

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

**ESTUDO COMPARATIVO ENTRE TERAPIA FOTODINÂMICA E  
IMIQUIMOD TÓPICO PARA O TRATAMENTO DE CERATOSSES ACTÍNICAS**

Autora: Analupe Webber

Orientador: Prof. Dr. Lucio Bakos

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre

2009

## **DEDICATÓRIA:**

Dedico este trabalho aos meus amores, meu filho, Lorenzo, que cresceu dos 2 aos 4 anos tendo uma mãe mais atarefada em razão de ter aulas, coletar de dados e por fim, escrever a dissertação; ao meu marido Gil Vicente, que pacientemente me deu força, apoio incentivo e tempo para que me dedicasse ao mestrado e não desistisse dele. Não conseguiria ser tudo que sou hoje se não fosse tua presença ao meu lado ao longo dos últimos 8 anos.

À minha mãe que mesmo estando longe, é presença constante na minha vida, por telefone, por pensamento, além de ser grande incentivadora de minha carreira.

Ao meu irmão, Rafael, que é uma presença importante e referência.

À minha sogra Olga sempre disponível para cuidar do Lorenzo.

## AGRADECIMENTOS

Às pacientes que participaram deste estudo, sempre pontuais, dispostas a colaborar e gratas pela oportunidade de estarem participando desta pesquisa realizada no HCPA.

Ao Dr. Lucio Bakos, pioneiro em terapia fotodinâmica no Brasil, exemplo de pessoa e de professor. Obrigada pela oportunidade de tê-lo tido como orientador.

À amiga e residente em dermatologia Dra. Carolina Meotti, peça chave na realização desse trabalho, em todos os momentos.

Ao Dr. Luiz Antonio Ribeiro Torezan, dermatologista paulista especialista em Terapia Fotodinâmica e Laser, que semeou a ideia de trabalhar com Terapia fotodinâmica e imiquimod.

À Dra. Valéria Barreto Campos, amiga por quem tenho muita admiração e de quem fui aprendiz nos meus primeiros passos como especialista em Laser.

À Dra. Christine Dierickx, dermatologista e referência internacional em Laser, que me acolheu carinhosamente durante meu *Fellowship* na Bélgica.

Aos professores do Serviço de Dermatologia da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, que me ensinaram a arte da dermatologia, em especial ao Dr. Roberto Lopes Gervini, que oportunizou a possibilidade da permanência no serviço como colega e preceptora dos residentes, e ao Dr. Joel Schwartz, que sempre nos ensina algo com sua sabedoria, calma e tranquilidade.

À Dra. Célia L. P. V. Kalil, que me possibilitou meu primeiro contato com Laser, minha grande paixão dentro da Dermatologia.

A Dra. Tania Cestari, que, inicialmente como professora e depois como chefe do Serviço de Dermatologia do HCPA, me permitiu a possibilidade de realizar meu trabalho naquele serviço.

Ao Dr. Luis Fernando Bopp Muller e à Dra. Isabel C. P. Kuhl, que foram colaboradores no trabalho que originou a dissertação.

À amiga e colega dermatologista Dra. Ana Beatriz Palazzo Carpena, que ajudou na coleta de dados.

Ao Dr. Damiê De Villa, Dra. Andréa Severa e Dra. Inês Alencar de Castro, por suas contribuições e trocas de informações a respeito de nossas dissertações durante este período.

Aos residentes do Serviço de Dermatologia do H CPA e do Serviço de Dermatologia da Santa Casa de Porto Alegre, por sua ajuda na seleção das pacientes para este trabalho.

Aos funcionários do Serviço de Dermatologia do HCPA.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, da UFRGS, pelo conhecimento transmitido durante as aulas.

Ao FIPE-HCPA pelo auxílio financeiro para que este estudo pudesse ser realizado.

À Galderma do Brasil, pela doação de parte da medicação utilizada na terapia fotodinâmica.

Ao laboratório Intendis do Brasil, pela doação de parte do imiquimod utilizado pelas pacientes.

Às secretárias do Serviço de Dermatologia do H CPA Sra. Bernadete Hahmeyer e posteriormente Sra. Regina Silveira por seu auxílio.

Aos demais colegas dermatologistas, residentes e funcionários do Serviço de Dermatologia da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Posto G, pela amizade, conversas e trocas constantes.

## SUMÁRIO

1. RESUMO .....	6
2. LISTA DE ABREVIATURAS.....	8
3. LISTA DE FIGURAS .....	10
4. LISTA DE TABELAS .....	11
5. INTRODUÇÃO .....	12
6. REVISÃO DA LITERATURA.....	15
6.1. Histórico e Epidemiologia das Ceratoses Actínicas.....	15
6.2. Clínica e Diagnóstico das Ceratoses Actínicas.....	15
6.3. Histologia e Patobiologia das Ceratoses Actínicas.....	20
6.4. Prevenção e Tratamento das Ceratoses Actínicas.....	22
6.5. Terapia Fotodinâmica .....	33
6.6. Imiquimod .....	36
7. OBJETIVOS.....	55
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	56
9. ARTIGO EM INGLÊS.....	66
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	83
11. ANEXOS .....	83
ANEXO 1 – Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa .....	85
ANEXO 2 – Tabela com resultados parciais .....	86
ANEXO 3 – Ficha inicial de amamnese e exame clínico.....	87
ANEXO 4 – Descrição do procedimento .....	91
ANEXO 5 – Escala de graduação de melhora observador .....	92
ANEXO 6 – Ficha de avaliação da tolerância ao tratamento .....	89
ANEXO 7 – Escala de avaliação do resultado pós tratamento .....	96
ANEXO 8 – Escala de avaliação da satisfação do paciente .....	98

## 1. RESUMO

As Ceratoses Actínicas (CA) são lesões hiperkeratóticas, displásicas de pele. Estão comumente localizadas em áreas expostas ao sol como couro cabeludo, face e antebraços. Acredita-se que a radiação ultravioleta (RUV) cumulativa seja o maior fator etiológico, considerando-se, também, a imunossupressão e infecção pelo papilomavírus humano (HPV) fatores contribuintes importantes. Existe o potencial de uma CA se transformar em Carcinoma Espinocelular (CEC) e, dessa forma, indica-se tratamento para as referidas lesões.

Terapias tradicionais como crioterapia, curetagem e eletrocoagulação, medicações tópicas como 5-fluorouracil (5-FU) são ainda habituais. Porém novas opções como terapia fotodinâmica, diclofenaco e imiquimod 5% creme apresentam boa eficácia e per se menor de efeitos colaterais, embora possam representar custo maior.

A Terapia Fotodinâmica (TFD) envolve o uso de um agente fotossensibilizante, oxigênio e luz de comprimento de onda específico para causar morte celular. O fotossensibilizante geralmente utilizado é o ALA (ácido aminodeltallevulínico) ou seu éster metilaminolevulinato (MAL). No tecido lesionado, esses são convertidos em porfirinas fotoativas (PFAs) por enzimas da via biossintética do heme. A ativação é realizada por meio de luzes de comprimentos de onda que variam de 405 nm a 635 nm. Células displásicas ou neoplásicas produzem maior quantidade de porfirinas que os queratinócitos normais, sendo destruídas durante a aplicação da luz.

O imiquimod 5% creme é um imunomodulador que estimula a resposta imune inata através da indução, síntese e liberação de citocinas. Isso resulta em efeitos antitumorais e antivirais indiretos. Seu uso tópico é eficaz e liberado para o

tratamento de CA, Carcinoma Basocelular (CBC) superficial, Doença de Bowen (DB) e verrugas vulgares.

Este trabalho tem como objetivo comparar duas recentes opções de tratamento para CA, a Terapia Fotodinâmica com metilaminolevulinato e o imiquimod 5% creme, por não existirem, na literatura atual, estudos comparativos dessas duas opções de tratamento.

Foram selecionadas 12 pacientes com CAs que foram submetidas primeiramente à 1 sessão de TFD com MAL num lado da face e, 1 mês após, iniciaram o tratamento com imiquimod 5% creme aplicado no lado contralateral, duas vezes na semana, durante 16 semanas. A randomização foi realizada para determinar a hemiface para cada tratamento. Na primeira semana após a realização da TFD e mensalmente durante o tratamento com imiquimod, as pacientes foram avaliadas em relação aos efeitos colaterais dos tratamentos. Seis meses após entrarem no estudo, ambos os tratamentos foram analisados por um investigador cego para sua eficácia, tolerabilidade e seu resultado cosmético.

Previamente ao tratamento as pacientes apresentaram um total de 245 lesões de CAs, sendo 120 lesões no lado submetido à TFD e 125 no lado tratado com imiquimod. Após o tratamento o número total de lesões diminuiu para 34 no lado tratado com TFD e para 30 no lado tratado com imiquimod, respectivamente. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na eficácia de ambos os tratamentos e na frequência de efeitos colaterais. Entretanto, os pacientes, significativamente preferiram o tratamento com a terapia fotodinâmica, talvez pela rapidez do método, comparado com a aplicação tópica do creme de imiquimod a 5%.

## 2. ABSTRACT

**Background:** Actinic keratosis (AK) represents an initial process that may lead to *in situ* or invasive squamous cell carcinoma. The importance of its early diagnosis and treatment is well-established. There are several effective options available for the treatment of actinic keratosis, including topical imiquimod 5% cream and photodynamic therapy (PDT).

**Objective:** To compare the efficacy and patient preference between topical MAL-PDT and imiquimod 5% cream for the treatment of AK.

**Methods:** Twelve patients, with a total of 245 lesions, underwent treatment with MAL-PDT and imiquimod 5% cream. Randomization was performed to determine the hemiface (right or left) for each therapy. First, patients were submitted to MAL-PDT. After one month, they started to use imiquimod on the opposite side of the face, twice a week, for 16 weeks. Six months after entering the study, both treatments were analyzed by a blinded investigator for their effectiveness, tolerability and cosmetic result.

**Results:** Both treatments showed a good therapeutic response. 72% of the lesions treated with MAL-PDT were completely cleared, and 76% of those treated with imiquimod. The mean size of the residual lesions after the treatments was similar. Ten patients (83%) preferred MAL-PDT rather than imiquimod. ( $p$ : 0.03).

**Conclusions:** Both MAL-PDT and imiquimod are effective in clearing AKs. Our results showed similar efficacy and good cosmetic outcomes with both treatments. However, a significant percentage of the subjects preferred MAL – PDT.

**Key Words:** Actinic Keratoses, imiquimod, photodynamic therapy, methyl aminolevulinate.



## 2. LISTA DE ABREVIATURAS

(ALA)	ácido delta aminolevulinico
(CA)	ceratoses actínicas
(CD)	<i>cluster of differentiation</i>
(CBC)	carcinoma basocelular
(CEC)	carcinoma espinocelular
(COX)	ciclooxigenase
(CPNM)	câncer de pele não melanoma
(DB)	doença de Bowen
(DNA)	ácido desoxirribonucléico
(E6)	proteína expressa pelo HPV
(ERO)	espécies reativas de oxigênio
(GABA)	ácido gama- aminobutírico
(HAX-1)	<i>HS-1-associated protein X-1</i>
(HCPA)	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
(HLA)	<i>human leucocyte antigen</i>
(HPD)	derivado da hematoporfirina
(HPV)	papiloma vírus humano
(INCA)	Instituto Nacional do Câncer
(IFN)	Interferon
(IL)	interleucina
(J/cm <sup>2</sup> )	joule/centímetros quadrados
(LEDs)	<i>light emitting diodes</i>
(MAL)	metilaminolevulinato
(Mg/g)	miligrama/grama
(mm)	milímetros
(mW/cm <sup>2</sup> )	miliwats/centímetro quadrado

(NK)	<i>natural killer</i>
(Nm)	nanômetro
(nmol/g)	nanomolar/grama
(O <sub>2</sub> )	oxigênio
(PFAs)	porfirinas fotoativas
(pH)	potencial hidrogeniônico
(p16)	proteína de 16 KDa
(p53)	proteína de 53 KDa
(PPIX)	protoporfirina IX
(Ras)	oncogene humano
(RNA)	ácido ribonucleico
(RUV)	radiação ultravioleta
(5-FU)	5-fluorouracil
(SBD)	Sociedade Brasileira de Dermatologia
(SIDA)	síndrome da imunodeficiência adquirida
(TFD)	terapia fotodinâmica
(TLR)	<i>toll like receptor</i>
(TNF)	fator de necrose tumoral
(Th)	<i>t helper</i>
(TUNEL)	<i>terminal deoxynucleotide transferase dutp nick end labeling</i>
(UFRGS)	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
(µg/ml)	micrograma /ml

### 3. LISTA DE FIGURAS

#### **REVISÃO DA LITERATURA:**

Figura 1 - Paciente com ceratoses actínicas na face

Figura 2 - Biossíntese do grupo Heme

Figura 3 - Mecanismos imunológicos de ação do imunomodulador imiquimod

#### **ARTIGO EM INGLÊS:**

Figura 1 - Patient before, during and after 16 weeks imiquimod treatment

Figura 2 - Patient before, 1 month after and 6 months MAL PDT treatment

#### 4. LISTA DE TABELAS

##### **ARTIGO EM INGLÊS:**

Table 1 - Characteristics of the AKs before treatment

Table 2 - Characteristics of the AKs after treatment

Table 3 - Adverse effects during the treatment period

Table 4 - Adverse effects during the treatment period

Table 5 - Subjective patient satisfaction; scores from 0 to 10

## 5. INTRODUÇÃO

Resultado do acúmulo de radiação ultravioleta na pele, as Ceratoses Actínicas (CA) são lesões epiteliais pré-malignas que podem resultar em câncer de pele <sup>1</sup>. As CAs estão em 4º lugar entre as doenças mais prevalentes do Censo Dermatológico da Sociedade Brasileira de Dermatologia. A manifestação da doença ocorre, principalmente, na idade adulta: na faixa etária de 40 a 64 anos, ocupa o terceiro lugar na prevalência; já acima dos 65 anos aparece como a doença mais comum entre a população estudada, seguida pelo Carcinoma Basocelular, que é o câncer mais usual entre os tumores da pele. Nessa faixa etária destaca-se em sexto lugar o Carcinoma Espinocelular (CEC) <sup>2</sup>, um câncer de pele de caráter invasivo e que provoca metástases, e que tem como fator de risco as Ceratoses Actínicas <sup>1</sup>. Sua frequência está em torno de 15% entre as neoplasias malignas de pele, e ocorre principalmente em pessoas de pele clara que sofreram muita exposição solar <sup>2</sup>.

Considerando estatísticas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) de 2008, o RS tem uma taxa estimada de Câncer de Pele Não Melanoma (CPNM) de 76,17 casos para 100.000 homens e 86,22 casos para 100.000 mulheres <sup>3</sup>.

A expressão de CA é dependente de uma combinação de exposição solar cumulativa e sensibilidade pessoal ao sol; dessa forma, sua distribuição depende de muitas variáveis como idade, sexo, raça, lugar de nascimento, área de residência, ocupação, estado sócioeconômico e tipo de pele <sup>1</sup>.

Na Austrália, onde as CAs e câncer de pele são muito mais comuns que em qualquer lugar do mundo, a prevalência foi estimada em 40% a 50% da população acima de 40 anos de idade. Nessa população também se verifica que os pacientes podem ter lesões únicas ou múltiplas, sendo o número médio de lesões de CA por pessoa de 6 a 8 <sup>1</sup>.

As CAs são clinicamente caracterizadas por pápulas ou placas escamosas, ceratóticas, verrucosas, cor da pele, eritematosas ou acastanhadas, localizadas geralmente em indivíduos cujas áreas de pele clara estiveram expostas ao sol <sup>4</sup>. Apresentam bordas indefinidas ou discretas e a pele adjacente apresenta sinais de atrofia e fotodano <sup>4</sup>. Na grande maioria das vezes seu diagnóstico é clínico e deve incluir a inspeção e palpação da lesão na busca de infiltração, o que pode sugerir um CEC, onde a avaliação histopatológica é necessária <sup>4</sup>.

Embora uma lesão individual de CA tenha uma probabilidade baixa de progressão para Carcinoma Espinocelular invasivo, é importante observá-la porque identifica pessoas com propensão genética e que tiveram exposição solar suficiente e dano consequente para ocasionar essa malignidade incipiente. A CA representa um estágio precoce de um *continuum* biológico que varia de carcinoma *in situ* a Carcinoma Espinocelular invasivo<sup>1</sup>. Além disso, essas pessoas também estão mais propensas ao desenvolvimento de outras lesões relacionadas com exposição solar, como Carcinoma Basocelular e, em menor grau, melanoma<sup>1</sup>.

Para a escolha do tratamento, deve-se considerar o aspecto geral da pele e o tamanho da área a ser tratada, o paciente em si e a sua condição de saúde em geral. Outro fator importante a ser levado em conta é o número de lesões. É preciso buscar a resolução antes da conversão maligna e mantendo o paciente em acompanhamento de outras lesões consequentes ao fotoenvelhecimento <sup>4</sup>.

A Terapia Fotodinâmica (TFD) é um tratamento no qual há destruição de queratinócitos atípicos utilizando-se fontes de luz ou laser, combinadas com uma droga fotossensibilizante para destruir as células neoplásicas que se dividem rapidamente, as quais acumulam mais fotossensibilizante que as células normais <sup>5</sup>.

O imiquimod 5% creme é um tratamento tópico, modificador da resposta imune, com aprovação para tratamento de CA. <sup>5</sup> As taxas de resposta variam em torno de 80% (cura clínica total) com taxa de recorrência de 10% em 1 ano e 20% em 2 anos <sup>6,7</sup>. Os pacientes podem apresentar graus variáveis de efeitos

colaterais como dor, eritema, prurido e ardência, durante o tratamento. Em geral, a cura das lesões está relacionada com o maior ou o menor grau de inflamação local, sugerindo que o processo inflamatório está envolvido no modo de ação do imiquimod <sup>8</sup>.

Um estudo recente comparou a resposta da TFD com ácido aminodeltalevulínico (ALA) com imiquimod 5% creme no tratamento de CA em antebraços e evidenciou que ambas as opções possuem comparável eficácia e evolução cosmética, porém nesse estudo não foi avaliada a preferência dos pacientes em relação aos tratamentos. Além disso, a TFD teve melhor resposta no tratamento de lesões de CA de grau II <sup>9</sup>. A propósito, não existem na literatura estudos comparativos do uso da TFD com metilaminolevulinato (MAL) e imiquimod 5% creme no tratamento de CA da face.

## 6. REVISÃO DA LITERATURA

### 6.1. Histórico e Epidemiologia das Ceratoses Actínicas

O termo “ceratose” se refere ao espessamento da queratina e o termo “actínica”, à sua origem devido à exposição solar<sup>4</sup>. Constituem a terceira razão mais frequente para consulta a um dermatologista<sup>1</sup>.

As Ceratoses Actínicas foram descritas primeiramente por Dubreuilh em 1826<sup>4</sup>. Unna, em 1894, incluiu em seu livro a descrição de ceratose actínica em uma secção chamada “*Carcinom der Seemannshaut*”. Dubreuilh incluiu “*Keratome senile*” como “*kératoses pré-cancéreuses*”, descrevendo cuidadosamente uma típica ceratose actínica e observando a “pele de fazendeiro”. As características histopatológicas das CAs foram descritas em detalhe em 1926. Em 1931, Hookey associou o desenvolvimento de Carcinoma Espinocelular a partir de CA e, menos frequente, Carcinoma Basocelular<sup>9,10</sup>.

Numerosos estudos têm tentado estimar a verdadeira prevalência de CA na população em geral, com taxas de prevalência e incidência variadas. Alguns estudos evidenciam prevalência geral de ceratoses actínicas entre 11-25% e até 60% em indivíduos acima dos 40 anos de idade no hemisfério sul<sup>5, 11</sup>. Os estudos variam enormemente, diferem em raças, faixa etária, sítios anatômicos examinados e métodos de seleção. Além disso, em alguns estudos o exame físico cutâneo é realizado por pessoas inexperientes<sup>10, 12</sup>.

A Austrália é o país com a maior taxa conhecida de ceratoses actínicas do mundo, com uma prevalência de 40-60% encontrada em uma população caucasiana acima de 40 anos<sup>13</sup>. Foi realizado na Austrália um estudo de incidência em 1040 voluntários acima de 40 anos de idade. Esse evidenciou 616 pacientes (59%) com lesões diagnosticadas clinicamente como Ceratoses Actínicas no exame inicial, e 60% desenvolveram nova lesão de CA durante os 12 meses de acompanhamento<sup>10</sup>.



Um estudo realizado na Inglaterra evidenciou uma prevalência geral de 15,4 % de lesões de CA em homens e 5,9% em mulheres. Em pacientes acima de 70 anos, essa proporção foi de 34,1% e 18,2%, respectivamente. Os achados de CA foram fortemente associados a dois sinais objetivos de exposição solar: a elastose solar e presença de lentigos solares <sup>11</sup>.

As Ceratoses Actínicas representam um estágio precoce de um *continuum* que leva de carcinoma *in situ* até Carcinoma Espinocelular invasivo. Existem relatos de que 82% dos CECs invasivos se originem em uma lesão ou contíguos a uma lesão de CA<sup>5</sup>. Entretanto, a maioria das ceratoses actínicas não se transformam em CEC invasivo<sup>5</sup>.

