

Lince

evidence photodynamic therapy

Protocolo clínico de tratamento de câncer de pele e
fotodiagnóstico utilizando Terapia Fotodinâmica.



Versão 05

Com o objetivo de disponibilizar à sociedade brasileira com modernas técnicas de tratamento de câncer é que estamos realizando esse projeto. Temos hoje no Brasil inúmeros grupos de pesquisa que apresentam em seu leque de ações a terapia fotodinâmica. Se por um lado, a nível de pesquisa temos progredido bastante neste tema, a nível de disponibilidade clínica estamos fortemente dependente dos produtos importados, criando limitantes proibitivos para seu amplo uso. Através de um esforço conjunto liderado pela Universidade de São Paulo, empresas do setor (MM Optics e PDT Pharma) e instituições clínicas de tratamento de câncer (Fundação Amaral Carvalho de Jaú), criamos um programa financiado pelo BNDES (e aproveitamos o apoio de Subvenção Econômica pela FINEP à MM Optics) para legitimar a Técnica de Terapia Fotodinâmica para câncer de pele não melanoma, à sociedade Brasileira. O programa é inovador em diversos sentidos: combina numa única plataforma a capacidade de tratar a lesão e acompanhar o tratamento com um moderno sistema de imagem por fluorescência óptica, utiliza um protocolo que tem atingido níveis elevados de cura e utiliza medicamento brasileiro. Em nossa visão, a colaboração de todos os participantes é que deverá legitimar a técnica, mostrando o quão boa ela é para amplo uso. Também na nossa visão, esta é uma forma de disseminar as novas tecnologias de uma forma mais geral que restringi-las à alguns poucos locais, preparando nossa sociedade médica nesta área para novos avanços que já estão em desenvolvimento.

Vanderlei S. Bagnato - Coordenador do projeto



Breve histórico do projeto.....	04
Princípios básicos da Terapia Fotodinâmica (PDT).....	05
Quantidades físicas envolvidas na dosimetria de luz.....	10
Diagnóstico por fluorescência.....	11
Informações gerais sobre o medicamento tópico.....	13
• Informações ao profissional de saúde.....	14
• Posologia.....	16
• Reações adversas a medicamentos.....	17
Protocolo clínico da Terapia Fotodinâmica neste programa.....	19
• Reações esperadas.....	20
Detalhes importantes do programa	
• Tipo de lesões a serem tratadas.....	22
Informações sobre biossegurança.....	22
• Proteção da ponteira de tratamento.....	23
• Uso de óculos de proteção individual.....	23
• Referências importantes em biossegurança.....	25

Breve histórico do projeto

Ao longo dos últimos anos, um intenso trabalho experimental tem sido realizado dentro do Instituto de Física de São Carlos, com o objetivo de desenvolver e implementar a nível experimental, os conceitos básicos tanto da terapia fotodinâmica quanto do foto-diagnóstico de lesões malignas por fluorescência óptica. São várias dezenas de alunos de Pós-Graduação formados. Ao longo dos últimos 10 anos, geramos uma larga quantidade de resultados de pesquisa em Terapias Fotônicas e específico no tratamento e diagnóstico de câncer.

Graças ao nosso trabalho, a terapia fotodinâmica foi aprovada no Brasil como uma terapia alternativa no tratamento do câncer pelo Conselho Federal de Medicina e endossado pela Sociedade Brasileira de Cancerologia.

Nosso grupo vem trabalhando em aplicações clínicas desde 1998. Ao longo destes anos, tratamos mais de 2000 pacientes com diversos tipos de câncer: pele, cavidade oral, esôfago, fígado, bexiga, etc. Os principais parceiros foram o Hospital Amaral Carvalho de Jaú e o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP. A experiência adquirida e o resultado alcançado ao longo destes vários anos, é que nos forneceu subsídios para realizarmos um projeto mais amplo voltado exclusivamente ao câncer de pele. Várias centenas de trabalhos clínicos e experimentais realizados por nossa equipe podem ser encontrado no site <http://:cepof.ifsc.usp.br>.

Antes de lançar este programa, desenvolvemos diversos trabalhos de cunho instrumental com nossas empresas parceiras. O equipamento e a medicação fotossensível que estamos empregando é fruto de intenso trabalho de pesquisa. Nosso grupo continua com diversos projetos envolvendo a área de gastroenterologia, lesões pré-malignas, descontaminação e microscopia “in situ”. Certamente esperamos estabelecer uma rede de parcerias, que serão nossa “grande equipe” para projetos futuros.

