

EFEITO DO USO DA TERAPIA FOTODINÂMICA (TFD) EM CÂNCER DE PELE NÃO**MELANOMA: REVISÃO DE LITERATURA**

Wachesk C, C¹, Oliveira P, K², Machado S, S³, Nicolau R, A⁴, Silva, N, Sⁿ

1

¹Instituto de Pesquisa- IP&D- UNIVAP Av. Shishima Hifumi, 2911 – Urbanova – 12244-000 São José dos

Campos – SP Tel.39471000 cris_cw@hotmail.com, patriciakaren_fisio@yahoo.com.br,

susanetkd@hotmail.com, rani@univap.br, nsoares@univap.br

Resumo- - O câncer de pele pode ser definido como multiplicações desorganizadas de células que apresentam um crescimento autônomo e perda da diferenciação celular. Cânceres de pele não-melanoma representam a neoplasia maligna mais comum em humanos. A terapia fotodinâmica (TFD) tem sido estudada como forma alternativa para o tratamento de câncer de pele. Esta revisão bibliográfica objetivou avaliar o efeito que a TFD tem sob o câncer de pele não melanoma, apresentando fontes de luz aplicadas à terapia, mecanismos envolvidos na destruição das células cancerosas, indicações e limitações da terapia dos cânceres de pele. No total, 25 artigos foram selecionados e avaliados, sendo considerados aqueles publicados a partir de 2002. Das obras selecionadas, 16 (64%), referem-se especificamente sobre a TFD e câncer de pele, 9 (36%) referem-se a TFD e Câncer em geral. Conclui-se que a TFD pode ser recomendada como tratamento de primeira linha, demonstrando ser eficiente, assim melhorando a qualidade de vida. Sua evolução esta em constante avanço tendo um futuro promissor no tratamento do câncer de pele do tipo não-melanoma.

Palavras-chave: Fotoquimioterapia, Neoplasias Cutâneas, Melanoma.

Área do Conhecimento: Biomedicina

Introdução

O câncer de pele é a forma mais comum de câncer, sendo o melanoma a forma mais fatal. Cânceres de pele não melanoma representam a neoplasia maligna mais comum em humanos (SOUZA 2009), podendo ser definido como multiplicações desorganizadas de células com crescimento autônomo, sem ou com pouca diferenciação celular. As células neoplásicas podem liberar fatores de crescimento influenciando a proliferação e a diferenciação celular, além de aporte vascular local (SILVA 2009).

O câncer esta em segundo lugar dentre as maiores causas de morte por doença no Brasil. O dimensionamento da magnitude e do impacto desta doença no Brasil pode ser demonstrado na Estimativa da Incidência e Mortalidade por Câncer (BLECHA 2006). Embora o câncer de pele seja o mais frequente no Brasil e corresponda a 25% de todos os tumores malignos registrados no país, o

melanoma representa apenas 4% das neoplasias malignas do órgão, apesar de ser o mais grave devido à sua alta possibilidade de metástase, **Estimativa de novos casos:** 5.930, sendo 2960 homens e 2.970 mulheres (2010) (INCA 2010). As campanhas de prevenção do câncer de pele, por proporcionar um diagnóstico precoce, resultam em tratamento rápido, diminuindo a morbidade e aumentando a sobrevida do paciente. (FREITAS 2009, HAAS 2007)

Segundo FIGUEREDO 2003, o Melanoma é a principal doença fatal relacionada à pele. A incidência e a mortalidade pelo melanoma vêm aumentando no mundo, sendo sua incidência em países pouco desenvolvidos pouco conhecida. No Brasil, 0,15% de todas as neoplasias malignas correspondem a esta doença, sendo o diagnóstico histológico crescente. Visto que 12% dos pacientes com melanoma metastático sobrevivem mais de cinco anos, a chance de cura dessa doença está diretamente relacionada ao

diagnóstico e ao tratamento no início do seu desenvolvimento.

