

O USO DA TERAPIA FOTODINÂMICA COMO TRATAMENTO ALTERNATIVO PARA O CÂNCER DE PELE DO TIPO NÃO-MELANOMA

PHOTODYNAMIC THERAPY AS AN ALTERNATIVE TREATMENT FOR NON-MELANOMA SKIN CANCER

Jussilene Setlik

Graduada em Biomedicina pelo Centro Universitário Autônomo do Brasil - UNIBRASIL (2015), com ênfase em Análises Clínicas. Pós-graduanda em Hematologia e Hemoterapia pela Faculdade Pequeno Príncipe.

Rodrigo de Cássio Silva

Doutor e Mestre em Ciências Biológicas (Biofísica) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro - Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho (2008). Graduado em Ciências Biológicas (Licenciatura e Bacharelado) pela Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (2003). Especialista em Planejamento e Educação Ambiental pela Universidade Cândido Mendes (2004). Especialista em Engenharia Sanitária e Controle Ambiental pela Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP - FIOCRUZ / 2005).

RESUMO

Existem uma variedade de patologias em que a Terapia Fotodinâmica (TFD) pode ser empregada, entre elas está o tratamento do câncer de pele. O câncer é definido como uma desordem na multiplicação das células, na qual elas evoluem independentemente dos mecanismos de controle, proliferação e diferenciação celular. A TFD é um tratamento clínico que emprega uma combinação de luz, oxigênio e um fotossensibilizador. Face a estas informações, este estudo de revisão de literatura tem característica essencialmente exploratória e buscou investigar a terapia fotodinâmica como metodologia alternativa no tratamento do câncer de pele. Para isto foram consultadas as bases de dados Lilacs, Medline e Scielo, utilizando os seguintes descritores: Terapia Fotodinâmica, câncer de pele e fotossensibilizantes, considerando o período de publicação dos últimos dez anos a partir de 2004. Pôde-se concluir que a TFD tem futuro promissor pois é um método seguro e efetivo principalmente para o Carcinoma Basocelular Superficial, pois se trata de um tratamento minimamente invasivo cuja a aceitação do paciente é alta e, com efeito foto rejuvenescedor.

Palavras-chave: Câncer de pele; Carcinoma Basocelular; tratamento alternativo; Terapia Fotodinâmica.

ABSTRACT

There are varieties of pathologies in which the photodynamic therapy (PDT) can be applied, including the treatment of skin cancer. Cancer is defined as a disorder in the multiplication of cells where they evolve independently of the control mechanisms, cell proliferation and differentiation. PDT is a clinical treatment that employs a combination of a special type of light, oxygen and a photosensitizer. Thus, this study, a literature review, has essentially exploratory characteristic and sought to investigate the photodynamic therapy as an alternative method in the treatment of skin cancer. To this, were consulted databases Lilacs, Medline and Scielo using the following keywords: Photodynamic Therapy, skin cancer and Photosensitizing considering the publication of the last period of ten years from 2004. It is concluded that PDT has proving advantageous with a promising future, with safe and effective mainly for Superficial Basal Cell carcinoma because it is a minimally invasive treatment, that the patient acceptance is high and, with rejuvenating photo effect.

Keywords: skin cancer; Basal Cell carcinoma; alternative treatment; photodynamic therapy

INTRODUÇÃO

A terapia fotodinâmica (TFD) é um tratamento clínico em que se emprega a combinação de luz, oxigênio e um fotossensibilizador (FTS), este último caracterizado como moléculas capazes de reagir com a luz gerando espécies reativas de oxigênio. Tal tratamento pode ser usada para a terapêutica de uma variedade de patologias que podem ser de caráter oncológico (câncer), dermatológico (verrugas, psoríase), oftálmico (degeneração macular da retina), microbiológico (infecções bacterianas, fúngicas e virais), entre outros (SILVA, 2007).

A TFD teve origem no início do século XX, na Alemanha (ISSA e MANELA-AZULAY, 2010), e no Brasil vem ganhando seu espaço desde o final da década de 1980.