Esta nossa proposta é inovadora em diversos aspectos: Primeiro traz o

propósito claro de disponibilizar à sociedade brasileira o que há de mais moderno nesta área, depois conjuga a iniciativa pública e a privada em prol da minimização de um sério problema de nossa nação. Enquanto um projeto de Subvenção Econômica da FINEP aprovado pela MM Optics garantiu o desenvolvimento do equipamento básico desta técnica, os recursos do BNDES estão sendo utilizados para desenvolver toda a metodologia tanto a nível de ensaios de laboratório como também ensaios clínicos para a ampla implementação destas modalidades terapêuticas. Temos a meta de implementar 100 centros dentro do território nacional, funcionando como um programa piloto para a consolidação definitiva desta técnica, que depois passará a ser uma técnica comercial, como outras. A viabilização de uma empresa nacional de fármacos fotossensíveis é um ganho ainda não atingido por nenhum outro país do hemisfério sul. A proposta de treinar profissionais e tê-los como parceiros é fundamental para etapas futuras.

Princípios básicos da Terapia Fotodinâmica

A Terapia Fotodinâmica (TFD) baseia-se na interação de três componentes: a luz, o fotossensibilizador e o oxigênio. A morte celular é induzida devido à formação de espécies reativas de oxigênio formadas através da fotoativação do fotossensibilizador.



Figura 1 – Uma molécula de fotossensibilizador absorve luz em comprimento de onda adequado, transfere energia para o oxigênio levando a formação da espécie reativa singleto, que ao encontrar uma célula, pode levá-la à morte.

A principal limitação desta terapia é garantir a presença de luz, oxigênio e fotossensibilizador em quantidades suficientes no tecido alvo. Se um destes componentes não estiver presente no tecido, não há efeito fotodinâmico.

A TFD é considerada uma modalidade terapêutica minimamente invasiva e altamente seletiva, pois os fotossensibilizadores utilizados têm a propriedade de acumularem-se preferencialmente nas células neoplásicas, levando a destruição apenas do tecido tumoral e preservando o tecido sadio adjacente.

A fonte de luz utilizada para a Terapia Fotodinâmica deve ser de comprimento de onda (cor) adequado ao fotossensibilizador utilizado e que apresente boa penetração no tecido-alvo.

É importante saber que quando a luz interage com os tecidos biológicos ela pode ser refletida, espalhada e absorvida (Figura 2).

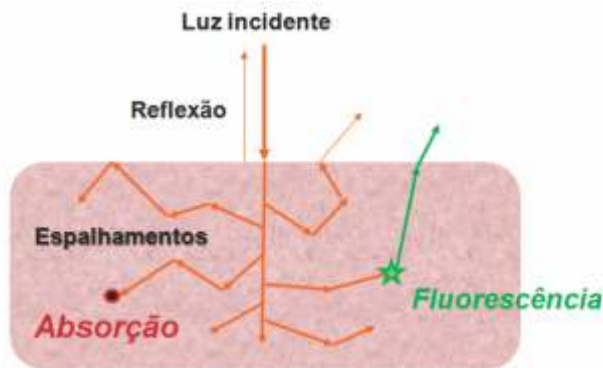


Figura 2 – Reflexão, espalhamento e absorção em tecido biológico.

A absorção da luz pelo tecido é que será responsável pelo efeito biológico desejado. Tais fenômenos físicos dependem das propriedades ópticas do tecido e das características da fonte de luz. Dependendo do comprimento de onda da luz, ela poderá ser mais ou menos absorvida, tanto pelo tecido quanto pelo fotossensibilizador. A Figura 3 mostra a penetração da luz na pele em diferentes

comprimentos de onda.

Note que a luz em comprimento de onda na região do violeta penetra apenas nas primeiras camadas do tecido, enquanto que a luz na região do infravermelho é capaz de penetrar em camadas mais profundas da pele.

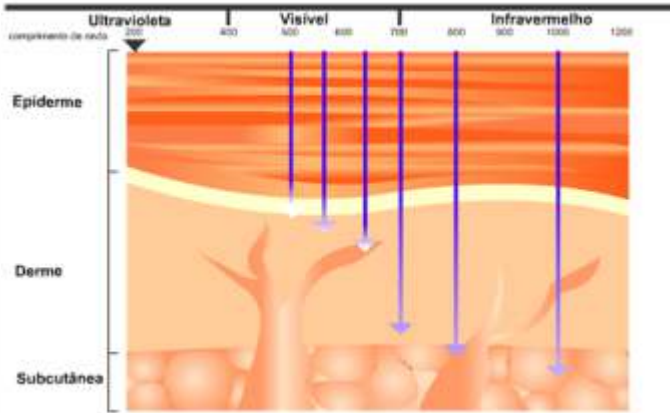


Figura 3 – Penetração da luz na pele.

A penetração da luz nos tecidos biológicos está diretamente relacionada aos constituintes do tecido. A chamada “Janela Óptica Terapêutica” ilustrada na Figura 4 mostra a absorção da luz pelos principais componentes dos tecidos biológicos: água, hemoglobina, oxi-hemoglobina e melanina. A “janela óptica” corresponde ao intervalo de comprimentos de onda em que há maior penetração no tecido.

