MAL- PDT achieved 94% clinical complete response at 3 months and 74% at 12 months. During each treatment, the mean effective light dose was 10.8 J/cm² during an average of 152 min of daylight exposure. A debulking of thicker lesions was performed prior to PDT.¹⁵ To date, this is the single trial that evaluated dTFD treatment for tumors, nonetheless, a case report with two cases of DB shown complete response after 2 and 3 months of MAL-TFD daylight treatment (consisting of two sessions 1 week apart).¹⁶

Regarding to body site location, lesions on the trunk had a worse response in our sample, and upper limbs lesions obtained a better response. These findings were not described in other studies with conventional TFD. Only lesions in lower limbs were related to poorer response in another study.²⁵

Transplantation immunosuppression might be related to poor response with PDT. Dragieva *et al* showed initially similar clinical clearance, but a greater long-term DB recurrence in transplant recipients after ALA-PDT.²⁶ One study that compared AK treatment in transplant recipients found no difference between dPDT and cPDT treatment regarding complete response in 3-month follow up.²⁷ Our study had 6 (31.6%) transplant recipients with 10 (41,7%) lesions and we also could not observe a distinct response rate between the groups.

Study performed by Grinblat *et al* evaluated daylight irradiance throughout a year across Central and South America and demonstrated that daylight PDT might be executed during the whole year in Porto Alegre, using the average of 305.8 W/m² of irradiance as standard.²⁸ In a study that evaluated dPDT for AKs in São Paulo, the mean radiation received by the patients in each session of 60-90 minutes was 28.3 J/cm² (range 7.9 - 45.3 J/cm²), and the authors could not observe any relation between daylight doses and clinical outcomes.¹³ Although our sample involved DB patients, we also could not observe distinct response rates in association with climatic condition.

Overall sessions were well tolerated and presented low pain levels. The tolerance during the following weeks were also very good. In conventional therapy, pain can be a limitation, ranging from mild to intense.^{3,6} The mean pain referred during cPDT for BD was 5.7 (±2.3) in a study.²⁹ Pain scores were also low in other AK daylight studies^{11,12,30}, because lower incubation time prevent PpIX accumulation. In terms of tolerance, it demonstrates that dPDT has a potential advantage in comparison to cPDT also in BD treatment.

The most commonly reported skin reactions after treatment were erythema and crusting, similar to cTFD.^{3,20}

Most patients reported being satisfied or very satisfied and few patients reported little discomfort. Indeed studies with AK patients demonstrated patients' preference for dPDT in comparison to cPDT. Regardless of the poor clinical response in some cases, our findings reinforces that patients' tolerance to dPDT is high also when treating BD lesions.

This study showed that dPDT can treat Bowen's disease, enabling a complete response or reducing its diameter in most lesions. Although cPDT still has higher complete response rates, dPDT in 2 sessions a week apart is an alternative in selected cases for tumor remission or partial response, serving as a neoadjuvant therapy. Sample size might have been a limitation of the study, especially when analyzing subgroups of patients or lesions that might better benefit from this treatment. Longer follow up periods are also required for lesions with complete response. Further studies with a larger sample size and histological evaluation of factors possible associated with no response of DB to dPDT are also required.

References

1. Cassarino DS, Derienzo DP, Barr RJ. Cutaneous squamous cell carcinoma: a comprehensive clinicopathologic classification--part two. *J Cutan Pathol*. 2006;33(4):261-279.
2. Morton CA, Birnie AJ, Eedy DJ. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease) 2014. *Br J Dermatol*. 2014;170(2):245-260.
3. Ko DY, Kim KH, Song KH. A randomized trial comparing methyl aminolaevulinate photodynamic therapy with and without Er:YAG ablative fractional laser treatment in Asian patients with lower extremity Bowen disease: Results from a 12-month follow-up. *Br J Dermatol*. 2014;170(1):165-172.
4. Morton CA, Whitehurst C, Moseley H, McColl JH, Moore JV, Mackie MR. Comparison of photodynamic therapy with cryotherapy in the treatment of Bowen's disease. *Br J Dermatol*. 1996;135(5):766-771.
5. Morton C, Horn M, Leman J, *et al*. Comparison of Topical Methyl Aminolevulinate Photodynamic Therapy With Cryotherapy or Fluorouracil for Treatment of Squamous Cell Carcinoma In Situ: Results of a multicenter randomized trial. *Arch Dermatol*. 2006;142:729-35.

