

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PRÓ- REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
DEPARTAMENTO DE APOIO À PESQUISA
PROGRAMA INSTITUCIONAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

TERAPIA FOTODINÂMICA COM ÁCIDO 5-AMINOLEVULÍNICO E LUZ
AZUL NO TRATAMENTO DE CERATOSES ACTÍNICAS EM PACIENTES
DO AMAZONAS.

Bolsista: Danielle Cristine Westphal, FAPEAM

MANAUS

2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PRÓ- REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
DEPARTAMENTO DE APOIO À PESQUISA
PROGRAMA INSTITUCIONAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

RELATÓRIO FINAL

PIB-S/0087/2009

TERAPIA FOTODINÂMICA COM ÁCIDO 5-AMINOLEVULÍNICO E LUZ
AZUL NO TRATAMENTO DE CERATOSSES ACTÍNICAS EM PACIENTES
DO AMAZONAS.

Bolsista: Danielle Cristine Westphal, FAPEAM

Orientadora: Prof^a Ma Patrícia Bandeira de Melo Akel

Colaboradora: Raquel Chicre Bandeira de Melo Cavalcante

MANAUS

2010

RESUMO

A ceratose actínica (CA) constitui-se uma das lesões pré-neoplásicas mais freqüentes na literatura, acometendo principalmente regiões expostas à radiação solar como face, colo e membros superiores. É uma manifestação dermatológica decorrente da irradiação solar cumulativa de caráter progressivo e estudos confirmam que parte das CAs pode evoluir para carcinoma de células escamosas invasivo. Com o intuito de avaliar a eficácia da terapia fotodinâmica (TFD), um recente e promissor método terapêutico no tratamento destas lesões, foram selecionados 15 pacientes com um grau significativo de fotodano e presença de pelo menos quatro CAs. Após a avaliação inicial, os pacientes foram submetidos à microdermoabrasão e, em seguida, TFD com ácido 5-aminolevulínico (ALA) e luz azul. Realizaram-se biópsias comparativas das áreas mais acometidas no pré e pós-tratamento. A avaliação da resposta clínica foi realizada em duas visitas: após uma semana e após um mês do procedimento. Com relação à avaliação histológica, foram feitas análises comparativas do grau de evolução da CA, utilizando-se a classificação de Rowert-Huber. Além destes parâmetros, foram avaliados o resultado cosmético e a satisfação do paciente depois do tratamento de lesões actínicas. Na análise da comparação das medianas da idade em relação as variáveis categóricas, utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis e Mann-Whitney, com o nível de significância aplicado de 5% e o software utilizado na análise dos dados foi o Epi-Info versão 3.5.1 para *Windows*. A amostra apresentou onze (73,4%) indivíduos do sexo masculino e quatro (26,7%) do sexo feminino. Em relação ao fototipo, três pacientes apresentavam fototipo I (20,0%), dez fototipo II (66,7%) e dois fototipo III (13,3%). Quanto às áreas tratadas, oito (53,4%), pacientes tiveram a face tratada, cinco pacientes tiveram os antebraços tratados (33,3%) e em apenas dois casos o colo (13,3%). O número de lesões tratadas por paciente atingiu um média de $14,7 \pm 8,7$. Somente quatorze compareceram as duas consultas para avaliação; ao término de trinta dias após a terapia fotodinâmica, seis (42,9%) obtiveram resposta completa (RC) e oito (57,1%) obtiveram resposta parcial (RP). Quanto às lesões localizadas em face quatro pacientes (50%) tiveram RC e quatro (50%) alcançaram RP das lesões; em relação àquelas localizadas em antebraço, dois pacientes (50%) obtiveram RC e dois (50%) RP das lesões. Os pacientes que tiveram o colo tratado alcançaram apenas RP das lesões. Dentre os quatorze pacientes, seis (42,9%) alcançaram regressão do grau de atipia da ceratose actínica e sete (50%) não apresentaram alterações significativas na epiderme. Os efeitos adversos observados foi eritema com intensidade de leve a importante em todos os casos, associado a sensação de ardência intensa em nove casos (64,3%). Quatro pacientes (28,6%) referiram desconforto mínimo; seis pacientes (42,8%) relataram desconforto moderado e quatro pacientes (28,6%) optaram por desconforto severo durante a exposição à luz. Em relação ao fotoenvelhecimento clínico global das regiões tratadas onze pacientes apresentaram melhora significativa e todos afirmaram estar satisfeitos, classificando o resultado como bom ou ótimo. Os resultados assemelham-se, em parte, aos existentes na literatura, obtidos com aplicação única da TFD com ALA e luz azul em ceratoses actínicas. A TFD mostrou-se como tratamento com boa eficácia, principalmente em lesões pequenas e não-hiperceratóticas e apresenta vantagens destacadas: minimamente invasiva, possibilidade de tratamento ambulatorial de lesões múltiplas em sessão única ou em sítios de pobre cicatrização, e notadamente, a superioridade dos resultados estéticos.

Palavras-chave: Terapia fotodinâmica; ceratose actínica; luz azul.

ABSTRACT

Actinic keratosis (AKs) consists one of a pre-neoplastic lesions more frequent in the literature, mainly affecting regions exposed to solar radiation as the face, neck and upper limbs. It is a dermatologic condition caused by solar radiation is progressive and cumulative studies confirm that some of the AKs can develop into invasive squamous cell carcinoma. Aiming to evaluate the efficacy of photodynamic therapy (PDT), a new and promising therapeutic method to treat these lesions, we selected 15 patients with a significant degree of photodamage and the presence of at least four AKs. After the initial assessment, patients underwent microdermabrasion and then PDT with 5-aminolevulinic acid (ALA) and blue light. Biopsies were done of the most affected areas to compare pre and post-treatment skin. The evaluation of clinical response was performed in two visits: after one week and one month after the procedure. The histological analysis was performed using a comparative degree of development of the AK, as the classification of Rowert-Huber. Besides these parameters, we assessed the cosmetic outcome and patient satisfaction following treatment of actinic lesions. In the analysis comparing the median age for categorical variables, we used the test of Kruskal-Wallis and Mann-Whitney, with the level of significance of 5% and software used in data analysis was Epi-Info Version 3.5.1 for Windows. The sample showed eleven (73.4%) males and four (26.7%) females. In relation to phototype, three patients had skin type I (20.0%), ten phototype II (66.7%) and two skin type III (13.3%). As for the areas treated, eight (53.4%) patients had the face treated, five patients were treated forearm (33.3%) and in two cases only the trunk (13.3%). The number of lesions treated per patient reached a mean of 14.7 ± 8.7 . Only fourteen attended both visits for evaluation; at the end of thirty days after photodynamic therapy, six (42.9%) achieved complete response (CR) and eight (57.1%) achieved partial response (PR). As for the lesions in the face four patients (50%) had CR and four (50%) achieved PR injuries; compared to those located in the forearm, two patients (50%) achieved CR and two (50%) RP injuries. Patients who had trunk treatment reached only RP injuries. Among the fourteen patients, six (42.9%) had regression of the degree of atypia of actinic keratosis and seven (50%) showed no significant changes in the epidermis. The adverse events observed were erythema intensity from mild to significant in all cases, associated with intense burning sensation in nine cases (64.3%). Four patients (28.6%) reported minimal discomfort, six patients (42.8%) reported moderate discomfort, and four patients (28.6%) opted to severe discomfort during exposure to light. Regarding photoaging clinical global regions treated eleven patients showed significant improvement, and all said they were satisfied, rating the outcome as good or excellent. The results are similar in part to the literature, obtained with a single application of PDT with ALA and blue light in actinic keratosis. PDT proved to be good with treatment efficacy, especially in small lesions and non-hyperkeratotic and outstanding advantages such as minimally invasive, outpatient treatment option for multiple lesions in one session or in poor healing sites, and notably, the superiority of aesthetic results.

Keywords: Photodynamic therapy, actinic keratosis; blue light.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição segundo as características da população de estudo, Manaus-AM.....	31
Tabela 2 - Distribuição segundo a mediana do número de lesões em relação ao local, Manaus - AM.....	30
Tabela 3 - Distribuição segundo a mediana do número de lesões em relação ao fototipo, Manaus – AM	32
Tabela 4 - Distribuição segundo a frequência da resposta ao tratamento, efeitos colaterais, ceratoses actínicas e desconforto durante o procedimento, Manaus – AM.....	33
Tabela 5 – Distribuição segundo a frequência da resposta ao tratamento em relação ao local, Manaus – AM	33
Tabela 6 - Distribuição segundo a mediana das lesões residuais em relação ao local, Manaus – AM	34
Tabela 7 - Distribuição segundo o resultado da avaliação histopatológica no pré e pós tratamento, Manaus AM.....	35
Tabela 8 - Distribuição segundo o resultado do infiltrado inflamatório antes e depois do tratamento, Manaus AM.....	35
Tabela 9 - Distribuição segundo o resultado do fotoenvelhecimento antes e depois do tratamento, Manaus AM.....	37

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – A- Paciente com fotodano severo e múltiplas ceratoses actínicas em face. B. Paciente logo após a exposição à luz azul, com intenso eritema e edema em face.....37

Figura 2 – A- Paciente após uma semana de TFD, apresentando intensa descamação na área tratada. B- Paciente após um mês de TFD, apresentando regressão total das lesões e melhora global da qualidade da pele.....38

Figura 3 – Achados histológicos antes da terapia fotodinâmica. A- Queratinócitos atípicos em toda espessura da camada da epiderme (Grau III); B- Queratinócitos atípicos imediatamente acima da camada basal (Grau I)