A TFD como tratamento alternativo para câncer de pele tem ganhado força nos últimos anos. Por definição, câncer é uma desordem na multiplicação das células que deveriam apresentar um crescimento autônomo de se dividirem, amadurecerem e morrerem, se renovando em cada ciclo. Especificamente no câncer de pele, a célula evolui independentemente dos mecanismos de controle, proliferação e diferenciação celular, ou seja, as células tumorais têm um padrão de crescimento desenfreado e propensão a se desprender e gerar metástases (SILVA et al., 2009; SANTOS e MELLO, 2008).

Segundo o INCA (Instituto Nacional do Câncer), entre os tumores de pele, o tipo não-melanoma é o de maior incidência no país 98.420 novos casos de câncer de pele nos homens e 83.710 nas mulheres (INCA, 2014). Nesse sentido, é importante o estudo de novos tratamentos que possam auxiliar no tratamento e na cura desta doença.

Nessa perspectiva, este trabalho busca, por meio de uma revisão de literatura com abordagem descritiva, reconhecer o potencial de aplicação da Terapia Fotodinâmica no câncer de pele não-melanoma.

Para tanto, foi realizado um estudo exploratório, com abordagem descritiva mediante uma revisão de literatura em bancos de dados tais como: LILACS (Literatura Científica e Técnica da América Latina e Caribe em Ciências da Saúde), Scielo (Biblioteca Científica Eletrônica), Medline (Literatura Internacional em Ciências da Saúde), BIREME (Biblioteca Virtual da Saúde). Para tal, utilizaram-se os descritores: Terapia Fotodinâmica, Câncer de pele e Fotossensibilizantes e seus correspondentes em inglês: *Photodynamic*

O USO DA TERAPIA FOTODINÂMICA COMO TRATAMENTO ALTERNATIVO PARA O CÂNCER DE PELE DO TIPO NÃO-MELANOMA

Therapy, Skin Cancer e *Photosensitizing*, considerando o período de publicação dos últimos dez anos. Selecionados artigos com cronologia de publicação de periódicos nacionais e internacionais sobre a terapia fotodinâmica. Os artigos foram selecionados por acessibilidade, por abordarem estudos realizados *in vitro* e *in vivo*, considerando que estudos abordam a eficiência da Terapia Fotodinâmica no câncer de pele. Foram incluídos de seleção ampliada por meio de outras fontes, como referências citadas nos artigos obtidos. Os resultados da busca foram elaborados de forma descritiva.

REVISÃO DE LITERATURA

O principal fator causador de câncer de pele é a radiação ultravioleta que está associada à exposição excessiva ao sol. O risco do aparecimento desse tipo de câncer varia de acordo com as características de pele que o indivíduo apresenta. Essas características são determinadas a partir da classificação de Fitzpatrick (Quadro 1), na qual a pele é classificada em fototipos, segundo a sua capacidade de se bronzear ou não sobre a exposição à luz solar e da sensibilidade da pele ficar vermelha (FITZPATRICK, 1988).

Quadro 1: Classificação dos fototipos de pele (Fitzpatrick, 1988).

TIPO	GRUPO	ERITEMA	PIGMENTAÇÃO	SENSIBILIDADE
I	Branca	Sempre se queima	Nunca se bronzeia	Muito sensível
II	Branca	Sempre se queima	Às vezes se bronzeia	Sensível
III	Morena clara	Queima (moderadamente)	Bronzeia (moderadamente)	Normal
IV	Morena moderada	Queima (pouco)	Sempre se bronzeia	Normal
V	Morena escura	Queima (raramente)	Sempre se bronzeia	Pouco sensível
VI	Negra	Nunca se queima	Totalmente pigmentada	Insensível

É importante ressaltar que não somente o tipo de pele faz com que o indivíduo desenvolva este tipo de câncer. Fatores como idade, gênero e o estilo de vida, aliados a exposição à luz solar também poderão desencadear o desenvolvimento da doença. Além desses fatores um paciente que apresente um câncer do tipo não-melanoma tende a apresentar outra lesão do mesmo tipo no primeiro ano após o diagnóstico da primeira lesão (WHELESS et al., 2009).