6. Salim A, Leman JA, McColl JH, Chapman R, Morton CA. Randomized comparison of photodynamic therapy with topical 5-fluorouracil in Bowen's disease. *Br J Dermatol*. 2003;148(3):539-543.
7. Bakos RM, Bakos L, Ferlin E, *et al*. Terapêutica fotodinâmica com ácido delta-aminolevulinico em neoplasias queratinociticas superficiais. *An Bras Dermatol*. 2003;78(2):197-207.
8. Bath-Hextall F, Matin R, Wilkinson D, Leonardi-Bee J. Interventions for cutaneous Bowen's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;24(6).
9. Wiegell SR, Hædersdal 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):1308-1314.
10. Wiegell SR, Fabricius S, Stender IM, *et al*. A randomized, multicentre study of directed daylight exposure times of 1 1/2 vs. 2 1/2 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):1083-1090.
11. Lacour JP, Ulrich C, Gilaberte Y, *et al*. Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream is effective and nearly painless in treating actinic keratoses: A randomised, investigator-blinded, controlled, phase III study throughout Europe. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2015;29(12):2342-2348.
12. Fagnoli MC, Piccioni A, Neri L, Tambone S, Pellegrini C, Peris K. Conventional vs. daylight methyl aminolevulinate photodynamic therapy for actinic keratosis of the face and scalp: An intra-patient, prospective, comparison study in Italy. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2015;29(10):1926-1932.
13. Grinblat BM, Festa Neto C, Sanches JA, Szeimies RM, Oliveira AP, Torezan LA. Daylight photodynamic therapy for actinic keratoses in são paulo, brazil. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2015;31(1):54-56.
14. Rubel DM, Spelman L, Murrell DF, *et al*. Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream as a convenient, similarly effective, nearly painless alternative to conventional photodynamic therapy in actinic keratosis treatment: A randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2014;171(5):1164-1171.

15. Wiegell SR, Skødt V, Wulf HC. Daylight-mediated photodynamic therapy of basal cell carcinomas - An explorative study. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2014;28(2):169-175.
16. Pérez-Pérez L, García-Gavín J. Terapia fotodinámica con luz de día en la enfermedad de Bowen. *Piel.* 2014;29:34-36.
17. Centro de previsão de tempo e estudos climáticos. *Porto Alegre/RS.* Available at: <http://www.cptec.inpe.br/> (last accessed 26 May 2017).
18. Hambly R, Mansoor N, Quinlan C, *et al.* Topical photodynamic therapy for primary Bowen disease and basal cell carcinoma: optimizing patient selection. *Br J Dermatol.* 2017;177(3):55-57.
19. Gracia-Cazaña T, Salazar N, Vera-Álvarez J, *et al.* Clinical, histological, and immunohistochemical markers of resistance to Methyl-aminolevulinate Photodynamic therapy in Bowen's disease. *Br J Dermatol.* 2018;178(2):e138-e140.
20. Calzavara-Pinton PG, Venturini M, Sala R, *et al.* Methylaminolaevulinate-based photodynamic therapy of Bowen's disease and squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2008;159:137-144.
21. Cabete J, Rafael M, Cravo M, Moura C, Sachse F, Pecegueiro M. Long-term recurrence of nonmelanoma skin cancer after topical methylaminolevulinate photodynamic therapy in a dermatology department. *An Bras Dermatol.* 2015;90(6):846-850.
22. Cavicchini S, Serini SM, Fiorani R, Girgenti V, Ghislanzoni M, Sala F. Long-term follow-up of metil aminolevulinate (MAL) -PDT in difficult-to-treat cutaneous Bowen ' s disease. *Int J Dermatol.* 2011;50:1002-1005.
23. Wiegell SR, Wulf HC, Szeimies RM, *et al.* Daylight photodynamic therapy for actinic keratosis: An international consensus: International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2012;26(6):673-679.
24. Wiegell SR, Fabricius S, Gniadecka M, *et al.* Daylight-mediated photodynamic therapy of moderate to thick actinic keratoses of the face and scalp: A randomized multicentre study. *Br J Dermatol.* 2012;166(6):1327-1332.
25. Truchuelo M, Fernández-Guarino M, Fleta B, Alcántara J, Jaén P. Effectiveness of photodynamic therapy in Bowen's disease: An observational and descriptive study in