1. INTRODUÇÃO.....	9
2. JUSTIFICATIVA.....	12
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	14
3.1 Ceratose Actínica – Definição e Aspectos Gerais.....	14
3.2 Aspectos Clínicos e Diagnóstico.....	14
3.3 Aspectos Histopatológicos das Ceratoses Actínicas.....	15
3.4 Patobiologia.....	16
3.5 Relação entre Ceratose Actínica e Carcinoma Espinocelular.....	16
3.6 Tratamento.....	17
3.7 Terapia Fotodinâmica.....	18
3.8 Fotossensibilizadores para Terapia Fotodinâmica.....	18
3.9 Eficácia da Terapia Fotodinâmica no Tratamento de Ceratoses actínicas.....	19
4. OBJETIVOS.....	21
4.1. Objetivo geral.....	21
4.2. Objetivo específico.....	21
5. MATERIAL e MÉTODO.....	22
5.1 Caracterização do Estudo	22
5.2 Delimitação do Estudo	22
5.3 Amostra.....	22
5.3.1 Critérios de Inclusão.....	22
5.3.2 Critérios de Exclusão	23
5.4 Procedimentos	23
5.4.1 Avaliação Clínica.....	23

5.4.2 Controle fotográfico e realização das biópsias.....	23
5.4.3 Microdermoabrasão e Aplicação do ácido 5 aminolevulínico associado à Terapia Fotodinâmica.....	24
5.5 Acompanhamento do paciente após aplicação.....	25
5.6 Avaliação da resposta ao tratamento	25
5.6.1 Critérios de avaliação clínica	25
5.6.2 Método de preparo das lâminas e avaliação da resposta histopatológica.....	26
5.7 Avaliação dos efeitos colaterais	27
5.8 Avaliação do desconforto do paciente	28
5.9 Avaliação da satisfação do paciente	28.
5.10 Análise Estatística.....	28
6. RESULTADOS	30
6.1 Avaliação descritiva da amostra.....	30
6.2 Avaliação da resposta clínica após TFD-ALA	32
6.3 Avaliação da resposta histológica após TFD-ALA.....	34
6.4 Evolução pós-procedimento e reações adversas.....	36
6.5 Avaliação do desconforto do paciente durante a exposição à luz.....	36
6.6 Avaliação do resultado estético e da satisfação do paciente.....	36.
7. DISCUSSÃO.....	39
8. CONCLUSÃO	46
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	48
APÊNDICES.....	51
1. INTRODUÇÃO	

Os tumores malignos de pele são um dos tipos mais comuns de câncer em humanos. A grande maioria das neoplasias de pele não melanoma é do tipo carcinoma basocelular (80%), enquanto que aproximadamente 20% correspondem aos casos de carcinoma de células escamosas. (KAUFMANN *et al.*, 2008)

As dermatoses pré-cancerosas são lesões adquiridas ou genéticas que têm grande potencial de desenvolvimento para câncer cutâneo. As lesões podem ser enquadradas em uma gama de cancerização, existindo assim as afecções cancerizáveis, como as cicatrizes; as dermatoses blastóides, já apresentando características histopatológicas de malignidade, como por exemplo, as doenças de Bowen e de Paget; e ainda os estados cancerígenos, com a presença de certo grau de anaplasia celular e que com frequência relativamente elevada, uma vez mantidos os estímulos cancerígenos, se transformam em verdadeiros cânceres, processos esses observados em leucoplasias e nas ceratoses actínicas. (CASAGRANDE *et al.*, 2008)

As ceratoses actínicas, também denominadas ceratoses senis, são manifestações dermatológicas decorrentes da irradiação solar cumulativa de caráter progressivo, persistente e duradouro e não representam, contudo, sinal de velhice apesar de sua maior ocorrência na idade avançada. São caracterizadas pelo aparecimento de lesões pequenas, com alguns milímetros a centímetros de diâmetro, com coloração acastanhada e discreta saliência, com superfície rugosa, podendo por vezes, apresentarem-se como lesões atróficas e eritematodescamativas. (CASAGRANDE *et al.*, 2008) Acredita-se que a maioria das ceratoses actínicas são subclínicas e, por vezes, não facilmente identificadas somente com a inspeção visual. (SILAPUNT *et al.*, 2003)

Estas lesões pré-neoplásicas localizam-se preferencialmente nas áreas de maior exposição ao sol, sendo face, pescoço, orelhas, mão e braços as regiões mais afetadas. Indivíduos de pele clara, olhos claros, com alta sensibilidade à luz solar e história de

exposição crônica ao sol constituem o grupo de alto risco para desenvolvimento de ceratoses actínicas. Estudos mostram que em negros a incidência de ceratose actínica, carcinomas e melanomas é significativamente menor quando comparado a população branca, confirmando a influência do pigmento nesse processo. (CASAGRANDE, *et al.*, 2008; SILAPUNT *et al.*, 2003)

Estudos confirmam que parte das ceratoses actínicas pode evoluir para carcinoma de células escamosas invasivo, enquanto que outros autores acreditam que na realidade as ceratoses actínicas já constituem de fato um carcinoma de células escamosas em estado inicial de desenvolvimento. Portanto, pacientes portadores de múltiplas ceratoses actínicas devem ser aconselhados a procurar especialistas e iniciar tratamento o quanto antes possível. (PIACQUADIO *et al.*, 2004)

Atualmente existem diversos tipos de tratamento para ceratoses actínicas. Uma das categorias de terapia é a ablação destas lesões que podem ser realizadas de diversas maneiras, sendo a crioterapia, curetagem e eletrodessecação as mais comuns e preferencialmente realizadas. Como outras opções a quimioterapia tópica com o uso do 5-fluorouracil, diclofenaco de sódio a 3% em gel, e ainda o imiquimod. Cirurgicamente, também há como opções a excisão, dermoabrasão e cirurgia a laser. (ALEXIADES-ARMENAKAS & GERONEMUS, 2003; SILAPUNT *et al.*, 2003)

Outra alternativa que tem se pesquisado mais recentemente e demonstrado alta eficácia é a denominada terapia fotodinâmica, cuja base se fundamenta na associação de droga e luz. (SIMPLICIO *et al.*, 2002) O tratamento consiste na administração de um composto fotossensível ao paciente, o qual se acumula preferencialmente no tecido anormal, onde se localizam as células que apresentam maior taxa de reprodução, e a posterior

iluminação das lesões, ocorrendo destruição seletiva das células pré-malignas. (ZELICKSON, 2007; SILAPUNT *et al.*, 2003)

O fotossensibilizador mais comumente utilizado na terapia fotodinâmica tópica é o ácido 5-aminolevulínico (AAL) tópico na concentração de 5 a 40%, sendo o AAL a 20% o de maior destaque. (PIACQUADIO *et al.*, 2004) Recentemente, o fotossensibilizador metilaminolevulinato (MET) também está sendo bastante empregado no tratamento de ceratoses actínicas.. (SILAPUNT *et al.*, 2003)

A terapia fotodinâmica surge na comunidade científica como uma vantajosa alternativa no tratamento de ceratoses actínicas assim como de malignidades cutâneas não melanoma (carcinomas basocelular, carcinomas espinocelular e doença de Bowen), sendo inúmeros os estudos e ensaios clínicos demonstrando a eficácia da terapia fotodinâmica no controle e cura destas afecções. Além desses benefícios, esta recente terapia também tem se demonstrado como uma promissora escolha para fotorrejuvenescimento, na acne leve a moderada, hiperplasia sebácea entre outras indicações. (ZELICKSON, 2007)

2. JUSTIFICATIVA

As ceratoses actínicas são consideradas os tumores pré-malignos mais comuns atualmente e a terceira causa mais freqüente de consultas dermatológicas. (SZEIMIES *et al.*, 2002)

Conforme já mencionado, as ceratoses actínicas, quando não devidamente tratadas, podem progredir para carcinoma de células escamosas (CCE) invasivo. A taxa média de progressão das ceratoses actínicas para carcinoma de células escamosas é de 8%, tendo sido verificado em alguns estudos um risco de evolução de 6 a 10% num período de dez anos em pacientes com múltiplas lesões. (SILAPUNT *et al.*, 2003).

Existem vários tratamentos para ceratoses actínicas, sendo estas tradicionalmente removidas por crioterapia (em casos de poucas lesões), desbastamento e 5-fluorouracil (5-FU) (em pacientes com muitas lesões) (ZELICKSON, 2007). Apesar das diversas modalidades de terapias, médicos e pacientes têm relatado insatisfação com as propostas oferecidas. (ALEXIADES-ARMENAKAS; GERONEMUS, 2003)

Em vista da alta incidência das ceratoses actínicas, do seu risco de progressão para CCE e de suas localizações freqüentes em áreas cosmeticamente sensíveis, como a face faz-se necessário o uso de terapias mais eficientes, capazes de proporcionar melhor resultado estético e satisfação do paciente. (SZEIMIES *et al.*, 2002) O ideal é a utilização de uma terapia eficaz que permita maiores benefícios e contentamento dos indivíduos submetidos ao tratamento e que supra os maiores desafios relacionados ao manejo das ceratoses actínicas, como o número de lesões, a extensão dos locais envolvidos e a freqüência de novas lesões no seguimento. (MORTON *et al.*, 2006)

A terapia fotodinâmica surge como uma atrativa opção de tratamento não-invasivo para ceratose actínica com inúmeras vantagens em relação às demais terapias disponíveis.