Os estudos mostram graus variados de progressão para CEC invasivo, variando de 0,025% - 1% até 16- 20% de todas as CAs, ficando o consenso em torno de 10 a 15% <sup>5, 10,11</sup>. Isoladamente, a chance de uma CA se transformar em um carcinoma espinocelular (CEC) tem sido estimada em 0,075% a 0,096% por lesão por ano <sup>14</sup>. Assumindo uma média de 7,7 CA por paciente, com uma taxa média de transformação por ano de 0,075%, a probabilidade de ao menos uma lesão de CA progredir para CEC dentro de um período de 10 anos é 10,2% <sup>14</sup>. Contudo, aproximadamente 40% dos pacientes imunodeprimidos com CA desenvolvem Carcinomas Espinocelulares invasivos<sup>5</sup>. Os CECs metastáticos podem ser fatais e causam a maioria das 1300 a 2300 mortes associadas a CPNM por ano nos Estados Unidos<sup>14</sup>. Além disso, o que parece ser uma taxa baixa de transformação para uma única lesão de CA representa um risco significativo de transformação para pacientes com lesões múltiplas<sup>1,7</sup>.

Há cerca de 5,2 milhões de consultas médicas anualmente nos Estados Unidos devido à CA. Estima-se que isso ocorra a um custo de 920 milhões de dólares<sup>10</sup>.

O fator causal mais importante para o desenvolvimento das CAs é o excesso de exposição solar, sendo importante a sua avaliação na infância. As Ceratoses Actínicas podem refletir uma doença ocupacional; pessoas que trabalham expostas ao sol devem ser educadas sobre a carcinogenicidade da

radiação ultravioleta e orientadas quanto ao uso da fotoproteção<sup>1,10,13</sup>. Esta compreensão deve começar cedo, antes do início da vida profissional e ser reforçada ao longo da vida dos indivíduos. Mesmo que existam evidências de que a educação por si só não muda o comportamento, as pessoas necessitam conhecer que estão em risco<sup>10</sup>.

A distribuição das lesões de CA e CEC correlaciona-se com sítios do corpo com maior exposição à luz ultravioleta. Mais de 80% das CAs encontram-se em áreas de exposição solar crônica, como face, pescoço e antebraços<sup>1,4,10</sup>. Todavia, a distribuição difere entre os sexos, refletindo os estilos de vida e a quantidade de pele exposta ao sol. Em homens, 28% das ceratoses actínicas estão nas mãos, na face ou no pescoço e 67% nos membros superiores. Em mulheres as distribuições são 34% e 63%, respectivamente<sup>10</sup>. A prevalência de Ceratoses Actínicas aumenta com idade avançada. Uma prevalência de menos de 10% ocorre na terceira década de vida, podendo aumentar até 80% em pacientes de pele clara na faixa dos 60 - 69 anos<sup>10,13</sup>. Estudos epidemiológicos indicam que entre caucasianos, a taxa de prevalência foi menos que 10% na terceira década de vida, mas mais que 80% na sétima década de vida<sup>1</sup>.

Doenças genéticas raras podem aumentar o risco de CA por causar sensibilidade aumentada à radiação UV, diminuição da proteção da melanina, risco aumentado de mutação secundário à instabilidade do DNA ou falência no reparo do DNA. Estas doenças incluem albinismo oculocutâneo, xeroderma pigmentoso, Síndrome de Bloom, Síndrome de Cockayne e Síndrome de Rothmund-Thomson, e em algumas delas as CAs podem aparecer na infância<sup>10,13</sup>. Homens desenvolvem mais CA provavelmente por apresentarem mais exposição solar. Além disso, também possuem mais ocupação ao ar livre<sup>10,13</sup>. Um estudo evidenciou uma taxa de 10,2 lesões de CA para 100 mulheres comparadas com 26,5 por 100 homens<sup>15</sup>. Um estudo australiano mostrou 52,4% de homens e 36% de mulheres com ao menos 1 lesão de CA<sup>16</sup>. Uma diferença mais dramática foi vista na população mais jovem com lesões de CA presentes em 11% das mulheres e 20% dos homens de 30 a 39 anos comparado com 64%

e 77% nos homens de 60 a 69 anos <sup>16</sup>. No grupo de 50 a 86 anos as taxas de incidência são mais semelhantes entre os sexos <sup>1</sup>.

Ainda que uma forte correlação entre latitude e a presença de câncer de pele não melanoma tenha sido observada, estudos que confirmem esta associação são menos conclusivos, pois alguns mostram relação inversa entre latitude e prevalência <sup>1,10</sup>. Um estudo comparando pessoas nascidas na Austrália com imigrantes britânicos para a Austrália, demonstrou que os australianos têm uma prevalência maior de CA, o que pode ser ocasionado pela latitude desse país <sup>1, 17</sup>.

Sardas na infância, olhos azuis, cabelo vermelho também representam um fenótipo predisposto. Associado a algumas das características acima, o risco aumenta significativamente <sup>1,10, 13</sup>.

Outros fatores de risco são pacientes imunodeprimidos (SIDA, transplantados, tratamentos com imunossuppressores), pacientes submetidos a quimioterapia, exposição a arsênico e com infecção pelo papilomavírus, bem como pacientes com injúrias térmicas que resultam em cicatrizes grandes. Pacientes que moram em áreas de depleção de ozônio também podem ter um aumento de CA e câncer de pele <sup>1,10,13,18</sup>.

## **6.2. Clínica e Diagnóstico Ceratoses Actínicas**

Semelhantes a outras lesões que sem tratamento podem evoluir, as Ceratoses Actínicas apresentam três possibilidades de evolução a) remissão espontânea, que ocorre raramente, b) permanência estável ou c) progressão para CEC invasivo <sup>14, 18</sup>.

A maioria das CAs são diagnosticadas clinicamente e raramente confirmadas histologicamente, embora haja alta taxa de variabilidade inter-observador entre os dermatologistas para o diagnóstico de CA. Tanto o diagnóstico de CA em um paciente com uma lesão benigna como ceratose

seborreica, ou ao contrário, o diagnóstico de CA, em um paciente com carcinoma espinocelular, podem ter consequências deletérias e custosas <sup>5,12</sup>. Apesar de esse assunto permanecer controverso, na prática dermatológica da maioria dos países, o diagnóstico da CA é clínico e, mesmo nos estudos clínicos, as lesões de CA não são rotineiramente biopsiadas <sup>19,20</sup>. Um estudo evidenciou que, numa amostra de 30 lesões diagnosticadas clinicamente como CA e subsequentemente biopsiadas, 29 lesões eram realmente CA enquanto apenas uma era ceratose seborreica <sup>11</sup>.

As CAs apresentam-se clinicamente de várias maneiras: lesões de pele com escamas finas, secas e aderentes; máculas, pápulas ou placas cor da pele, cinzentas, eritematosas ou róseas, tanto localizadas como difusas (fig 1). Podem ser inicialmente rasas e descamativas na sua superfície, tornando-se levemente aumentadas, endurecidas e verrucosas, ou ásperas e arenosas<sup>5</sup>. A distribuição anatômica das lesões correlaciona-se com as áreas que recebem a maior quantidade de RUV, ou seja, cabeça, pescoço e membros superiores <sup>1,10</sup>. Muitas CAs são assintomáticas, mas algumas causam sensibilidade, prurido ou ardência <sup>5,21</sup>.



Figura 1: Paciente com ceratoses actínicas na face.

Uma Ceratose Actínica geralmente é mais palpável que visível. Tem, em média, cerca de de 1 a 3 mm de diâmetro, podendo atingir tamanhos de até 4 cm. Ceratoses actínicas em agrupamento podem resultar do uso de cremas de bronzeamento ou mesmo fototerapia como tratamento de algumas doenças cutâneas <sup>10, 21</sup>.

Em 2007 foi desenvolvida uma classificação clínica para graduação de CA (grau 1, 2 e 3). Grau 1 descreve uma lesão levemente palpável (mais palpável que visível), Grau 2 mostra uma lesão moderadamente espessa (facilmente visível e palpável) e Grau 3 é uma lesão muito espessa, hiperkeratótica e/ou óbvia <sup>5</sup>. As Ceratoses Actínicas podem se desenvolver como lesões múltiplas, um fenômeno conhecido como “defeito de campo”. Esse conceito foi proposto em 1953 por Slaughter e colaboradores <sup>5</sup> para explicar o desenvolvimento de múltiplos tumores cutâneos primários, numa área de células geneticamente alteradas, que exercem um papel central em carcinomas cutâneos recorrentes.

As CAs podem ser divididas em cinco tipos clínicos: eritematosa (ceratótico-descamativo), pápulo ceratótica, pigmentada, verrucosa ou papilomatosa e corno cutâneo (lesão com marcada hiperqueratose)<sup>10</sup>. Uma porcentagem destes cornos cutâneos (15,7%) são na realidade carcinomas espinocelulares<sup>21</sup>. As variantes clínicas menos usuais são CA líquen plano símile, CA pigmentada e proliferativa<sup>10</sup> e queilite actínica<sup>21</sup>.

A Ceratose Actínica pigmentada lembra um lentigo com descamação superficial, mas apresenta características histológicas de CA. As CAs podem se desenvolver na conjuntiva; nesse caso, são chamadas pinguécua ou pterígio. A queilite actínica na realidade é uma CA no lábio<sup>21</sup>.

Em relação ao diagnóstico diferencial, as CAs devem ser distinguida de Lúpus Eritematoso Discoide pela ausência de atrofia e folículos pilosos dilatados. Ceratoses seborreicas geralmente são untuosas e podem ser pigmentadas, com depressões e sulcos vistos com maior aumento. As CAs tipo corno cutâneo podem ser semelhantes ao CE invasivo e às verrugas vulgares. Ocasionalmente, as ceratoses liquenoides e outras doenças inflamatórias benignas, como lesões fúngicas profundas e outras neoplasias cutâneas como acantoma de células claras podem lembrar Ceratoses Actínicas<sup>10,13</sup>.

A história natural das Ceratoses Actínicas é controversa. Evidenciou-se taxa de regressão espontânea em 1 ano de 25,9% por Marks e colaboradores<sup>22</sup>, 21% por Harvey e colaboradores<sup>23</sup> e até 74% por Frost e colaboradores<sup>24</sup>. Porém a acurácia destes dados é questionada por dermatologistas experientes<sup>19</sup>.

Atualmente, o diagnóstico de Ceratose Actínica é feito clinicamente, mas a histologia é o padrão-ouro. Um estudo comparando o diagnóstico clínico de CA realizado por um dermatologista com o exame histopatológico mostrou um valor preditivo positivo de 74% para o diagnóstico clínico<sup>12</sup>.

Um estudo recente realizado por Ehrig e colaboradores evidenciou uma correlação histo-clínico-patológica de 91%, sugerindo que 1 em 25 lesões diagnosticadas clinicamente como CA eram na realidade CECs iniciais na análise histológica<sup>25</sup>.

A microscopia confocal com reflectância e fluorescência *in vivo* gera secções de pele horizontais numa resolução comparável à histologia de rotina.<sup>12</sup> Já que o diagnóstico clínico não é suficiente e a biópsia de vários pontos num campo de cancerização não é factível, esse método não invasivo representa uma alternativa. Num estudo cego realizado por 2 investigadores independentes, 97,7% de amostras cutâneas identificadas por microscopia confocal foram identificadas corretamente como CA e 2,3% foram incorretamente identificadas como pele normal<sup>12</sup>.

É difícil saber quais CAs progredirão para envolvimento substancial da derme. Então, é impossível prever o ponto a partir do qual uma lesão individual de CA pode evoluir para CEC<sup>21</sup>. O risco relativo depende dos aspectos relacionados com a CA por si própria bem como as características individuais do paciente, como o tipo de pele e de Fitzpatrick, a idade, o estado imune, as radioterapias prévias, a história prévia pessoal ou familiar de câncer de pele e o grau existente de fotodano<sup>10,13, 14</sup>.

Marks e colaboradores avaliaram 36 lesões diagnosticadas clinicamente como CA e o diagnóstico histológico confirmou-se em 34 pacientes (94%)<sup>22</sup> Em um estudo realizado por Whited e colaboradores, houve concordância no diagnóstico de CA em apenas 26% das lesões<sup>26</sup>.

No momento, avaliação cega de fotografias pré e pós tratamento é um método razoável para acesso qualitativo e comparativo de tratamentos<sup>19</sup>.

### **6.3. Histologia e Patobiologia das Ceratoses Actínicas**

De acordo com diretrizes europeias de diagnóstico e tratamento das Ceratoses Actínicas, a análise histopatológica é necessária em diversas situações: quando existe dúvida clínica devido a espessamento, endurecimento, infiltração, inflamação, ulceração, sangramento ou crescimento rápido e, além disso, quando há recorrência ou persistência de lesão após tratamento<sup>4, 5, 14</sup>.

Histologicamente, a CA é uma proliferação de células atípicas confinada a níveis inferiores da epiderme. Há um número aumentado de mitoses. Encontram-se queratinócitos disceratóticos ou necróticos na epiderme. Alterações da polaridade celular e morfologia nuclear com pleomorfismo ou hiperchromatismo podem ser evidentes, com uma razão núcleo-citoplasma alterada, se comparada aos queratinócitos normais <sup>10,12</sup>. Os núcleos podem ser aumentados, com nucléolos proeminentes. Então, a sequência de maturação normal dos queratinócitos é rompida <sup>10,12</sup>.

Por definição, a alteração histológica das Ceratoses Actínicas não se estende até a derme. Em estágios tardios, todos os níveis da epiderme podem estar envolvidos. Paraceratose é geralmente adjacente e evidencia a presença de vasos ectásicos e elastose solar <sup>5</sup>. Os queratinócitos atípicos (caracterizados por displasia de graus variáveis - mudanças leves até carcinoma *in situ*) envolvem a epiderme interanexial e poupam os queratinócitos dos folículos pilosos e ductos écrinos, ocasionando um padrão característico de paraceratose e ortoceratose alternada, chamado “rosa e azul”. As células afetadas são frequentemente mais ou menos basofílicas que os queratinócitos adjacentes e variam em tamanho e forma. Ainda, outros queratinócitos podem ser multinucleados, vacuolados ou mesmo evidenciar figuras mitóticas. A queratinização de células individuais (disceratose) pode ser também observada <sup>10,18</sup>.

A epiderme é geralmente hiperkeratótica, com o estrato córneo compactado ou ausente. Hiperkeratose e paraceratose se alternam, com a hiperkeratose aparecendo acima de um folículo piloso não afetado ou glândulas sudoríparas. A paraceratose e hiperkeratose alternante é referida como “sinal da bandeira”<sup>10</sup>. A camada granular pode ser fina, com acantose usualmente irregular. Na camada basal, os núcleos podem estar em agrupamentos, com queratinócitos formando ninhos ou estruturas pseudoducto-símile. Menos comumente, os queratinócitos alterados podem avançar nos folículos e ductos écrinos<sup>10</sup>.

Onde há múltiplas lesões podemos encontrar uma área de dano actínico adjacente (um conceito conhecido como “campo de cancerização” ou “defeito de



campo”), a extensão desta área pode não ser evidente visualmente ou por exame físico<sup>5</sup>.

A derme geralmente evidencia degeneração basofílica, um leve infiltrado de histiócitos, linfócitos e número variável de plasmócitos. A derme superior pode estar edematosa<sup>10</sup>. As CAs ocorrem em associação com elastose solar na derme<sup>5</sup>. Se a elastose solar não está presente, o diagnóstico deve ser reconsiderado. Ela se caracteriza por um infiltrado linfocítico liquenoide ou perivasculare de variável densidade<sup>18</sup>. Se o exame microscópico revela envolvimento da derme, caracteriza-se como carcinoma epidermóide invasivo<sup>5</sup>. A concordância histológica é baixa na distinção de CA e carcinoma epidermóide inicial, entre patologistas<sup>5</sup>.

As CAs podem ser divididas nos seguintes subtipos histológicos: hipertrófica, atrófica, bowenoide, acantolítica, liquenoide e pigmentada. Pode haver sobreposição entre estes subtipos<sup>18</sup>.

Diferentes esquemas de classificação têm sido propostos para o grau de queratinócitos atípicos na epiderme: o termo Neoplasia Intraepidérmica Queratinocítica (NIQ - semelhante à classificação de neoplasias cervicais) ou seja, Ceratose actínica tipo I, II e III, tem sido proposto. No grau I (leve) os queratinócitos atípicos são encontrados na camada basal e supra basal, limitados ao terço inferior da epiderme; no grau II (moderado) os queratinócitos atípicos se estendem aos 2/3 inferiores da epiderme e no grau III (severo) atipia extensa da epiderme é encontrada, a qual é equivalente ao CEC *in situ*<sup>18</sup>.

A radiação ultravioleta é claramente associada com os estágios da carcinogênese, incluindo iniciação, promoção e progressão tumoral. A exposição à RUV, em grandes áreas da pele induz a promoção e progressão de queratinócitos já danificados geneticamente, resultando no desenvolvimento de CA. Os mecanismos do desenvolvimento das CAs incluem mudanças na expressão de oncogenes e genes supressores tumorais, atividade apoptótica e de proliferação celular alteradas, supressão de interferons (IFNs) e modificações na expressão da isoenzima ciclooxigenase (COX)<sup>10, 27</sup>.

A RUV B (290-320 nm) causa formação de dímeros de timidina no DNA e RNA resultando em mutações no gene da telomerase e no gene supressor tumoral p53. A telomerase tem sido proposta como a chave para a imortalidade celular, e sua atividade aumentada retarda a morte celular programada <sup>18</sup>.

A desregulação das vias do p53 estimula o crescimento e proliferação de queratinócitos danificados, levando ao potencial desenvolvimento de células neoplásicas. Este é um gene supressor tumoral localizado no cromossomo 17p32 que leva à supressão do ciclo celular, permitindo o reparo do DNA danificado. Este parece ser um evento precoce no desenvolvimento do CEC <sup>27,28</sup>. Mutações no gene p53 são reconhecidas como as alterações genéticas mais comuns nas CA, CEC *in situ* e CEC invasivo. As mutações no p53 de Ceratoses Actínicas também podem ser responsáveis pela transformação de uma CA em CEC <sup>27,28</sup>.

Em células normais, o gene supressor tumoral é induzido em resposta a exposição a carcinógenos, como RUV, agentes químicos, ou oncogenes. Quando ativado, é capaz de induzir reparo ao DNA e desencadear apoptose de células danificadas. Mutações no gene p53 que são indicativas de exposição à RUV têm sido encontradas em cerca de 90% dos CECs e as mesmas mutações são encontradas em CAs, o que evidencia a relação causal entre CAs e CECs <sup>28</sup>. O p53 é um gene com mutação na maioria dos tumores e encontra-se com mais mutações em áreas de pele fotoexpostas. Jonason e colaboradores evidenciaram clones de 60-3000 células na junção dermoepidérmica e folículos pilosos com p53 mutantes, mais freqüentes em áreas expostas ao sol <sup>29</sup>.

Mudanças no gene anti-apoptótico bcl-2 são encontradas nas ceratoses Actínicas e Carcinomas Espinocelulares; por sua vez, alteração de p16 e proteína receptora do hormônio do crescimento são encontradas nos Carcinomas Espinocelulares <sup>5</sup>.

A infecção com o papilomavírus humano tem sido implicada na patogênese da CA e CEC. A proteína viral E6 do HPV cutâneo promove degradação proteolítica do efetor pró apoptótico *Bak* -*protein*, o qual inibe a apoptose em células irradiadas por RUV, possivelmente promovendo a formação tumoral <sup>13, 18</sup>.

A transformação maligna de CA em CEC também pode ser devida, em parte, à função diminuída das células apresentadoras de antígenos e linfócitos causadas pela exposição crônica à RUV. Dessa maneira, uma resposta imune adequada contra as células displásicas é extremamente importante na prevenção do CEC <sup>30</sup>.

A RUV estimula a liberação de citocinas imunossupressoras como IL-1 e IL-10. Ao mesmo tempo, as citocinas imunoestimulatórias como IL-12 e IL-15, que promovem a maturação e migração de células de Langerhans com antígenos da pele para os linfonodos são *down regulated* por RUV. Estas citocinas estimulam a subpopulação de linfócitos Th1. Isso contribui para a perda da imunovigilância de clones de células neoplásicas na pele <sup>28</sup>.

Outro alvo genético que também exerce um papel no desenvolvimento de CA é o oncogene *ras*. Genes *ras* ativados promovem crescimento celular aberrante e têm sido encontrados em CAs e CECs <sup>27</sup>.

A mitocôndria pode não só abrigar dano genético e ser um marcador tumoral, como também ser um marcador de exposição solar na pele humana. Essa organela produz a maioria da energia requerida para a fisiologia celular, porém gera 90% das espécies reativas de oxigênio (EROs), as quais podem danificar ácidos nucleicos, proteínas e lipídios. Além disso, o genoma mitocondrial é menos protegido e tem mecanismos de reparos insuficientes comparado ao genoma nuclear. A resultante taxa de mutação elevada no DNA mitocondrial pode ter um efeito direto no processo carcinogênico <sup>28</sup>.