- 51 lesions. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2012;26(7):868-874.
26. Dragieva G, Hafner J, Dummer R, *et al.* Topical photodynamic therapy in the treatment of actinic keratoses and Bowen's disease in transplant recipients. *Transplantation.* 2004;77(1):115-121.
 27. Togsverd-Bo K, Lei U, Erlendsson AM, *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):467-474.
 28. Grinblat B, Galimberti G, Pantoja G, *et al.* Feasibility of daylight-mediated photodynamic therapy for actinic keratosis throughout the year in Central and South America: a meteorological study. *Int J Dermatol.* 2016;55(9):e488-e493.
 28. Arits AH, Van De Weert MM, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NW. Pain during topical photodynamic therapy: Uncomfortable and unpredictable. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2010;24(12):1452-1457.
 30. Wiegell SR, Hædersdal M, Philipsen PA, Eriksen P, Enk CD, Wulf HC. Continuous activation of PpIX by daylight is as effective as and less painful than conventional photodynamic therapy for actinic keratoses; a randomized, controlled, single-blinded study. *Br J Dermatol.* 2008;158(4):740-746.

TABLE 2 DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF THE BD PATIENTS INVOLVED IN THE STUDY

Total (n=19)	
Age Mean (\pm SD)	69.7 years (\pm 10.6 years)
Gender n(%)	
Male	12 (63.2%)
Female	7 (36.8%)
Transplant recipient n(%)	
Yes	6 (31.6%)
No	13 (68.4%)
Comorbidities n(%)	
Yes	15 (79.0%)
No	4 (21.0%)
Skin type n(%)	
II	16 (84.2%)
III	2 (10.5%)
IV	1 (5.3%)

SD, standard deviation; n, number of patients

TABLE 3 COMPARISON BETWEEN GOOD RESPONDERS (COMPLETE RESPONSE OR PARTIAL RESPONSE >75%) AND LESS RESPONSIVE CASES WITH REGARD TO CLINICAL AND CLIMATIC DATA AFTER 3 MONTHS OF FOLLOW-UP.

	Response		p-value*
	<75% (n=10)	≥75% (n=14)	
Sex, n (%)			0.73
Female	5 (45.5)	6 (54.5)	
Male	5 (38.5)	8(61.5)	
Age, years, mean (±SD)	70.6 (± 2.8)	67.1(±2.7)	0.39
Lesion size, mm, mean (±SD)	19.7 (±8.1)	21.0 (±15.8)	0.87
Transplant recipient, n(%)			0.89
Yes	4 (40.0)	6 (60.0)	
No	6 (42.9)	8 (57.1)	
Comorbidities, n(%)			0.93
Yes	8 (42.1)	1 (57.9)	
No	2 (40.0)	3 (60.0)	
Climatic condition n(%)			0.83
Sunny and/or partially cloudy on both applications	6 (40.0)	9 (60.0)	
Other combined conditions involving cloudy or rainy days	4 (44.4)	5 (55.6)	
UVI, mean (± SD)	2.8 (±2.8)	3.6 (±2.8)	0.43
Skin type, n(%)			0.24
II	9 (42.9)	12 (57.1)	
III	0.00	2 (100.0)	
IV	1(100.0)	0.00	
Body site, n (%)			0.01
Head/neck	1 (20.0)	4 (80.0)	
Trunk	5 (100.0)	0.00	
Lower limbs	4 (40.0)	6 (60.0)	
Upper limbs	00.00	4 (100.0)	

*Chi-square test for sex, transplant recipients, climatic condition, phototype and body location variables; Student T test for age and lesion size variables; Mann-Whitney U test for UVI variable