(MORTON *et al.*, 2006) Este método tem a capacidade de tratar extensas áreas, incluindo campos de cancerização. A terapia fotodinâmica utilizando o ácido 5-aminolevulínico apresenta como principal vantagem a captação seletiva pelas lesões de ceratose actínica e células anormais de lesões ainda não visíveis, resultando num acúmulo de porfirinas fotoativas em células doentes e, conseqüentemente, destruição do tecido-alvo. (ZELICKSON, 2007)

Pesquisas desenvolvidas no Brasil já buscam aperfeiçoar um dos mais promissores tratamentos contra o câncer de pele e suas lesões precursoras, que é a terapia fotodinâmica. No entanto, faltam estudos na nossa região que documentem a experiência do uso dessa terapia no tratamento de ceratoses actínicas na população local. Tendo isso em vista, o presente trabalho almeja realizar uma análise do resultado clínico e histológico dos pacientes tratados com a terapia fotodinâmica.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Ceratose Actínica – Definição e Aspectos Gerais

Em 1826, Dubreuilh descreveu pela primeira vez as ceratoses actínicas. O “termo ceratose” refere-se ao espessamento da queratina, e o termo “actínica” à sua origem a partir da exposição solar, ou seja, lesões caracterizadas por ceratinização exarcebada devido a ação da luz por períodos prolongados. (ANWAR *et al.*, 2004; COCKERELL, *et al.*, 2003; SMITS & MOOR, 2009)

A exata prevalência das ceratoses actínicas variam bastante, dependendo de fatores como população estudada e da latitude geográfica, situando-se em vários estudos na faixa de 40% da população em geral. (LEBWOHL, 2003)

Estima-se que a partir dos quarenta anos, 60% dos indivíduos com predisposição a desenvolver ceratoses actínicas já apresentam pelo menos uma lesão. (SZEIMIES *et al.*, 2002) A prevalência destes neoplasmas cutâneos é maior no sexo masculino e aumenta com a idade, sendo que em brancos acima de quarenta anos é de 40 a 60% e em brancos acima de 60 anos, chega ao patamar dos 80%, confirmando a grande frequência com que estas lesões se apresentam na população. (ALEXIADES-ARMENAKAS; GERONEMUS, 2003; SILAPUNT *et al.*, 2003)

São fatores de risco para o seu desenvolvimento: exposição aos raios UV, fototipos I-III, idade avançada e imunossupressão. (LEBWOHL, 2003)

3.2 Aspectos Clínicos e Diagnóstico

As ceratoses actínicas são caracteristicamente pápulas ou placas escamosas, ceratóticas, verrucosas, de coloração que pode variar desde cor da pele, até eritematosas ou pigmentadas encontradas mais frequentemente em pele exposta de indivíduos de pele clara, com predomínio em face, couro cabeludo, dorso de mãos e extremidades. Geralmente estão associadas a outros sinais de fotodano e atrofia epidérmica. Diâmetros entre 2 a 6 mm, com bordas discretas ou indefinidas. (CASTRO, *et al.*, 2006; KALISIAK & RAO, 2007)

O diagnóstico destas lesões é eminentemente clínico em grande parte dos casos. A palpação é de fundamental importância no exame dermatológico, uma vez que muitas lesões podem ser mais facilmente palpadas que visualizadas. Lesões muito infiltradas requerem avaliação histopatológica para distinção com carcinoma espinocelular. (KALISIAK & RAO, 2007)

3.3 Aspectos Histopatológicos das Ceratoses Actínicas

O diagnóstico histológico das ceratoses actínicas baseia-se na presença de queratinócitos atípicos e pleomórficos na epiderme. Há um defeito de maturação das camadas superficiais, alternando-se paraceratose e ortoceratose. São descritos também acantose, acantólise e por vezes, leve infiltrado de linfócitos e histiócitos. A protusão de células da camada basal até a derme papilar superior torna a junção dermoepidérmica com aspecto irregular. Elastose na derme é observada frequentemente. (ANWAR, *et al.*, 2004; COCKERELL, *et al.*, 2003)

Citologicamente, as ceratoses são indistinguíveis do carcinoma espinocelular. São observados perda da polaridade, pleomorfismo nuclear, maturação desordenada e aumento no número de atipias. (ANWAR, *et al.*, 2004; COCKERELL, *et al.*, 2003; KALISIAK & RAO, 2007)

3.4 Patobiologia

A radiação UVB a luz solar, cujo comprimento de onda situa-se entre 290 a 320 nm e predomina entre 10 e 15 horas é a causa mais importante da formação de ceratoses actínicas, participando de duas importantes etapas para o processo de malignização: a iniciação e a promoção. (ANWAR, *et al.*, 2004; COCKERELL, *et al.*, 2003; CASTRO, *et al.*, 2006)

A irradiação solar em excesso produz mutações genéticas nos queratinócitos, além de dano e relativo prejuízo a função das células de Langerhans e o sistema imune cutâneo. Desta forma, prejudica-se a taxa de eliminação dos queratinócitos danificados pela luz ultra-violeta, proporcionando assim maiores chances de desenvolvimento de atipias e alterações malignas nessas células. (SILAPUNT *et al.*, 2003)

3.5 Relação entre Ceratose Actínica e Carcinoma Espinocelular

A presença de ceratoses actínicas pode ser considerado um marcador de exposição solar excessiva e de uma possibilidade aumentada do achado de outras lesões malignas. (CASTRO, *et al.*, 2006)

Acredita-se que, se não for tratada a tempo, uma ceratose actínica poderá se converter em carcinoma espinocelular. Segundo diferentes autores, uma média de 0,25 – 20% das ceratoses actínicas se converterão em carcinomas espinocelulares a cada ano. Estima-se que 10% das ceratoses actínicas se malignizem ao longo da vida; que 82-97% dos carcinomas espinocelulares apresentem ceratoses actínicas contíguas. Indivíduos com mais de 10 ceratoses actínicas tem 14% de chance de desenvolverem carcinomas espinocelulares em 5 anos. (CASTRO, *et al.*, 2006)

No entanto, sabe-se que a maioria das ceratoses actínicas não maligniza e, de fato, aproximadamente cerca de 25% envolvem espontaneamente por mecanismo não esclarecido. (ANWAR, *et al.*, 2004)

3.6 Tratamento

Existem várias opções de tratamento para as ceratoses actínicas, sendo as modalidades terapêuticas destrutivas os meios mais utilizados (80 a 90 % dos casos), constituindo-se em alternativas seguras, efetivas e bem toleradas na maior parte das vezes. Dentre elas destacam-se a criocirurgia, a eletrodissecção e a curetagem, idealmente realizadas em lesões isoladas ou em número reduzido. (CASTRO, *et al.*, 2006)

Há ainda os peelings químicos, 5- fluoracil, diclofenaco de sódio tópico, retinóides tópicos e os modificadores da resposta imune tópicos, como o imiquimod. Cada um desses métodos tem suas próprias características e pode ser considerado vantajoso em certas circunstâncias. Embora estes tratamentos apresentem altas taxas de eficácia, podem causar também dor, eritema prolongado, formação de cicatriz, formação de crostas, hipopigmentação e hiperpigmentação. (KALISIAK & RAO, 2007)

Algumas considerações são importantes serem lembradas para a escolha da terapêutica, como por exemplo, o aspecto geral da pele de fundo, fatores agravantes do hospedeiro (tumores cutâneos prévios, imunossupressão e doenças genéticas) e a topografia a ser tratada. Terapias de ampla área estão indicadas se a pele, de uma forma geral, apresentar sinais de fotoenvelhecimento intenso, número de ceratoses actínicas maior de 10 ou incontáveis lesões numa mesma região. (CASTRO, *et al.*, 2006; CASAGRANDE, *et al.*, 2008)

Um tratamento que tem se mostrado bastante eficaz e promissor é a terapia fotodinâmica, que emprega um agente fotossensibilizante e luz. (CASAGRANDE, *et al.*, 2008)

3.7 Terapia Fotodinâmica

A terapia fotodinâmica é um mecanismo baseado na citotoxicidade das células proliferativas, onde uma reação química, ativada pela energia da luz, é usada para destruir seletivamente o tecido. (FEROLLA, 2007)

A destruição do tecido é resultado de uma reação química ativada pela energia da luz, dependente de um químico fotossensível (fotossensibilizador) no tecido-alvo e uma fonte de luz que emite comprimentos de onda absorvidos pelo químico. Os produtos desta reação resultam da síntese de agentes citotóxicos como os radicais livres e o oxigênio *singlet* ($^1\text{O}_2$), potentes indutores de morte celular por apoptose e dano vascular e endotelial. (ZELICKSON, 2007; SILAPUNT *et al.*, 2003)

Como principais desvantagens, a terapia fotodinâmica apresenta a formação de eritemas e crostas, que podem durar semanas, além da dor que pode ocorrer durante a iluminação das lesões por fontes de luz especializadas. (ALEXIADES-ARMENAKAS & GERONEMUS, 2003) Outro ponto de relevada importância é o custo deste tipo de tratamento, com valores muito superiores aos demais disponíveis.

3.8 Fotossensibilizadores para Terapia Fotodinâmica

Agentes fotossensibilizantes sistêmicos podem ser divididos em primeira e segunda geração e são classificados em porfirinas e não porfirinas. (CASTRO, *et al.*, 2006; KALISIAK & RAO, 2007; FEROLLA, 2007)

Um agente fotossensibilizador ideal é:

- Minimamente tóxico;
- Captado mais rapidamente pelo tecido alvo, ou seja, pelo tecido tumoral quando comparado ao tecido normal;
- Removido rapidamente do tecido normal;
- Ativado em comprimento de luz que penetrem no tecido-alvo;
- Capaz de produzir quantidades grandes de produto citotóxico.