A TFD, um tratamento que pode ser utilizado nos tratamentos de alguns tipos de câncer de pele, tem por conceito a indução da citotoxicidade nas células proliferativas por meio de um comprimento de onda específico ao espectro de absorção do FTS, cujo os detalhes serão explicitados ao longo deste estudo (HANSAN et al., 2007; MOREIRA et al., 2012; ANAD et al., 2009; AGOSTINIS et al., 2011).

Para um FTS ser considerado ideal, ele deve apresentar características como, ser minimamente tóxico ao organismo e ser captado mais rapidamente pelo tecido alvo do que pelo tecido saudável. O fotossensibilizador deve ser ativado por luz com um comprimento de onda específico e que possa penetrar o tecido alvo, sendo capaz de produzir quantidades grandes de produtos citotóxicos como, por exemplo, espécies reativas de O_2 e 3O_2 (BROWN et al., 2004; SACZKO et al., 2005; SZEIMIES et al., 2005; TOREZAN, NIWA E NETO 2009; ISSA e MANELA-AZULAY, 2010).

É importante ressaltar que os fotossensibilizadores utilizados na TFD são absorvidos por ambas as células saudáveis e tumorais. Entretanto, a baixa taxa de remoção dos FTS pelas células tumorais é devido à permeabilidade dos vasos sanguíneos e a drenagem linfática que se apresenta mais lenta nestas células. Outro fator importante na absorção do fotossensibilizador, pelas células doentes é o baixo pH no fluido intersticial, o que facilita a biodistribuição desse elemento. Acredita-se que os FTS, após sua aplicação tópica ou sistêmica, se localizem nos lisossomos, mitocôndrias, membranas plasmáticas e núcleos das células tumorais (BROWN et al., 2004; BALDEA e FILIP, 2012).

A síntese do ALA (ácido 5-aminolevulínico) – um potente FTS - é controlada pela enzima ALA sintetase que é inibida pelo acúmulo do grupamento Heme. Quando o ALA é aplicado topicamente, ele passa por meio da epiderme anormal e será convertido à Protoporfirina IX (PpIX) no interior da mitocôndria. A conversão do PpIX à Heme é lenta o que leva assim ao seu acúmulo na célula tumoral. Essa concentração em excesso no interior

O USO DA TERAPIA FOTODINÂMICA COMO TRATAMENTO ALTERNATIVO PARA O CÂNCER DE PELE DO TIPO NÃO-MELANOMA

da mitocôndria induz a difusão para outras organelas das células como, por exemplo, núcleo e retículo endoplasmático, ambos alvos do dano celular pela TFD (Figura 1) (SACZKO et al., 2005; SZEIMIES et al., 2005; ANAND et al., 2009; CHAVES et al., 2012).