TABLE 4 FREQUENCY OF ADVERSE EFFECTS AFTER 4 WEEKS FOLLOWING DPDT TREATMENT

	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4
Pruritus (%)	16.7	13.0	4.4	13.6
Redness (%)	54.2	73.9	39.1	31.8
Blister (%)	0.0	0.0	0.0	0.0
Crust (%)	62.5	60.9	21.7	13.6
Erosion (%)	4.2	13.0	0.0	0.0
Ulcer (%)	0.0	0.0	0.0	0.0
Pain, median (range)	0 (0-3)	0 (0-4)	0 (0)	0 (0)

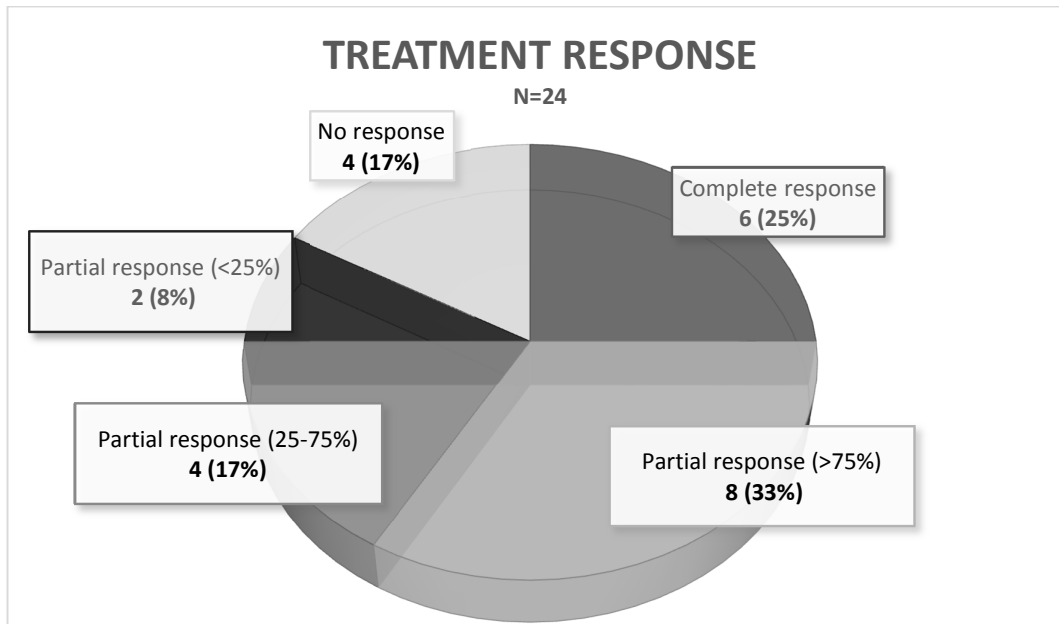


Figure 1: Treatment response rates at 3 months follow-up after 2 sessions of daylight PDT