O ácido 5-delta-aminolevulínico é um precursor de um metabólito de um fotossensibilizante endógeno, que leva ao acúmulo de protoporfirina IX (PpIX) nos tecidos. É amplamente utilizado na rotina dermatológica. (KALISIAK & RAO, 2007; FEROLLA, 2007)

Uma vez aplicado na área desejada, este preparado tópico é absorvido rapidamente pelas células danificadas em acelerado processo de divisão celular, células cancerígenas não-melanoma e células sebáceas, sendo posteriormente então convertido na sua forma ativa, PpIX por ação de enzimas ligadas a biossíntese do heme. A PpIX quando exposta a uma fonte de luz apropriada dentro de seu espectro de absorção e na presença de oxigênio sofre a reação fotoquímica, resultando nos radicais livres e o oxigênio *singlet* e no conseqüente processo citotóxico característico da terapia fotodinâmica. O comprimento de onda necessário à terapia varia entre 640nm (luz vermelha) e 400-450nm (luz azul). (PIACQUADIO *et al.*, 2004)

3.9 Eficácia da Terapia Fotodinâmica no Tratamento de Ceratoses actínicas

A eficácia da TFD associada ao ALA ou MAL tem sido demonstrada em numerosos ensaios clínicos. (KALISIAK & RAO, 2007)

Estudos demonstram além de altas taxas de resposta clínica, melhores resultados cosméticos quando comparados a terapias convencionais, com possibilidade de melhora global da pele na área tratada. (MORTON *et al.*, 2006)

4.OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Avaliar a eficácia e a segurança da terapia fotodinâmica utilizando ácido 5-aminolevulínico a 20% para o tratamento de lesões pré-neoplásicas (ceratoses actínicas).

4.2 Objetivos Específicos

Analisar as taxas de resposta clínica;

Analisar as taxas de resposta histopatológica;

Analisar resultado cosmético;

Analisar satisfação do paciente depois do tratamento de lesões actínicas com terapia fotodinâmica utilizando ácido 5-aminolevulínico a 20%.

5. MATERIAL E MÉTODOS

5.1 Caracterização do Estudo

Estudo prospectivo longitudinal visando a análise dos pacientes portadores de ceratoses actínicas submetidos a terapia fotodinâmica com luz azul.

A pesquisa foi realizada no Ambulatório Araújo Lima no período de agosto de 2009 a junho de 2010.

5.2 Delimitação do Estudo

Foram selecionados pacientes provenientes do serviço de Dermatologia do Ambulatório Araújo Lima, e pacientes encaminhados dos diversos serviços de Dermatologia da cidade que desejarem realizar a investigação.

5.3 Amostra

Foram selecionados randomicamente para este estudo 15 pacientes com diagnóstico histopatológico de ceratose actínica provenientes do Ambulatório Araújo Lima.

Os procedimentos tiveram início após assinatura do termo de consentimento (ANEXO A), o qual possuía explicações sobre as atividades da pesquisa, possíveis efeitos colaterais, fotoproteção e o acompanhamento do doente durante toda a realização dessa pesquisa.

- Critérios de Inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes de ambos os sexos, maiores de dezoito anos e com pelo menos quatro ceratoses actínicas na seguintes regiões: face, colo ou membros superiores.

- Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes gestantes, com história de fotossensibilidade, submetidos a tratamento específico nos últimos trinta dias, com história de uso de outras medicações tópicas ou sistêmicas, especificamente fotossensibilizantes ou imunossupressoras e com presença de lesões profundas ou ulceradas.

5.4 Procedimentos

5.4.1 Avaliação clínica

Os pacientes foram submetidos ao exame clínico dermatológico e classificadas, segundo Glogau, em fotoenvelhecimento muito leve –I; leve – II; moderado – III; importante – IV. Foram considerados itens como presença de rugas, coloração e textura da pele, melnose solar, ceratose actínica e flacidez cutânea.

Após avaliação clínica inicial, foi realizada anamnese para confirmação dos dados de inclusão no protocolo e assinatura do termo de consentimento.

5.4.2 Controle fotográfico e realização das biópsias

Os pacientes primeiramente foram fotografados (máquina digital SONY – 7.0 megapixels) e então realizada biópsia da lesão com sinais de maior gravidade.

Após anestesia com lidocaína a 2%, foi utilizado em cada biópsia, punch número 3 e sutura com fio mononylon 5,0. O fragmento de biópsia foi colocado em frasco previamente identificado com formol tamponado onde permaneceu no máximo 24 horas até o início do preparo das lâminas. Os pontos foram tirados após 7 dias.

Após uma semana da aplicação do ácido 5 aminolevulínico associado a terapia fotodinâmica foi realizada foto de controle. Após 30 dias foi realizada novamente foto e biópsia de controle em região adjacente a submetida à biópsia inicialmente, para posterior comparação entre as duas amostras.

As biópsias foram executadas pelo acadêmico (própria orientanda) e pela orientadora médica especialista em Dermatologia no Serviço de Pequenas Cirurgias da Dermatologia do Ambulatório Araújo Lima. O material foi enviado ao Serviço de Patologia Cirúrgica do Departamento de Patologia e Medicina Legal (DPML) da UFAM juntamente com uma ficha de requisição de biópsia, devidamente preenchida, para posterior processamento histológico e análise microscópica.

5.4.3 Microdermoabrasão e Aplicação do ácido 5 aminolevulínico associado à Terapia Fotodinâmica

Antes da terapia fotodinâmica, foi realizada microdermoabrasão no local a ser tratado. Essa é uma técnica de esfoliação não-cirúrgica (consiste em projetar sobre a pele uma quantidade de microcristais de hidróxido de alumínio quimicamente inertes), ambulatorial, não dolorosa e de rápida execução (aproximadamente de 10 a 25 minutos) com equipamento que possibilita regular os níveis de esfoliamento sob pressão assistida. A microdermoabrasão aumenta a penetrância do produto durante a terapia fotodinâmica a ser realizada, especialmente em ceratoses actínicas mais espessas. Em seguida, o ácido 5-aminolevulínico a

20% (Levulan Kerastick) foi aplicado nas lesões recobrando-as com uma camada de 1mm de espessura e 5mm de margem de segurança. Os pacientes permaneceram em ambiente escuro por um período de três horas, sendo as lesões após este tempo lavada com solução salina.

As lesões foram iluminadas com luz visível azul (Multiwave®). A fonte de luz Multiwave® é uma fonte de luz azul fluorescente que pode administrar uma dose de luz uniforme na totalidade da face, escalpo ou membros superiores por 1000 segundos. O pico de emissão ocorre em 417 nm e o poder de densidade da luz produzida por este dispositivo será designado para ser fixado em 10 mE/cm². Óculos de proteção contra luz azul deverão ser utilizados pelo paciente e médico durante o procedimento. Após a exposição a luz, sobre as regiões iluminadas foram aplicadas compressas a baixas temperaturas e solução hidratante calmante por um período de 20 minutos.

5.5 Acompanhamento do paciente após aplicação

Os pacientes foram orientados em relação aos possíveis efeitos colaterais, fotoproteção, uso de produtos químicos sem autorização prévia, retorno nas datas estabelecidas e no caso de descamação, a não retirada da pele.

Os pacientes foram avaliados durante toda a realização desta pesquisa. Após o encerramento deste estudo, os pacientes foram orientados em como manter um tratamento adequado para o fotoenvelhecimento, fotoproteção adequada e retorno no caso de dúvidas.

5.6 Avaliação da resposta ao tratamento

5.6.1 Critérios de avaliação clínica

Os pacientes foram avaliados antes e após as sessões de terapia fotodinâmica e a avaliação da resposta foi realizada em duas visitas no pós-tratamento: a primeira após 7 dias da sessão e a segunda após um mês. A resposta clínica foi avaliada segundo o percentual de regressão das lesões, sendo então classificadas da seguinte forma:

- Resposta completa (RC, regressão total das lesões);
- Resposta parcial (RP, > 50% de redução do número de lesões);
- Sem resposta (SR, < 50% de redução do número de lesões).

5.6.2 Método de preparo das lâminas e Avaliação da resposta histopatológica

O material foi analisado macroscopicamente por um patologista (colaborador) do DPML, de maneira a identificar os aspectos referentes à coloração, consistência, formato, superfície e tamanho e posteriormente submetido à clivagem e processamento histológico. Esta fase foi realizada pela equipe técnica do mesmo serviço e constou das seguintes etapas: desidratação em cadeias ascendentes de álcool, diafanização através do uso de xilol, impregnação em parafina para posterior inclusão e confecção de blocos de parafina, o qual foi submetido a cortes na espessura 5µm, através do uso de micrótomo. Estes cortes foram distendidos em banho Maria a 55oC e transferidos para lâminas histológicas apropriadas. A seguir as lâminas foram submetidas à desparafinização e finalmente coradas com o corante universal Hematoxilina Eosina (HE) e montadas em resina permount para exame ao microscópio de luz.

Em seguida foi feita a avaliação histopatológica por patologista do DPML (colaborador). As lâminas foram dispostas aleatoriamente e avaliadas pelo mesmo quanto a atipia dos queratinócitos, segundo a classificação de Rowert-Huber *et al*:

- Grau I: leve com queratinócitos atípicos nas camadas basal e supra-basal da epiderme;
- Grau II: Moderado com queratinócitos atípicos se estendendo pelos dois terços mais profundos da epiderme, alternando com zonas de epiderme normal;
- Grau III: Severo com queratinócitos atípicos ultrapassando os dois terços mais profundos da epiderme e envolvendo o epitélio do folículo piloso, infundíbulo e acrosiríngeo, como visto no carcinoma de células escamosas *in situ*.