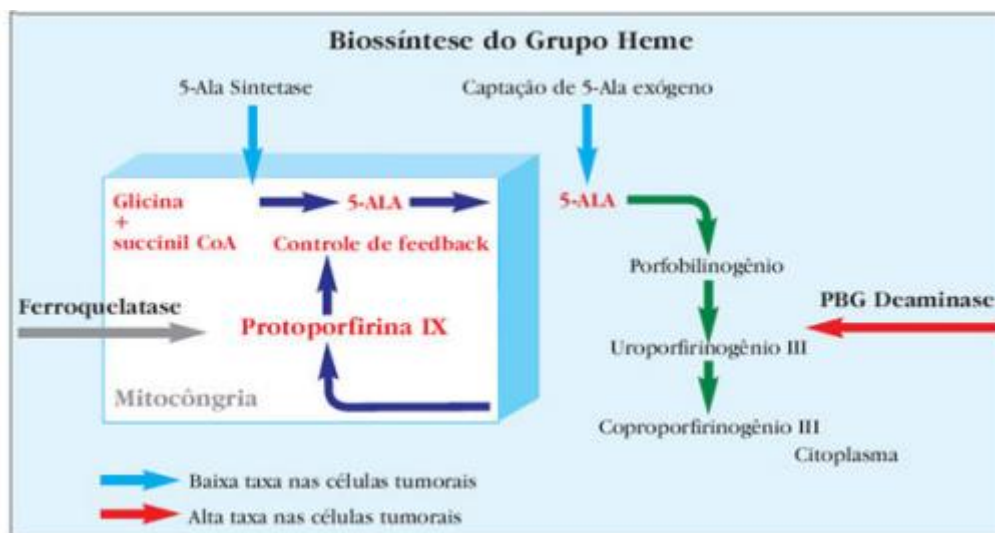


Figura 1: Etapas da conversão do ALA exógeno em Pp IX e biossíntese do Heme. O ALA é sintetizado a partir da glicina e succinil-CoA na mitocôndria, nas células tumorais a concentração da enzima PBG Deaminase (PBGD) é alta o que influencia no aumento da concentração de Pp IX, visto que a PBGD sintetiza o hidroximetilbilano (HMB) a partir do porfobilinogênio. O HMB é precursor da síntese de Pp XI, e por esse fato o aumento do primeiro leva ao aumento da concentração do segundo (CHAVES et al., 2012).

Assim como o ALA, a Pp IX também é um potente agente fotossensibilizante que é degradado durante o processo de irradiação de um comprimento de onda entre 620 e 635 nm. Quando há a aplicação de um FTS, a concentração de Pp IX aumenta mais rapidamente do que ela pode ser convertida em heme, levando ao acúmulo temporário de Pp IX, que é a base para o uso clínico na TFD (CHAVES et al., 2012).

A técnica TFD, em geral para câncer de pele, consiste de quatro etapas. Na primeira etapa, o FTS deve ser aplicado na lesão na forma tópica (em creme) com uma camada de 1 mm de espessura. A lesão deve ser então coberta para que não haja exposição à luz. Na segunda etapa, após a aplicação do FTS, deve-se aguardar o tempo adequado para que o FTS se acumule na célula alvo, o tempo dependerá do FTS utilizado na técnica. Na terceira etapa, ocorre a retirada da proteção e limpeza do excesso que FTS sobre a lesão,

exposição da lesão com o comprimento de onda específico ao espectro de absorção do FTS, ou seja, a célula tumoral fotossensibilizada, assim como o tecido saudável, serão expostos a luz. Na última etapa, após a exposição ao comprimento de onda específico, acontecerá a ativação do FTS pela luz que levará às células tumorais a morte por necrose ou apoptose devido ao aumento das concentrações de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (TRIESSCHEIJN et al., 2006; CASTANO, MROZ e HAMBLIN, 2006, AGOSTINIS et al., 2011, MUEHLMANN et al., 2011, LEE e BARON, 2011,).

A seletividade da TFD é dependente de três fatores: da concentração preferencial do FTS no tecido tumoral, do quão profundo o FTS consegue penetrar na pele (fator que é influenciado pela sua espessura) e da capacidade de ativar o fotossensibilizante por comprimento de onda específico (TRIESSCHEIJN et al., 2006; LEE et al., 2011).

São dois os mecanismos de reação da TFD: reações do tipo I e tipo II (Figura 2). Na reação do tipo I, o fotossensibilizador, ativado no seu estado excitado, reage com moléculas orgânicas e com o oxigênio presentes ao seu redor. A reação ocorre por transferência de elétrons e hidrogênio que levará a produção de espécies reativas de O_2 como: peróxido de O_2 , radicais hidroxilas e ânions superóxidos. Essas espécies reativas provocam estresse oxidativo na mitocôndria da célula tumoral, fazendo assim, com que haja a liberação de proteínas pró-apoptóticas no seu citosol. Proteínas como citocromo c ativam outras proteínas conhecidas como caspases, que induzem a fragmentação do DNA da célula, levando a sua morte. Essas espécies reativas de O_2 podem também inativar proteínas como a Bcl-2, que fazem a proteção das células cancerígenas contra apoptose (CASTANO et al., 2006; HASAN et al., 2007; ANAND et al., 2009; AGOSTINIS et al., 2011; MOREIRA et al., 2012).