De acordo com os dados do INCA 2008 o principal fator de risco associado aos cânceres da pele é a exposição excessiva aos raios solares conhecidos como raios ultravioletas. Outros fatores como irritações crônicas (úlceras angiodérmica e cicatriz de queimadura) e exposição a fatores químicos, como o arsênico, também podem levar ao desenvolvimento do câncer da pele. Com relação ao melanoma, além dos fatores já citados, associam-se a história prévia de câncer de pele, história familiar de melanoma, nevo congênito (pinta escura), xeroderma pigmentoso (doença congênita que se caracteriza pela intolerância total da pele ao sol, com queimaduras externas, lesões crônicas e tumores múltiplos) e o nevo displásico (lesões escuras da pele com alterações celulares pré-cancerosas), (INCA 2002).

A terapia fotodinâmica (TFD) é uma modalidade terapêutica (RONCHI 2007, KLEIN 2008) que tem sido muito usada no tratamento de vários tumores malignos em diversas áreas da medicina (TOREZAN 2009). Tem sido considerado um dos tratamentos mais investigados atualmente para o controle, prevenção e cura do câncer de pele do tipo não melanoma (BROWN 2004, BRAATHEN 2007). Nesta terapia, o paciente recebe dose determinada de uma substância fotossensibilizadora, a qual acumula-se no tecido tumoral. Em seguida irradia-se o tecido, com a função de excitar o fotossensibilizador (RIBEIRO 2005, BETINE 2007).

A absorção da luz pelo corante, na presença de oxigênio, desencadeia processos fotoquímicos e biológicos que resultam na formação de espécies reativas de oxigênio capazes de agredir constituintes celulares e ocasionar a morte celular por apoptose ou necrose (TOMAZINI 2007, FELICIO 2008). A TFD pode induzir ou aumentar a resposta imune antitumoral (DAVIDS 2008). O uso da luz e de fotossensibilizantes de forma terapêutica tem sido relatada desde o antigo Egito, quando o vitiligo era tratado com a combinação de ingestão de plantas e a exposição solar. O resultado do tratamento era uma reação fotoquímica, mediada por psoralenos presentes nas plantas (RON 2006). Tappeiner empregou em 1903 uma solução de eosina e luz para o tratamento do câncer de pele e observou uma redução no tamanho do tumor (SILVA 2009, SZEIMIES 2005). A TFD foi reconhecida no início do século XX como um tratamento experimental, que combina uma droga fotossensibilizante, luz e oxigênio para destruir células cancerosas (MARMUR 2004).

A TFD gera uma reação não térmica, decorrente da interação entre luz visível não ionizante de apropriado comprimento de onda e agente fotossensibilizador sistêmico ou tópico, com potência terapêutica para eliminar as células tumorais (MOSELEY 2007, SILVA 2009, CHAN 2005).

Nesta terapia são geradas grandes quantidades de espécies reativas de oxigênio, que resultam em dano mitocondrial, e liberação de proteínas pró-apoptóticas em citosol. Estes proteínas causam a ativação de caspases, resultando em fragmentação de DNA e, finalmente, morte do tecido tumoral (RIBEIRO 2005).

Esta pesquisa objetivou avaliar o efeito que a TFD tem sob o câncer de pele não melanoma. Apresentando fontes de luz aplicadas à terapia, mecanismos envolvidos na destruição das células cancerosas, indicações e limitações da terapia dos cânceres de pele.

Metodologia

Trata-se de um estudo exploratório, com abordagem descritiva mediante uma revisão bibliográfica sistemática realizado no mês de novembro de 2009 em bancos de dados tais como: Portal Capes, Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências de Saúde (LILACS), *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), MEDLINE e *Science Direct*; compreendendo o período de 2002 a 2009. Utilizou-se os termos “*PDT cells skin cancer*”, *epidemiology of cells skin cancer non-melanoma*”, *history photodynamic therapy*”, *non-melanoma skin cancer e photodynamic therapy PDT*”, *Photodynamic therapy*”. Foram selecionados 25 artigos e a cronologia de publicação de periódicos nacionais e internacionais sobre laser, terapia fotodinâmica e câncer de pele.

Os artigos em português e inglês foram selecionados por acessibilidade, estudos realizados in vitro e in vivo, considerando que estudos os abordavam a incidência do câncer e comprovando a eficiência do PDT em cancer de pele, assim como aqueles que descreviam métodos e formas de avaliação. Foram incluídos estudos na língua inglesa, sendo seleção ampliada por meio de outras fontes, como referências citadas nos artigos obtidos. Os resultados da busca foram elaborados de forma descritiva e tabelados.