A intensidade de reação inflamatória na derme foi avaliada através de método semi-quantitativo utilizando os seguintes escores: 0 – ausente; 1,0 – discreto; 2,0 – moderado; 3,0 – intenso, tendo como base o número de células inflamatórias mononucleares presentes ao redor de vasos e anexos cutâneos.

Os dados coletados através dos exames foram tabulados e submetidos à análise descritiva observando frequências percentuais das alterações observadas.

5.7 Avaliação dos Efeitos Colaterais

Imediatamente após a terapia fotodinâmica, e a cada visita, as áreas submetidas ao tratamento foram avaliadas em relação à presença de eritema, edema, vesiculação, ulceração, hemorragia e necrose, sendo posteriormente graduadas de acordo com a seguinte escala:

- 0: sem alterações;
- 1: mínimas alterações; (Eritema associado a discreto edema)
- 2: discretas alterações;(Vesiculação associado a moderado edema)
- 3: moderadas alterações. (Ulceração e/ou hemorragia)

- 4: severas alterações (Necrose)

5.8 Avaliação do Desconforto do paciente

Foi fornecido aos pacientes um questionário para classificação de desconforto durante o procedimento e avaliação da melhora da qualidade da pele. Quanto ao desconforto (dor, queimação, ardência e prurido) foram atribuídos os seguintes valores:

- 0: Sem desconforto;
- 1: Desconforto mínimo (Prurido);
- 2: Desconforto moderado (Ardência);
- 3: Desconforto severo (Dor e queimação).

5.9 Avaliação da satisfação do paciente

Após um mês da terapia fotodinâmica os pacientes foram questionados a respeito de sua satisfação com o resultado estético das lesões, seguindo a classificação abaixo:

- Algo melhor;
- Igual;
- Algo pior.

5.10 Análise Estatística

Os dados foram apresentados por meio de tabelas de frequência, sendo que para as variáveis quantitativas, quando apresentavam distribuição normal, foi calculada a média e o desvio-padrão (DP), no caso da não comprovação da hipótese de normalidade foi calculado a

mediana, primeiro (Q1) e terceiro (Q3) quartil. Na comparação das medianas em relação aos grupos foram utilizados os testes não paramétricos de Kruskal-Wallis e Mann-Whitney (VIEIRA, 2004; ARANGO, 2001).

. O software utilizado na análise dos dados foi o Epi-Info versão 3.5.1 para Windows desenvolvido e distribuído gratuitamente pelo CDC (www.cdc.gov/epiinfo) e o nível de significância fixado para aplicação dos testes estatísticos foi de 5%.

6. RESULTADOS

6.1 Avaliação descritiva da amostra

Quinze pacientes foram selecionados e realizaram tratamento com terapia fotodinâmica e ALA tópico a 20%. Desses onze (73,3%) eram do sexo masculino e quatro (26,7) eram do sexo feminino. A idade variou entre 33 e 78 anos (média: 56,1 + 12,4). (Tabela 1)

Em relação ao fototipo, três pacientes apresentavam fototipo I (20,0%), dez fototipo II (66,7%) e dois fototipo III (13,3%). Segundo a classificação de fotoenvelhecimento de Glogau, dez pacientes apresentavam fotoenvelhecimento grau III (avançado) e cinco apresentavam fotoenvelhecimento grau IV (severo).

Quanto às áreas tratadas, em oito pacientes a face foi a região eleita pelo seu maior comprometimento (53,4%), cinco pacientes tiveram os antebraços tratados (33,3%) e em apenas dois casos o colo (13,3%). O número de lesões tratadas por paciente atingiu um média de 14,7 + 8,7 e sua distribuição em relação ao local pode ser observada na tabela 2. Do total da amostra, treze pacientes relataram história de câncer cutâneo prévio (86,7%) e oito relataram utilizar filtro solar diariamente (53,3%).

Tabela 2. Distribuição segundo a mediana do número de lesões em relação ao local, Manaus-AM.

Local	n	Mediana	Q ₁ / Q ₃
Antebraço	5	22,0 ^a	17 / 29
Colo	2	19,0 ^a	15 / 23
Face	8	8,0 ^b	6 / 11

p-valor = 0,005 (Teste de *Kruskal-Wallis*); Q_i = quartis.

As medianas seguidas de letras distintas indicam diferença estatística ao nível de 5%.

Tabela 1. Distribuição segundo as características da população de estudo, Manaus-AM.

Variáveis (n = 15)	f_i	%
Gênero		
Feminino	4	26,7
Masculino	11	73,3
Idade		
< 35	1	6,7
35 --- 45	3	20,0
45 --- 55	3	20,0
55 --- 65	4	26,6
65 --- 75	3	20,0
≥ 75	1	6,7
Média ± DP	56,1 ± 12,4	
Mediana	58,0	
Local da lesão		
Face	8	53,4
Antebraço	5	33,3
Colo	2	13,3
Fototipo		
I	3	20,0
II	10	66,7
III	2	13,3
Número de lesões		
Média ± DP	14,7 ± 8,7	
Mediana	12,0	
História de câncer	13	86,7
Toma sol	6	40,0
Usa filtro solar	8	53,3
Frequência de exposição		
Apenas para se locomover na rua	12	80,0
Mais de três vezes por semana	3	20,0

f_i = frequência absoluta simples; DP = desvio – padrão.

Na tabela 3 pode-se observar que os pacientes com fototipo I apresentavam maior número de lesões quando comparado a outros fototipos. ($p=0,369$)

Tabela 3. Distribuição segundo a mediana do número de lesões em relação ao fototipo, Manaus-AM.

Fototipo	n	Mediana	Q₁ / Q₃
I	3	23,0	6 / 33
II	10	10,5	8 / 15
III	2	16,0	15 / 17

p-valor = 0,369 (Teste de *Kruskal-Wallis*); Q_i = quartis.

6.2 Avaliação da resposta clínica após TFD-ALA

Dos quinze pacientes que realizaram a terapia fotodinâmica, somente quatorze compareceram as duas consultas para avaliação (1º consulta: uma semana; 2º consulta: um mês após procedimento). Dentre os quatorze, ao término de trinta dias após a terapia fotodinâmica, seis (42,9%) obtiveram resposta completa (RC – regressão total das lesões) e oito (57,1%) obtiveram resposta parcial (RP- mais de 50% de redução do tamanho e número de lesões). (Tabela 4)

Analisando-se a resposta de acordo com a região comprometida, quanto às lesões localizadas em face quatro pacientes (50%) tiveram resposta completa e quatro (50%) alcançaram resposta parcial das lesões; em relação às ceratoses actínicas localizadas em antebraço, dois pacientes (50%) obtiveram resposta completa e dois (50%) resposta parcial das lesões. Os pacientes que tiveram o colo tratado alcançaram apenas resposta parcial das lesões. (Tabela 5)

Tabela 4. Distribuição segundo a frequência da resposta ao tratamento, efeitos colaterais, ceratoses actínicas e desconforto durante o procedimento, Manaus-AM.

Variáveis (n = 14)	f_i	%
Resposta ao tratamento		
Completa	6	42,9
Parcial	8	57,1
Efeitos colaterais durante a sessão		
A	3	21,4
A/B	9	64,3
A/B/C	1	7,1
A/D	1	7,1
Ceratoses actínicas		
0	11	78,6
1	3	21,4
Desconforto durante o procedimento		
Mínimo	4	28,6
Moderado	6	42,8
Severo	4	28,6

f_i = frequência absoluta simples.

Tabela 5. Distribuição segundo a frequência da resposta ao tratamento em relação ao local, Manaus-AM.

Local	Resposta ao tratamento				Total
	Completa		Parcial		
	f_i	%	f_i	%	
Antebraço	2	50,0	2	50,0	4
Colo	-	-	2	100,0	2
Face	4	50,0	4	50,0	8
Total	6	42,9	8	57,1	14

f_i = frequência absoluta simples.

Na tabela 6 pode-se observar que o número de lesões residuais em antebraços e colo foi superior quando comparado as ceratoses residuais em face. ($p= 0,009$)

Tabela 6. Distribuição segundo a mediana das lesões residuais em relação ao local, Manaus-AM.

Local	n	Mediana	Q₁ / Q₃
Antebraço	5	5,0 ^a	3 / 7
Colo	2	5,5 ^a	5 / 6
Face	8	0,5 ^b	0 / 2

p-valor = 0,009 (Teste de *Kruskal-Wallis*); Q_i = quartis.

As medianas seguidas de letras distintas indicam diferença estatística ao nível de 5%.

6.3 Avaliação da resposta histológica após TFD-ALA

Tendo como substrato o material da biópsia antes da terapia fotodinâmica associada ao ALA e de acordo com a classificação de Rowert-Huber *et al*, os pacientes foram classificados da seguinte maneira de acordo com as atipias encontradas na epiderme: um paciente como grau I (7,1%), onze pacientes como grau II (78,6%) e dois pacientes grau III (14,35%).

Dentre os quatorze pacientes, seis (42,9%) alcançaram regressão do grau de atipia da ceratose actínica e sete (50%) não apresentaram alterações significativas na epiderme. (Tabela 7)

Tabela 7. Distribuição segundo o resultado do histopatológico antes e depois, Manaus-AM.

Grau de Atipia dos queratinócitos PrÉTFD	Grau de Atipia dos queratinócitos Pós TFD						Total
	Leve		Moderado		Severo		
	f _i	%	f _i	%	f _i	%	
Leve	1	100,0	-	-	-	-	1
Moderado	4	36,4	6	54,5	1	9,1	11
Severo	-	-	2	100,0	-	-	2
Total	5	35,7	8	57,1	1	7,1	14

f_i = frequência absoluta simples.