Já na reação tipo II, o fotossensibilizador, ativado no seu estado tripleto, transfere energia diretamente para o oxigênio ao redor que absorve esta energia e origina o 1O_2 , que é altamente citotóxico. Das duas reações a do tipo II é mais fácil de ocorrer, já que a transferência de energia é mais rápida do que a transferência de elétrons. Como o tempo de vida útil do 1O_2 é muito curto (cerca de 2 μs), essa reação acontece somente no seu sítio de formação.

As reações do tipo I e II podem ocorrer simultaneamente e a razão entre as duas reações será influenciada pelo FTS e suas características, concentração de O_2 presente no

O USO DA TERAPIA FOTODINÂMICA COMO TRATAMENTO ALTERNATIVO PARA O CÂNCER DE PELE DO TIPO NÃO-MELANOMA

meio e moléculas orgânicas (CASTANO et al., 2006; HASAN et al., 2007; ANAND et al., 2009; AGOSTINIS et al., 2011; MOREIRA et al., 2012).

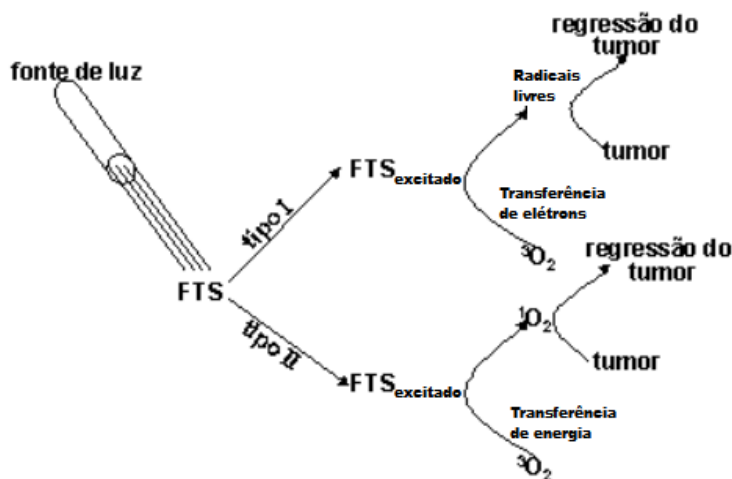


Figura 2: Esquema dos dois mecanismos de reação da TFD, tipo I e tipo II⁽¹⁾. O FTS ativado pela luz passa do seu estado fundamental para o estado excitado o 3O_2 , onde por transferência de elétrons a moléculas orgânicas e o O_2 , vão produzir espécies reativas de oxigênio levando a morte do tumor (reação tipo I). O outro mecanismo se dá pela transferência de energia do 3O_2 diretamente ao O_2 que levará a produção de 1O_2 (Oxigênio *singlet*) que é altamente reativo levando a morte do tumor (reação tipo II) (RIBEIRO et al., 2005; RIBEIRO et al., 2007).

DISCUSSÃO

A utilização da TFD tópica para o tratamento de câncer de pele do tipo não-melanoma tem se mostrado eficiente e com alto índice de cura, apresentando benefícios como: tempo de recuperação menor e menos efeitos colaterais (MARCASSA et al., 2002; KURACHI et al., 2002).

Os FTS de uso tópico envolvem, primeiramente, a sua penetração através da barreira do estrato córneo da epiderme até alcançar as células-alvo, local em que ocorrerá a biossíntese do fotossensibilizante em PpIX, que será foto-ativado por um comprimento de onda específico ao FTS, no qual acontecerá a converção do oxigênio molecular em oxigênio *singlete* e outras moléculas orgânicas em espécies reativas de oxigênios como, por exemplo, o peróxido de hidrogênio e o ânion superóxido (HASAN et al., 2007; FELICIO

et al., 2008; NEVES et al., 2010; AGOSTINIS et al., 2011; MUEHLMANN et al., 2011; CARNEIRO et al., 2012; MOREIRA et al., 2012).