#### **6.4. Prevenção e Tratamento das Ceratoses Actínicas**

O fator mais importante na prevenção das Ceratoses Actínicas é evitar a exposição solar excessiva, uma abordagem que pode ser extremamente difícil para aqueles que têm hábitos de vida ao ar livre. Um estudo realizado em Maryland, EUA, mostrou que o sucesso de métodos de proteção solar não é atingido com o aumento do conhecimento a respeito dos danos da exposição

solar somente. Dessa maneira, esforços devem ser realizados no sentido de aplicar métodos de fotoproteção eficientes na vida diária dos indivíduos<sup>31</sup>. Além disso, atitudes que caracterizam o bronzeado como saudável devem ser desencorajadas<sup>10</sup>.

Existem suficientes evidências de que a fotoproteção proteja a pele contra o aparecimento de CA. Um estudo randomizado prospectivo de 588 pessoas acima dos 40 anos evidenciou que o uso regular de fotoprotetores com fator de proteção de 17 previne o desenvolvimento de CA. O número médio de CA aumentou em 1,0 por indivíduo no grupo controle e diminuiu 0,6 no grupo tratado com fotoprotetor<sup>32</sup>.

Deve ser feito um esforço especial em pacientes de risco, em relação ao uso de fotoprotetor. Além disso, o esforço de proteger crianças é importante, visto que a exposição solar cumulativa aumenta o risco de CA e CEC em idades mais avançadas<sup>4, 10</sup>.

Já que as CAs não são somente marcadores de risco, mas também um processo inicial de uma possível lesão de CEC, recomenda-se que todas as CAs sejam tratadas<sup>5, 25, 33</sup>.

Na decisão sobre o método de tratamento, um número significativo de fatores devem ser considerados: primeiro, os fatores relacionados com as Ceratoses Actínicas em si, os quais incluem duração, número e curso clínico das lesões; segundo, o perfil do paciente, como idade, co-morbidades e outros fatores de risco, como imunossupressão e câncer de pele pré-existente; devem ser avaliados os tratamentos prévios para Ceratoses Actínicas, tolerabilidade do paciente, e evolução pós tratamento; terceiro, deve ser levada em conta a habilidade do médico com os tratamentos e seu custo; e, finalmente, a preferência do paciente por determinado tratamento, pois a maioria dos tratamentos para CAs são associados com algum nível de desconforto, restrição e alteração da aparência<sup>5,33</sup>.

Os tratamentos para Ceratoses Actínicas podem ser divididos em tratamentos direcionados para a lesão e tratamento do “campo de cancerização”

<sup>5,33</sup>. Os tratamentos direcionados para a lesão têm sido a a bordagem mais comumente utilizada, principalmente na existência de lesões únicas, e também são adequados nos casos de CAs hiperkeratóticas <sup>5,33</sup>. Porém, este tipo de tratamento não leva em conta as alterações actínicas comumente encontradas na pele adjacente <sup>5,33</sup>.

A presença de múltiplas lesões de Ceratoses Actínicas pode indicar uma abordagem terapêutica do “campo de cancerização”, já que esse parece levar a novas lesões de neoplasias após remoção das lesões primárias. Tratamentos de campo envolvem tratamento de área com dano actínico <sup>28</sup>. Os objetivos dos tratamentos de campo são:

- erradicar as lesões de Ceratoses Actínicas clinicamente visíveis, lesões subclínicas e focos pequenos de clones transformados.
- prevenir o desenvolvimento de Carcinoma Espinocelular invasivo
- prolongar o tempo de remissão na área tratada
- aumentar o intervalo entre as sessões de tratamento.

O tratamento das lesões isoladas geralmente envolve procedimentos ablativos locais como crioterapia, eletrocauterização, curetagem, laser. Esses são tratamentos convencionais que agem através da destruição celular local na área tratada; dessa maneira afetam a pele adjacente à lesão, com chance de deixar cicatrizes ou áreas hipopigmentadas. O sucesso desses métodos depende da habilidade técnica do médico que está realizando o procedimento <sup>5,33</sup>.

Tratamentos de áreas maiores, “campo de cancerização”, incluem terapias tópicas como diclofenaco 3% gel, 5-fluorouracil e imiquimod 5% creme e também terapia fotodinâmica, os quais têm demonstrado eficácia no tratamento de CA em ensaios clínicos <sup>5, 28</sup>. Tratamentos ablativos em áreas grandes também podem ser realizados, como *peelings* químicos e *resurfacing* a laser <sup>33</sup>.

Um dos fatores chaves na seleção do tratamento das CAs é o risco de recorrência após o tratamento. A recorrência se refere tanto a recorrência de CA no campo, como à recorrência de uma lesão individual. Alguns pacientes podem estar em risco aumentado de desenvolver novas lesões e devem ser seguidos

periodicamente. A exposição à RUV pode aumentar a presença de lesões; portanto, evitar a exposição solar é importante após o tratamento. Em pacientes nos quais as lesões são persistentes e/ou recorrentes, a despeito do tratamento, a excisão cirúrgica deve ser considerada <sup>5</sup>.

### Terapias direcionadas à lesão

Nessa categoria, a crioterapia tem sido o tratamento de escolha. A crioterapia é o tratamento para CA mais comumente realizado na Austrália <sup>34</sup>. É um método simples, de baixo custo, que usa nitrogênio líquido na remoção de lesões isoladas. Entretanto, apresenta, como efeitos colaterais, dor durante o tratamento, bolhas e despigmentação residual. Apesar de ser um dos métodos mais utilizados, existem poucos ensaios clínicos randomizados demonstrando sua evolução no tratamento das Ceratoses Actínicas <sup>35</sup>.

Um estudo evidenciou 67,2% de cura de todas as lesões de CA tratadas com crioterapia ao serem examinadas 3 meses após o tratamento <sup>34</sup>. Contudo, estudos previamente publicados evidenciaram taxas de cura de até 98,8% <sup>36</sup>. No estudo realizado por Thai e colaboradores, o tempo de congelamento usado por cada dermatologista variou entre 5 a 20 segundos, o que pode ter influenciado a taxa de cura de cada lesão, visto que, com tempo de congelamento de 5 segundos, a taxa de cura foi 39%; para tempo maior que 5 segundos, foi 69% e, para tempo maior que 20 segundos, foi 83%. Porém, quanto maior for o tempo de congelamento, maior será o risco de cicatriz hipocrômica <sup>34</sup>.

Um estudo randomizado, comparado com placebo, avaliou a taxa de resposta, o resultado cosmético, a satisfação do paciente e a tolerabilidade da crioterapia com a terapia fotodinâmica (TFD) com metilaminolevulinato (MAL). A taxa de resposta das lesões de CA foi 91% no grupo tratado com TFD com MAL (2 sessões com 1 semana de intervalo), 68% no grupo tratado com crioterapia (1 ciclo com tempo não especificado) e 30% no grupo em que foi realizado TFD com placebo. A TFD com MAL foi também significativamente melhor que a crioterapia e TFD com placebo no resultado cosmético e a maioria dos pacientes

preferiram TFD a outros tratamentos. Os pacientes tratados com crioterapia apresentaram 29% de hipopigmentação em áreas tratadas. Nesse estudo, a TFD com MAL foi associada a um índice maior de reações locais como ardência e eritema, comparado com a crioterapia <sup>35</sup>.

Outro método eficaz para tratamento de CA, a laserterapia, é mais difícil de realizar do que a crioterapia, depende da experiência com a técnica e requer uso de equipamento especial. Tem custo elevado, mas pode ser usado para tratamento de lesões isoladas, bem como para *resurfacing* de grandes áreas. Os resultados cosméticos são geralmente excelentes. Entretanto, o procedimento, em muitos casos, é doloroso, o que pode ser inaceitável para o paciente <sup>5,21</sup>.

Técnicas ablativas podem ser úteis para remoção de lesões localizadas. Essas incluem curetagem e dermoabrasão. A curetagem pode ser considerada quando é necessária a análise histológica da lesão e oferece a possibilidade de avaliar seu potencial de invasão. Entretanto, esses tratamentos requerem anestesia local e podem resultar em mudanças epidérmicas e cicatrizes <sup>13</sup>.

Em lesões nas quais pode ser importante a avaliação histológica da lesão, como pacientes imunodeprimidos, com história prévia de câncer de pele, ou em CA no lábio, orelhas, ou pálpebras, a curetagem é a opção de tratamento <sup>5</sup>.

Nas demais lesões consideradas de alto risco para progressão, a excisão cirúrgica também tem a vantagem de fornecer amostra para análise histológica <sup>5,33</sup>.

### Terapias direcionadas ao campo

Abordagens tópicas para o tratamento das CAs têm demonstrado eficácia em ensaios clínicos <sup>8, 33</sup>. Esses tratamentos não são invasivos, e a maioria pode ser realizada em domicílio pelo próprio paciente. Tem um risco reduzido de dor, infecção, cicatrizes e permitem o tratamento de lesões em áreas cosmeticamente sensíveis ou localizações de difícil acesso (dentro da orelha e perto do olho) <sup>8</sup>.

A maioria desses tipos de tratamento tem como alvo células que se multiplicam rapidamente, o que pode incluir células com alterações neoplásicas, bem como células que se dividem rapidamente, como as células epidérmicas <sup>28</sup>.

Um tratamento de campo muito utilizado é o 5 - fluorouracil (5-FU), disponível nas concentrações de 0,5%, 1% e 5%. É um agente quimioterápico que destrói as CAs por interferir com a síntese de DNA e RNA ao bloquear a reação de metilação do ácido deoxirudílico para o ácido timidílico. Isto causa deficiência de timina, particularmente nas células que crescem rapidamente, levando a desequilíbrio do crescimento e consequente morte dessas células <sup>37</sup>.

O uso do 5-FU é acompanhado de severa reação inflamatória local, com prurido, dor, erosões, ulcerações e infecções que podem deixar cicatrizes em alguns casos <sup>5,37</sup>. Devido a esses efeitos, 5-FU pode ser usado como medida paliativa, e seu uso é em pulsos, o que pode diminuir o desconforto das aplicações diárias. As taxas de cura ficam em torno de 50%, com taxas de recorrência de até 55% <sup>38,39</sup> mas é importante lembrar que geralmente o 5-FU é usado em pacientes com múltiplas lesões.

Nessa categoria, temos ainda o diclofenaco 3% gel, um anti-inflamatório não esteroide. Tópicamente utilizado para destruir células displásicas, é aprovado para o tratamento das CAs. A aplicação tópica do diclofenaco 3% tem evidenciado moderada eficácia com baixa morbidade para o tratamento de CAs múltiplas <sup>40</sup>. Seu mecanismo de ação não é completamente esclarecido, porém se acredita que seja capaz de inibir a ciclooxigenase 2 (COX-2), por meio de indução de apoptose, alteração de proliferação celular e inibição de angiogênese. Trata as lesões via mecanismos de sinalização celular, pois age na COX, que tem relação com a carcinogênese <sup>27</sup>. COX é um mediador chave na cascata próinflamatória no qual o ácido araquidônico é convertido em prostaglandinas e outros eicosanóides. A COX-2 é induzida em resposta a estímulo inflamatório e mitogênico e desencadeia a produção de prostaglandinas no tecido alvo. Níveis elevados de COX-2 têm sido encontrados em diversos tipos de tecidos pré-malignos e tumores, incluindo CAs e CECs <sup>27</sup>.



O diclofenado 3% em 2,5% de ácido hialurônico, quando topicamente aplicado, é efetivo no tratamento das CAs e é bem tolerado pelos pacientes. Alguns estudos realizados evidenciam resolução completa de lesões de CA em 33 a 58% dos pacientes, comparados com 10 a 20% dos pacientes usando placebo <sup>41, 42, 43</sup>.

Outros estudos com diclofenaco 3% gel mostram taxas de resposta parcial de cerca de 80% e cura clínica total em aproximadamente 50% dos pacientes tratados <sup>44</sup> por cerca de 90 dias. Os efeitos adversos geralmente são leves a moderados, mas inflamação severa tem sido observada em alguns pacientes <sup>27</sup>.

Os *peelings* químicos com agentes cáusticos (ácido tricloroacético, ácido salicílico, ácido fênico) são pouco utilizados atualmente, mas podem ser uma alternativa interessante no tratamento de pacientes com muitas lesões. Entretanto, os efeitos colaterais como dor local, inflamação, risco de cicatrizes e alterações de pigmentação não os tornam a melhor opção para pacientes com CAs extensas ou resistentes a tratamentos prévios <sup>33</sup>. A eficácia dos peelings químicos depende dos agentes usados e fica em cerca de 75%, com taxas de recorrência de 25 a 35% em 1 ano após tratamento. Essa alta taxa de recorrência se deve provavelmente ao fato que de este tipo de tratamento não age nas mudanças subclínicas na área adjacente às lesões <sup>5</sup>.

Os retinoides (sistêmicos e tópicos) foram frequentemente usados para tratamento de CA. Entretanto, evidências para a eficácia dos retinoides são conflitantes, pois alguns estudos mostram que essas drogas não têm efeitos clínicos ou profiláticos nas CAs <sup>5</sup>.

O benefício de injeções intralesionais de IFN (interferon) em pacientes com CAs é bem estabelecido. O mecanismo pelo qual a supressão de IFN ocorre nessas lesões, no entanto, tem sido estudado e inclui uma *down-regulation* de moléculas estimuladas por IFN e subsequente diminuição do IFN endógeno <sup>27</sup>.

Os tratamentos expostos a seguir fazem parte das opções que tratam tanto as lesões isoladas como o “campo de cancerização”.

## 6.5. Terapia Fotodinâmica

A terapia fotodinâmica é a indução de morte celular por intermediários citotóxicos do oxigênio e outros radicais livres pela ativação de fotossensibilizantes aplicados na lesão, por luz de um determinado comprimento de onda<sup>45</sup>. Sua principal vantagem é ser um método não invasivo que geralmente leva a excelentes resultados cosméticos<sup>46</sup>.

O termo “ação fotodinâmica” foi citado inicialmente em 1904 por Hermann von Tappeiner. Não ficou claro por que ele chamou o processo de dinâmico: pode ter sido para distinguir esse fenômeno biológico das reações que ocorriam nos processos fotográficos que haviam sido descobertos anos antes. O termo deveria ser usado somente para reações de fotossensibilidade que requeriam oxigênio. Muitos autores usam essa expressão ou terapia fotodinâmica como sinônimos com reações de O<sub>2</sub> (oxigênio) ou reações tipo II, o que é aceitável, já que a maioria dos fotossensibilizantes usados em TFD age via O<sub>2</sub>, o qual é formado num processo de troca de elétrons<sup>47</sup>.

Von Tappeiner era orientador de Oscar Raab. Este notou que células de *Paramecium caudatum* morriam rapidamente quando expostas à luz na presença de quinina e outras drogas relacionadas (acridina e fenilacridina). Eles observaram que as células do *Paramecium caudatum* apresentavam um comportamento diferente ao serem incubadas com os corantes em dias de tempestade<sup>47</sup>. Vários trabalhos relacionados com fotossensibilização foram publicados por esse grupo. Testaram diversos corantes aplicados tópicamente e sistemicamente, tais como fluoresceína, eosina, disulfonato dicloroantracênico de sódio, eritrosina e vermelho Magdala de Grubler. Foram relatados resultados favoráveis, mas não houve seguimento a longo prazo, e a TFD foi abandonada, provavelmente devido a efeitos colaterais importantes na época e ao advento da radiação ionizante no tratamento do câncer<sup>47</sup>.

A hematoporfirina e o derivado da hematoporfirina foram centrais no desenvolvimento da TFD. A hematoporfirina (hematina livre de ferro) foi

primeiramente produzida (na sua forma impura) por Scherer, que removeu o ferro do sangue seco em 1841 pelo tratamento com ácido sulfúrico <sup>47</sup>. Nos anos de 1908 a 1913, foram realizados experimentos demonstrando que a hematoporfirina sensibilizava *Paramecium*, eritrócitos, ratos e humanos à luz. Um médico alemão, Friedrich Meyer Betz, injetou 200 mg de hematoporfirina em si próprio e tornou-se fotossensível por 2 meses <sup>47</sup>.

Em 1968 iniciaram-se os estudos dos efeitos de localização tumoral das porfirinas. Houve o renascimento da TFD no final dos anos 70 por Thomas Dougherty, o qual usou o derivado da hematoporfirina (HPD), e mais tarde, o seu derivado purificado *porfimer sodium* para o tratamento de câncer primário de pele ou metástases cutâneas. O principal problema do uso da hematoporfirina é a fotossensibilidade prolongada, que dura por várias semanas, além da impossibilidade de sua aplicação tópica, pois suas moléculas grandes não penetram na pele. O tratamento da hematoporfirina com ácido acético-sulfúrico resultou em um produto melhor, conhecido como derivado da hematoporfirina (HPD), que tinha um efeito melhor na localização de tumores. Esse produto é atualmente chamado comercialmente de Photofrin® e, ainda, é um sensibilizante utilizado. Após, o HPD foi empregado em combinação com a luz ultravioleta para localizar tumores e com a luz visível para tratar tumores <sup>47</sup>.

Percebeu-se, então, que HPD era uma mistura de porfirinas com propriedades muito diferentes e se iniciou uma busca por substâncias mais puras <sup>47</sup>.

Muitas pesquisas em porfiria têm sido feitas, e o sintoma característico da doença é a fotossensibilidade cutânea. Esses são relacionados ao acúmulo de intermediários fotossensibilizantes da síntese do heme, acumulados por defeitos enzimáticos. Dessa forma, tentou-se a aplicação do ácido 5-aminolevulínico exógeno (ALA) como fotossensibilizante na TFD <sup>47</sup>.

A introdução de precursores da porfirina como o ALA e posteriormente MAL, ambas moléculas pequenas de baixo peso molecular, que facilmente penetram na epiderme anormal dos tumores de pele, foram peças-chave no

desenvolvimento da TFD na dermatologia<sup>48</sup>. A seletividade das porfirinas pode também ser explorada para fins diagnósticos: após aplicação tópica ou sistêmica, os tecidos contendo porfirinas podem ser iluminados com luz azul na “faixa de Soret”, levando à emissão de fluorescência rosada. A alta razão tumor/ tecido sadio delimita a lesão<sup>48</sup>.

A aplicação exógena de ALA pode aumentar a concentração intracelular de protoporfirina IX (PpIX) em níveis terapêuticos por ultrapassar o controle de *feedback* celular, sendo metabolizada em 48 horas, o que diminuiu o período de fototoxicidade<sup>48</sup>.

Para um ótimo efeito, um fotossensibilizante deve demonstrar máxima absorção no comprimento de onda utilizado, penetrar profundamente e ser distribuído em toda a lesão, revelando uma alta razão lesão/tecido sadio<sup>49</sup>.

O ALA tópico foi introduzido por Kennedy e colaboradores, um precursor natural da PpIX formada quando o ALA entra no tecido. A PpIX formada por ALA exógeno é eliminada mais rapidamente da pele que a HPD, reduzindo o tempo no qual os pacientes estariam em risco de reações fototóxicas<sup>47</sup>. A natureza hidrofílica do ALA ocasiona pouca penetração tecidual, o que levou posteriormente ao desenvolvimento do ester metílico do ALA (metil 5-aminolevulinato - MAL), o qual é mais lipofílico que o seu ácido<sup>45, 50</sup>. A diferença do ALA e seus ésteres tem sido evidenciada em uma série de pontos-chave, como captação e produção de PpIX nas células, transporte através dos tecidos, habilidade de induzir a formação de PpIX nos tecidos, captação sistêmica e menor dor durante a TFD<sup>50</sup>.

As porfirinas fotoativas (PFAs), incluindo a PpIX, são produtos intermediários na via biossintética do heme. A taxa de síntese de PFAs é regulada via mecanismo de *feedback* controlado pelo heme. Isso assegura que quantidades insignificantes de PFAs estejam presentes na maioria das células. O MAL aplicado topicamente penetra na pele e induz a uma alta produção de metabólitos da porfirina nas células, levando ao acúmulo intracelular de PFAs. Existem evidências de que o MAL possa entrar na via biossintética do heme sem

hidrólise para ALA, este um precursor endógeno de PpIX. Se as células carregadas com PAFs são expostas à luz de comprimentos de ondas adequados, espécies reativas de oxigênio são geradas e oxidam irreversivelmente os componentes celulares, causando morte celular, dano tecidual e necrose <sup>45</sup>.

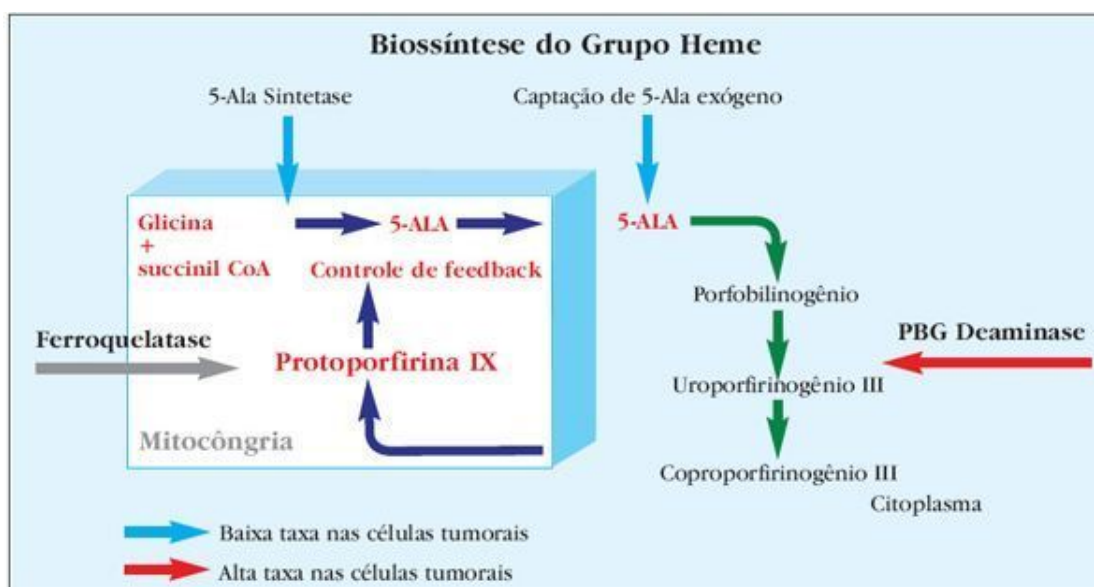


Figura 2: Biossíntese do grupo Heme – Concentração maior de PpIX em células tumorais <sup>51</sup>.