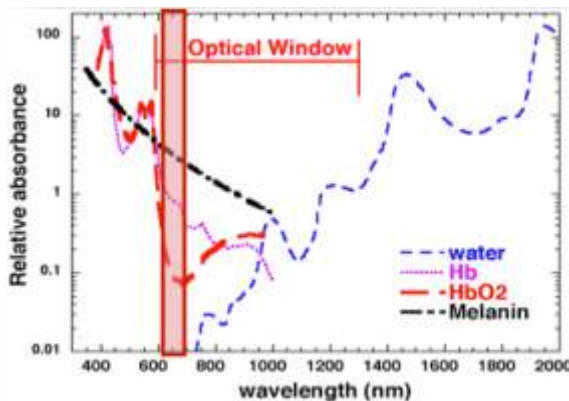


Figura 4
Janela óptica terapêutica

A escolha da fonte de luz para TFD deve levar em consideração a penetração da luz no tecido, mas também deve ser adequada para excitar o fotossensibilizador utilizado.

No caso da Protoporfirina IX (PpIX), cujo espectro de absorção é mostrado na Figura 5, produzida via administração de seu precursor ALA ou Metil-ALA (vide capítulo), utiliza-se luz vermelha em 630 nm (nanômetros).

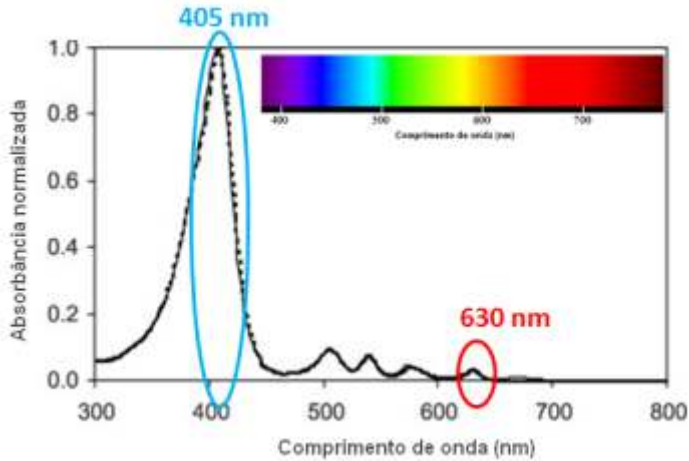


Figura 5 – Espectro de absorção da PpIX.

Como é possível observar na Figura 5, a PpIX apresenta bandas de absorção em vários comprimentos de onda na região visível do espectro eletromagnético, apresentando maior absorção na região do violeta, em 405 nm. Apesar da maior absorção na região do violeta, a penetração da luz na pele, neste comprimento de onda, é muito baixa, e opta-se então por utilizar uma fonte de luz 630 nm, onde há uma maior penetração no tecido e por esta razão fontes de luz que emitam nesta região são utilizadas na TFD com aplicação tópica de ALA e Metil-ALA.

Quando a luz interage com o fotossensibilizador, inicia uma série de reações químicas. A principal reação e de maior importância para a TFD ocorre através da transferência de energia da molécula de fotossensibilizador para o oxigênio molecular presente no tecido, levando à formação de espécies reativas de oxigênio,

principalmente o oxigênio singleto, uma espécie altamente citotóxica, capaz de oxidar componentes celulares, podendo levar a célula à morte via necrose e/ou apoptose. A Figura 6 mostra o diagrama dos níveis de energia com as principais reações fotoquímicas que culminam com a formação do oxigênio singleto (Reação do tipo II).

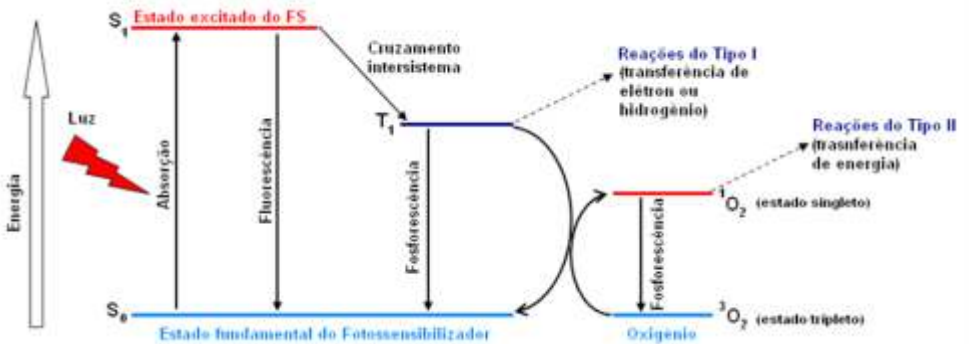


Figura 6 – Diagrama de Jablonski ilustrando as transições resultantes da absorção de luz pela molécula de fotossensibilizador.