Resultados

Este tratamento consiste em administrar o fotossensibilizante e, após um intervalo de tempo

para acúmulo no tecido tumoral, irradia-se com luz visível a lesão cancerosa. O fotossensibilizante pode ser administrado por via intravenosa ou cutânea, e a luz visível é aplicada em um comprimento de onda específico, que coincide com o comprimento de onda de absorção máxima do fotossensibilizante. As reações fotobiológicas restringem-se ao local de acúmulo do fotossensibilizante que são expostas à luz visível. A seletividade da TFD é produzida pelo direcionamento preferencial do fotossensibilizante para o tecido alvo e pela habilidade de se ativar o fotossensibilizante por iluminação sítio específica. Dessa forma, a TFD permite a destruição seletiva dos tumores enquanto mantém intacto o tecido adjacente normal.

Constatou-se que nos últimos 08 anos, desenvolveram-se vários trabalhos sobre o efeito da TFD em câncer de pele não melanoma. Grande parte dos trabalhos descreve estudos *in vivo*, sendo utilizados animais e relatos de caso. Procedendo-se a análise das obras selecionadas, 16 (64%), referem-se especificamente sobre a TFD e câncer de pele, 10 (36%) referem-se a TFD e Câncer em geral, conforme tabela 1 abaixo.

Tabela 1: Caracterização do acervo de revisão, segundo o Tipo de estudo/Efeito, Comprimento de onda (nm), Autor/ano 2004-2008.

Tipo de estudo/Efeito	Comprimento de onda (nm)	Autor/Ano
Caso clínico +	630 e 700	Marmur et al. 2004
Caso clínico +	630	Brown et al. 2004
Revisão +	400-600	Ribeiro et al. 2005
Caso clínico +	360-800	Chan et al. 2005
Caso clínico +	580-700	Szeimies et al. 2005
Revisão +	360 e 330	Ronchi et al. 2007
Caso clínico +	670	Tomazini et al. 2007
Caso clínico +	600 a 1200	Betine et al. 2007
Caso clínico +	630	Arias et al. 2007
Caso clínico +	630	Haas et al. 2007
Revisão +	630	Braathen 2007
Caso clínico +	630	Moseley et al. 2007
Caso clínico +	630	Felício et al. 2008
Caso clínico +	570-670	Klein et al.

		2008
Caso clínico +	400-315	Davids et al. 2008
Caso clínico +	630	Korbek et al. 2008

Observou-se que 64% dos artigos relacionados à TFD e câncer de pele, mostraram 100% de resultados positivos no tratamento do câncer de pele do tipo não-melanoma.

A TFD tem sido um tratamento de grande interesse clínico desde o início do século XX, porém só ganhou conhecimento nos últimos anos (KLEIN 2008). A utilização de precursores de porfirina de baixo peso molecular permite a penetração seletiva em epiderme anormal sobrejacente a tumores de pele. A possibilidade de uso tópico dos fotossensibilizadores neutralizou os problemas da prolongada fotossensibilidade após utilização de forma sistêmica (SZEIMIES 2005, LEHMANN 2007).

Discussão

O desenvolvimento de novos fotossensibilizadores visa incorporar melhorias das propriedades como curta duração da fotossensibilidade, possibilidade do uso tópico, maior seletividade e ativação por comprimentos de ondas mais longos e mais penetrantes em tecidos biológicos (MOSELEY 2007). Uma das propriedades físico-químicas do fotossensibilizador ideal é a grande capacidade de absorção de onda na faixa entre 600 e 850nm, isto é, faixa de comprimento de onda da luz que é dotada de maior capacidade de penetração nos tecidos biológicos (TOMAZINI 2007).

A TFD utilizada depende da seletiva retenção da droga nos tecidos malignos, portanto, permite uma relativa diferenciação entre fototoxicidade em tecidos malignos e normais (CHAN 2005). A dor é de variável intensidade, e relatada como sensação de queimação discreta ou moderada, mas, algumas vezes, como intensa sensação dolorosa durante a exposição à luz (FELICIO 2008).