Na terapia fotodinâmica, ocorre uma reação foto-oxidativa tipo II, na qual a energia é transferida para as moléculas de oxigênio, gerando espécies reativas de oxigênio (EROs), principalmente oxigênio *singlet*. Em contraste, durante uma reação foto-oxidativa tipo I, EROs não são gerados por energia mas, sim, por transferência de elétrons. Acredita-se que o oxigênio *singlet* reage com lipídios e proteínas nas membranas celulares, ocasionando quebra da membrana plasmática e dano a várias organelas como mitocôndrias, retículo endoplasmático e lisossomas. Como efeitos secundários, trombose e constricção de vasos sanguíneos, edema e recrutamento de células imunes têm sido observados <sup>52</sup>.

A extensão da reação foto-oxidativa correlaciona-se com o tipo, a dose e a intensidade da luz e o tipo, a preparação e aplicação do fotossensibilizante. Altas

doses de luz e fotossensibilizante aplicados a tecido bem oxigenado induzem a apoptose e necrose de células. Em contraste, baixas doses de luz e fotossensibilizante induzem efeitos imunomodulatórios. Esse último efeito exerce um papel menor na Terapia Fotodinâmica de alterações pré-neoplásicas da pele. Eles são, entretanto, de interesse no contexto de tratamentos de lesões inflamatórias como psoríase ou esclerodermia localizada<sup>52</sup>.

A captação seletiva do fotossensibilizante pelas células tumorais é provavelmente devida não somente às propriedades especiais dessas, mas também a diferenças na fisiologia entre os tumores e o tecido normal. Os tumores têm um volume intersticial maior que os tecidos normais; contêm uma quantidade maior de macrófagos que tecidos normais; têm uma microvasculatura acentuada e uma drenagem linfática pobre; seu pH extracelular é baixo; possuem uma quantidade grande de colágeno novo e muitos receptores de lipoproteínas<sup>47</sup>. A seletividade do ALA e MAL pode estar relacionada aos perfis de enzimas nos tumores, a um conteúdo de ferro anormal e à alta permeabilidade da pele adjacente aos tumores cutâneos<sup>47</sup>.

Em nível celular, os sensibilizantes catiônicos se localizam no núcleo e na mitocôndria; os lipofílicos tendem a se localizar nas estruturas de membrana e as drogas hidrofílicas são frequentemente encontradas nos lisossomas. Outros fatores como peso molecular e distribuição da carga são importantes. Dessa forma, o mecanismo de ação é claramente ligado à localização intracelular do fotossensibilizante, pois o dano ocorre no local onde está a droga. Essa localização da ação da medicação provavelmente explica por que a TFD causa pouco dano ao DNA e pouco potencial mutagênico (a maioria dos sensibilizantes usados para TFD estão localizados fora do núcleo). A TFD também tem efeito na divisão e proliferação celular, esse provavelmente relacionado ao dano em microtúbulos. Tem sido proposto que os corantes lipofílicos sensibilizam as células tumorais diretamente enquanto os hidrossolúveis sensibilizam o sistema vascular tumoral, o que leva à fotoinativação<sup>47</sup>. Em contraste com os fotossensibilizantes sistêmicos, em que o dano à microvasculatura tumoral é um

dos principais mecanismos de ação da TFD, o tratamento tópico tem mínimo efeito na vasculatura <sup>48</sup>.

Após iluminação, as porfirinas fotoativas são excitadas ao seu estado *triplet* de alta energia. Essa energia é então transferida para as moléculas de oxigênio, resultando na formação de radicais livres citotóxicos e oxigênio *singlet*. Tanto apoptose como necrose celular são os mecanismos celulares que podem estar envolvidos na eficácia da TFD, mas a importância de cada fenômeno pode ser influenciada pela localização intracelular do fotossensibilizante e por parâmetros de iluminação <sup>53</sup>.

O MAL é mais lipofílico que ALA e essa característica pode permitir melhor distribuição através das membranas celulares e nas células neoplásicas <sup>54</sup>. Além disso, MAL e ALA são transportados para as células através mecanismos diferentes, que podem resultar em diferenças quantitativas e qualitativas na sua captação celular nos diferentes tipos celulares <sup>45</sup>.

O MAL também tem aplicação no fotodiagnóstico, pois sua seletividade aos tecidos neoplásicos e inflamatórios mostra fluorescência róseo-avermelhada quando iluminado por luz de Wood, ajudando a definir áreas de pele que requerem tratamento. O real potencial do fotodiagnóstico deve ser melhor explorado, pois pode delinear o tamanho do tumor e detectar recorrência de doença, além de identificar lesões mais extensas que não são aparentes clinicamente <sup>55</sup>.

Uma distribuição mais seletiva e homogênea de porfirinas é induzida por creme de MAL em lesões de Ceratose Actínica e Carcinoma Basocelular, com muito menos acúmulo na pele normal adjacente <sup>45</sup>. ALA induziu níveis de porfirinas mais altos que MAL em lesões de CA (36,4 versus 14,9 nmol/g proteína) e na pele normal (7,2 versus 1,7 nmol/g proteína), quando utilizado por 6 horas em concentrações similares dos dois agentes. Entretanto, MAL foi mais seletivo para pele da lesão, como determinado pela diferença na quantidade de porfirinas nas CAs e na pele normal para cada droga <sup>56</sup>.

Os protocolos de Terapia Fotodinâmica devem ser eficazes e fáceis de aplicar, além de apresentarem poucos efeitos colaterais. Então, as seguintes condições devem ser necessárias para que fotossensibilizantes possam ser usados para TFD: devem ser quimicamente puros, aplicados exogenamente, com boa penetração em tecidos alvo, distribuírem-se homoganeamente na lesão, levar a uma sensibilização rápida e não prolongada e devem exibir sua absorção máxima no comprimento de onda a ser utilizado. Estes quesitos são atingidos pelos derivados da hematoporfirina ácido 5 – aminolevulínico (ALA) e metilaminolevulinato (MAL) <sup>52</sup>.

Diversos estudos sugerem que MAL 160mg/g aplicado por 3 horas proporciona combinação ótima de TFD para tratamento de CA usando luz vermelha (570-670 nm) <sup>45, 50</sup>. Em pacientes nos quais o tempo de aplicação é maior que 3 horas, há uma razão menor do conteúdo de porfirina na pele lesionada e pele sã, o que pode gerar mais desconforto e efeitos colaterais do tratamento <sup>45</sup>. Além disso, aumentar o tempo de aplicação não parece aumentar o conteúdo de porfirina, exceto em camadas mais superficiais <sup>50</sup>.

A TFD com MAL consiste em preparo da lesão por raspagem de crostas e escamas com curetagem e gaze molhada com soro fisiológico 0,9% e aplicação do creme com 1 mm de espessura e uma margem de 5 - 10 mm, certificando-se que abranja toda a lesão. A área é em tão coberta com curativo oclusivo fotoopaco, removido após 3 horas. Depois, o local é higienizado com solução salina e imediatamente exposto à luz vermelha (570-670 nm). Alguns estudos que utilizam luz vermelha de amplo espectro (570-670 nm) empregaram uma dose total de 75 J /cm<sup>2</sup> e intensidade da luz não excedendo 200 mW/cm<sup>2</sup>. Com a lâmpada de banda estreita Aktilite® , a dose de 37 J/cm<sup>2</sup> é equivalente a 75 J /cm<sup>2</sup> de intensidade em equipamentos de luz de amplo espectro, permitindo tempos mais curtos de tratamentos <sup>45, 55</sup>.

Após a síntese de porfirinas dentro do tecido tumoral, os fotossensibilizantes devem ser ativados por luz. As porfirinas ou fotossensibilizantes relacionados exibem um espectro de absorção da luz com



pico alto em aproximadamente 405 nm, a chamada “faixa de Soret”, ou luz azul. Então, a luz que englobe essa faixa pode ser usada em combinação com ALA para tratamento de CA. Embora a luz azul possa produzir suficiente penetração tecidual para o tratamento de lesões finas de CA, a luz vermelha penetra e pode ser mais eficaz no tratamento de lesões mais espessas. Contudo, a luz azul é mais eficiente na ativação da PpIX que a luz vermelha, porque a absorção máxima de PpIX é na faixa da luz azul <sup>52, 55</sup>. A profundidade de penetração ótica depende do tipo de tecido. É abaixo de 1 mm em 400 nm (azul) e entre 0.5 a 2 mm em 500 nm (verde). A luz vermelha (630 nm) tem uma profundidade de penetração de 1-6 mm <sup>52, 53</sup>.

Existem as chamadas “faixas Q”, que têm absorção em 635 nm (luz vermelha). Embora a absorção seja menor que aos 405 nm, esse comprimento de onda é predominantemente usado para iluminação na TFD de lesões tumorais cutâneas, pois o espectro vermelho apresenta a melhor penetração tecidual. Com luz vermelha, pode ser tratado câncer de pele não melanoma de até 2-3 mm. A luz vermelha pode penetrar mais profundamente, até 6 mm, comparado com 1-2 mm para a luz azul, de 400-500 nm. Lesões mais espessas requerem tratamentos múltiplos ou preparação prévia à TFD, como curetagem, por exemplo <sup>49</sup>.

A comparação das fontes de luz utilizadas requer consideração de sua eficácia, que provém de sua absorção pela PpIX, bem como potência, tamanho da área de iluminação, facilidade, custo de uso e flexibilidade para adaptar-se a outros fotossensibilizantes <sup>49</sup>.

Na escolha de uma fonte de luz adequada para haver ativação ideal do fotossensibilizante, o espectro da luz deve combinar com o pico de excitação do fotossensibilizante. A profundidade da penetração da luz na pele aumenta com o aumento do comprimento de onda <sup>53</sup>. Muitas fontes de luz têm sido desenvolvidas para incluir o pico de absorção em torno de 635 nm, que é o pico de absorção de porfirinas fotoativas, incluindo o equipamento com *Light Emitting Diodes* (LED) Aktelite®, que foi especificamente designado para ser usado com MAL <sup>54</sup>. Dados

de um estudo evidenciam que a aplicação de MAL induz fluorescência em 635 nm em CAs e CBCs <sup>50</sup>.

A luz incoerente geralmente consiste em uma fonte de iluminação e um refletor. A luz incoerente geralmente tem baixo preço, pode ser usada para tratar uma área extensa e emite luz de comprimentos de onda mais longos, a qual penetra mais profundamente no tecido. As porções não desejadas do espectro eletromagnético são removidas utilizando-se filtros ópticos <sup>48</sup>.

Desde 1996, foram utilizados, em nosso meio, para TFD, apar elhos experimentais de luz incoerente, com bons resultados <sup>57</sup>.

O padrão ouro para iluminação na TFD são fontes de luz que fazem iluminação de grandes áreas, o que é necessário em lesões extensas ou múltiplas de CA e doença de Bowen <sup>48</sup>.

As fontes de LEDs oferecem vantagens sobre lâmpadas halógenas em termos de segurança, robustez e facilidade de uso. Os LEDs oferecem um espectro de luz menos amplo (comprimento de onda médio de 630 nm e amplitude de aproximadamente 30-40 nm). Dessa forma a dose de luz requerida é diminuída em 50% (37-50 J/cm<sup>2</sup>), minimizando o risco de aquecimento da pele abaixo da grande superfície de iluminação durante a TFD <sup>48, 58</sup>.

Alguns estudos evidenciam que não há diferenças no que diz respeito ao padrão de luz necessário para o sucesso da TFD com MAL ou ALA; assim, tanto laser como fontes de luz incoerentes ou lâmpadas podem ser usadas. Mesmo fontes de luz pulsadas que combinam uma das “faixas Q” de 585 nm têm sido avaliadas com resultados semelhantes a fontes incoerentes no tratamento das CAs <sup>45, 48</sup>. Comparados com a luz vermelha, a luz azul e verde são caracterizadas por comprimentos de onda mais curtos e menor profundidade de penetração na pele.

Considerando os resultados de estudos dos últimos anos, a TFD que utiliza lasers apresenta resultado similar à TFD que utiliza fontes de luz incoerentes <sup>52</sup>. Os mesmos estudos sugerem que a TFD, ao empregar luz verde, azul ou vermelha, é igualmente eficaz no tratamento de lesões de pele

superficiais. Entretanto, o uso de luz de comprimentos de onda mais curtos tem o risco de eficácia reduzida em lesões mais profundas <sup>52</sup>.

Um interessante estudo, realizado por Wiegell e colaboradores, comparou a eficácia de TFD com MAL e luz vermelha e TFD com MAL e luz solar no tratamento de CA. Não houve diferença significativa nos dois tratamentos com relação à redução de lesões de Ceratose Actínicas; ocorreu uma redução de 71% para o grupo tratado com luz vermelha e 79% para o grupo tratado com luz solar, respectivamente. Porém, a iluminação com luz vermelha (LED) foi significativamente mais dolorosa ( $P < 0,0001$ ). Eritema e crostas ocorreram após ambos tratamentos. Foi avaliada também a preferência: 62% dos pacientes avaliados preferiram exposição à luz solar, 14% preferiram iluminação com LED e 21% dos pacientes não preferiram nenhum dos tratamentos <sup>59</sup>.

Protocolos clínicos devem evidenciar os parâmetros utilizados na TFD, incluindo a dose de ALA/ MAL e veículo, o intervalo até a iluminação, o comprimento de onda da luz utilizada, a taxa de fluência ou irradiância ( $\text{mW}/\text{cm}^2$ ) e a fluência ou dose ( $\text{J}/\text{cm}^2$ ) da luz administrada. Fluências maiores que  $50 \text{ mW}/\text{cm}^2$  podem começar a afetar a viabilidade do oxigênio na TFD com ALA mas taxas acima de  $150 \text{ mW}/\text{cm}^2$  podem induzir a dano hipertérmico. Um modelo recente de dano fotodinâmico sugere que fluências baixas podem ser tão efetivas quanto altas se realizadas pelo mesmo tempo. Na prática, a dose de luz é usualmente estimada a partir da fluência de energia em joules, devido à dificuldade em determinar outros parâmetros <sup>49</sup>.

Pariser e colaboradores avaliaram a TFD com MAL usando luz vermelha emitida por LED (Aktilite® - dose total de luz -  $37 \text{ J}/\text{cm}^2$ ) para o tratamento de múltiplas CAs, num estudo duplo cego, placebo controlado. A TFD com MAL foi superior à TFD com veículo em relação à resposta completa das lesões (86,2% versus 52,2%) e em relação à resposta completa do paciente (59,2% versus 14,9%) respectivamente, evidenciando que o LED foi adequado para a ativação do fotossensibilizante <sup>58</sup>.

A luz vermelha, embora não tenha risco significativo aos olhos, é desconfortável para a visão. O uso de óculos com filtro é recomendado quando a luz está dentro da linha de visão do paciente e também para todos os presentes na sala onde a lâmpada está sendo utilizada <sup>55</sup>.

Após a realização de TFD com MAL, é recomendada proteção do local tratado da luz ambiente por 24 a 48 horas. Após esse período, não há mais risco de reação de fotossensibilidade <sup>55</sup>.

Durante a realização do procedimento a maioria dos pacientes sente algum grau de ardência, queimação ou dor. Foi evidenciado que o pico de dor é alcançado após poucos minutos de irradiação e, então, gradualmente, diminui até o fim do tratamento <sup>46</sup>. Alguns estudos evidenciam que pacientes com CA em certas localizações como couro cabeludo e fronte sentem mais dor que pacientes com CBC e Doença de Bowen. Além disso, pacientes com lesões mais eritematosas e ulceradas também apresentam maior dor durante o tratamento <sup>46, 54, 60</sup>. O mecanismo da dor durante a TFD ainda é pouco conhecido. É interessante notar que o ALA é internalizado pelas células neurais periféricas através de receptores do ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), desencadeando estímulo nervoso na iluminação, o que pode em parte explicar a natureza do desconforto <sup>52, 60</sup>. Além disso, durante a TFD, mediadores da dor, como as prostaglandinas, estão *up regulated* <sup>35, 52</sup>. A origem da luz e sua intensidade podem estar relacionadas com o grau de dor, e hipertermia local e geração de oxigênio citotóxico também parecem contribuir para a formação do estímulo doloroso <sup>60</sup>.

A dor que o paciente sente durante a TFD é difícil de tratar, geralmente se utiliza ar frio ou vaporizadores de água gelada durante o procedimento. Anestésicos tópicos e infiltração de lidocaína tem eficácia limitada. Um estudo avaliou o pré-tratamento da pele com creme de capsaicina a 0,075% durante 1 semana antes da TFD com ALA e verificou que não houve alívio da dor durante o procedimento no grupo tratado. Verifica-se que, nos pacientes submetidos a TFD com MAL, a dor é sensivelmente menor que nos pacientes submetidos a TFD com ALA, o que pode se dever ao fato de que o ALA é ativamente transportado

nos terminais nervosos periféricos desencadeando maior estímulo nervoso quando iluminado, ao contrário do MAL <sup>46</sup>.

A aplicação de anestésicos locais como lidocaína/prilocaína antes da realização da TFD não é recomendada. O pH alto do anestésico pode inativar quimicamente o fotossensibilizante durante o período de incubação do ALA ou MAL <sup>48</sup>. Além disso, o efeito fotodinâmico é oxigênio dependente e o efeito vasoconstritor de anestésicos como lidocaína e prilocaína podem possivelmente limitar seu efeito terapêutico <sup>60</sup>. Um estudo avaliou o efeito do anestésico tópico tetracaína, também chamado amethocaína, que causa vasodilatação e não houve diferença em relação à dor no grupo tratado e placebo. Também não houve diferença na eficácia do tratamento entre os dois grupos <sup>60</sup>.

Um estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, avaliou taxa de resposta completa, cosmética, evolução e satisfação do paciente comparando TFD com MAL ou placebo no tratamento de Ceratoses Actínicas. O tratamento foi repetido após 1 semana, e a resposta avaliada 3 meses após o tratamento. Nesse estudo com 80 pacientes, a taxa de resposta total foi maior no grupo tratado com MAL (89% versus 38% / p 0,001). As lesões menos espessas responderam melhor, mais de 90% dos pacientes tiveram um resultado cosmético bom ou excelente e a satisfação com o tratamento foi alta; 73% dos pacientes preferiram a TFD aos tratamentos previamente realizados <sup>61</sup>.

A TFD pode promover limpeza de CA não hiperkeratóticas na face e no couro cabeludo, mas as CAs em sítios acrais também podem se beneficiar de TFD. Um estudo mostrou que um único tratamento com TFD tem eficácia comparável ao creme de 5-fluoracil aplicado 2 vezes ao dia por 3 semanas em Ceratoses Actínicas no dorso das mãos <sup>62</sup>.

Um interessante estudo randomizado, controlado por placebo, avaliou a segurança e eficácia da TFD seguida por imiquimod 5 % creme. Nesse caso, a face inteira foi tratada com 2 sessões de terapia fotodinâmica com ALA 20% com 1 mês de intervalo. Ao completar 2 meses de tratamento, introduziu-se com imiquimod 5 % creme em um lado da face e veículo no outro lado, 2 vezes na

semana por 16 semanas. Ao completar 12 meses após início do estudo, a média de redução do número de lesões foi 89,9% para o lado tratado com o imunomodulador e 74,5% para o lado tratado com veículo ( $p=0,0023$ )<sup>63</sup>.

Em um estudo multicêntrico, Szeimies e colaboradores investigaram a taxa de resposta completa, evolução cosmética e satisfação do paciente após TFD comparada com crioterapia no tratamento de 699 lesões de CAs em 193 pacientes. Eles observaram uma taxa de remissão completa de 69% após TFD com MAL e 75% após crioterapia com nitrogênio líquido (2 ciclos em 1 sessão). Ambos os tratamentos tiveram altas taxas de resposta em lesões finas (TFD apresentou 75% de resposta e crioterapia, 80%). A evolução cosmética e satisfação dos pacientes foram significativamente melhores após TFD<sup>64</sup>.

Freeman e colaboradores, num estudo multicêntrico prospectivo, randomizado e duplo cego, investigaram 204 pacientes com CA. Os pacientes foram divididos em três grupos que foram tratados em paralelo – TFD com MAL, TFD usando creme placebo e crioterapia. Após a remoção das escamas e crostas, TFD com MAL e placebo TFD foram realizadas em 2 sessões numa mesma semana. As lesões não tratadas foram submetidas à crioterapia com nitrogênio líquido 1 ciclo, sem tempo definido, permitindo ao médico usar seu próprio protocolo. As lesões com diâmetro médio menor que 10 mm receberam um tempo médio de congelamento de  $0:12 \pm 0,13s$ ; lesões 10-20 mm  $0:16 \pm 0,15s$  e lesões maiores que 20 mm  $0:26 \pm 0,11 s$ . Três meses após os tratamentos, significativamente mais lesões (91%) desapareceram no grupo TFD com MAL comparados à crioterapia (68%) e ao grupo placebo (30%)<sup>35</sup>.