A concentração de oxigênio molecular dentro das células do tecido-alvo durante a terapia fotodinâmica é de extrema importância. Esta concentração diminui com o decorrer da TFD, pois as moléculas de oxigênio são consumidas nas reações fotoquímicas. O oxigênio do tecido pode ser restabelecido ao longo do procedimento através do aporte sanguíneo e da difusão, no entanto, durante a TFD ocorrem danos à microvasculatura local, o que pode diminuir a chegada de oxigênio ao tecido-alvo. Todos esses fatores que reduzem a quantidade de oxigênio no tecido podem culminar com a redução das quantidades de espécies reativas formadas e, conseqüentemente, os mecanismos de destruição tumoral.

A escolha dos parâmetros corretos de iluminação é importante para garantir que a degradação do fotossensibilizador e o consumo de oxigênio não ocorram muito rápido, o que poderia tornar a TFD ineficiente.

Quantidades físicas envolvidas na dosimetria de luz

A TFD no tratamento de lesões superficiais de câncer de pele é baseada em protocolos clínicos amplamente testados.

Para entender como funciona a dosimetria para a TFD, é importante conhecer a linguagem utilizada, ou seja, as quantidades físicas envolvidas no cálculo da dosimetria de luz.

A dose para a TFD é dada em Joules por centímetros quadrados (J/cm²). Joule é a unidade de medida correspondente à energia, de modo que a dose fotodinâmica corresponde à quantidade de energia entregue ao tecido por unidade de área. Esta dose também pode ser chamada de irradiância.

A potência luminosa é medida em Watt (W) e corresponde à energia por unidade de tempo, logo, 1 W equivale a 1 J por 1 segundo.

A intensidade luminosa é medida em Watts por centímetro quadrado (W/cm²), ou seja, é a potência de luz entregue à superfície do tecido dividido pela área iluminada.

O comprimento de onda da luz, ou a cor, será sempre dado em nanômetros (nm).

Na dosimetria para TFD, basicamente calcula-se o tempo de iluminação. Este cálculo é feito da seguinte maneira:

$$\textit{tempo (segundos)} = \frac{\textit{Dose} \left(\frac{\textit{J}}{\textit{cm}^2} \right)}{\textit{Intensidade} \left(\frac{\textit{W}}{\textit{cm}^2} \right)}$$

Veja o seguinte exemplo: Tenho uma fonte de luz emitindo 100 mW/cm² e desejo entregar uma dose de luz de 150 J/cm² à lesão de CBC no antebraço de meu paciente. Qual será o tempo de iluminação da lesão?

$$\textit{tempo de iluminação} = \frac{150}{0,10} = 1500 \textit{ segundos} = 25 \textit{ minutos}$$

Portanto, a lesão deverá ser iluminada por 25 minutos. Note que a intensidade foi dada em miliwatts e que para o cálculo utilizamos o fato de que 100 mw = 0,10 W

Diagnóstico por fluorescência

No protocolo de tratamento do câncer de pele por terapia fotodinâmica após a curetagem, vem a fase da evidenciação, na qual ocorre para observar se realmente formou a protoporfirina IX (PpIX) na lesão após a aplicação do ALA. Essa etapa é feita através da parte do LINCE utilizada para o diagnóstico óptico de lesões que tem como princípio básico de funcionamento a fluorescência.

A fluorescência caracteriza as alterações químicas e físicas que ocorrem no tecido. Seu princípio físico consiste basicamente na absorção da luz incidente e emissão desta luz em um comprimento de onda maior.

Cada átomo tem seu estado fundamental (menor energia) e seus estados excitados (maiores energias). Para o átomo ficar estável, ele deve estar no estado fundamental. Quando uma luz incidente de determinado comprimento de onda é absorvida pelo átomo, este vai para um estado excitado de energia e fica mais instável, tentando assim retornar novamente para o estado fundamental. Ao retornar, esse átomo reemite a energia absorvida, só que em uma quantidade menor, devido às perdas de energia que ocorrem dentro dos estados vibracionais dos estados excitados. Essa luz é emitida, então, com um comprimento de onda maior (outra cor).

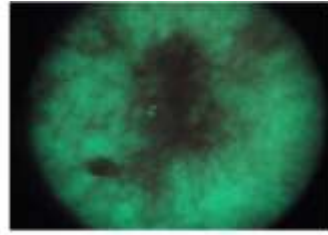


Como cada molécula é diferente, a fluorescência característica de cada uma delas também será diferente. Assim, tecidos diferentes ou condições diferentes do mesmo tecido, terão fluorescência diferente. O diagnóstico por fluorescência usa essa diferença na fluorescência para identificar alterações no tecido.