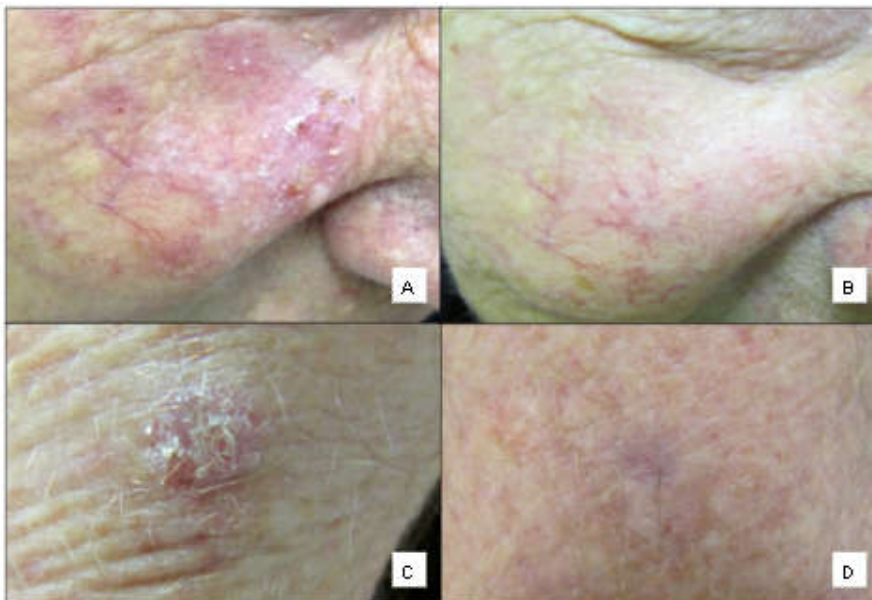


FIGURE 2. CLINICAL IMAGES OF A BOWEN'S DISEASE LESION ON THE MALAR REGION OF A 74-YEAR OLD WOMAN BEFORE (A) AND AFTER 3 MONTHS OF 2 SESSIONS DPDT (B) SHOWING COMPLETE RESPONSE. ANOTHER BD LESION BEFORE (C) AND AFTER TREATMENT (D) ALSO SHOWING COMPLETE RESPONSE ON THE ARM OF A 67-YEAR OLD MAN.



FIGURE 3. CLINICAL IMAGES OF A BOWEN'S DISEASE LESION ON THE TRUNK OF A 67-YEAR OLD WOMAN BEFORE (A) AND AFTER 3 MONTHS OF 2 SESSIONS dPDT (B) SHOWING >75% PARTIAL RESPONSE. ANOTHER BD LESION BEFORE (C) AND AFTER TREATMENT (D) ALSO SHOWING >75% PARTIAL RESPONSE ON THE THIRD LEFT FINGER OF A 84-YEAR OLD MAN.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo avaliou o tratamento da doença de Bowen com a terapia fotodinâmica com luz do dia. A TFDd mostrou ser uma alternativa no tratamento da DB, apresentando resposta completa ou reduzindo a lesão em tamanho, agindo como uma terapia neoadjuvante.

As lesões no tronco responderam melhor e as lesões nos membros superiores tiveram pior resposta. Não foram encontrados outros fatores clínicos ou climáticos que tivessem relação significativa com a resposta ao tratamento.

O tratamento foi bem tolerado pelos pacientes, durante a sessão de TFDd e nas semanas seguintes.

São necessários novos estudos, controlados e com maior tamanho de amostra, para embasar a possibilidade de tratamento da DB com a TFDd.

8. ANEXOS

ANEXO 1: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nº do projeto GPPG 160183

Título do Projeto: Aplicação da terapia fotodinâmica com luz do dia no tratamento da doença de Bowen.

Você está sendo convidado (a) a participar do projeto porque teve recentemente o diagnóstico de doença de Bowen, que é um tipo de câncer de pele que está presente na epiderme (camada superficial da pele), de acordo com o que já foi explicado pelo seu médico assistente. Este projeto está sendo realizado pelo Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e pretende avaliar a eficácia da terapia fotodinâmica com luz do dia para este tipo de lesão de pele. As opções de tratamento para esta doença incluem terapias consideradas menos invasivas, não-cirúrgicas, como curetagem (raspagem da lesão). A terapia fotodinâmica é um deles.

Caso você aceite participar, uma substância é aplicada na pele na forma de creme (Metvix®) e depois de um período de incubação do produto para penetração nas células cancerosas, uma luz é irradiada na pele para ativação do produto e destruição seletiva apenas destas células. Originalmente utiliza-se uma fonte de luz artificial para realização do tratamento por ter uma energia mais concentrada de luzes, porém muitas vezes a técnica está associada com desconforto considerável durante as aplicações. O tratamento proposto realiza a mesma terapia, porém ao invés da luz artificial, funciona com ativação do creme a partir da luz solar e não do aparelho de luz artificial. A terapia fotodinâmica com luz do dia já foi testada em outras doenças de pele como ceratoses actínicas (pré-cânceres) e carcinomas basocelulares (outro tipo de câncer de pele) com resultados semelhantes ao tratamento convencional, porém com menos desconforto nas aplicações.

Ainda não existem estudos avaliando essa terapia com luz do dia para o seu câncer de pele, não se sabe ao certo se a eficácia também será semelhante, no entanto a experiência com as outras doenças já tratadas com esta técnica aponta para uma resposta afirmativa.