Morton e colaboradores investigaram 119 pacientes com um total de 1501 CAs na face e no couro cabeludo em um estudo prospectivo, randomizado, multicêntrico usando comparação intraindivíduo. TFD com MAL e crioterapia (ciclo de dois congelamentos) foram realizadas uma vez cada. Doze semanas após o tratamento, a taxa de remoção de lesão foi significativamente maior no grupo tratado com TFD comparando-se com o grupo tratado com crioterapia (87 versus

76%). Entretanto, após 24 semanas, a taxa de sucesso foi similar (89% versus 86%)<sup>65</sup>.

Tarsted e colaboradores investigaram o quanto um tratamento mais flexível, envolvendo uma única sessão de TFD com o retratamento de lesões não responsivas seria tão efetivo quanto o tratamento convencional com 2 sessões com 2 semanas de intervalo. Os resultados demonstraram que, em pacientes com CAs finas, uma única sessão de tratamento com MAL-PDT é tão efetivo (93% de resposta completa) quanto 2 sessões de tratamento com 1 semana de intervalo (89% de resposta completa). Incluindo as lesões espessas, a taxa de resposta foi 70% após 1 única sessão e 84% para 2 sessões. A taxa de 70% aumentou para 88% após o segundo tratamento nas lesões restantes. O tratamento único oferece a vantagem de mais conforto ao paciente, ao mesmo tempo que consome menos tempo e menos recursos de saúde<sup>54</sup>.

Dor aguda durante a irradiação é o maior efeito colateral da TFD. Sua causa foi discutida acima. Na questão dos efeitos colaterais, um estudo evidenciou que a incidência de reações locais com TFD foi maior que o grupo tratado com crioterapia, porém a duração dos efeitos colaterais foi curta, apenas 12% dos pacientes do estudo classificaram-na como severa. Além disso, mesmo com os efeitos colaterais da TFD, esse método foi classificado mais eficiente que crioterapia e cirurgia por 2/3 dos pacientes desse estudo<sup>35</sup>. Os efeitos do tratamento incluem eritema e edema seguindo à exposição a luz (com posterior formação de crostas que cicatrizam em 2 a 6 semanas) e ocasional hiper ou hipopigmentação. Pode também ocorrer perda de cabelo, especialmente ao tratar lesões nodulares (por exemplo, CBC) em áreas hirsutas como couro cabeludo (embora consideravelmente menos do que ocorre com radioterapia)<sup>54</sup>. Devido a fotossensibilização seletiva, que se restringe predominantemente a células de origem epitelial, poupando fibroblastos e fibras dérmicas, geralmente não se observa cicatrizes ou ulceração<sup>48</sup>.

Em relação ao custo do tratamento, um estudo avaliou economicamente o manejo de Ceratose Actínica com TFD e crioterapia. A TFD mostrou-se um

tratamento mais caro; contudo, quando avaliada a manutenção da resposta por um período de 1 ano, os dois tratamentos são comparáveis em termos de custo<sup>66</sup>.

## 6.6. Imiquimod

A classe dos 1H-imidazo-[4,5-c]quinolinas foi originalmente desenvolvida com o objetivo de gerar análogos dos nucleosídeos como potenciais agentes antivirais. Seu tamanho relativamente pequeno, bem como sua hidrofobia tornaram o imiquimod ideal na penetração da barreira epidérmica, adequado para uso tópico<sup>8</sup>.

O imiquimod 5% creme é um modificador da resposta imune de uso tópico, e tem sido usado com sucesso para o tratamento de CAs, carcinoma basocelular superficial, verrugas virais, Doença de Bowen, lentigo maligno, molusco contagioso e ceratose em estuque<sup>67, 68</sup>, tendo como causa de sua eficácia sua atividade antitumoral e antiproliferativa<sup>69</sup>.

A droga aumenta a produção de citocinas, como alfa-interferon, fator de necrose tumoral alfa e várias interleucinas em diversos tipos celulares, por exemplo, macrófagos, células *natural killer*, células de Langerhans e células mononucleares do sangue periférico. Aumenta também as células do sistema imune inato e promove resposta imune mediada por células tipo T-helper-1 (Th-1)<sup>67, 69</sup>. Além disso promove uma apresentação de antígenos mais eficiente pelas células dendríticas<sup>69</sup>. É importante salientar que a natureza da lesão tratada (condiloma acuminado versus CA) pode afetar o perfil de citocinas induzidas pelo imiquimod<sup>69</sup>.

A atividade antitumoral do imiquimod é baseada primeiramente na ativação do sistema imune inato e as células dendríticas cutâneas parecem ser as primeiras células responsivas. A estimulação das células dendríticas é seguida por uma resposta imune celular direcionada à lesão. Essas células respondem a concentrações mais baixas de imiquimod comparadas a outros tipos celulares.



Em estudos *in vitro*, concentrações de até  $5 \mu\text{g/ml}^{-1}$  elicitarão uma resposta pró-inflamatória robusta por células dendríticas, enquanto outras imidazoquinolinas podem induzir produção de interferon mesmo em concentrações tão baixas como  $0,05 \mu\text{g/ml}^{-1}$ . Além disso, imiquimod tópico induz a maturação funcional das células de Langerhans da epiderme *in vivo* e estimula a migração dessas células apresentadoras de antígenos aos linfonodos regionais onde eles promovem uma resposta células T específica. As citocinas induzidas por imidazoquinolinas favorecem um microambiente Th1, enquanto as respostas Th2 parecem estar inibidas<sup>8</sup>.

Os *Toll Like Receptors* (TLRs) são receptores que reconhecem padrões especiais nas superfícies das células imunes e são considerados componentes essenciais da resposta imune inata. São cruciais no reconhecimento de microorganismos, os conhecidos padrões moleculares associados com patógenos. Acredita-se que o efeito biológico do imiquimod é primariamente exercido através de atividade agonística com os TLRs 7 e 8<sup>30, 70,71</sup>. Os ligantes naturais destes dois TLRs (atualmente são conhecidos 10 membros dessa família) são RNAs ricos em guanosina e uridina<sup>8</sup>. Estudos evidenciam que o imiquimod pode agir através do TLR-7 para estimular síntese rápida e liberação de citocinas das células apresentadoras de antígeno, como monócitos, macrófagos e células dendríticas<sup>30, 70</sup>.

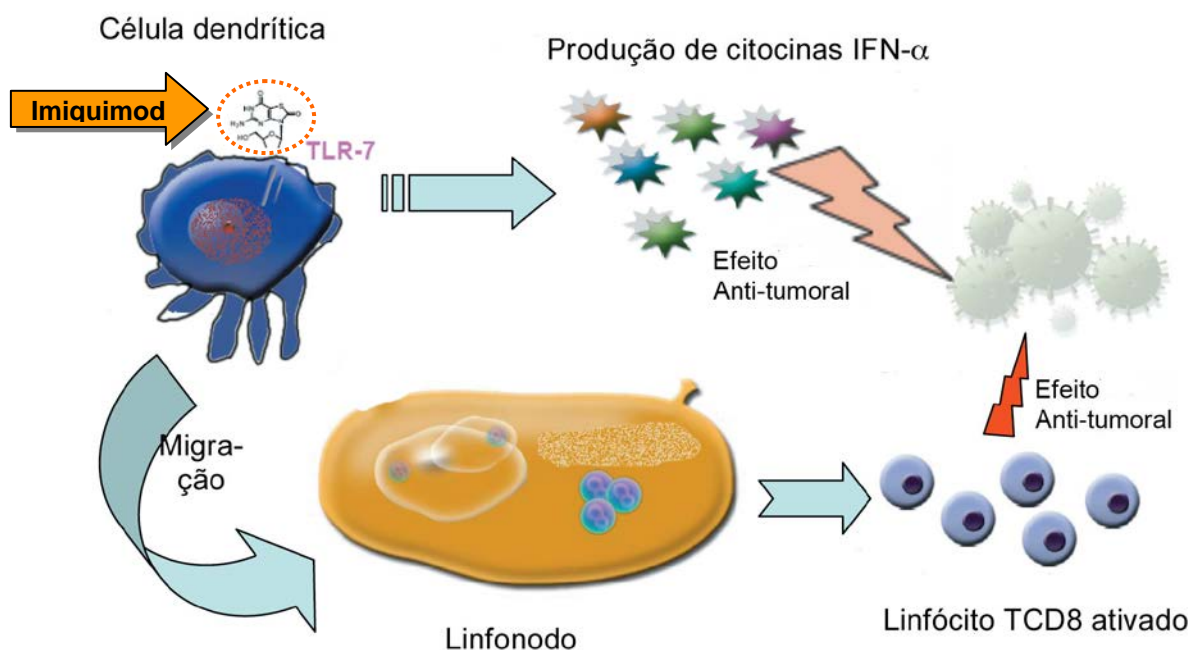


Figura 3: Mecanismos imunológicos de ação do imunomodulador imiquimod. O contato do imiquimod com os receptores TLR7 nas células dendríticas estimulam a produção de citocinas. Algumas delas estimulam ação antitumoral com IFN-alfa. A ativação da célula dendrítica permite a ativação linfocitária no linfonodo regional e a subsequente produção de linfócitos, principalmente T CD8 antitumorais<sup>72</sup>.

Além do seu bem conhecido efeito como imunomodulador, o imiquimod confere atividade direta pró-apoptótica contra tumores benignos e malignos de diferentes origens. A apoptose é caracterizada por mudanças bioquímicas e morfológicas orquestradas por caspases, que são enzimas que clivam substratos chaves e resultam em morte celular<sup>28</sup>.

As proteases, radicais livres de oxigênio e óxido nítrico produzido por macrófagos ativados por fator de necrose tumoral (TNF) - alfa podem destruir os tecidos. As perforinas e granzimas liberadas de células *natural killer* (NK) estimuladas por IFN - alfa também podem causar destruição tecidual. Essas substâncias cuja liberação é desencadeada indiretamente pela aplicação de imiquimod provocam efeitos adversos como eritema, prurido e descamação<sup>68</sup>.

Um estudo documentou as alterações imunohistoquímicas que ocorrem no tratamento com imiquimod e evidenciou aumento do nível de biomarcadores consistentes com a ativação da resposta imune. Houve aumento estatisticamente significativo de CD3, CD4, CD8, CD11c, CD68, CD86/ CD11c (células dendríticas ativadas), consistente com estímulo da resposta imune adaptativa. HLA DR e TUNEL também estiveram aumentados, este último marcador de células em apoptose<sup>30</sup>. Quando CECs são tratados com imiquimod, se observam aumentos de células CD 8+ e CD 68+. Isso sugere que a ativação imune que ocorre no tratamento de CEC e CA é semelhante; então o tratamento com imiquimod pode potencialmente reduzir o desenvolvimento e progressão de CEC *in situ* nos pacientes<sup>30</sup>.

Um estudo avaliou a expressão de genes nas CAs e a sua modulação pelo imiquimod. Comparando a pele com CA e a pele sã, encontrou diferenças significantes na expressão de IL-6, hsp90, TLR7 e TLR8. Durante o tratamento com imiquimod, foi evidenciado *up-regulation* de IFN-alfa, IL-6, receptor 1 de IL-10 e TLR7. Em contraste, dois genes antiapoptóticos hsp90 e HAX-1, estavam *down-regulated*. Não houve diferença significativa na expressão gênica de p53, TNF – alfa e alfa e beta-cateninas. Clinicamente, a expressão *up regulated* de citocinas pró-inflamatórias correlacionou-se com a inflamação local causada pelo imiquimod<sup>69</sup>. Alguns autores sugerem que a inflamação na área de tratamento é necessária para a efetividade do imiquimod, pois se evidencia que a expressão aumentada de citocinas pró-inflamatórias se correlaciona com a inflamação local induzida pelo imiquimod<sup>68,69</sup>.

Um estudo no qual foi realizada análise histológica após o tratamento de CA com imiquimod indica que o tratamento elimina não somente a porção visível, mas também toda a espessura da lesão. As células imunes migram do plexo vascular dérmico embaixo da epiderme até a lesão<sup>73</sup>.

Baseado nesses mecanismos de ação, o tratamento com imiquimod 5% creme pode aumentar o reconhecimento imune das células de CA e,

potencialmente, reverter a supressão imune na pele causada pelo excesso de exposição à RUV<sup>30</sup>.

Nos Estados Unidos, o regime aprovado para o tratamento de CA consiste em duas aplicações duas vezes na semana por 16 semanas<sup>67</sup>.

Na maioria dos pacientes, os primeiros sinais inflamatórios foram observados 1-2 semanas após a primeira aplicação de imiquimod. O pico de inflamação foi visto em média 3 semanas após o início do tratamento<sup>69</sup>. Os eventos adversos, incluindo reações cutâneas locais, reações no sítio de aplicação ou ambos podem ser considerados marcadores da atividade farmacológica<sup>9,67</sup>, mas podem interferir com a aderência do paciente ao tratamento, requerendo interrupções da dose ou resultar em um curso inadequado de tratamento<sup>67</sup>. Apesar do alto índice de eritema encontrado nos pacientes tratados com imiquimod 5% creme, um estudo evidenciou que apenas 2,3% e 5,4% dos pacientes tratados com o creme reportaram dor e queimação no local do tratamento<sup>73</sup>. Outro estudo também evidenciou que apenas 6,1% e 10,2% dos pacientes tratados com imiquimod apresentaram dor e queimação no local de tratamento, respectivamente, apesar dos sinais inflamatórios<sup>74</sup>. Uma possível explicação para esse fenômeno pode ser o resultado da estimulação seletiva da atividade imune<sup>74</sup>.

A eficácia e tolerabilidade do 5-fluoracil 5% creme e imiquimod 5% creme foram comparadas em um estudo recente, com o 5-FU sendo mais eficaz que o imiquimod em expor presumidas lesões subclínicas de CAs, reduzindo sua contagem final, adquirindo cura completa das lesões rapidamente (incidência de CAs de 84% versus 24% na semana 24 do estudo). Esta análise de 2007 inferiu que 5-FU 5% é padrão ouro para terapia de campo para CAs<sup>75</sup>.

Em outro estudo usando imiquimod 5% creme, 3 vezes na semana por 12 semanas, 21 (84%) pacientes do grupo tratado experimentaram cura clínica e histológica completa, e 2 participantes (8%) tiveram cura parcial, comparados com 11 pacientes do grupo controle que não tiveram redução no número ou tamanho das lesões<sup>76</sup>.

Salasche e colaboradores evidenciaram cura completa de CAs em 82% (27/33) de áreas de 25 indivíduos, em um estudo aberto com imiquimod 5% aplicado na face e no couro cabeludo. A aderência ao tratamento foi excelente nesse estudo, e um efeito secundário foi o aparecimento e subsequente erradicação de CAs subclínicas na área de tratamento <sup>77</sup>.

Outro estudo envolvendo 436 pacientes, com aplicação de imiquimod 5% uma vez ao dia, dois dias na semana, por 16 semanas, mostrou cura completa de 45,1% do grupo tratado e 3,2% do grupo controle, com uma redução percentual média nas CAs de 83,3 % e 0% respectivamente <sup>78</sup>.

Um estudo de fase III, randomizado, duplo cego, controlado por veículo avaliou a eficácia de creme de imiquimod 5% e veículo em CAs na face e na área de calvície, sendo aplicado dia 3 vezes na semana por 16 semanas. A taxa de cura completa foi 57,1% para o grupo imiquimod e 2,2% para o grupo controle <sup>74</sup>.

Uma metanálise que incluiu 10 estudos comparou a cura clínica completa de lesões de CAs em face e couro cabeludo tratadas com imiquimod 5% e 5-fluorouracil creme e evidenciou respostas de  $70 \pm 12\%$  e  $52 \pm 18\%$  respectivamente <sup>37</sup>.

Foram avaliados 2 estudos randomizados, duplo cego, veículo controlado, que usaram imiquimod 5%, 3 vezes na semana para tratamento de Ceratoses Actínicas. A percentagem média de redução de lesões em relação ao pré-tratamento foi 86,6% para o grupo tratado com imiquimod e 14,3% para o grupo tratado com placebo, diferença esta significativa para o imiquimod <sup>71</sup>.

Um estudo piloto investigou a eficácia de aplicação menos frequente durante um período de tempo maior do que os regimes atualmente aprovados. Imiquimod 5% creme foi aplicado uma vez na semana durante 24 semanas no lado esquerdo da face, e placebo creme foi aplicado no lado direito. Ao todo, foram recrutados 20 pacientes, e 15 terminaram o estudo. Desses 15 pacientes, 46,7% tiveram significativa melhora no lado imiquimod versus 13,3% no lado tratado com placebo. Nesse estudo, as reações cutâneas foram mínimas ou inexistentes na maioria dos pacientes. Esse regime pode ser uma alternativa para

pacientes que não toleram reações cutâneas intensas que o correm com dosagens mais frequentes <sup>67</sup>.

Um estudo multicêntrico, placebo controlado, com 259 pacientes, avaliou a eficácia de uso do imiquimod 5% creme 3 vezes na semana por 4 semanas, com um intervalo de 4 semanas e um segundo curso do medicamento nas lesões que não tiveram cura. Os pacientes tratados com imiquimod 5% creme tiveram uma taxa de cura total de 55%, e o grupo placebo obteve taxa de cura de 2,3%. A taxa individual de cura de lesão foi 75%, comparável a outros estudos <sup>73</sup>. Porém há uma menor exposição à droga com menor risco de efeitos colaterais e com diminuição do tempo de tratamento <sup>73</sup>.

Outro estudo com 829 pacientes avaliou a eficácia do imiquimod 5% creme usado por período de 4 semanas e seguido por um período de descanso e, após, reiniciado nas lesões de CAs remanescentes. Evidenciou taxa de cura completa de 68,9% das lesões e cura parcial (mais que 75% de redução do número de lesões basal) de 80,2%. Esses regimes com tempo menor de exposição visam um perfil menor de efeitos colaterais para o paciente <sup>79</sup>.

Szeimies e colaboradores, num ensaio clínico multicêntrico, randomizado e duplo cego, placebo controlado, avaliou a taxa de cura completa do imiquimod 5% creme, usado 3 vezes na semana por 16 semanas. Evidenciou taxa de cura completa de 57,1% e taxa de cura parcial de 75,1% para o creme, e 2,2% e 4,3% para placebo, respectivamente <sup>74</sup>.

Um estudo avaliou a eficácia do uso de imiquimod 5% creme 3 vezes na semana por 12 semanas ou até a resolução das lesões. Nesse estudo o paciente poderia ter períodos de descanso ou diminuição do número de aplicações por semana se houvesse reação adversa. Houve 84% de cura completa em 25 pacientes e cura parcial em 8%. Não houve redução no tamanho ou número das lesões nos pacientes tratados com veículo. Além disso, apenas 10% dos pacientes relataram recidiva de lesões de CAs 1 ano após o término do tratamento com o imunomodulador <sup>68</sup>.

A evolução a longo prazo no tratamento de CA com imiquimod 5 % creme, foi avaliada por Lee e colaboradores. Após uma média de *follow-up* de 16 meses, 24,7% dos pacientes que usaram imiquimod 5% creme três vezes na semana e 42,6% dos pacientes que usaram o creme duas vezes na semana tiveram recorrência de CA na área original de tratamento, o que permitiu aos autores inferir que o imiquimod manteve um benefício nos pacientes, especialmente nos tratados 3 vezes na semana. Esse grupo também experimentou maior reação inflamatória<sup>70</sup>.

Krawtchenko e colaboradores compararam o imiquimod 5% creme com crioterapia e 5-FU no tratamento de CAs, avaliando a evolução clínica e histológica até 1 ano após tratamento. A cura histológica foi de 32% para crioterapia, 54% para 5-FU e 73% para o grupo imiquimod. A taxa de cura clínica após 12 meses foi 28%, 54% e 73% respectivamente. Esses resultados se mostraram estatisticamente significativos para o imiquimod. Na taxa de cura clínica inicial, a crioterapia apresentou 68% de melhora, o imiquimod apresentou 85% e o 5FU 96%. Nesse estudo, o imiquimod foi utilizado num regime de 3 vezes na semana por 4 semanas<sup>80</sup>.

Alguns estudos de fase III sugerem que um possível benefício do tratamento das CAs com imiquimod possa ser a melhora cosmética da pele fotodanificada. Esse achado é consistente com estudos mostrando que as citocinas induzidas por imiquimod podem contribuir para síntese de colágeno e remodelação tecidual<sup>70, 73</sup>.

## 7. OBJETIVOS

### **Objetivo Primário:**

Avaliar comparativamente a eficácia da Terapia Fotodinâmica com metilaminolevulinato e imiquimod 5% em creme no tratamento de Ceratoses Actínicas.

### **Objetivos Secundários:**

- Avaliar os efeitos colaterais dos tratamentos.
- Avaliar a tolerância de ambos os tratamentos.
- Avaliar comparativamente a cosmese dos dois tratamentos.
- Avaliar comparativamente a preferência dos pacientes para com as duas terapêuticas.



## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stuart J. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: S4-7.
2. <http://www.sbd.org.br/medicos/atualidade/censo.html> consulta: 03/10/2009
3. <http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/> consulta 03/10/2009
4. Castro IA, Schütz LC, Capp E, Bakos L. Ceratoses Actínicas. *Rev HCPA* 2006; 26(2):66-72.
5. Stockfleth E, Ferrandiz C, Grob JJ, Leigh I, Pehamberger H, Kerl H. Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: a European Consensus. *Eur J Dermatol* 2008; 18 (6): 651-9.
6. Stockfleth E KerlH, Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Eur J Dermatol* 2006; 16(6):599-606.
7. Stockfleth E, Christophers E, Benninghoff B, Sterry W. Low incidence of new actinic keratoses after topical 5% imiquimod cream treatment: a long-term follow-up study. *Arch Dermatol*. 2004 Dec;140(12):1542.
8. Schön MP, Schön M. Imiquimod: mode of action. *British Journal of Dermatology* 2007; 157: 8-13.
9. Sotirou E, Spalla Z, Maliamani F, Zaparas N, Panagiotidou D, Ioannides D. Intraindividual, right left comparison of topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy vs. 5% imiquimod cream for actinic keratoses on the upper extremities. *JEADV* 2009, 23 , 1061-1065.

10. Schwartz RA, Bridges TM, Butani AK, Ehrlich A. Actinic Keratosis: an occupational and environmental disorder. *JEADV* 2008; 22: 606-615.
11. Memon AA, Tomenson JA, Bothwell J, Friedmann PS. Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. *British Journal of Dermatology* 2000; 142: 1154-1159.
12. Ulrich M, Maltusch A, Röwert-Huber J, González S et al. Actinic Keratoses: non-invasive diagnosis for field cancerisation. *British Journal of Dermatology* 2007; 156(suppl.3):13-17
13. Holmes C, Foley P, Freeman M, Chong AH. Solar keratosis: Epidemiology, pathogenesis, presentation and treatment. *Australasian Journal of Dermatology* 2007; 48: 67-70.
14. Glogau RG. The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:23-24.
15. Zagula-Mally ZW, Rosenberg EW, Kashgarian M. Frequency of skin cancer and solar keratoses in a rural southern county as determined by population sampling. *Cancer*. 1974 Aug;34(2):345-9.
16. Frost CA, Green AC, Williams GM. The prevalence and determinants of solar keratoses at a subtropical latitude (Queensland, Australia). *Br J Dermatol*. 1998 Dec;139(6):1033-9
17. Marks R, Jolley D, Leetsas S, Foley P. The role of childhood exposure to sunlight in the development of solar keratoses and non-melanocytic skin cancer. *Med J Aust*. 1990 Jan 15;152(2):62-6
18. Roewert-hyber J, Stockfleth E, Kerl H. Pathology and Pathobiology of actinic (solar) keratosis – an update. *Br J Dermatol* 2007, 157 (Suppl,2), 18-20.

19. Epstein E. Quantifying Actinic Keratosis. *Am J Clin Dermatol* 2004;5:141-144.
20. Lee PK, Harwell WB, Loven KH, Phillips TJ, Whiting DA, Andres KL, Lee JH. Long- term clinical outcomes following treatment of Actinic Keratosis with imiquimod 5% cream. *Dermatol Surg* 2005; 31: 659-
21. Moy RL. Clinical presentation of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: S8-10.
22. Marks R, Foley P, Goodman G, Hage BH, Selwood TS. Spontaneous remission of solar keratoses: the case for conservative management. *Br J Dermatol*. 1986 Dec;115(6):649-55.
23. Harvey I, Frankel S, Marks R, Shalom D, Nolan-Farrell M. Non-melanoma skin cancer and solar keratoses. I. Methods and descriptive results of the South Wales Skin Cancer Study. *Br J Cancer*. 1996 Oct;74(8):1302-7
24. Frost C, Williams G, Green A. High incidence and regression rates of solar keratoses in a Queensland community. *J Invest Dermatol* 2000; 115:273-7.
25. Ehrig T, Cockerell C, Piacquadio D, Dromgoole S. Actinic Keratoses and the Incidence of Occult Squamous Cell Carcinoma: A Clinical-Histopathologic Correlation. *Dermatol Surg* 2006;32:1261-1265.
26. Whited JD, Horner RD, Hall RP, Simel DL. The influence of history on interobserver agreement for diagnosing actinic keratoses and malignant skin lesions. *J Am Acad Dermatol*. 1995 Oct;33(4):603-7.
27. Merk HF. Topical diclofenac in the treatment of actinic keratoses. *International Journal of dermatology* 2007;46:12-18.
28. Vatve M, Ortonne J, Machin MAB, Gupta G. Management of field change in actinic keratosis *Br J Dermatol*. 2007;157:21-24.

29. Jonason AS, Kunala S, Price GJ, et al. Frequent clones of p53-mutated keratinocytes in normal human skin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996 Nov 26;93(24):14025-9.
30. Ooi T, Barnetson RC, Zhuang L, et al. Imiquimod-induced regression of actinic keratosis is associated with infiltration by T lymphocytes and dendritic cells: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2006;154:72-78.
31. Bridges T, Ehrlich A. Assessment of behavior and knowledge concerning sun protection and skin cancer risks in Maryland watermen. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52 (Suppl.1): P102.
32. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med* 1993; 329:1147-1151.
33. Spenser JM, Hazan C, Hsiung Sherry, Robins P. Therapeutic Decision Making in the therapy of Actinic Keratoses. *J Drugs Dermatol* 2005; 4, 3: 296-301.
34. Thai KE, Fergin P, Freeman M, Foley P. et al. A prospective study of the use of cryosurgery for the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol* 2004; 43: 687-692.
35. Freeman M, Vinciullo C, Francis D, Foley P et al. A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate (metvix®) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study. *Journal of Dermatological Treatment* 2003; 14: 99-106.
36. Lubritz RR. Cryosurgery cure rate of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1982;7:631-632.
37. Gupta AK, Davey V, Mcphail H. Evaluation of the effectiveness of Imiquimod and 5-fluoracil for the treatment of Actinic Keratosis: Critical Review and Meta-analysis of Efficacy Studies. *J Cutan Med Surg* 2005; 9: 209-214.

38. Gupta AK. The management of actinic keratoses in the United States with topical fluorouracil: a pharmaco-economic evaluation. *Cutis*. 2002 Aug;70(2 Suppl):30-6
39. Levy S, Furst K, Chern W. A comparison of the skin permeation of three topical 0.5% fluorouracil formulations with that of a 5% formulation. *Clin Ther*. 2001 Jun;23(6):901-7.
40. Stockfleth E, Kerl H, Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Eur J Dermatol* 2006; 16(6):599-606.
41. Wolf JE Jr, Taylor JR, Tschen E, Kang S. Topical 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol*. 2001 Nov;40(11):709-13.
42. Rivers JK, Arlette J, Shear N, Guenther L, Carey W, Poulin Y. Topical treatment of actinic keratoses with 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel. *Br J Dermatol*. 2002 Jan;146(1):94-100.
43. Gebauer K, Brown P, Varigos G. Topical diclofenac in hyaluronan gel for the treatment of solar keratoses. *Australas J Dermatol*. 2003 Feb;44(1):40-3.
44. Wolf Jr Je, Taylor JR, Tschen E, et al. Topical 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol* 2001;40:709-713.
45. Siddiqui MA, Perry CM, Scott LJ. Topical Methyl Aminolevulinate, *Am J Clin Dermatol* 2004;5:127-137.
46. Sandberg C, Stenquist B, Rosdahl I et al. Important Factors for Pain during Photodynamic Therapy for Actinic Keratosis. *Acta Derm Venereol* 2006;86:404-408.

47. Moan J, Peng Q. An Outline of the Hundred-Year History of PDT. *Anticancer Research* 2003; 23:3591-3600.
48. Szeimies RM, Photodynamic Therapy for Non-melanoma skin cancer. *Acta Derm Venereol* 2005;85:483-490.
49. Morton CA, Brown SB, Collins S et al. Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol* 2002;146:552-567.
50. Petersen EA, Sorensen R, Warloe T et al. Phorphyrin Formation in Actinic Keratosis and Basal Cell Carcinoma after Topical Application of Methyl 5-Aminolevulinate. *J Invest Dermatol* 2006;126:265-271.
51. Torezan L, Niwa ABM, Festa Neto C. Terapia Fotodinâmica em Dermatologia: princípios básicos e aplicações. *An Bras Dermatol*. 2009;84(5):445-59.
52. Stritt A, Merk HF, Braathen LR, Felbert VV. Photodynamic Therapy in the Treatment of Actinic Keratosis. *Photochemistry and Photobiology* 2008;84:388-398.
53. Braathen LR, Szeimies RM, Seguin NB, Bissonnette R, Foley P, Pariser D, Roelandts R, Wennberg AM, Morton CA. Guidelines on the use of Photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: An international consensus. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:125-43.
54. Tarstedt M, Rosdahl I, Berne B, et al. A Randomized Multicenter Study to Compare two treatment Regimens of Topical Methyl Aminolevulinate (Metvix®)-PDT in actinic keratosis of the face and scalp. *Acta Derm Venereol* 2005; 85:424-428.
55. Morton CA. Methyl aminolevulinate (metvix®) photodynamic therapy - practical pearls. *Journal of Dermatological Treatment* 2003;14:23-26.

56. Fritsch C, Homey B, Stahl W, et al. Preferential relative porphyrin enrichment in solar keratoses upon topical application of delta-aminolevulinic acid methylester. *Photochem Photobiol.* 1998 Aug;68(2):218-21
57. Bakos R, Bakos L, Ferlin E, Cestari T et al. Terapêutica fotodinâmica com ácido delta-aminolevulínico em neoplasias queratinocíticas superficiais. *An bras Dermatol*78(2):197-207.
58. Pariser D, Loss R, Jarratt M, et al. Topical methyl-aminolevulinate photodynamic therapy using red light-emitting diode light for treatment of multiple actinic keratoses: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:569-76.
59. Wiegell SR, Haedersdal 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: 740-746.
60. Holmes MV, Dawe RS, Ferguson J, Ibbotson SH. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of tetracaine gel (ametop®) for pain relief during topical photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 2004;150:337-340.
61. Pariser DM, Lowe NJ, Stewart DM, et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: Results of a prospective randomized multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 227-32.
62. Kurwa HA, Yong-Gee SA, Seed PT et al. A randomized paired comparison of photodynamic therapy and topical 5-fluorouracil in the treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol.* 1999 Sep;41(3 Pt 1):414-8.

63. Shaffelburg M. Treatment of Actinic Keratoses With Sequential Use of Photodynamic Therapy and Imiquimod 5% Cream. *J Drugs Dermatol* 2009;8:35-39.
64. Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S, et al. Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis: A prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Aug;47(2):258-62.
65. Morton C, Campbell S, Gupta G, et al. Intraindividual, right-left comparison of topical methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy and cryotherapy in subjects with actinic keratoses: a multicentre, randomized controlled study. *Br J Dermatol* 2006; 155: 1029-1036.
66. Caekelbergh K, Annemans L, Lambert J, Roelandts R. Economic evaluation of methyl aminolaevulinate-based photodynamic therapy in the management of actinic keratosis and basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2006;155:784-790.
67. Zeichner JA, Stern DWK, Uliasz A, Itenberg S. Placebo-controlled, double-blind, randomized pilot study of imiquimod 5% cream applied once per week for 6 months for the treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 59-62.
68. Stockfleth E, Meyer T, Benninghoff B, et al. A Randomized, Double-blind, Vehicle-Controlled Study to Assess 5% Imiquimod Cream for the Treatment of Multiple Actinic Keratoses. *Arch Dermatol* 2002; 138:1498-502.
69. Lysa B, Tartler U, Wolf R, et al. Gene expression in actinic keratoses: pharmacological modulation by imiquimod. *Br J Dermatol* 2004;151:1150-1159.



70. Lee PK, Harwell WB, Loven KH, et al. Long-term clinical outcomes following treatment of Actinic Keratosis with imiquimod 5% cream. *Dermatol Surg* 2005; 31: 659-
71. Korman N, Moy R, Ling M, Matheson R, Smith S, McKane S, Lee JH. Dosing with 5% Imiquimod Cream 3 Times per Week for the Treatment of Actinic keratosis. *Arch Dermatol*. 2005;141:467-473.
72. Lima HC. Fatos e mitos sobre imunomoduladores. *An Bras Dermatol*. 2007; 82(3):207-21.
73. Alomar A, Bichel J, McRae S. Vehicle-controlled, randomized, double-blind study to assess safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied once daily 3 days per week in one or two courses of treatment of actinic keratoses on the head. *Br J Dermatol* 2007;157:133-141.
74. Szeimies RM, Gerritsen MJ, Gupta G, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: Results from a phase III, randomized, double-blind, vehicle-controlled, clinical trial with histology. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51:547-555.
75. Tanghetti E, Werschler P. Comparison of 5% 5-fluorouracil cream and 5% imiquimod cream in the management of actinic keratoses on the face and scalp. *J Drugs Dermatol*. 2007 Feb;6(2):144-7
76. Stockfleth E, Meyer T, Benninghoff B, Salasche S, Papadopoulos L, Ulrich C, Christophers E. A randomized, double-blind, vehicle-controlled study to assess 5% imiquimod cream for the treatment of multiple actinic keratoses. *Arch Dermatol*. 2002 Nov;138(11):1498-502.

77. Salasche SJ, Levine N, Morrison L. Cycle therapy of actinic keratoses of the face and scalp with 5% topical imiquimod cream: An open-label trial. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Oct;47(4):571-7.
78. Lebwohl M, Dinehart S, Whiting D, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from two Phase III, randomized, double-blind, parallel group, vehicle-controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50:714-721.
79. Stockfleth E, Sterry W, Yard MC, Bichel J. Multicentre, open-label study using imiquimod 5% cream in one or two 4-week courses of treatment for multiple actinic keratoses on the head. *Br J Dermatol* 2007;157:41-46.
80. Krawtchenko N, Huber JR, Ulrich M, et al. A randomized study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. *Br J Dermatol* 2007; 157: 34-40.

## 9. ARTIGO EM INGLÊS

### COMPARATIVE STUDY BETWEEN MAL - PDT AND IMIQUIMOD FOR THE TREATMENT OF FACIAL ACTINIC KERATOSES

#### Authors

Analupe Webber<sup>1</sup>, Carolina Meotti<sup>1</sup>, Isabel Kuhl<sup>2</sup>, Luis Fernando Bopp Muller<sup>2</sup>, Lucio Bakos<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Department of Dermatology, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

<sup>2</sup> Departments of Dermatology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

#### Correspondence

Analupe Webber - Rua Jaraguá 606/202

CEP 90450-180 – Porto Alegre, RS – Brazil

Phone/fax: 55 51 30268495

e-mail: aweb18@hotmail.com

## ABSTRACT

**Background:** Actinic keratosis (AK) represents an initial process that may lead to *in situ* or invasive squamous cell carcinoma. The importance of its early diagnosis and treatment is well-established. There are several effective options available for the treatment of actinic keratosis, including topical imiquimod 5% cream and photodynamic therapy (PDT).

**Objective:** To compare the efficacy and patient preference between topical MAL-PDT and imiquimod 5% cream for the treatment of AK.

**Methods:** Twelve patients, with a total of 245 lesions, underwent treatment with MAL-PDT and imiquimod 5% cream. Randomization was performed to determine the hemiface (right or left) for each therapy. First, patients were submitted to MAL-PDT. After one month, they started to use imiquimod on the opposite side of the face, twice a week, for 16 weeks. Six months after entering the study, both treatments were analyzed by a blinded investigator for their effectiveness, tolerability and cosmetic result.

**Results:** Both treatments showed a good therapeutic response. 72% of the lesions treated with MAL-PDT were completely cleared, and 76% of those treated with imiquimod. The mean size of the residual lesions after the treatments was similar. Ten patients (83%) preferred MAL-PDT rather than imiquimod. ( $p$ : 0.03).

**Conclusions:** Both MAL-PDT and imiquimod are effective in clearing AKs. Our results showed similar efficacy and good cosmetic outcomes with both treatments. However, a significant percentage of the subjects preferred MAL – PDT.

**Key Words:** Actinic Keratoses, imiquimod, photodynamic therapy, methyl aminolevulinate.

## INTRODUCTION:

Actinic Keratoses (AKs) are proliferations of dysplastic epidermal lesions that are primarily induced by chronic exposure to sunlight. The ultraviolet fraction of solar radiation can contribute to the neoplastic transformation of keratinocytes on a molecular level, as well as induce local and systemic suppression of the immune response that normally regulates the destruction of malignant cells. AK lesions are considered to be part of a continuum of cell damage, mutation, and histological transformation that can extend into the dermis as squamous cell carcinoma (SCC), with a potential for subsequent metastasis<sup>1</sup>. Therefore, it is recommended that all AKs should be treated in order to prevent possible invasion, metastasis and even mortality<sup>1</sup>.

There are many effective options available for the treatment of actinic keratoses. Most of them have high cure rates, between 75 and 90%<sup>2</sup>. The most common treatments for AK are cryotherapy or curettage<sup>2,3,4</sup>. Topical fluorouracil is the next most favored option<sup>2,3</sup>.

Imiquimod is a topically active immune response modifier, approved as a treatment for AKs, superficial basal cell carcinoma, external genital warts, Bowen's disease, lentigo maligna, molluscum contagiosum, verrucae vulgares and stucco keratosis<sup>5</sup>. The drug up-regulates cytokine production, such as alpha-interferon, tumor necrosis factor-alpha, and several interleukins from innate immune cells and promotes a T-helper type 1 cell-mediated immune response<sup>6, 7</sup>. In several studies, the complete and partial clearance of the AK were much more common in the imiquimod group than in the placebo group, always with statistically significant differences. The rate of complete clearance of AKs varied between 45 and 84% for the 16-week regimen and 54% for the 8-week dosage regimen<sup>8, 9</sup>.

Photodynamic therapy (PDT) is a treatment modality that involves the use of a photosensitizing agent and a light of specific wavelength to produce lesion-specific cell death. Two topical photosensitizers may be used: 5-aminolevulinic acid (ALA) and methyl aminolevulinic acid (MAL), the methyl ester of ALA. MAL offers advantages over

ALA in terms of improved skin penetration due to enhanced lipophilicity and greater specificity for neoplastic cells <sup>10</sup>. PDT has been shown to be associated with significantly less morbidity and to have a superior cosmetic outcome compared with cryotherapy, the most widely used alternative treatment modality <sup>11</sup>.

The primary aims of this study are to compare the clinical response to and identify any patient preference for MAL-PDT or imiquimod 5% in the treatment of AK.

## **MATERIAL AND METHODS**

### Study population:

Patients were eligible for this study if they were at least 20 years old with 3 to 10 clinically diagnosed AKs on each hemiface or 6 to 10 AK lesions for each patient. Patients were recruited between October 2007 and July 2008 at the outpatient clinic of the Department of Dermatology of *Hospital de Clinicas*, Porto Alegre, Brazil.

Suspected skin cancer on the face, other dermatological diseases on the face that could impair clinical assessment, dependence on alcohol or drug addiction, clinically significant unstable systemic diseases as assessed by the investigator, were exclusion criteria.

Patients should not have used interferon/interferon inducers, immunomodulators, immunosuppressants, cytotoxic drugs or any topical therapy for AK lesions in the 3 months prior to entry into the sample.

The use of moisturizers, retinoids, alpha or beta hydroxyl acids and steroids in the treated areas was not allowed.

### Study design:

The study was approved by the Ethics Committee of the Hospital. The patients entered the study after signing a written consent.

The AKs were clinically diagnosed, measured (the largest diameter in centimeters), mapped, photographed and assigned a specific patient number. After inclusion, the patient received a randomization code for the treatment modality, opened a sealed envelope to find the randomization code. Each subject received both treatments. Initially, one randomized side of the face received a MAL- PDT session/ MAL- PDT sessions and one month later, treatment with imiquimod 5% cream was initiated on the other side.

The treated areas were examined by the same experienced dermatologist who performed the basal lesion counting and the final assessment; the treated areas selected for treatment were measured and photographed.

Each lesion was prepared before PDT treatment with light curettage to remove hyperkeratotic scales and crusts, generally without bleeding. Local anesthesia was not required. A 1-mm thick layer of 160 mg/g MAL cream (Metvix®; Penn Pharmaceutical Services Ltda. Tafarnaubach Industrial Estate. Tredegar Gwent, UK) was applied to each lesion, covering 5 mm of the surrounding skin, covered with an adhesive occlusive dressing and aluminium foil for 3 h. The dressing was then removed and the cream was washed off with 0.9% saline solution; immediately before illumination with red light using a light emitting diode system (Aktelite® CL 128, PhotoCure Inc., Oslo, Norway) peak wavelength 634 ± 3 nm, light dose 37 J/cm<sup>2</sup>, irradiance 50 mW/cm<sup>2</sup> at 50 mm distance from the skin surface with a maximum variation over the target area of ± 10%, for 8 minutes. During illumination the patient and the medical personal wore protective eyewear.