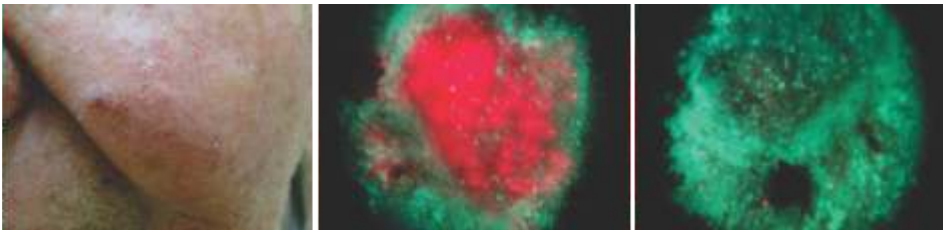
Esse método de diagnóstico é também utilizado para a identificação de lesões por ser um método não-invasivo capaz de evidenciar diferenças entre o tecido sadio e o tecido tumoral em tempo real. O tecido tumoral apresenta a fluorescência em um tom mais escuro que o tecido sadio.



CBC tronco



Para a terapia fotodinâmica, o diagnóstico ajuda no acompanhamento da degradação da PpIX. Ao aplicar o ALA na lesão e esperar o tempo previsto no protocolo, pode-se usar o evidenciador para observar a formação do fotossensibilizador. A PpIX emite uma fluorescência na região do vermelho, o que contrasta bastante com a fluorescência na região do verde da pele sadia. Ao final do tratamento, o evidenciador permite a observação do consumo, ou não, da protoporfirina IX, permitindo ao médico, em tempo real, saber o sucesso da terapia.



CBC Antes (imagem do centro) e depois do tratamento (imagem da direita)
Imagens feitas através do Evidenciador.

Na etapa do tratamento da lesão, três “ingredientes” são fundamentais para proporcionar a morte da célula tumoral: luz, fotossensibilizador e oxigênio.

Informações gerais sobre o medicamento tópico

5-AMINOLEVULINATO DE METILA (ALA-ME)

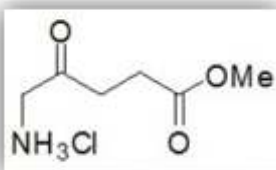
Princípio ativo: Cloridrato de aminolevulinato de metila

Denominações comuns brasileiras (DCB): 02455

Chemical Abstract Service (CAS): 79416-27-6

Fórmula molecular: C₆ H₁₁ NO₃ HCl

Fórmula estrutural:



Forma farmacêutica e apresentação: Creme para uso tópico, em sachês de alumínio contendo 1 g. USO ADULTO.

Composição: Cada 1g de creme contém: Cloridrato de aminolevulinato de metila.....200 mg.

Excipiente constituído de monoestearato de glicerila auto-emulsionável, álcool cetoestearílico, metilparabeno, propilparabeno, edetato dissódico, BHT, miristato de isopropila e água.

Propriedades Físico-Químicas: Pó cristalino branco, higroscópico com odor característico solúvel em água.

Informações ao profissional de saúde

Indicações : Ceratose Actínica não espessa (não hiperkeratótica) e não pigmentada, localizada principalmente na face e couro cabeludo, quando outras terapias forem consideradas menos apropriadas. Carcinoma basocelular superficial e ou nodular, quando outras terapias forem consideradas inadequadas. Áreas onde tratamentos cosméticos são deficientes, tais como: lesões no meio da face ou nas orelhas, lesões em pele seriamente danificada pelo sol, lesões grandes ou lesões recorrentes.

Contraindicações: O cloridrato de aminolevulinato de metila creme é contra indicado em pacientes com história de hipersensibilidade, alergia ou intolerância aos componentes do produto. É contra-indicado para carcinoma basocelular esclerodermiforme e para porfiria.

Propriedades farmacêuticas (características farmacológicas): Após aplicação tópica do cloridrato de aminolevulinato de metila, ocorre um acúmulo de porfirinas dentro das células das lesões da pele, isso pelo fato de que o ácido aminolevulinico ou as versões metilada são precursores metabólicos do composto fotossensibilizador protoporfirina IX (PpIX), na rota biossintética do grupo heme. Estes precursores quando administrados de forma exógena, atua como uma pró-droga, independente se a forma de administração for tópica, endovenosa ou oral. As porfirinas intracelulares (incluindo a protoporfirina IX - PpIX) são fotoativas, compostos fluorescentes ativados pela luz na presença de oxigênio. O oxigênio singlete é formado e este causa dano aos componentes celulares, em particular às mitocôndrias. A ativação pela luz das porfirinas acumuladas conduz a uma reação fotoquímica, causando a toxicidade nas células-alvo expostas à luz.

Farmacocinética: Após a aplicação do creme por 3 horas e com iluminação subsequente com luz de comprimento de onda em 630 nm, totalizando dose de

100J/cm², ocorre uma importante oxidação dos níveis de porfirina, retornando aos valores semelhantes aos de pré-tratamento.

Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto: Armazenar em refrigerador de 2 à 8 °C. Este medicamento após aberto somente poderá ser utilizado em 7 dias e desde que conservado devidamente fechado e em geladeira. Não use o creme se notar sinais visíveis de deterioração (mudança na cor, na consistência ou cheiro não característico).

Adultos (incluindo os idosos acima de 65 anos de idade): A superfície das lesões que receberá o creme deve ser preparada antes da aplicação. Remova escamas e crostas por curetagem. Lesões de carcinoma basocelular nodulares geralmente cobertas por uma camada de queratina epidérmica intacta devem ser cuidadosamente removidas. O material exposto do tumor deve ser removido delicadamente, sem ultrapassar as margens do tumor. Aplicar com uma espátula uma camada de creme (cerca de 1 mm de espessura na lesão e sobre 5 à 10 mm da pele normal ao redor da lesão). Cobrir a área a ser tratada com um curativo oclusivo por 3 horas. Remover o curativo, limpar a área com solução salina e expor a lesão imediatamente à luz em 630 nm (vermelha), na intensidade de 125 mW/cm² e dose final de 150 J/cm², em tempo total de iluminação de 20 minutos em cada lesão. A intensidade da luz não deve exceder 200mW/cm². A dose da luz emitida deve ser monitorada. Durante a iluminação, o operador e o paciente devem utilizar óculos de proteção correspondentes ao espectro de luz da lâmpada. As lesões saudáveis ao redor da lesão não necessita ser protegida durante a iluminação. Lesões múltiplas podem ser tratadas durante uma mesma sessão de tratamento.

Crianças e adolescentes: Não há experiência de tratamento em pacientes abaixo de 18 anos. Para outras condições como no tratamento de lesões por HPV (Human papillomavirus) de mulheres com idade abaixo de 18 anos, nenhum problema foi relatado.

Posologia

Adultos (incluindo idosos acima de 65 anos de idade): Para o tratamento dos tipos de cânceres de pele determinados para este projeto, duas sessões devem ser administradas com intervalo de uma semana entre elas.

Advertências: O aminolevulinato de metila somente pode ser administrado na presença de um médico, enfermeira ou outro profissional da saúde treinado para o uso de terapia fotodinâmica. O aminolevulinato de metila não é recomendado durante a gravidez. Não há experiência no tratamento de lesões altamente infiltrantes ou pigmentadas com o aminolevulinato de metila. O aminolevulinato de metila pode causar sensibilização ao contato com a pele. Alguns excipientes do creme raramente podem causar reação local na pele como, por exemplo, dermatite de contato. Qualquer terapia com luz ultravioleta (UV) deve ser descontinuada antes do tratamento. Como precaução geral, deve-se evitar a exposição ao sol sobre as lesões tratadas e sobre a pele ao redor por alguns dias após o tratamento. Evitar contato do aminolevulinato de metila com os olhos. Não entrar em contato com fontes de calor como água quente, forno, fogão, ferro de passar roupas, etc.

Carcinogênese, mutagênese e prejuízo à fertilidade: Estudos pré-clínicos sobre toxicidade geral e estudos de genotoxicidade na presença ou ausência de fotoativação não indicam riscos potenciais em humanos. Estudos de carcinogenicidade ou estudos sobre a função reprodutiva não foram realizados com aminolevulinato de metila.

Gravidez: Não há dados clínicos disponíveis de mulheres grávidas expostas ao aminolevulinato de metila. Estudos de toxicidade reprodutiva em animais não foram realizados. Aminolevulinato de metila não é recomendado durante a gravidez. Esse medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou odontológica. Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.

Mães lactantes: A quantidade de aminolevulinato de metila excretada no leite humano após administração tópica não é reconhecida. Na ausência de experiência clínica, a amamentação deve ser descontinuada por 48 horas após a aplicação de aminolevulinato de metila.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco: Não há experiência de tratamento de câncer de pele em pacientes com idade inferior a 18 anos.

Interações medicamentosas: Nenhum estudo específico de interação do aminolevulinato de metila com outros medicamentos foi realizado.

Reações adversas a medicamentos

Os sintomas mais freqüentes são: fototoxicidade, sensações dolorosas na pele. A severidade é geralmente leve à moderada, porém raramente requer término da iluminação mais cedo. Tipicamente, essas sensações começam na hora da iluminação ou logo em seguida e duram poucas horas, geralmente terminando no próprio dia de tratamento. Outros sinais freqüentes da toxicidade são eritema e edema, os quais podem persistir por 1 a 2 semanas, ou ocasionalmente por mais de um ano. A incidência de reações adversas é demonstrado abaixo:

Distúrbios da pele e anexos: muito comum ($>1/10$): desconforto descrito com dor, sensação de queimação, de picada e de formigamento, edema, eritema; Comum ($>1/100, <1/10$): formação de crosta, ulceração, bolhas, supuração, infecção, descamação, distúrbios no local de aplicação, sangramento da pele, hipo/hiperpigmentação; Incomum ($>1/100, <1/100$): rash cutâneo, urticária, eczema.