A concentração de PpIX nas células tumorais depende tanto da penetração do FTS, por meio do estrato córneo até as células alvo, quanto do tempo em que o FTS será aplicado na pele. A quantidade de oxigênio *singlete* e espécies reativas de oxigênio produzidas na reação dependerá tanto da concentração, quanto da capacidade de absorção de luz pelo FTS. Por isso, é importante considerar a preparação da pele, o tempo de aplicação do FTS e comprimento de onda utilizada (NEVES et al., 2010; KOHL et al., 2010).

O efeito colateral mais comum relatado durante a TFD é a dor em fisgada ou em queimação, que é proporcional ao tamanho da área tratada. Provavelmente estes sintomas ocorram devido ao acúmulo e ativação do PpIX nas terminações nervosas. Medidas de controle da dor podem ser utilizadas como o uso de antiinflamatórios, anestésicos tópicos aplicados antes da TFD, ventiladores refrescantes durante a iluminação e compressas frias após a TFD podem ajudar a amenizar o desconforto e, em geral, a dor cede em 24 horas (CARNEIRO et al., 2012).

O Carcinoma Basocelular (CBC) é um tipo de câncer que causa lesões clinicamente distinguíveis em células pigmentadas, nodulares e superficiais. Os CBC superficiais com espessura de 2 a 4 mm de lesões (grandes ou múltiplas) são os que tem a melhor taxa de resposta positiva (entre 80% até 100%) frente ao uso da TFD. Já os CBC do tipo nodulares apresentam uma taxa de sucesso de 75% até 90%. Essa diferença está relacionada a penetração do FTS nas camadas mais profundas do tumor. No entanto, a TFD não é indicada para ser utilizada em CBC pigmentados, pois nesse tipo de câncer não há uma adequada penetração da luz (KOHL et al., 2010).

Em um outro tipo de câncer de pele, o Carcinoma Espinocelular (CEC), as taxas de respostas frente ao uso da TFD, variam de 40% até 100% dependendo da situação clínica do paciente. A TFD pode ser uma boa opção de tratamento para CEC, porém existem taxas de recorrência que se deve aos CEC agressivos que podem dar origem a metástases (FELICIO et al., 2008; LEE et al., 2011).

A TFD não é indicada para pacientes que apresentem algum tipo de alergia aos ingredientes ativos dos FTS, no entanto, pode ser muito bem indicada para pacientes que apresentam múltiplas lesões superficiais de baixo risco, pacientes imunossuprimidos e

O USO DA TERAPIA FOTODINÂMICA COMO TRATAMENTO ALTERNATIVO PARA O CÂNCER DE PELE DO TIPO NÃO-MELANOMA

idosos. Além disso, a TFD pode ser repetidas inúmeras vezes, e tem boa aceitação pelo paciente, excelentes resultados cosméticos e também pode ser utilizada como terapia adjuvante em combinação com outros tratamentos convencionais (KOHL et al., 2010; NEVES et al., 2010; CARNEIRO et al., 2012).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso da TFD para tratamento de cânceres de pele do tipo não-melanoma é seguro e efetivo, mostrando resultados excelentes. Poucos são os efeitos adversos relatados ao uso da TFD, no entanto, a aceitação do paciente é alta com altas taxas de cura associados a excelentes resultados estéticos. Existe ainda um benefício adicional que é o efeito fotorrejuvenescedor, visto que há “aumento significativo da espessura da epiderme pela regeneração dos queratinócitos e deposição de novas fibras colágenas dérmicas” em animais expostos a radiação UV e posteriormente tratados com ALA-TFD (JORGE, 2014).

O uso de FTS como ALA tem se mostrado muito promissoras, entretanto, o tratamento ainda é de alto custo aqui no Brasil devido aos equipamentos e FTS serem importados.