Os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes:

- 1- **Consulta inicial:** Avaliação da lesão e realização de fotos para acompanhamento da lesão. Orientações sobre o tratamento. (duração média de 20 minutos).
- 2- **Primeira sessão de Terapia fotodinâmica com luz do dia:** No mesmo dia, será realizada uma curetagem (raspagem) leve e superficial da área para remoção de cascas e escamas sem necessidade de anestesia local, o médico irá aplicar o medicamento Metvix® no local da lesão. Em seguida, você será levado para um local reservado no HCPA onde será exposto a luz do dia por 2 horas, nas dependências do hospital. (duração média de 2h30min). Durante o procedimento, faremos perguntas relativas ao desconforto local.
- 3- **Consulta semana 1:** Após 1 semana da primeira sessão, você deverá novamente retornar ao ambulatório de pesquisa. Será feita uma avaliação clínica do tratamento e você responderá a um questionário sobre dor, sintomas e alterações da pele na semana anterior. (duração média de 20 minutos).
- 4- **Segunda sessão da Terapia fotodinâmica com luz do dia:** No mesmo dia, você será submetido novamente a uma curetagem (raspagem) leve da área, o médico irá aplicar o medicamento Metvix® no local da lesão, após, você irá expor-se a luz do dia por 2 horas, nas dependências do hospital. (duração média de 2h30min).
- 5- **Nas semanas 2, 3 e 4:** Você irá preencher um questionário sobre dor e sintomas locais em casa.
- 6- **Consulta mês 3:** Após 3 meses da última sessão da Terapia fotodinâmica com luz do dia você será avaliado clinicamente, responderá a um questionário de satisfação sobre o tratamento e serão obtidas novas fotos. (duração média de 30 minutos).

Nos dias em que serão realizadas as sessões de exposição à luz do dia você deverá vir à consulta com uma roupa adequada, de modo que se sinta confortável, deverá usar chapéu e manter as demais partes do corpo cobertas para reduzir risco de queimadura pelo sol, e também deverá utilizar protetor solar. É muito importante que você se proteja do sol também após a realização do tratamento, conforme orientação do pesquisador. O protetor solar será fornecido pela equipe de pesquisa no primeiro dia.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são algum desconforto ou dor pode ser experimentado durante a exposição à luz do dia. Você será acompanhado (a) de um profissional que aplicará compressas geladas no local em

caso de qualquer desconforto. Você também poderá sentir dor ou desconforto local nos dias subsequentes que são aliviados com uso de compressas frias. Você poderá experimentar vermelhidão local, calor leve, descamação, coceira, ardência, formação de bolhas, crostas, erosões ou úlceras no local tratado. Você será orientado (a) quanto a estes efeitos e o que fazer caso eles ocorram. Após o procedimento a região tratada poderá ficar com coloração mais clara, mais escura e até mais elevada que a pele normal. Não podemos prever como será a sua cicatrização ou por quanto tempo estas alterações podem se manter.

Você pode não responder a esta terapia ou apresentar retorno do câncer de pele após algum período de tratamento. Nesse caso, você será acompanhado (a) e tratado (a) com a terapia padrão que é geralmente oferecida no ambulatório de dermatologia do HCPA.

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa são: Realizar o tratamento do câncer de pele com provável reduzida taxa de recidiva (retorno da doença), bom resultado estético e com menor dor que as terapias convencionais.

Sua participação é voluntária. Você terá garantido o seu direito de aceitar participar ou de desistir do estudo, a qualquer momento sem prejuízo no atendimento realizado na Instituição pela sua decisão.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação no estudo. Não haverá qualquer gasto financeiro para as participantes do estudo, exceto os custos para deslocamento até o hospital. Nas consultas 1 e 2, será fornecida um lanche.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Durante todo o período da pesquisa, você tem o direito de tirar qualquer dúvida ou pedir qualquer outro esclarecimento, bastando para isso entrar em contato com algum dos pesquisadores:

O Pesquisador Responsável, Prof. Renato M. Bakos e Dra. Carla Corrêa Martins Fones: 3359-8570 ou 33598571, no Serviço de Dermatologia do HCPA.

O Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA também poderá ser contatado para o esclarecimento de dúvidas: Fone 3359-7640. Horário de atendimento: segundas a sextas-feiras, no 2º andar do HCPA, sala 2227, das 8 às 17 horas.

Este termo deverá ser assinado em duas vias: uma via ficará com o participante e outra com os pesquisadores.