A análise dos cortes histológicos submetidos à coloração de H.E. revelou células inflamatórias mononucleares presentes ao redor de vasos e anexos na derme. A avaliação foi semi-quantitativa e os resultados individuais de cada um dos casos estudados estão revelados na tabela 8

Tabela 8. Distribuição segundo o resultado do infiltrado inflamatório antes e depois, Manaus-AM.

Infiltrado inflamatório	Infiltrado inflamatório depois								
	Ausente		Discreto		Moderado		Intenso		
	f _i	%	f _i	%	f _i	%	f _i	%	
Antes									
Ausente	1	50,0	1	50,0	-	-	-	-	2
Discreto	1	25,0	1	25,0	2	50,0	-	-	4
Moderado	1	50,0	1	50,0	-	-	-	-	2
Intenso	3	50,0	1	16,7	1	16,7	1	16,7	6
Total	6	42,9	4	28,6	3	21,4	1	7,1	14

f_i = frequência absoluta simples.

Comparando-se a intensidade de infiltrado inflamatório na derme nos dois momentos, pré e pós TFD observa-se que em oito (57,1%) casos houve regressão da intensidade do processo inflamatório; em três (21,4%) casos não houve mudanças e em três (21,4%) casos houve aumento da intensidade da inflamação.

6.4 Evolução pós-procedimento e reações adversas

Os efeitos adversos observados na evolução pós-procedimento foi formação de eritema com intensidade de leve a importante em todos os casos, associado a sensação de ardência intensa em nove casos (64,3%). Houve um caso de descamação leve associado a eritema e ardência. Na maioria dos casos a duração foi de aproximadamente 2 a 5 dias, tendo apenas um caso durado mais de uma semana.

6.5 Avaliação do desconforto do paciente durante a exposição a luz

Foi aplicada uma escala visual de dor logo após a exposição das lesões à luz azul e quatro pacientes (28,6%) referiram desconforto mínimo (prurido); seis pacientes (42,8%) relataram desconforto moderado (sensação de ardência intensa) e quatro pacientes (28,6%) optaram por desconforto severo (sensação de dor intensa e queimação).

6.6 Avaliação do resultado estético e da satisfação do paciente

Em relação ao fotoenvelhecimento clínico global das regiões tratadas onze pacientes apresentaram melhora significativa e apenas três permaneceram inalteradas, o que pode ser observado pela classificação dos pacientes segundo a escala de Glogau no pré e pós tratamento (Tabela 9)

Tabela 9. Distribuição segundo o resultado do fotoenvelhecimento antes e depois, Manaus-AM.

Fotoenvelhecimento	Fotoenvelhecimento depois				Total
	Moderado		Avançado		
Antes	f _i	%	f _i	%	
Avançado	7	70,0	3	30,0	10
Severo	1	25,0	3	75,0	4
Total	8	57,1	6	42,9	14

f_i = frequência absoluta simples.

Ao término do seguimento clínico do tratamento, os pacientes foram indagados quanto a sua opinião a respeito do resultado estético das áreas tratadas e todos afirmaram estar satisfeitos, classificando o resultado como bom ou ótimo.

Seguem as fotos dos pacientes e as lâminas histológicas no pré e pós tratamento.

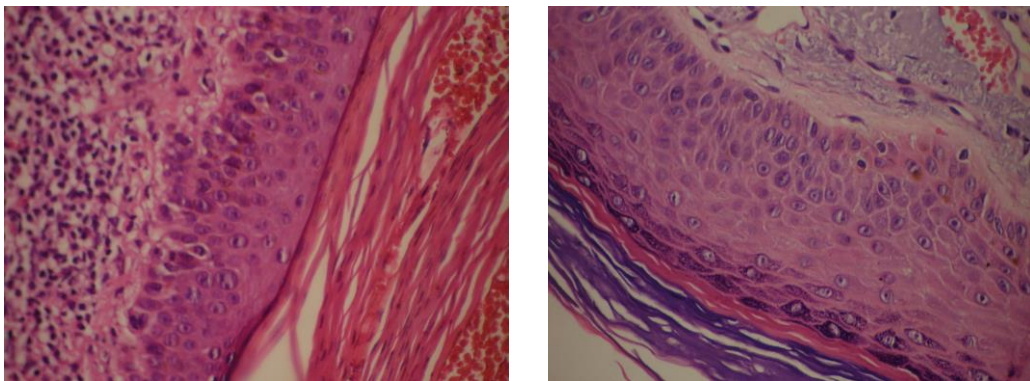
Figura 1. A-Paciente com fotodano severo e múltiplas ceratoses actínicas em face. B. Paciente logo após exposição à luz azul, com intenso eritema e edema em face.



Figura 2: A-Paciente após uma semana da terapia fotodinâmica, apresentando intensa descamação na área tratada. B Paciente após um mês da terapia fotodinâmica, apresentando regressão total das lesões e melhora global da qualidade da pele.



Figura 3: Achados histológicos antes da terapia fotodinâmica. A- Queratinócitos atípicos em toda espessura da camada da epiderme (Grau III); B- Queratinócitos atípicos imediatamente acima da camada basal (Grau I).



7. DISCUSSÃO

Ceratoses actínicas geralmente desenvolvem-se em áreas de pele que são constantemente expostas ao sol e cosmeticamente sensíveis, como face e extremidades. (KAUFMANN *et al.*, 2008; MORTON *et al.*, 2006) O presente estudo mostrou que a terapia fotodinâmica associada ao ácido 5-aminolevulínico e luz azul pode ser muito útil no tratamento de múltiplas ceratoses actínicas e apresenta eficácia diferente dependendo do local tratado.

Em conformidade com outros estudos, ceratoses actínicas em extremidades podem ser mais resistentes ao tratamento que lesões localizadas em face e escalpo. Isso foi demonstrado por MORTON *et al.*, que comprovaram que os benefícios de uma segunda sessão de TFD foram maiores para lesões localizadas no corpo do que nas ceratoses actínicas de face e escalpo. (MORTON *et al.*, 2006) KAUFFMANN *et col.*, demonstraram superioridade da crioterapia em relação à TFD em lesões em extremidades. Uma possível explicação para um aumento da resistência de ceratoses actínicas em extremidades pode ser a carência de unidades pilosebáceas nestas áreas, já que a presença destas unidades poderia levar a melhor absorção da pré droga, atingindo assim uma reposta melhor. (KAUFFMANN *et al.* 2008) Neste estudo observou-se um maior número de lesões residuais em antebraço e colo quando comparado as ceratoses residuais em face.

As taxas de eficácia da terapia fotodinâmica associada a agentes fotossensibilizadores são maiores nas lesões em face e superiores quando comparadas com outras modalidades de tratamento. (ALEXIADES-ARMENAKAS & GERONEMUS, 2003) Em ensaio publicado utilizando terapia fotodinâmica e luz azul, dos trinta e seis pacientes estudados, a taxa de eficácia de cura das ceratoses actínicas em face depois de uma única sessão foi de 66% após oito semanas. (JEFFES *et al.*, 2001) Em outro estudo que empregou

também terapia fotodinâmica com ALA e luz azul no tratamento de múltiplas ceratoses actínicas em face e escalpo também mostrou alta eficácia e resultados positivos persistindo após seguimento de 12 semanas. (PIACQUADIO *et al.* 2004)

Fristsh *et al.*, cobriram um amplo espectro de neoplasias epiteliais, com os mais diversos tamanhos e profundidades. Segundo este estudo, a melhor indicação para TFD são as ceratoses actínicas, alcançando cura de até 100% com duas ou três sessões. Com sessão única o índice de cura variou de 50 a 95%, valores semelhantes ao encontrado no presente estudo quando analisados separadamente as lesões da face e antebraço. (FRITSCH *et al.*, 1998) Bakos *et al.*, com o propósito de avaliar o efeito de sessão única de TFD em alguns tumores queratinocíticos superficiais, encontraram índice de cura clínica para ceratoses actínicas de 65,6%, recomendando mais sessões para obtenção de cura completa, com resultado cosmético mais satisfatório. (BAKOS *et al.*, 2003)

Estudos mostram taxas de resposta completa de 71 a 91% para lesões em face e escalpo após única sessão de terapia fotodinâmica e ALA tópico em diferentes concentrações. (SZEIMES *et al.*, 2002) Estudo em 28 pacientes com 251 lesões após segunda sessão de TFD com ALA, demonstraram uma melhora na taxa de resposta clínica de 64 a 85%. Isto sugere que o re-tratamento de lesões residuais pode ser utilizado para melhorar as taxas de resposta à terapia, o que certamente também seria observado caso se realizassem sessões adicionais de TFD neste estudo. A possibilidade de repetição das sessões constitui a atual tendência na maioria dos protocolos e umas das vantagens acrescidas ao método TFD. (MORTON *et al.*, 2002) Um estudo comparativo entre terapia fotodinâmica com ALA e crioterapia expôs resposta completa em 76% das lesões em extremidades após repetidas sessões de TFD, índice superior ao encontrado na literatura. (SZEIMES *et al.*, 2002)

Muitos trabalhos de Terapia fotodinâmica e ALA utilizam luz vermelha para o tratamento de lesões cutâneas considerando sua maior penetração da pele humana, devido aos comprimentos de ondas emitidos serem mais longos. Jeffes *et al.* demonstraram taxa de regressão clínica de 88% das ceratoses actínicas após no máximo duas sessões de TFD com luz azul e 67% com apenas uma sessão. O presente trabalho utilizou luz azul num período de 1000 segundos, com pico de emissão 417 nm e o poder de densidade da luz fixado em 10 mE/cm². Considerando que a protoporfirina IX atinge o máximo de absorção a 410 nm e a luz azul é aproximadamente 50 vezes mais eficaz na ativação da PpIX que a luz vermelha, estes curtos comprimentos de onda podem ser considerados efetivos no tratamento de ceratoses actínicas superficiais. (PIACQUADIO *et al.* 2004; BAKOS *et al.*, 2003)

Outro aspecto importante quanto à eficácia da terapia fotodinâmica com o ALA é a dose de luz administrada, sendo esta diretamente relacionada à resposta clínica esperada. Em estudo envolvendo TFD-ALA e luz azul no tratamento de múltiplas ceratoses actínicas em face e couro cabeludo demonstrou que 5 e 10J/cm² são mais efetivos que 2J/cm² na regressão clínica total de ceratoses actínicas após sessão única de TFD. (JEFFES *et al.*, 2001) No presente estudo a dose de luz administrada foi de 7,20 J/cm².