Projetos como Terapia Fotodinâmica Brasil (TFD Brasil) e o congresso Internacional da IPA (*International Photodynamic Association*) que se realizará em 2015 no Brasil são de grande importância para o desenvolvimento de equipamentos e FTS mais baratos. Também existe a importância de formular protocolos clínicos para o uso correto da TFD.

Assim, como o aumento dos casos de cânceres, a TFD se apresenta como um tratamento alternativo para esses tipos de patologia. Assim, torna imperativo que profissionais da área da medicina, farmácia, biomedicina, física, entre outros, continuem o desenvolvimento e pesquisas na área da TFD.

REFERÊNCIAS

Agostinis, P., Berg, K., Cengel, K.A., Foster, T.H., Girotti, A.W., Gollnick, S.O., Hahn, S.M., Hamblin, M.R., Juzeniene, A., Kessel, D., Korbelik, M., Moan, J., Mroz, P., Nowis, D., Piette,

J., Wilson, B.C., Golab, J. **Photodynamic Therapy of Cancer: An Update.** *Ca Cancer J Clin.* 2011; 61: 250–281.

Anand, S.; Honari, G.; Hasan,T.; Elson,P.; Maytin, E.V. **Low-dose Methotrexate Enhances Aminolevulinic-acid-based Photodynamic Therapy in Skin Carcinoma Cells In vitro and In vivo.** *Clin Cancer Res.* 2009, 15 (10): 3333–3343.

Baldea, I.; Filip, A.G. **Photodynamic Therapy in Melanoma - An Update.** *Journal of Physiology and Pharmacology,* 2012; 63 (2): 109-118.

Brown, S.B.; Brown, E.A.; Walker, I. **The present and future role of photodynamic therapy in cancer treatment.** *The Lancet Oncology,* 2004; 5: 497-508.

Carneiro, R.C.; Macedo, E.M.S.; Lima, P.P.; Matayoshi, S. **Terapia fotodinâmica em carcinoma basocelularperiocular: relato de caso.** *Rev Bras Oftalmol,* 2012; 71 (6): 394-396.
Castano, A.P.; Mroz, P.; Hamblin, M.R. **Photodynamic therapy and anti-tumour immunity.** *Nature Reviews | Cancer,* 2006, 6: 535-545.

Chaves, Y.N.; Torezan, L.A.; Niwa, A.B.M.; Junior, J.A.S.; Neto, C.F. **Pain in photodynamic therapy: mechanism of action and management strategies.** *An. Bras. Dermatol.* 2012, 87 (4): 521-526.

Felício, L. B. A.; Ferreira, J.; Bentley, M. V. B.; Bagnato, V. S.; Tedesco, C. A.; Souza, C. S. **A Terapia fotodinâmica com ácido 5-aminolevulinico como modalidade de tratamento para neoplasias cutâneas não-melanoma.** *An. Bras. Dermatol,* 2008, 83 (4): 309-316.

Fitzpatrick, T.B. **The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI.** *Arch Dermatol.* 1988 (6): 869-71.

Hasan, T.; Ortel,B.; Moor, A.C.E.; Pogue, B.W. **Photodynamic Therapy of Cancer.** Chapter 40, Section 9 / *Radiation Oncology,* 2007, 605-622.

INCA.gov.br. **Estimativa da incidência de câncer em 2014 no Brasil.** Disponível em < HTTP: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa-24012014.pdf>> Acesso em: 15 Abr.2014.

Issa, M.C.A.; Manela-azulay, M. **Terapia Fotodinamica: revisão da literatura e documentação iconográfica.** *An. Bras. Dermato,* 2010; 84(4): 501-11.

Jorge, A. E. S. **Terapia fotodinâmica em pele fotoenvelhecida de camundongo hairless: avaliação por técnicas óptica e histopatológica.** 187 f. Tese (Doutorado). Programa de Pós-Graduação Interunidades Bioengenharia – Escola de Engenharia de São Carlos/ Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/ Instituto de Química de São Carlos – Universidade de São Paulo, São Carlos, 2014.