Nome do participante _____ Assinatura _____

Nome do pesquisador _____ Assinatura _____

Local e Data: _____

ANEXO 2: Escala de avaliação da dor

1- Responda de acordo com a escala abaixo:

Qual o grau da dor que você está sentindo agora?

Escala Visual Analógica



ANEXO 3: Ficha de avaliação

Nome completo do paciente: _____

Registro: _____ DN: __/__/__ Fone: () _____

Sexo M () F ()

Fototipo () I () II () III () IV () V () VI

Comorbidades:

Localização anatômica: _____ Tamanho da lesão ____ mm de diâmetro

Dia aplicação 1 __/__/__ Hora: __:__ Tempo: Sol () Parcialmente nublado()
nublado() Chuva () Temperatura:Dia aplicação 2 __/__/__ Hora: __:__ Tempo: Sol () Parcialmente nublado
() nublado() Chuva () Temperatura:**Consulta semana 1**

Data: __/__/__

1- Sinais e sintomas percebidos pelo paciente na última semana

Prurido () 0 () + () ++ () +++ Eritema () 0 () + () ++ () +++

Vesícula/ bolha () sim () não Crosta () sim () não

Erosão () sim () não Úlcera () sim () não

2- Graduação de dor:

Durante procedimento: 30 min ____ 60 min ____ 90 min ____ 120min ____

Após procedimento: 6 horas ____ 24 horas ____

Na última semana:

3- Avaliação do examinador

Eritema () 0 () + () ++ () +++

Vesícula/ bolha () sim () não Crosta () sim () não

Erosão () sim () não Úlcera () sim () não

Observações: _____

Avaliação após término do tratamento (será respondido pelo paciente em casa- semana 2, semana 3 e semana 4)

Semana 2- Data: __/__/__

1- Sinais e sintomas percebidos pelo paciente na última semana

Prurido (coceira) () 0 () + () ++ () +++

Eritema (vermelhidão) () 0 () + () ++ () +++

Vesícula/ bolha (bolha de água pequena ou grande) () sim () não

Crosta (casquinha) () sim () não

Erosão (feridas rasas) () sim () não

Úlcera (feridas profundas) () sim () não

2- Graduação de dor na última semana:

Semana 3: - Data: __/__/__

1- Sinais e sintomas percebidos pelo paciente na última semana

Prurido (coceira) () 0 () + () ++ () +++

Eritema (vermelhidão) () 0 () + () ++ () +++

Vesícula/ bolha (bolha d'água pequena ou grande) () sim () não

Crosta (casquinha) () sim () não

Erosão (feridas rasas) () sim () não

Úlcera (feridas profundas) () sim () não

2- Graduação de dor na última semana:

Semana 4: - Data: __/__/__

1- Sinais e sintomas percebidos pelo paciente na última semana

Prurido (coceira) () 0 () + () ++ () +++

Eritema (vermelhidão) () 0 () + () ++ () +++

Vesícula/ bolha (bolha de água pequena ou grande) () sim () não

Crosta (casquinha) () sim () não

Erosão (feridas rasas) () sim () não

Úlcera (feridas profundas) () sim () não

2- Graduação de dor na última semana:

Consulta 3 meses

Data: __/__/__

1- **Avaliação do paciente:** (será preenchido pelo paciente)- Você ficou incomodado em relação ao tratamento

(0) não fiquei incomodado (1) pouco incomodado (2) incomodado (3) muito incomodado (não faria o tratamento novamente)

- Você ficou satisfeito com o tratamento?

(0) Insatisfeito 1) Pouco satisfeito 2) Satisfeito 3) Muito satisfeito

- Como você se sente após o tratamento?

0) Nada melhor (lesão está igual) 1) melhor (melhora de até 50%) 2) Muito melhor (melhora de mais de 50% mas não completa) 3) Excelente

2- **Avaliação do examinador cegado:** (Avaliação das fotos clínicas e de dermatoscopia)

Eritema () 0 () + () ++ () +++

Hipercromia () 0 () + () ++ () +++ Hipocromia () 0 () + () ++ () +++

Atrofia () 0 () + () ++ () +++ Enduração () 0 () + () ++ () +++

Cicatriz hipertrófica ()

Descamação () Vasos em glomérulo ()

Resposta terapêutica

Completa () Incompleta () Ausente ()