One month after MAL-PDT, trial subjects started imiquimod treatment. The study drug (Aldara Cream, 3M Health Care Limited - Loughborough – Leicestershire, England) was provided in single-dose packages containing 250 mg of cream. Patients were instructed to apply the imiquimod 5% cream on the contralateral hemiface AK lesions twice a week for 16 weeks. The cream was left on the skin overnight, and then washed off. To improve compliance, during the monthly visit, the patient received a drawing showing the topography of the lesions to be treated. During the day, patients were instructed to apply an SPF 30 sunscreen that was provided by the study personnel.

Evaluation was performed by the same investigator blinded to the treated sides. The lesions were individually examined, photographed, classified and measured.

Patients were evaluated every 4 weeks during the treatment period and 4 weeks after the last treatment.

Patients were assessed for safety and tolerance at weeks 1 and 4 after PDT and at weeks 4, 8, 12, 16 during imiquimod treatment. At each visit, local and systemic adverse or abnormal effects that had occurred in the previous weeks were assessed and recorded. The presence and severity of erythema, edema, vesicles,



ulceration and crusts were recorded on a scale of 1 to 4, where 1 represents absence of reaction and 4 represents severe reaction. Safety was evaluated at each visit by monitoring the occurrence of local and/or systemic adverse events.

### Statistical Methods

Based on previous studies<sup>12,13</sup>, a minimum sample of 11 subjects was needed to demonstrate a difference of one standard deviation in subject response, subject preference and scores of adverse effects, when comparing both methods, with a power of 90%, considering  $\alpha = 0.05$ .

The analyses were performed using an intention to treat approach. Data were processed using the SPSS, version 14.0.

To compare Imiquimod and MAL-PDT regarding partial or complete clearance of the lesion and adverse events the Wilcoxon and McNemar tests were utilized. The exact binomial test was used to evaluate therapy preference.

## RESULTS:

Twelve patients, with a total of 245 lesions, were included in the *intention to treat* population. The patients were enrolled between September, 2007 and August, 2008. All the patients were female, with skin phototype classified as Fitzpatrick I or II. Mean age was 69 years, ranging from 47 to 80 years. All but one patient had previously treated the AKs before entering the study; cryotherapy, with liquid nitrogen being the most frequently used treatment. Patients received MAL-PDT and imiquimod 5% cream on alternate sides of the face (for each subject, randomization was used to designate which side of the face would receive which treatment).

Overall, 11 patients completed the study. One subject discontinued imiquimod due to skin discomfort during the second month of the study.

The mean number of baseline AK lesions in both treated areas was 20 ( $\pm$  8) lesions per patient. The AKs on the hemifaces treated with MAL-PDT and imiquimod cream had comparable baseline characteristics (Table 1).

Both treatments showed a good therapeutic response; 72% of lesions treated with MAL-PDT and 76% of those treated with imiquimod were completely cleared. The mean size of the residual lesions after both treatments was similar (Table 2).

Regarding adverse events, some local skin reactions (erythema, itching, pain, edema, vesicles and crusts) and systemic symptoms (headache, malaise, asthenia, fever) were observed in the days following MAL-PDT, and in the months during imiquimod therapy; there was no statistically significant difference (Table 3). However, in the hemifaces treated with MAL-PDT local skin reactions were more intense during the 7 days following the session. With imiquimod, these reactions tended to persist during the 16 weeks of therapy.

No serious or unexpected adverse events were observed during the study. Some local, generally mild, skin reactions were seen in all patients (Figs 1 and 2).

The acute pain during the procedure of MAL-PDT was classified using a pain scale (from 0 to 10). The mean was 7 with standard deviation 5-8.

Any irritation at the application sites reported during the study was considered to be related to the ongoing treatment.

Asked if she would repeat the treatment, one patient stated she would not repeat the MAL-PDT due to extreme pain and the inflammatory skin reaction experienced in the following days.

In the evaluation of cosmetic outcomes, no hyperpigmentation, hypopigmentation, atrophy or scar formation was observed in the treated areas with either treatment. Mild residual erythema was observed on the hemiface treated with imiquimod in one patient, and in another treated with MAL-PDT.

Subject satisfaction was graded in scores from 0 to 10 (total clearance, lesion reduction, cosmetic outcome and adverse effects). The scores for the first three aspects were significantly higher for MAL – PDT. Regarding adverse effects, there was a trend for higher scores for imiquimod, although without any statistically significant difference (Table 4).

The subjects were asked about their preference in relation to both treatments. Of the 12 patients, 10 (83%) preferred MAL-PDT rather than imiquimod; this difference was statistically significant ( $p$ : 0.03). The reasons for this predilection were the faster clearance of the lesions and the ease of treatment.

Patients with persistent AK lesions at the end of the study received alternative treatments (cryotherapy or chemical peeling).

## DISCUSSION

The primary aim of this study was to directly evaluate the lesion response and subject preference for topical MAL-PDT and imiquimod 5% cream for the treatment of AK.

The strength of this study is that each patient served as their own control to ensure accurate comparison of imiquimod with MAL- PDT. Topical MAL-PDT offers a relatively selective, non-invasive therapy, which can be performed on a supervised outpatient basis, ensuring compliance of the patients under treatment. This may offer benefits over topical therapies that require prolonged home application, with compliance issues especially for those medications known to irritate/inflame in order to promote their therapeutic effect <sup>14</sup>.

This study presents “intention-to-treat” results, which include all the patients regardless of whether any of them withdrew at any point during the trial.

The results of the primary endpoints of this study - lesion response rate - are similar to the rates reported for other treatments, including cryotherapy or fluoracil 5% cream <sup>8,15</sup>. They also established that subjects significantly prefer treatment with MAL-PDT relative to imiquimod cream. The intraindividual study design offers several benefits, in comparing the efficacy and subject preference between the two therapies, in the same individual.

Both imiquimod and MAL- PDT may have the advantage over cryotherapy and other treatments, especially when there is diffuse actinic damage rather than discrete AKs <sup>16</sup>.

Due to the high frequency and the potential evolution of some AKs to into invasive squamous cell carcinoma, it is important that the treatment of these lesions should be not only effective but also uncomplicated, with tolerable side-effects and good cosmetic results <sup>17</sup>.

Although the results of this study may provide some important information on the treatment of AKs with imiquimod and MAL- PDT, it does have some limitations. One is the small number of patients enrolled and the second, as the primary objective

of this study was to compare both treatments, is the lack of a long-term follow-up period. In the present study, all patients were female, this may not reflect the male/female ratio we would expect for a typical AK population. However, most studies involving AK are balanced in terms of gender <sup>18</sup>.

Even though the skin discomfort with MAL- PDT only occurred during the week following treatment, while with imiquimod it lasted for 4 months, they were comparable in terms of intensity.

Subjective evaluation of adverse events, although not statistically significant, tended to benefit imiquimod, probably due to the acute pain during MAL-PDT procedure.

In conclusion, the results of this study demonstrate that both imiquimod 5% treatment and MAL PDT are effective and well tolerated treatments for AK. However, subjects significantly preferred MAL-PDT and this preference may reflect the faster clearance of the lesion, the comparatively short time required for the treatment and practicality of the therapy session.

This study was meant to be a pilot investigation. Future studies should be undertaken in similar population groups, powered with larger numbers of patients and longer follow up periods, to confirm its findings.



(A)

(B)

(C)

Fig. 1 – Left face of one patient before (A), during (B) and after 16 weeks (C) of imiquimod treatment.



(D)

(E)

(F)

Fig. 2 – Right face of the same patient before (D), 1 month after (E) and 6 months after (F) MAL PDT treatment.

Table 1 - Characteristics of the Actinic Keratoses (AKs) before treatment

	<b>MAL- PDT</b>	<b>Imiquimod</b>	<b>p</b>
Number of AK per patient (median, min-max)	10 (5 to 18)	11 (3 to 18)	0.81
Total of AK (n)	120	125	-
Size of AK in cm (median)	0.96 (0.46-2.05)	0.98 (0.33-2.06)	0.75

\* Data are presented as number or median ( min, max)

Table 2 - Characteristics of the Actinic Keratoses (AKs) after treatment

	<b>PDT Side</b>	<b>Imiquimod Side</b>	<b>p</b>
Number of AK per patient (median , min-max)	2 (0 to 8)	2 (0 to 7)	0,72
Total of AK (n)	34	30	-
Size of AK in cm (median)	0,14 (0 to 0,48)	0,12 (0 to 0,65)	0,53

\* Data are presented as number or median ( min, max)

Table 3 - Adverse effects during the treatment period

<b>Score (1-4)</b>	<b>MAL-PDT n (%)</b>	<b>Imiquimod n (%)</b>	<b>p</b>
Erythema	3 (2-4)	3 (2-4)	0.51
Itching	2 (1-3)	2 (1-3)	0.79
Pain	1 (1-3)	2 (1-3)	0.75
Edema	1 (1-2)	1 (1-3)	0.40
Crusts	2 (1-3)	2 (2-3)	0.33

The acute pain during the MAL-PDT procedure was evaluated separately

Table 4 - Adverse effects during the treatment period.

<b>Presence</b>	<b>MAL-PDT <i>n</i> (%)</b>	<b>Imiquimod <i>n</i> (%)</b>	<b><i>P</i></b>
Vesicles	4 (33%)	1 (8%)	0,32
Systemic effects	2 (17%)	1 (8%)	0,99

Table 5 - Subjective patient satisfaction; scores from 0 to 10.

<b>Aspects considered (mean score <math>\pm</math> 2SD)</b>	<b>MAL-PDT</b>	<b>Imiquimod</b>	<b><i>P</i></b>
Complete Clearing	9.6 $\pm$ 0.9	8.8 $\pm$ 1.4	0.022
Partial Clearing	9.6 $\pm$ 0.9	8.8 $\pm$ 1.5	0.032
Cosmetic outcome	9.7 $\pm$ 0.7	9.0 $\pm$ 1.1	0.040
Adverse events	6.9 $\pm$ 3.0	7.9 $\pm$ 2.8	0.053

SD - standard deviation



## REFERENCES:

1. Lee PK, Harwell WB, Loven KH, Phillips TJ, Whiting DA, Andres KL, Lee JH. Long-term clinical outcomes following treatment of Actinic Keratosis with imiquimod 5% cream. *Dermatol Surg* 2005; 31: 659-663
2. Chamberlain AJ, Kurwa HA. Photodynamic Therapy. Is it a valuable treatment option for actinic keratoses. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:149-155.
3. Sotirou E, Spalla Z, Maliamani F, Zaparas N, Panagiotidou D, Ioannides D. Intraindividual, right left comparison of topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy vs. 5% imiquimod cream for actinic keratoses on the upper extremities. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009, 23 , 1061-1065.
4. Lima HC. Fatos e mitos sobre imunomoduladores. *An Bras Dermatol.* 2007; 82(3):207-21.
5. Stockfleth E, Meyer T, Benninghoff B, Salasche S, Papadopoulos L, Ulrich C, Christophers E. A Randomized, Double-blind, Vehicle-Controlled Study to Assess 5% Imiquimod Cream for the Treatment of Multiple Actinic Keratoses. *Arch Dermatol* 2002; 138:1498-502.
6. Zeichner JA, Stern DWK, Uliasz A, Itenberg S. Placebo-controlled, double-blind, randomized pilot study of imiquimod 5% cream applied once per week for 6 months for the treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 59-62.

7. Lehmann P. Methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy: a review of clinical trials in the treatment of actinic keratoses and nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 2007;156:793-801.
8. Alomar A, Bichel J, McRae S. Vehicle-controlled, randomized, double-blind study to assess safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied once daily 3 days per week in one or two courses of treatment of actinic keratoses on the head. *Br J Dermatol* 2007;157:133-141.
9. Ferrandiz C. Update on actinic keratosis in clinical trial experience with imiquimod. *Br J Dermatol* 2007; 157: 32-33.
10. Wulf HC, Pavel S, Stender I, Wensveen CAB. Topical Photodynamic Therapy for Prevention of New Skin Lesions in Renal Transplant Recipients. *Acta Derm Venereol* 2006 ;86:25-28.
11. Freeman M, Vinciullo C, Francis D, Spelman L, Nguyen R, Fergin P, Thai KE, Murrell D, Weightman W, Anderson C, Reid C, Watson A, Foley P. A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate (metvix®) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Dermatolog Treat* 2003; 14: 99-106.
12. Bjerring P, Funk J, Poed- Petersen J. Randomized double blind study comparing photodynamic therapy (PDT) with Metvix® to PDT with placebo cream in actinic keratosis. *Nordic Dermatology*, Gothenburg 2001.
13. Lebwohl M, Dinehart S, Whiting D, Lee P, Tawfik N, Jorizzo J et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: Results from two phase III, randomized, double-blind, parallel group, vehicle-controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:714-21.

14. Morton CA. Methyl aminolevulinate (metvix®) photodynamic therapy - practical pearls. *J Dermatolog Treat* 2003;14:23-26.
15. Wiegell SR, Haedersdal M, Philipsen PA, Eriksen P, Enk CD, Wulf HC. Continuous activation of PpIX by daylight is as effective as and less painful than conventional photodynamic therapy for actinic keratoses; a randomized, controlled, single-blinded study. *Br J Dermatol* 2008; 158: 740-746.
16. Vatve M, Ortonne J, Machin MAB, Gupta G. Management of field change in actinic keratosis. *Br J Dermatol* 2007;157:21-24.
17. Stockfleth E, Ferrandiz C, Grob JJ, Leigh I, Pehamberger H, Kerl H. Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: a European Consensus. *Eur J Dermatol* 2008; 18 (6): 651-9.
18. Merk HF. Topical diclofenac in the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol* 2007;46:12-18.

## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo principal deste estudo intraindividual foi avaliar diretamente a resposta de cada lesão e a preferência do paciente por TFD com MAL e imiquimod 5% creme.

Um dos pontos fortes deste estudo é que cada paciente serviu como seu próprio controle para assegurar, assim, a comparação acurada do imiquimod com TFD, oferecendo benefícios nos dados comparativos de eficácia e preferência individual entre os dois tipos de tratamento.

Este trabalho foi planejado como um estudo piloto e estudos futuros devem ser realizados com um número maior de pacientes, pois, devido aos recursos disponíveis, foi possível uma amostra de 12 pacientes, o que pode ter interferido nos resultados. Além disso, como o objetivo foi comparar os dois tratamentos, não foi realizado nenhum seguimento dos pacientes a longo prazo, para observar a recorrência de lesões entre os tratamentos.

Embora o desconforto ocasionado por TFD com MAL ocorreu apenas na semana seguinte ao tratamento, e para o imiquimod 5% creme houve uma duração de 4 meses, eles foram comparáveis em termos de intensidade. Esses efeitos adversos podem afetar a aceitabilidade do tratamento pelos pacientes, e em última instância, sua adesão.

Em conclusão, o presente estudo mostrou que, quando tratados com ambos - TFD com MAL e imiquimod 5% creme-, os pacientes, de maneira significativa, preferiram TFD com MAL como tratamento para CAs. As técnicas foram comparáveis em termos de eficácia, podendo essa preferência refletir a cura mais rápida das lesões proporcionada pela TFD com MAL e menor tempo despendido com o tratamento e efeitos colaterais, embora a alta eficácia, evolução cosmética e o potencial de prevenção de lesões sejam os mesmos para ambos os tratamentos.

Os resultados desse estudo demonstram que ambos, TFD com MAL e imiquimod 5% creme, são eficazes e bem tolerados pelos pacientes, com cosmesis semelhantes, havendo, porém, preferência pela TFD.

## **ANEXO 1**

Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

## ANEXO 2

Tabela com resultados parciais.

#	Idade	Terapia Fotodinâmica				Imiquimod			
		Pré		Pós		Pré		Pós	
		NL	Diam	NL	Diam	NL	Diam	NL	Diam
1	48	13	0,63	6	0,17	14	0,50	2	0,05
2	80	17	0,87	6	0,23	18	0,64	2	0,11
3	67	5	0,68	0	0,00	6	0,83	1	0,03
4	69	11	0,89	1	0,02	10	1,91	2	0,09
5	56	7	1,23	1	0,07	16	0,89	1	0,03
6	47	6	2,05	3	0,12	7	0,33	5	0,37
7	65	7	0,46	2	0,23	11	0,46	0	0,00
8	69	12	1,76	8	0,48	11	2,06	7	0,65
9	62	10	0,87	3	0,10	11	1,27	5	0,22
10	57	5	1,22	1	0,30	3	1,37	1	0,33
11	55	18	1,24	2	0,16	12	1,15	2	0,13
12	78	9	1,03	1	0,04	6	1,07	2	0,18

NL: número de lesões

Diâmetro: maior eixo em centímetros.

## **ANEXO 3**

### **FICHA INICIAL DE ANAMNESE E EXAME FÍSICO.**

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Serviço de Dermatologia

Data da primeira avaliação:

#### **Anamnese**

1.Nome:

Prontuário HCPA:

2.Idade:

3.Fototipo:

4.Data de nascimento:

5.Naturalidade:

6.Procedência:

7.Outros locais onde residiu:

8.Quanto tempo:

6.Profissão:

7.Patologias associadas:

8.Uso de medicações:

9.História pessoal de carcinoma cutâneo:

10.Se sim, quais subtipos?

11.Qual o tratamento?



12. História familiar de carcinoma cutâneo: ( ) sim ( ) não
13. História exposição solar no passado: ( ) sim ( ) não
14. História atual de exposição solar: ( ) sim ( ) não – Quantas horas diárias?
15. Exposição solar ( ) ocupacional ( ) lazer
16. História prévia de tratamento de ceratoses actínicas ( ) sim ( ) não
17. Quais tratamentos para ceratoses actínicas foram realizados?
18. O que você achou dos tratamentos realizados: satisfeito( ) não satisfeito( )
19. Teve efeito colateral? ( ) sim ( ) não
20. Transitórios ou definitivos? ( ) sim ( ) não
21. Ficou com marcas ou cicatrizes?
22. Faz uso de fps?
23. Qual fator?
24. Quantas vezes ao dia?
25. Há quanto tempo?
26. História de alergias?

#### Exame Físico

Número total de lesões de ceratoses actínicas:

Número de lesões na área tratada:

- Localização das lesões:

- Hemiface direita:

Lesão número 1: \_\_\_\_\_

Lesão número 2: \_\_\_\_\_

Lesão número 3: \_\_\_\_\_

Lesão número 4: \_\_\_\_\_

Lesão número 5: \_\_\_\_\_

Lesão número 6: \_\_\_\_\_

Lesão número 7: \_\_\_\_\_  
Lesão número 8: \_\_\_\_\_  
Lesão número 9: \_\_\_\_\_  
Lesão número 10: \_\_\_\_\_  
Lesão número 11: \_\_\_\_\_  
Lesão número 12: \_\_\_\_\_  
Lesão número 13: \_\_\_\_\_  
Lesão número 14: \_\_\_\_\_  
Lesão número 15: \_\_\_\_\_  
Lesão número 16: \_\_\_\_\_  
Lesão número 17: \_\_\_\_\_  
Lesão número 18: \_\_\_\_\_  
Lesão número 19: \_\_\_\_\_  
Lesão número 20: \_\_\_\_\_

- Hemiface esquerda:

Lesão número 1: \_\_\_\_\_  
Lesão número 2: \_\_\_\_\_  
Lesão número 3: \_\_\_\_\_  
Lesão número 4: \_\_\_\_\_  
Lesão número 5: \_\_\_\_\_  
Lesão número 6: \_\_\_\_\_  
Lesão número 7: \_\_\_\_\_  
Lesão número 8: \_\_\_\_\_  
Lesão número 9: \_\_\_\_\_  
Lesão número 10: \_\_\_\_\_  
Lesão número 11: \_\_\_\_\_  
Lesão número 12: \_\_\_\_\_  
Lesão número 13: \_\_\_\_\_

Lesão número 14: \_\_\_\_\_

Lesão número 15: \_\_\_\_\_

Lesão número 16: \_\_\_\_\_

Lesão número 17: \_\_\_\_\_

Lesão número 18: \_\_\_\_\_

Lesão número 19: \_\_\_\_\_

Lesão número 20: \_\_\_\_\_

Presença de lesões em outras áreas?