Na maioria dos casos apresentados nos estudos foi principalmente o comprimento de onda 630 nm. Uma das características da célula cancerosa é a sua resistência ao mecanismo natural de auto-destruição. Toda célula possui uma proteína chamada procaspase-3, que o organismo transforma em uma enzima, a caspase-3. A enzima promove a autodestruição da célula doente. Normalmente a célula responde a uma "rejeição" desmantelando seu núcleo e entregando-se à destruição pelas células do

sistema imune. Esse processo, conhecido como apoptose, ou morte celular, detém os potenciais células cancerosas antes que elas tenham chance de se proliferar.

Conclusão

A TFD envolve a combinação da luz visível, principalmente na região do vermelho (600-700 nm) com um fotossensibilizante (ALA), pró-fármaco mais utilizado na TFD do câncer de pele, juntamente na presença de oxigênio tecidual, produzem agentes citotóxicos letais que podem eliminar as células cancerosas (p.ex. oxigênio singlete). Pesquisas estão sendo realizadas em busca de novos ativos que possam ser utilizados na TFD do câncer de pele.

As principais limitações são lesões em locais, como os lábios, nariz, olhos e orelhas são de difícil tratamento por serem áreas sensíveis. As cirurgias, apesar de serem eficientes, podem causar cicatrizes e mutilações nos pacientes, enquanto que, a TFD permite a eliminação do câncer dessas áreas com excelente recuperação estética. Fotossensibilizante ALA é promissor, entretanto, este tratamento é de alto custo porque os medicamentos são importados, estudos estão desenvolvendo equipamentos mais simples e custo mais baixo, como os LEDs, assim contribuindo para melhorar a efetividade e a disseminação da TFD.

Com base nestes dados, conclui-se que a TFD pode ser recomendada como tratamento de primeira linha, demonstrando ser eficiente, assim melhorando a qualidade de vida. Sua evolução esta em constante avanço tendo um futuro promissor. Atualmente, existem muitos dados que comprovam a utilização da TFD para o tratamento do câncer de pele do tipo não-melanoma, oferecendo altas taxas de cura, seletividade e excelentes resultados estéticos das áreas afetadas.

AGRADECIMENTO

À Fundação Vale Paraibana de Ensino pelo incentivo à pesquisa na área de Engenharia Biomédica.

Referências

- Sousa SRP, Borge JCA, Ferreira PA, Araújo PRFJ. Uma perspectiva mundial do carcinoma de células escamosas de pele, R. Ci. méd biol, Salvador, 2009; 8 (1): 91-97.

- Silva ER, Santos EP, Júnior ER. Photodynamic therapy in the skin cancer treatment: concepts, utilizations and limitations, Rev Bras Farm, 2009; 90(3): 211-217.

- Blecha FP, Guedes MTS. Tratamento de radiodermatite no cliente oncológico: subsídios para intervenções de enfermagem. Revista Brasileira de Cancerologia, 2006; 52(2): 151-163

- INCA.gov.br [Homepage] Estimativa da incidência do câncer para 2010 no Brasil. Consultado em 27/07/2010. Disponível em http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele_melanoma/definicao

INCA.gov.br [Homepage] Estimativa da incidência do câncer para 2008 no Brasil. Consultado em 08/11/2009. Disponível em http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=1793

- Freitas CA, Sales SC, Silva EG, Perrony JS. Surgical treatment for non melanoma skin cancer. Study of 100 cases treated in the city of Campo Grande, Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço, 2009; 38 (3): 190-193.

- Haas ERM, Vijlder HC, Sterenborg HJCM. Fractionated aminolevulinic acid-photodynamic therapy provides additional evidence for the use of PDT for non-melanoma skin cancer, JEADV, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology; 2007; 22(4): 426-430.

- Figueiredo LC, Cordeiro LN, Arruda AP, Carvalho MDF, Ribeiro EM, Coutinho DM. Câncer de pele: estudo dos principais marcadores moleculares do melanoma cutâneo. Revista Brasileira de Cancerologia, 2003, 49(3): 179-183

- Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Prevenção e controle do câncer: normas e recomendações do INCA. Rev Bras Cancerol, 2002;48(3):317-32.