Grande limitação do presente estudo foi o seguimento realizado que ocorreu em apenas duas visitas: a primeira com uma semana após a TFD e a segunda, um mês após o procedimento, sendo nesta visita realizada a biópsia de controle. Estes tempos foram eleitos considerando que estudos mostram que uma semana já é período suficiente para perda das células tumorais e regeneração de todas as camadas da epiderme. (NAKASEKO *et al.*, 2003) No entanto, a maioria dos trabalhos realiza um seguimento maior, já que são comuns relatos de recidiva de lesões no pós tratamento. Nakano *et al.*, demonstrou recidiva em lesões acima de 10 mm de diâmetro após 7 meses de seguimento e justificou uma possível má distribuição do ALA entre as células tumorais ou irradiação insuficiente para lesões mais espessas.

(NAKANO *et al.*, 2009) Tschen et al. relataram em ensaio com 101 pacientes com fototipos I –V e ceratoses actínicas não hiperkeratóticas na face e couro cabeludo e tratamento com TFD – ALA e luz azul uma taxa de recorrência de 19%. (TSCHEN. *et al.*, 2006)

No presente estudo, os efeitos adversos mais observados logo após a aplicação do ALA e a submissão das lesões à luz azul foram eritema e edema. Conforme outros estudos, o pico destes efeitos foi nas primeiras 24 horas, ocorrendo melhora e resolução do quadro no período de uma a quatro semanas. (PIACQUADIO *et al.* 2004) Houve um caso de leve descamação logo após o período sob luz azul. Não foram encontrados problemas com pigmentação (hiper/hipopigmentação). Estudo comparando a terapia fotodinâmica com ALA e com placebo demonstrou que o eritema e prurido foram mais intensos no grupo tratado com ALA do que no grupo controle em até uma semana após procedimento. (JEFFES *et al.*, 2001)

A terapia fotodinâmica associada ao ALA é, na maioria dos casos, bem tolerada, apresentando poucos e raros efeitos adversos de relevada importância. A dor durante a irradiação é considerada, de longe, a maior complicação da terapia fotodinâmica e é de variável intensidade. Estudos mostram que o desconforto máximo é atingido nos cinco primeiros minutos de tratamento e geralmente se resolve quando no término da irradiação; entretanto há relatos de persistência por algumas horas a até três dias após a exposição à luz. (CLARK *et al.*, 2003; PIACQUADIO *et al.* 2004; JEFFES *et al.*, 2001) Neste estudo uma escala de dor foi aplicada aos pacientes logo após a TFD e 10 pacientes classificaram o desconforto entre moderado a severo. Em um caso foi necessário um intervalo e interrupção da emissão da luz por alguns minutos. Foi utilizado para alívio da dor um ventilador de refrigeração, mas há também relatos do uso anestésicos em spray e anestesia local intradérmica em alguns estudos com intuito de evitar a interrupção ou suspensão da sessão. (CLARK *et al.*, 2003; FELICIO *et al.*, 2008)

Lesões que não apresentaram boa resposta clínica e histopatológica tendem a ser maiores e hiperkeratóticas e os resultados da biópsia podem subestimar a real eficácia da cura da ceratose actínica. (ALEXIADES –ARMENAKAS & GERONEMUS, 2003). A amostra estudada neste trabalho apresentava indivíduos com fotodano severo e muitas das lesões tratadas eram ceratoses hiperkeratóticas, o que tem que ser considerado na análise da taxa de cura encontrada após TFD. Há estudos que relatam que a falência do tratamento pode ocorrer pela espessura das lesões hiperkeratóticas e também pela barreira criada pela melanina. (DONELLY *et al.*, 2005; NOWIS *et al.*, 2005)

No presente trabalho, observou-se regressão do grau de atipia das ceratoses actínicas em seis pacientes (42,9%). Outros estudos demonstraram presença de células tumorais residuais após sessão única de terapia fotodinâmica, principalmente quando as lesões biopsiadas eram grandes e espessas. (NAKANO *et al.*, 2009) Pesquisas também relatam que algumas biópsias revelaram resíduos de células atípicas, cobertos por pele normal, em diversas lesões clinicamente curadas após aplicação única de TFD, podendo haver recorrência local das lesões a longo prazo. A menor responsividade à TFD-ALA possivelmente decorre da espessura da lesão que constitui barreira para penetração e influi na distribuição não homogênea do fotossensibilizador ou, ainda, na penetração insuficiente do fotossensibilizador e luz combinados. (FELICIO *et al.*, 2008) Nestes casos, com maior volume de células tumorais, fotossensibilizadores mais potentes e doses reforçadas de TFD-ALA poderiam ser úteis desde o início do tratamento.

Em um caso observou-se mudança do grau de atipia do grau dois para o grau três. Uma possível explicação seria o local da biópsia realizada no pós-tratamento, que pode ter englobado uma porção mais representativa da ceratose, não devendo ser considerada como consequência do tratamento.

Quanto à intensidade do infiltrado inflamatório, observou-se que em oito casos (57,1%) houve regressão do processo inflamatório. Estudo sobre pele humana fotoenvelhecida após tratamento com terapia fotodinâmica associada ao ácido 5- delta aminolevulínico evidenciou aumento de interleucinas anti-inflamatórias como IL-4 tanto na derme como na epiderme após TFD. Quanto ao fator de necrose tumoral – TNF-alfa, foi descrito aumento de sua intensidade na derme e diminuição na epiderme no período pós-TFD; não foram observados mudanças significantes no infiltrado inflamatório.(FEROLLA, 2007) Park *et al.*, em estudo semelhante sobre fotorejuvenescimento induzido por ALA em pacientes com ceratoses actínicas demonstraram que o infiltrado inflamatório diminuiu significativamente após TFD. (PARK *et al.*, 2010)

O presente estudo é limitado devido sua pequena amostra. A maioria da amostra (73,3%) foi composta por indivíduos do sexo masculino. Como não há predileção por sexo na ceratose actínica, esta porcentagem não reflete a relação feminino/masculino que esperaríamos de uma típica amostra. Entretanto, estudos já citados aqui foram mais equilibrados em relação ao números de indivíduos de sexos diferentes e nenhuma diferença quanto a eficácia do tratamento foi notada. Um estudo realizado em pacientes pareados por idade, tipo de pele, tamanho das lesões e local da biópsia seria o ideal. Nesta pesquisa, vários parâmetros foram comparados em diferentes grupos relacionados ao tipo de pele ou às regiões tratadas, porém em alguns casos o resultado não foi estatisticamente relevante devido ao reduzido número da amostra.

O excelente resultado cosmético da terapia fotodinâmica está em acordo com estudos prévios e há unânime concordância na literatura quanto à sua superioridade em relação aos demais métodos de tratamento. Devido à seletividade do ALA por células com acelerada atividade mitótica, observa-se a destruição das lesões com a preservação da pele adjacente sadia. Em estudo comparando a TFD com crioterapia, 98,2% dos pacientes submetidos a TFD

consideraram o resultado cosmético bom ou excelente, enquanto que 91,1% dos tratados com crioterapia o consideraram assim também. (SZEIMES et al., 2002) Em trabalho englobando o tratamento de 34 lesões, os resultados estéticos decorrentes da TFD foram considerados de excelentes a bons para a totalidade dos casos, na avaliação da equipe e dos pacientes. (FELICIO *et al.*, 2008)

8. CONCLUSÃO

O propósito deste trabalho foi avaliar o efeito de sessão única de TFD no tratamento de ceratoses actínicas utilizando luz azul. Os resultados no grupo analisado obtiveram baixo índice de efeitos paralelos e foram satisfatórios, considerando-se as limitações do estudo já discutidas, tais como amostra pequena e reduzido tempo de seguimento.

Os resultados assemelham-se, em parte, aos existentes na literatura, obtidos com aplicação única da terapêutica fotodinâmica com ácido 5 aminolevulínico em ceratoses actínicas. A TFD mostrou-se como tratamento com boa eficácia e apresenta vantagens destacadas: minimamente invasiva e alternativa em pacientes com dificuldades, impossibilidade, alto risco ou recusa a outros procedimentos; possibilidade de tratamento ambulatorial, de lesões múltiplas em sessão única ou em sítios de pobre cicatrização, e notadamente, a superioridade dos resultados estéticos.

Algumas indicações para a TFD devem ser respeitadas, como por exemplo, o número e a dimensão das lesões além das condições dos pacientes, visto os efeitos indesejáveis inerentes a terapia tais como dor e sensação de queimação e a recorrência crescente em período prolongado de observação com sessão única de TFD –ALA, o que pode ser solucionado com o aumento do número de sessões.