Ocorreram relatos incomuns ($<1\%$) de cefaléia, náusea, irritações nos olhos, dor nos olhos, fadiga e tontura. A maioria das reações de fototoxicidade local foram de

intensidade leve a moderada. Os sintomas de fototoxicidade local foram transitórios, mas houve edemas que duraram até uma semana e eritemas que duraram até duas semanas. Em alguns casos, estes duraram várias semanas; em dois casos mais de um ano. O uso repetido não aumentou a frequência ou a intensidade das reações de fototoxicidade local.

ATENÇÃO: ESTE É UM MEDICAMENTO NOVO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA ACEITÁVEIS PARA EFEITOS INDESEJÁVEIS E NÃO CONHECIDOS, INFORME SEU MÉDICO.

Superdose: A gravidade das reações de fototoxicidade local como eritema, dor e sensação de queimação podem aumentar nos casos de aplicação durante um tempo prolongado ou devido à intensidade de luz muito alta.

Armazenagem: Armazenar em refrigerador de 2 °C à 8 °C.

Lote, fabricação e validade: vide sachê.

PROTOCOLO CLÍNICO

- 1. Diagnóstico:** Serão selecionadas para tratamento com Terapia Fotodinâmica (TFD) lesões tipo Câncer Basocelular (CBC) nodular e superficial, menores ou iguais a 20mm.
- 2. Curetagem:** Procedimento que auxilia a penetração do creme nas diferentes camadas da pele.
- 3. Aplicação do creme:** Usado neste projeto o medicamento 5 aminolevulinato de metila (ALA-Me) apresentado como creme, o qual tem que ser aplicado em abundante quantidade sobre a lesão.
- 4. Oclusão:** As lesões serão ocluídas com papel filme e papel alumínio, para evitar a fotoestimulação do medicamento.
- 5.** Após três horas de aplicação da medicação tópica, será evidenciada a Protoporfirina IX com o sistema de detecção da MM Optics e coletadas as imagens.
- 6.** A seguir, será realizado o tratamento com iluminação à base de LEDs com comprimento de onda em 630 - 640 nm, também da empresa MMOptics. A intensidade de iluminação será de 125 mW/cm² para totalizar a dose de energia fornecida ao tecido de 150 J/cm² durante 20 minutos.
- 7.** É evidenciada o consumo da PpIX e coletada as imagens.

8. A segunda sessão do tratamento é feita 7 dias após a primeira sessão, seguindo os mesmos passos descritos para a primeira sessão.

9. Após 30 dias da segunda aplicação, o paciente retorna para acompanhamento do tratamento iniciado e realização da documentação necessária (fotos e descrição do pós-tratamento), compilação dos dados e resultados.

10. Outro retorno será efetuado quando completar 60 dias após segunda aplicação de terapia fotodinâmica para averiguação da eliminação da lesão. Os demais acompanhamentos seguirão a rotina pré-estabelecida pelo Hospital.

Reações esperadas

1. **DOR:** É uma sensação desagradável que varia de um indivíduo para outro, já que o limiar da dor fisiológica é interpretada por cada paciente de forma diferente. A dor apresenta-se principalmente durante a irradiação, mas pode ser experimentada em outras etapas do processo, como na aplicação do medicamento ou na curetagem da lesão. A maioria dos pacientes podem experimentar algum desconforto relatado como ardor ou queimação e esta pode ser avaliada pelas diferentes escalas da dor (Escala Visual Analógica-EVA, que varia de 1 a 10; Escala Numérica; Escala Qualitativa; Escala de Faces). É importante esclarecer que esta sensação quando apresentada é relatada pelos pacientes nos primeiros minutos da irradiação, evidenciando importante melhora nos minutos posteriores. Na literatura são relatados diversos determinantes da dor. Determinados locais do corpo ou outra condição onde está sendo aplicada a TFD apresentam maior ou menor sensibilidade à dor. Locais como a face e os genitais apresentam maior sensibilidade à dor. O tamanho da lesão também é fator determinante para uma maior ou menor sensação dolorosa e intensidade de iluminação maiores que 150 mW/cm^2 também tem sido relatado dentre os fatores que agravam a sensação dolorosa, entre outros.

Como proceder:

- Suspensão da irradiação por poucos minutos;
- Depois de suspensa a irradiação, uso de gaze ou algodão embebido em soro fisiológico frio (temperatura de 10º C);
- Uso de bloqueios anestésicos sem vasoconstrictores;
- Elementos ambientais, tais como ar condicionado frio.

ERITEMA E EDEMA: Estas duas condições são processos esperados após a TFD, resultado da injúria ao tecido tratado e podem estar associadas à dor intensa.

Como proceder:

- Uso de analgésicos e anti-inflamatórios.