Conduta tomada nas lesões de outras localizações:

Presença de outras lesões suspeitas de malignidade :

Descrição:

Localização:

Hipótese diagnóstica:

Conduta tomada:

## ANEXO 4

### DESCRIÇÃO DO PROCEDIMENTO.

Paciente: \_\_\_\_\_

Data do tratamento: \_\_\_\_\_

Tratamento: \_\_\_\_\_

Distância do equipamento em relação a lesão:

Tempo de iluminação:

Grau de dor em relação ao tratamento (0-9):

Uso de ventilador e ou uso de Spray com água termal:

## ANEXO 5

### ESCALA DE GRADUAÇÃO DE MELHORA OBSERVADOR.

Paciente: \_\_\_\_\_

Tratamento: \_\_\_\_\_

Data da avaliação: \_\_\_\_\_

Hemiface direita

Lesão número 1: \_\_\_\_\_

Lesão número 2: \_\_\_\_\_

Lesão número 3: \_\_\_\_\_

Lesão número 4: \_\_\_\_\_

Lesão número 5: \_\_\_\_\_

Lesão número 6: \_\_\_\_\_

Lesão número 7: \_\_\_\_\_

Lesão número 8: \_\_\_\_\_

Lesão número 9: \_\_\_\_\_

Lesão número 10: \_\_\_\_\_

Lesão número 11: \_\_\_\_\_

Lesão número 12: \_\_\_\_\_

Lesão número 13: \_\_\_\_\_

Lesão número 14: \_\_\_\_\_

Lesão número 15: \_\_\_\_\_

Lesão número 16: \_\_\_\_\_

Lesão número 17: \_\_\_\_\_

Lesão número 18: \_\_\_\_\_

Lesão número 19: \_\_\_\_\_

Lesão número 20: \_\_\_\_\_

#### Hemiface esquerda

Lesão número 1: \_\_\_\_\_

Lesão número 2: \_\_\_\_\_

Lesão número 3: \_\_\_\_\_

Lesão número 4: \_\_\_\_\_

Lesão número 5: \_\_\_\_\_

Lesão número 6: \_\_\_\_\_

Lesão número 7: \_\_\_\_\_

Lesão número 8: \_\_\_\_\_

Lesão número 9: \_\_\_\_\_

Lesão número 10: \_\_\_\_\_

Lesão número 11: \_\_\_\_\_

Lesão número 12: \_\_\_\_\_

Lesão número 13: \_\_\_\_\_

Lesão número 14: \_\_\_\_\_

Lesão número 15: \_\_\_\_\_

Lesão número 16: \_\_\_\_\_

Lesão número 17: \_\_\_\_\_

Lesão número 18: \_\_\_\_\_

Lesão número 19: \_\_\_\_\_

Lesão número 20: \_\_\_\_\_

## ANEXO 6

### FICHA DE AVALIAÇÃO DA TOLERÂNCIA AO TRATAMENTO

Paciente: \_\_\_\_\_

Tratamento: \_\_\_\_\_

Dia da aplicação : \_\_\_\_\_

Semana da avaliação: \_\_\_\_\_

Hemiface: \_\_\_\_\_

#### **Eritema:**

- |            |  |
|------------|--|
| 0 ausente  | Não há eritema                                 |
| 1 brando   | Pele pouco rósea na área tratada               |
| 2 moderado | Vermelhidão facilmente visível na área tratada |
| 3 grave    | Vermelhidão intensa da área tratada            |

#### **Vesiculação:**

- |            |  |
|------------|--|
| 0 ausente  | Não há formação de vesículas ou bolhas na área tratada |
| 1 presente | Formação de vesículas e/ou bolhas na área tratada      |

#### **Prurido:**

- |            |  |
|------------|--|
| 0 ausente  | Não há prurido na área tratada                         |
| 1 brando   | Prurido leve, não afeta atividade diária do paciente   |
| 2 moderado | Prurido moderado, afeta atividade diária sem impedi-la |
| 3 grave    | Prurido intenso, impede atividade diária do paciente   |

#### **Dor ou ardência:**

0 ausente	Não há dor ou ardência
1 brando	Dor tolerável, não afeta atividade diária do paciente, sem analgesia
2 moderado	Dor moderada, afeta atividade diária do paciente sem impedi-la, alívio total com analgésico simples
3 grave	Dor importante, impede atividade diária do paciente, alívio parcial com analgésico simples

**Sintomas sistêmicos:**

0 ausente	Não há sintomas sistêmicos
1 presente	Há sintomas sistêmicos

**Edema:**

0 ausente	Não há edema na área tratada
1 brando	Edema leve, não afeta atividade diária do paciente
2 moderado	Edema moderado, afeta atividade diária sem impedi-la
3 grave	Edema intenso, impede atividade diária do paciente

**Crostas:**

0 ausente	Não há crostas na área tratada
1 brando	Crostas leves, não afeta atividade diária do paciente
2 moderado	Crostas moderadas, afeta atividade diária sem impedi-la
3 grave	Crostas intensas, impede atividade diária do paciente



## ANEXO 7

### ESCALA DE AVALIAÇÃO DO RESULTADO COSMÉTICO PÓS TRATAMENTO

Paciente: \_\_\_\_\_

Dia da avaliação: \_\_\_\_\_

Semana da avaliação: \_\_\_\_\_

Tratamento: \_\_\_\_\_

Hemiface: \_\_\_\_\_

Hipercromia na área de tratamento:

0 ausente      Não há hipercromia

1 presente      Há hipercromia

Hipocromia na área de tratamento:

0 ausente      Não há hipocromia

1 presente      Há hipocromia

Presença de cicatrizes:

0 ausente	Não há sinais de cicatrizes
1 presente	Com cicatrizes

Presença de eritema

0 ausente	Não há sinais de eritema
1 presente	Com eritema

## ANEXO 8

### ESCALA DE AVALIAÇÃO DA SATISFAÇÃO DO PACIENTE

#### Hemiface direita

1. Surgimento de novas lesões durante o tratamento

sim ( ) Não ( )

2. Satisfação com a cura das lesões (0-10):

3. Satisfação com a redução das lesões (0-10):

4. Satisfação com o resultado cosmético pós tratamento (0-10):

5. Satisfação com os efeitos colaterais pós tratamento (0-10):

6. Satisfação com o andamento do tratamento:

( ) tranqüilo

( ) difícil de realizar, mas faria novamente pelo resultado

( ) difícil de realizar, não faria novamente

#### Hemiface esquerda

7. Surgimento de novas lesões durante o tratamento

sim ( ) Não ( )

8. Satisfação com a cura das lesões (0-10):

9. Satisfação com a redução das lesões (0-10):

10. Satisfação com o resultado cosmético pós tratamento(0-10):

11. Satisfação com os efeitos colaterais pós tratamento (0-10):

12. Satisfação com o andamento do tratamento:

( ) tranqüilo

( ) difícil de realizar, mas faria novamente pelo resultado

( ) difícil de realizar, não faria novamente

13. Preferência de tratamento:

TFD ( )

Imiquimod ( )



- 
- 1 Stuart J. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 2000; 42: S4-7.
  - 2 <http://www.sbd.org.br/medicos/atualidade/censo.html> consulta: 03/10/2009
  - 3 <http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/> consulta 03/10/2009
  - 4 Castro IA, Schütz LC, Capp E, Bakos L. Ceratoses Actinicas. Rev HCPA 2006; 26(2):66-72.
  - 5 Stockfleth E, Ferrandiz C, Grob JJ, Leigh I, Pehamberger H, Kerl H. Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: a European Consensus. Eur J Dermatol 2008; 18 (6): 651-9.
  - 6 Stockfleth E KerlH, Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum. Guidelines for the management of actinic keratoses. Eur J Dermatol 2006; 16(6):599-606.
  - 7 Stockfleth E, Christophers E, Benninghoff B, Sterry W. Low incidence of new actinic keratoses after topical 5% imiquimod cream treatment: a long-term follow-up study. Arch Dermatol. 2004 Dec;140(12):1542.
  - 8 Schön MP, Schön M. Imiquimod: mode of action. British Journal of Dermatology 2007; 157: 8-13.

- 
- <sup>9</sup> Sotirou E, Spalla Z, Maliamani F, Zaparas N, Panagiotidou D, Ioannides D. Intraindividual, right left comparison of topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy vs. 5% imiquimod cream for actinic keratoses on the upper extremities. *JEADV* 2009, 23 , 1061-1065.
- <sup>10</sup> Schwartz RA, Bridges TM, Butani AK, Ehrlich A. Actinic Keratosis: an occupational and environmental disorder. *JEADV* 2008; 22: 606-615.
- <sup>11</sup> Memon AA, Tomenson JA, Bothwell J, Friedmann PS. Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. *British Journal of Dermatology* 2000; 142: 1154-1159.
- <sup>12</sup> Ulrich M, Maltusch A, Röwert-Huber J, González S *et al.* Actinic Keratoses: non-invasive diagnosis for field cancerisation. *British Journal of Dermatology* 2007; 156(suppl.3):13-17
- <sup>13</sup> Holmes C, Foley P, Freeman M, Chong AH. Solar keratosis: Epidemiology, pathogenesis, presentation and treatment. *Australasian Journal of Dermatology* 2007; 48: 67-70.
- <sup>14</sup> Glogau RG. The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:23-24.
- <sup>15</sup> Zagula-Mally ZW, Rosenberg EW, Kashgarian M. Frequency of skin cancer and solar keratoses in a rural southern county as determined by population sampling. *Cancer*. 1974 Aug;34(2):345-9.

- 
- <sup>16</sup> Frost CA, Green AC, Williams GM. The prevalence and determinants of solar keratoses at a subtropical latitude (Queensland, Australia). *Br J Dermatol*. 1998 Dec;139(6):1033-9
- <sup>17</sup> Marks R, Jolley D, Leetsas S, Foley P. The role of childhood exposure to sunlight in the development of solar keratoses and non-melanocytic skin cancer. *Med J Aust*. 1990 Jan 15;152(2):62-6
- <sup>18</sup> Roewert-hyber J, Stockfleth E, Kerl H. Pathology and Pathobiology of actinic (solar) keratosis – an update. *Br J Dermatol* 2007, 157 (Suppl,2), 18-20.
- <sup>19</sup> Epstein E. Quantifying Actinic Keratosis. *Am J Clin Dermatol* 2004;5:141-144.
- <sup>20</sup> Lee PK, Harwell WB, Loven KH, Phillips TJ, Whiting DA, Andres KL, Lee JH. Long-term clinical outcomes following treatment of Actinic Keratosis with imiquimod 5% cream. *Dermatol Surg* 2005; 31: 659-
- <sup>21</sup> Moy RL. Clinical presentation of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: S8-10.
- <sup>22</sup> Marks R, Foley P, Goodman G, Hage BH, Selwood TS. Spontaneous remission of solar keratoses: the case for conservative management. *Br J Dermatol*. 1986 Dec;115(6):649-55.
- <sup>23</sup> Harvey I, Frankel S, Marks R, Shalom D, Nolan-Farrell M. Non-melanoma skin cancer and solar keratoses. I. Methods and descriptive results of the South Wales Skin Cancer Study. *Br J Cancer*. 1996 Oct;74(8):1302-7



- 
- <sup>24</sup> Frost C, Williams G, Green A. High incidence and regression rates of solar keratoses in a Queensland community. *J Invest Dermatol* 2000; 115:273-7.
- <sup>25</sup> Ehrig T, Cockerell C, Piacquadio D, Dromgoole S. Actinic Keratoses and the Incidence of Occult Squamous Cell Carcinoma: A Clinical-Histopathologic Correlation. *Dermatol Surg* 2006;32:1261-1265.
- <sup>26</sup> Whited JD, Horner RD, Hall RP, Simel DL. The influence of history on interobserver agreement for diagnosing actinic keratoses and malignant skin lesions. *J Am Acad Dermatol*. 1995 Oct;33(4):603-7.
- <sup>27</sup> Merk HF. Topical diclofenac in the treatment of actinic keratoses. *International Journal of dermatology* 2007;46:12-18.
- <sup>28</sup> Vatve M, Ortonne J, Machin MAB, Gupta G. Management of field change in actinic keratosis *Br J Dermatol*. 2007;157:21-24.
- <sup>29</sup> Jonason AS, Kunala S, Price GJ, *et al*. Frequent clones of p53-mutated keratinocytes in normal human skin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996 Nov 26;93(24):14025-9.
- <sup>30</sup> Ooi T, Barnetson RC, Zhuang L, *et al*. Imiquimod-induced regression of actinic keratosis is associated with infiltration by T lymphocytes and dendritic cells: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2006;154:72-78.

- 
- <sup>31</sup> Bridges T, Ehrlich A. Assessment of behavior and knowledge concerning sun protection and skin cancer risks in Maryland watermen. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52 (Suppl.1): P102.
- <sup>32</sup> Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med* 1993; 329:1147-1151.
- <sup>33</sup> Spenser JM, Hazan C, Hsiung Sherry, Robins P. Therapeutic Decision Making in the therapy of Actinic Keratoses. *J Drugs Dermatol* 2005; 4, 3: 296-301.
- <sup>34</sup> Thai KE, Fergin P, Freeman M, Foley P. *et al.* A prospective study of the use of cryosurgery for the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol* 2004; 43: 687-692.
- <sup>35</sup> Freeman M, Vinciullo C, Francis D, Foley P *et al.* A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate (metvix®) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study. *Journal of Dermatological Treatment* 2003; 14: 99-106.
- <sup>36</sup> Lubritz RR. Cryosurgery cure rate of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1982;7:631-632.
- <sup>37</sup> Gupta AK, Davey V, Mcphail H. Evaluation of the effectiveness of Imiquimod and 5-fluoracil for the treatment of Actinic Keratosis: Critical Review and Meta-analysis of Efficacy Studies. *J Cutan Med Surg* 2005; 9: 209-214.

- 
- <sup>38</sup> Gupta AK. The management of actinic keratoses in the United States with topical fluorouracil: a pharmacoeconomic evaluation. *Cutis*. 2002 Aug;70(2 Suppl):30-6
- <sup>39</sup> Levy S, Furst K, Chern W. A comparison of the skin permeation of three topical 0.5% fluorouracil formulations with that of a 5% formulation. *Clin Ther*. 2001 Jun;23(6):901-7.
- <sup>40</sup> Stockfleth E, Kerl H, Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Eur J Dermatol* 2006; 16(6):599-606.
- <sup>41</sup> Wolf JE Jr, Taylor JR, Tschen E, Kang S. Topical 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol*. 2001 Nov;40(11):709-13.
- <sup>42</sup> Rivers JK, Arlette J, Shear N, Guenther L, Carey W, Poulin Y. Topical treatment of actinic keratoses with 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel. *Br J Dermatol*. 2002 Jan;146(1):94-100.
- <sup>43</sup> Gebauer K, Brown P, Varigos G. Topical diclofenac in hyaluronan gel for the treatment of solar keratoses. *Australas J Dermatol*. 2003 Feb;44(1):40-3.
- <sup>44</sup> Wolf Jr Je, Taylor JR, Tschen E, et al. Topical 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol* 2001;40:709-713.
- <sup>45</sup> Siddiqui MA, Perry CM, Scott LJ. Topical Methyl Aminolevulinic acid, *Am J Clin Dermatol* 2004;5:127-137.

- 
- <sup>46</sup> Sandberg C, Stenquist B, Rosdahl I *et al.* Important Factors for Pain during Photodynamic Therapy for Actinic Keratosis. *Acta Derm Venereol* 2006;86:404-408.
- <sup>47</sup> Moan J, Peng Q. An Outline of the Hundred-Year History of PDT. *Anticancer Research* 2003; 23:3591-3600.
- <sup>48</sup> Szeimies RM, Photodynamic Therapy for Non-melanoma skin cancer. *Acta Derm Venereol* 2005;85:483-490.
- <sup>49</sup> Morton CA, Brown SB, Collins S *et al.* Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol* 2002;146:552-567.
- <sup>50</sup> Petersen EA, Sorensen R, Warloe T *et al.* Phorphyrin Formation in Actinic Keratosis and Basal Cell Carcinoma after Topical Application of Methyl 5-Aminolevulinate. *J Invest Dermatol* 2006;126:265-271.
- <sup>51</sup> Torezan L, Niwa ABM, Festa Neto C. Terapia Fotodinâmica em Dermatologia: princípios básicos e aplicações. *An Bras Dermatol.* 2009;84(5):445-59.
- <sup>52</sup> Stritt A, Merk HF, Braathen LR, Felbert VV. Photodynamic Therapy in the Treatment of Actinic Keratosis. *Photochemistry and Photobiology* 2008;84:388-398.
- <sup>53</sup> Braathen LR, Szeimies RM, Seguin NB, Bissonnette R, Foley P, Pariser D, Roelandts R, Wennberg AM, Morton CA. Guidelines on the use of Photodynamic

---

therapy for nonmelanoma skin cancer: An international consensus. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:125-43.

- <sup>54</sup> Tarstedt M, Rosdahl I, Berne B, *et al.* A Randomized Multicenter Study to Compare two treatment Regimens of Topical Methyl Aminolevulinate (Metvix®)-PDT in actinic keratosis of the face and scalp. *Acta Derm Venereol* 2005; 85:424-428.
- <sup>55</sup> Morton CA. Methyl aminolevulinate (metvix®) photodynamic therapy - practical pearls. *Journal of Dermatological Treatment* 2003;14:23-26.
- <sup>56</sup> Fritsch C, Homey B, Stahl W, *et al.* Preferential relative porphyrin enrichment in solar keratoses upon topical application of delta-aminolevulinic acid methylester. *Photochem Photobiol.* 1998 Aug;68(2):218-21
- <sup>57</sup> Bakos R, Bakos L , Ferlin E, Cestari T *et al.* Terapêutica fotodinâmica com ácido delta-aminolevulínico em neoplasias queratinocíticas superficiais. *An bras Dermatol*78(2):197-207.
- <sup>58</sup> Pariser D, Loss R, Jarratt M, *et al.* Topical methyl-aminolevulinate photodynamic therapy using red light-emitting diode light for treatment of multiple actinic keratoses: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:569-76.
- <sup>59</sup> Wiegell SR, Haedersdal 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: 740-746.

- <sup>60</sup> Holmes MV, Dawe RS, Ferguson J, Ibbotson SH. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of tetracaine gel (ametop®) for pain relief during topical photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 2004;150:337-340.
- <sup>61</sup> Pariser DM, Lowe NJ, Stewart DM, *et al.* Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: Results of a prospective randomized multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 227-32.
- <sup>62</sup> Kurwa HA, Yong-Gee SA, Seed PT *et al.* A randomized paired comparison of photodynamic therapy and topical 5-fluorouracil in the treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol.* 1999 Sep;41(3 Pt 1):414-8.
- <sup>63</sup> Shaffelburg M. Treatment of Actinic Keratoses With Sequential Use of Photodynamic Therapy and Imiquimod 5% Cream. *J Drugs Dermatol* 2009;8:35-39.
- <sup>64</sup> Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S, *et al.* Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis: A prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol.* 2002 Aug;47(2):258-62.
- <sup>65</sup> Morton C, Campbell S, Gupta G, *et al.* Intraindividual, right-left comparison of topical methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy and cryotherapy in

---

subjects with actinic keratoses: a multicentre, randomized controlled study. *Br J Dermatol* 2006; 155: 1029-1036.

- <sup>66</sup> Caekelbergh K, Annemans L, Lambert J, Roelandts R. Economic evaluation of methyl aminolaevulinate-based photodynamic therapy in the management of actinic keratosis and basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2006;155:784-790.
- <sup>67</sup> Zeichner JA, Stern DWK, Uliasz A, Itenberg S. Placebo-controlled, double-blind, randomized pilot study of imiquimod 5% cream applied once per week for 6 months for the treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 59-62.
- <sup>68</sup> Stockfleth E, Meyer T, Benninghoff B, *et al.* A Randomized, Double-blind, Vehicle-Controlled Study to Assess 5% Imiquimod Cream for the Treatment of Multiple Actinic Keratoses. *Arch Dermatol* 2002; 138:1498-502.
- <sup>69</sup> Lysa B, Tartler U, Wolf R, *et al.* Gene expression in actinic keratoses: pharmacological modulation by imiquimod. *Br J Dermatol* 2004;151:1150-1159.
- <sup>70</sup> Lee PK, Harwell WB, Loven KH, *et al.* Long- term clinical outcomes following treatment of Actinic Keratosis with imiquimod 5% cream. *Dermatol Surg* 2005; 31: 659-
- <sup>71</sup> Korman N, Moy R, Ling M, Matheson R, Smith S, McKane S, Lee JH. Dosing with 5% Imiquimod Cream 3 Times per Week for the Treatment of Actinic keratosis. *Arch Dermatol.* 2005;141:467-473.
- <sup>72</sup> Lima HC. Fatos e mitos sobre imunomoduladores. *An Bras Dermatol.* 2007; 82(3):207-21.

- 
- <sup>73</sup> Alomar A, Bichel J, McRae S. Vehicle-controlled, randomized, double-blind study to assess safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied once daily 3 days per week in one or two courses of treatment of actinic keratoses on the head. *Br J Dermatol* 2007;157:133-141.
- <sup>74</sup> Szeimies RM, Gerritsen MJ, Gupta G, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: Results from a phase III, randomized, double-blind, vehicle-controlled, clinical trial with histology. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51:547-555.
- <sup>75</sup> Tanghetti E, Werschler P. Comparison of 5% 5-fluorouracil cream and 5% imiquimod cream in the management of actinic keratoses on the face and scalp. *J Drugs Dermatol*. 2007 Feb;6(2):144-7
- <sup>76</sup> Stockfleth E, Meyer T, Benninghoff B, Salasche S, Papadopoulos L, Ulrich C, Christophers E. A randomized, double-blind, vehicle-controlled study to assess 5% imiquimod cream for the treatment of multiple actinic keratoses. *Arch Dermatol*. 2002 Nov;138(11):1498-502.
- <sup>77</sup> Salasche SJ, Levine N, Morrison L. Cycle therapy of actinic keratoses of the face and scalp with 5% topical imiquimod cream: An open-label trial. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Oct;47(4):571-7.
- <sup>78</sup> Lebwohl M, Dinehart S, Whiting D, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from two Phase III, randomized, double-blind, parallel group, vehicle-controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50:714-721.



- 
- <sup>79</sup> Stockfleth E, Sterry W, Yard MC, Bichel J. Multicentre, open-label study using imiquimod 5% cream in one or two 4-week courses of treatment for multiple actinic keratoses on the head. *Br J Dermatol* 2007;157:41-46.
- <sup>80</sup> Krawtchenko N, Huber JR, Ulrich M, *et al.* A randomized study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. *Br J Dermatol* 2007; 157: 34-40.