Outro limite imposto pela TFD/ALA é de ordem econômica, pois o custo operacional é bem mais elevado quando comparado a demais técnicas tradicionais mais difundidas, como crioterapia e curetagem, considerando que além da dificuldade de obtenção do ácido 5 aminolevulínico, há o valor elevado dos aparelhos de fotoativação. Espera-se, no futuro, que aparelhagens menos dispendiosas surjam, assim como os fotossensibilizadores tornem-se mais acessíveis, o que poderá tornar esta terapia mais difundida e disponível a população

portadora de ceratoses actínicas, principalmente quando múltiplas ou em situações de difícil resolução com terapias convencionais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALEXIADES-ARMENAKAS, M.R.; GERONEMUS, R.G. Laser-Mediated Photodynamic Therapy of Actinic Keratoses. *Arch Dermatol*, v. 139, p. 1313-20, oct 2003.
2. ANWAR, J. et al. The development of actinic keratosis into invasive squamous cell carcinoma: evidence and evolving classification schemes. *Clin Dermatol.*, v. 22, n. 3, p. 189-196, 2004.
3. ARANGO, Héctor Gustavo – Bioestatística Teórica e Computacional, editora Guanabara Koogan, 2001.
4. BAKOS, R.M. et al. Terapêutica fotodinâmica com ácido delta-aminolevulínico em neoplasias queratinocíticas superficiais. *An bras Dermatol.*, v. 78, n. 2, p. 197-207, mar/abr. 2003.
5. CASAGRANDE, F. et al. Carcinogênese e Dermatoses Pré-cancerosas. In: AZULAY, R.D. *Dermatologia*. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008, cap. 33, p. 543-46.
6. CASTRO, I. A., et al. Ceratoses Actínicas. *Rev HCPA*, v. 26, n. 2, p. 66-72, 2006.
7. CLARK, C. et al. Topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for cutaneous lesions: outcome and comparison of lights sources. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, v. 19, p. 134-141, 2003.
8. COCKERELL, C. J. Pathology and pathobiology of the actinic (solar) keratosis. *Br J Dermatol.*, v. 14, suplemento. 66, p. 34-36, 2003.
9. DONELLY *et al.* Drug delivery of aminolevulinic acid from topical formulations intended for photodynamic therapy. *Photochem Photobiol.*, v. 81, p. 750- 767, 2005.
10. FELICIO, L.B.A. et al. A terapia fotodinâmica com ácido 5-aminolevulínico como modalidade de tratamento para neoplasias cutâneas não-melanoma. *An bras Dermatol.*, v. 83, n. 4, p. 309-316, 2008.
11. FEROLLA, A. C. J., Estudo da pele humana fotoenvelhecida após tratamento com terapia fotodinâmica associada ao ácido 5- delta- aminolevulínico tópico: avaliação

- imunoistoquímica, do colágeno e do tecido elástico. Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências. São Paulo, 2007.
12. FRITSCH, C.; GOERZ, G.; RUZICKA, T. Photodynamic Therapy in Dermatology. *Arch Dermatol.*, v. 134, p. 207-214, 1998.
 13. JEFFES et al. Photodynamic therapy of actinic keratoses with topical aminolevulinic acid hydrochloride and fluorescent blue light. *J Am Acad Dermatol.*, v. 45, n. 1, p. 96-104, July 2001.
 14. KALISIAK, M.S.; RAO, J.R. Photodynamic Therapy for Actinic Keratoses. *Dermatologic Clinics*, v. 25, p. 15-23, 2007.
 15. KAUFMANN, R. et al. Multicentre intraindividual randomized Trial of topical methyl aminolaevulinate – photodynamic therapy vs. cryotherapy for multiple actinic keratoses on the extremities. *British Journal of Dermatology*, v. 158, p. 994-99, 2008.
 16. LEBWOHL, M. Actinic keratosis: epidemiology and progression to squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol.*, v. 149, suplem. 66, p. 31-33, 2003.
 17. MORTON, C. et al. Intraindividual, right-left comparison of topical methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy and cryotherapy in subjects with actinic keratoses: a multicentre, randomized controlled study. *British Journal of Dermatology*, v. 155, p. 1029-36, 2006.
 18. NAKANO, A. et al. A pilot study to assess the efficacy of photodynamic therapy for Japanese patients with actinic keratosis in relation to lesion size and histological severity. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, v. 25, p. 37-40, 2009.
 19. NAKASEKO, H. et al. Histological changes and involvement of apoptosis after photodynamic therapy for actinic keratoses. *Br J Dermatol.*, v. 148, p. 122-127, 2003.
 20. NOWIS *et al.* Direct tumor damage mechanisms of photodynamic therapy. *Acta Biochim Pol.*, v. 52, p. 339-352, 2005.

21. PARK, M.Y. et al. Photorejuvenation induced by 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy in patients with actinic keratosis: A histologic analysis. *J Am Acad Dermatol.*, v. 62, n. 1, p. 85-95, 2010.
22. PIACQUADIO, D.J. et al. Photodynamic Therapy With Aminolevulinic Acid Topical Solution and Visible Blue Light in the Treatment of Multiple Actinic Keratoses of the Face and Scalp. *Arch Dermatol*, v. 140, p. 41-46, jan 2004.
23. ROWERT-HUBER, J. et al. Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *Br J Dermatol.*, v. 156, p. 8-12, 2007
24. SILAPUNTS. et al. Topical and Light-based Treatments for Actinic Keratoses. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, v. 22, n. 3, p. 162-170, sep 2003.
25. SIMPLICIO, F.I. et al. Terapia Fotodinâmica: Aspectos farmacológicos, aplicações e avanços recentes no desenvolvimento de medicamentos. *Quim. Nova*, v.25, n. 5, p. 801-07, 2002.
26. SMITS, T.; MOOR, A. C. E. New aspects in photodynamic therapy of actinic keratoses. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, v. 96, p. 159-169, 2009
27. SZEIMIES, R.M. et al. Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis: A prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol*, v. 47, n. 2, p. 258-262, august 2002.
28. TSCHEN, E.H., et al. Photodynamic therapy using aminolaevulinic acid for patients with nonhyperkeratotic actinic keratoses of the face and scalp: phase IV multicentre clinical trial with 12-month follow up. *Br J Dermatol.*, v. 155, p. 1262-1269, 2006.
29. VIEIRA, Sonia – Bioestatística, Tópicos Avançados – Rio de Janeiro. 2.ed. – RJ: Elsevier, 2004.
30. ZELICKSON, B.D. Mecanismo de Ação do Ácido Aminolevulínico Tópico. In: GOLDMAN, M. P. *Terapia Fotodinâmica*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006, cap. 1, p. 1-10

ANEXO – A

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
DEPARTAMENTO DE SAÚDE COLETIVA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convidamos o (a) Sr.(a) _____ para participar do Projeto de Pesquisa “Terapia fotodinâmica com ácido 5-aminolevulínico e luz azul no tratamento de ceratoses actínicas em pacientes do Amazonas”, que será realizado na Universidade Federal do Amazonas (UFAM) e que tem como objetivo avaliar a eficácia deste tratamento e sua resposta clínica, cosmética e tecidual na melhora destas lesões. A Terapia Fotodinâmica é um tratamento novo baseado no uso de medicamentos (substâncias fotossensibilizantes), como um creme, que são aplicados sobre as lesões na pele, e que se acumulam nas células alvo. São ativadas por uma fonte luminosa, ou seja, é utilizada uma substância tópica que será exposta a uma luz especial por um determinado momento (no caso aproximadamente 20 minutos) e como consequência a pele ficará sensível.

Será realizada inicialmente uma biópsia da pele da região mais acometida com anestesia tópica e pontos retirados após 7 dias. As consultas para acompanhamento e avaliação serão realizadas duas vezes, sendo marcadas após sete dias e 1 mês após a terapia. A biópsia de controle será realizada na segunda consulta, após um mês do tratamento. O procedimento é indolor e pode causar vermelhidão, ardor discreto e descamação por 3- 5 dias após a sessão. Os pacientes devem retornar nas datas marcadas e serão orientadas a usarem filtro solar e hidratante.

Os dados coletados nesta pesquisa serão devidamente guardados em sigilo, e só terão acesso a esses dados o coordenador e os estudantes envolvidos na pesquisa. O (a) Sr.(a) tem o direito e liberdade de recusar ou retirar o consentimento sem que sofra nenhuma penalização nem falta de tratamento.

O (a) Sr (a) não terá nenhuma despesa e também não ganhará nada. A sua participação é importante para o melhor conhecimento deste tratamento. Para qualquer outra informação, o (a) Sr.(a) poderá entrar em contato com a pesquisadora pelo telefone (92) 36222724.

Consentimento pós-informação

Eu, _____ fui informado sobre o que o pesquisador quer fazer e porque precisa da minha colaboração, e entendi a explicação. Assim, eu concordo em participar do projeto, sabendo que não vou ganhar nada e que posso sair quando quiser. Estou recebendo uma cópia deste documento assinada que deverei guardar apropriadamente.

_____ ou

Assinatura do Participante



___/___/___

Pesquisadora Responsável

___/___/___

Impressão do dedo polegar

caso não saiba assinar

ANEXO – B

Questionário para classificação de desconforto durante o procedimento

Nome: _____

Data do procedimento: _____

1- Classifique seu desconforto durante o procedimento

a-



Sem
desconforto

b-



Desconforto
mínimo

Coceira

c-



Desconforto
moderado

Ardência

d-



Desconforto
severo

Dor

Queimação

**Avaliação da presença dos efeitos colaterais durante a sessão de TFD-
ALA**

- Efeitos colaterais presentes durante a sessão:

- a- Eritema
- b- Ardência
- c- Descamação
- d- Sem reações