INFECÇÕES: É uma complicação não muito frequente, mas deve ser considerada em pacientes com edema, eritema e dor progressiva e sem resolução do processo inflamatório normal da pele tratada com TFD.

Como proceder:

- Tratamento com antibiótico tópico e oral.

DERMATITES: É apresentada em poucas ocasiões e é mais freqüente em pacientes com histórico de processo de atopia de pele. Pode apresentar alergia aos princípios ativos ácido 5 aminolevulinico (ALA) ou ácido 5 aminolevulinato de metila ALA-me ou aos excipientes.

Como proceder:

- Limpeza total da pele exposta;
- Uso de anti-histamínicos e corticosteróides.

ALTERAÇÕES NA PIGMENTAÇÃO: A hiperpigmentação da pele tratada com TFD é apresentada com maior frequência em pacientes classificados como fototipos de pele de I à III.

Como proceder: A hiperpigmentação é reversível e pode durar poucos meses para

Detalhes importantes do programa

Tipo de lesões a serem tratadas:

Carcinoma basocelular (superficiais e nodulares), que representa o tipo mais comum de câncer tratado pela terapia fotodinâmica.

Carcinoma espinocelular e melanoma estão excluídos do protocolo de tratamento deste projeto.

Informações sobre biossegurança

No ambiente de trabalho, o profissional da saúde, tanto no atendimento ao paciente quanto em atividades de apoio, está sujeito ao contato com material biológico. Os equipamentos usados em procedimentos que entram em contato com o paciente podem alojar microorganismos e assim, serem considerados como contaminados. Desta maneira, é essencial ter consciência da importância do uso de proteção ao manipular materiais e equipamentos em situações de potencial

contaminação (1). Para isso, medidas de biossegurança precisam ser tomadas. Biossegurança pode ser definida como o conjunto de ações voltadas para a prevenção, minimização ou eliminação de riscos inerentes às atividades de pesquisa, produção, ensino, desenvolvimento tecnológico e prestação de serviços, com riscos que podem comprometer a saúde do homem, dos animais, do meio ambiente ou a qualidade dos trabalhos desenvolvidos (2).

No caso do uso de equipamentos no Projeto Câncer de Pele Brasil, é preciso acrescentar algumas medidas aquelas já utilizadas pelo profissional de saúde, como o uso de filme de PVC na ponteira de tratamento, bem como sua troca a cada nova aplicação. Também é necessário o uso de óculos de proteção adequados.

Proteção da ponteira de tratamento

Durante o procedimento de tratamento da lesão, a ponteira de tratamento entrará em contato com o paciente. Para evitar que microorganismos alojados na ponteira entrem em contato com a lesão, coloca-se um filme de PVC protegendo a região do equipamento que entrará em contato com o paciente. Após o tratamento, o filme deverá ser removido e descartado como lixo contaminado.

Uso de óculos de proteção individual

No procedimento de diagnóstico óptico, o paciente entrará em contato com luz UV e é fundamental o uso de equipamento de proteção individual para a proteção dos olhos contra os efeitos deste tipo de irradiação. A legislação brasileira, através da Norma Regulamentadora nº 6 (Equipamento de proteção individual) aprovada pela Portaria GM n.º 3.214, de 08 de junho de 1978 06/07/78 instrui sobre o uso de equipamentos de proteção individual (3).



Fig 6: Ponteira de diagnóstico óptico. Observa-se o brilho azul em torno de 405 nm.

A ponteira de tratamento é constituída por LEDs na região do vermelho e possui alta intensidade. É necessário que o paciente e o operador do equipamento estejam usando óculos de proteção adequados para barrar o comprimento de onda emitido pela ponteira de tratamento, evitando danos aos olhos.



Fig 7: Ponteira de Tratamento para a terapia fotodinâmica constituída por LEDs em torno de 627nm.



Fig 8: Equipamento de Proteção individual contra luz UV (óculos laranja) e contra luz intensa em torno de 630 nm (óculos espelhados).

Tomando esses cuidados, o paciente e o operador do sistema de diagnóstico e tratamento evitarão riscos à saúde dos olhos e também a disseminação de microorganismos no ambiente de trabalho e entre os pacientes.

Referências importantes em biossegurança:

Carla Maria Oppermann, Lia Capsi Pires. Manual de biossegurança para serviços de saúde. Porto Alegre: PMPA/SMS/CGVS, 2003.

Pedro Teixeira, Silvio Valle. Biossegurança: uma abordagem multidisciplinar. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 1996.

http://portal.mte.gov.br/seg_sau/norma-regulamentadora-n-6.htm



www.mmo.com.br



Rua Geminiano Costa, 143 | São Carlos | BRASIL | CEP: 13560-641
Tel.: +55 16 3411 5060 | Fax: +55 16 3411 5061 | mmooptics@mmo.com.br