- Ronchi ML, Ribeiro AVF, Silva AR, et al. The Influence of Aggregation and Photobleaching in the Photodynamic Activity of Magnesium Protoporphyrin. Revista Capixaba de Ciência e Tecnologia, Vitória, 2007; 1(2): 5-12.

- Korbelik M, Cecic I, Merchant S, Sun J. Acute phase response induction by cancer treatment with photodynamic therapy, Int. J. Cancer, 2008;122:1411-1417.

- Klein A, Babilas P, Karrer S, Landthaler M, Szeimies RM. Photodynamic therapy in dermatology – an update 2008, JDDG, 2008; 6:839–845.
- Torezan L, Mautari NAB, Festa NC. Photodynamic therapy in dermatology: basic principles and clinical use. An Bras Dermatol. 2009; 84(5):445-59.
- Brown SB, Brown EA, Walker L. The present and future role of photodynamic therapy in cancer treatment, Lancet Oncol 2004; 5: 497–508.
- Braathen LR, Szeimies RM, Seguin NB. Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: An international consensus, J Am Acad Dermatol 2007;56:125-43
- [Ribeiro JN](#), [Jorge RA](#). Determination of the mechanism of destruction of cell mediated by meso-tetramesitylporphyrin, octaethylporphyrin, vanadyl octaethylporphyrin and visible light. Eclat. Quím. [online]. 2005;30(1):7-13.
- Betine F, Arcas R, Perrazio EF, Oliveira APO. Photodynamic Therapy of Basocelular Carcinoma Whit Topic Methyl Aminolevulinat Associated to two Different light irradiance and elevatad temperature, Sociedade Brasileira de Laser em Medicina e Cirurgia, 2007; 1(1): 58-64
- Tomazini MV, Souza CS, Garcia SB, Tedesco AC.. Terapia fotodinâmica com ftalocianina de zinco tópica: avaliação da intensidade de fluorescência, absorção cutânea, alterações histológicas e imuno-histoquímicas na pele do modelo animal. An. Bras. Dermatol. [online]. 2007; 82 (6): 535-541.
- Felício ABA, Ferreira J, Bentley MVB, Bagnato VS, Tedesco CA, Souza CS. Topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy as a treatment modality for nonmelanoma skin cancer, An Bras Dermatol. 2008; 83(4):309-16.
- Davids LM, Kleemann B, Kacerovská D, Pizinger K, Kidson HS. Hypericin phototoxicity induces different modes of cell death in melanoma and human skin cells. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 2008; 91: 67–76.
- Ron R, Allison RR, Sibata CH, Downie GH, Cuenca RA. clinical review of PDT for cutaneous malignancies. Photodiagn Photodyn Ther, 2006; 3: 214-226,
- Szeimies RM, Morton CA, Sidoroff A, Braathen LR. Photodynamic Therapy for Non-melanoma Skin Cancer Acta Derm Venereol 2005; 85: 483–490
- Marmur ES, Schumults DC, Goldeberg JD. A Review of Laser and Photodynamic Therapy for the Treatment of Nonmelanoma Skin Cancer, Dermatol Surg, 2004; 30: 264-271
- Moseley H, Brancaleon L, Lesar AE, Ferguson J, Ibbotson SH. Does surface preparation alter ALA uptake in superficial non-melanoma skin cancer in vivo? Photodermatol Photoimmunol Photomed, 2007;24: 72–75.
- Chan AL, Juarez M.; Roblee A.; Volz W. Timothy A. Pharmacokinetics and clinical effects of mono-L-aspartyl chlorin e6 (NPe6) photodynamic therapy in adult patients with primary or secondary cancer of the skin and mucosal surfaces, Photodermatol Photoimmunol Photomed, 2005; 21: 72–78.
- Lehmann P. Methyl aminolaevulinate–photodynamic therapy: a reviewof clinical trials in the treatment of actinic keratoses andnonmelanoma skin cancer, Journal Compilation _ 2007 British Association of Dermatologists. Br J Dermat 2007; 156: 793–801.

XVINIC

Encontro Latino Americano
de Iniciação Científica

XI EPG

Encontro Latino Americano
de Pós Graduação

VINIC Jr

Encontro Latino Americano
de Iniciação Científica Júnior