Kohl, E.; Torezan, L.; Landthaler,M.; Szeimies, R.M. **Aesthetic effects of topical photodynamic therapy.** *JEADV,* 2010, 24: 1261–1269.

O USO DA TERAPIA FOTODINÂMICA COMO TRATAMENTO ALTERNATIVO PARA O CÂNCER DE PELE DO TIPO NÃO-MELANOMA

Kurachi, C.; Melo, C.A.S.; Marcassa, L.G.; Zílio, S.C.; Bagnato, V.S; Cestari, G.A.; Javaroni, A.; Berto, J.C.; Passeri, C.; Bonilha, V.S.; Silva, M.; Ferreira, J.; Veríssimo, F.M.; Souza, C.S. **Implantação Clínica da Terapia Fotodinâmica no Brasil: Breve Histórico e Resultados**

Alcançados. Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia, ano V, no 20, p. 33-41, 40 Trimestre 2002.

Lee, Y.; Baron, E.D. **Photodynamic Therapy: Current Evidence and Applications in Dermatology.** Published by Elsevier Inc., 2011,30: 199-209.

Marcassa, L.G.; Cestari, G.A.; Marcassa, J.C.; Ferreira, J.; Kurachi, C.; Bagnato, V.S. **Guia Prático de Terapia Fotodinâmica para o Tratamento de Tumores.** 1a.Edição, novembro de 2002.

Moreira, L.M.; Lyon, J.P.; Romani, A.P.; Severino, D.; Rodrigues, M.R.; Oliveira, H.P.M. **Phenothiazinium Dyes as Photosensitizers (PS) in Photodynamic Therapy (PDT): Spectroscopic Properties and Photochemical Mechanisms.** 2012, Chapter 14: 393-422.

Muehlmann, L.A.; Joanitti, J.R.; Silva, J.R.; Longo, J. P. F.; Azevedo, R. B. **Liposomal photosensitizers: potential platforms for anticancer photodynamic therapy.** Braz J Med Biol Res, 2011, 44 (8): 729-737.

Neves, D. R.; Ramos, D. G.; Magalhães, G. M.; Rodrigues, R. C.; Souza, J. B. A. **Terapia fotodinâmica para tratamento de múltiplas lesões no couro cabeludo na síndrome do nevasocelular - relato de caso.** An. Bras. Dermatol, 2010, 85 (4): 545-548.

Ribeiro, J.N.; Flores, A.V.; Mesquita, R.C.; Nicola, J.H.; Nicola, E.M. **Terapia Fotodinâmica: uma luz na luta contra o câncer.** Physicae.2005; 5 (5).

Ribeiro, J.R.; Jorge, R.A.; Silva, A.R.; Flores, A.V.; Ronchi, L.M.; Tedesco, A.C. **Avaliação da atividade fotodinâmica de porfirinas para o uso em terapia fotodinâmica através da fotoxidação de triptofano.** EcléticaQuímica, 2007; 32 (1): 7-14.

Saczko, J.; Kulbacka, J.; Chwilkowska, A.; Drag-Zalesinska, M.; Wysocka, T.; Lugowski, M.; Banas, T. **The influence of photodynamic therapy on apoptosis in human melanoma cell line.** Folia Histochemica et Cytobiologica, 2005; 43 (3): 129 – 132.

Santos, C.E.R.; Mello, E.L.R. **Manual de cirurgia oncológica.** 2ª Edição. São Paulo, Editora Tecmedd, 2008.

SILVA, R. C. **Avaliação da eficiência fotodinâmica de fotossensibilizadores com aplicação em terapia fotodinâmica.** Dissertação de Mestrado. Instituto de Química de São Carlos. São Carlos, 2007.

Silva, E. R.; Ricci-junior, E.; Santos, E. P. **Terapia Fotodinâmica no tratamento do câncer de pele: conceitos, utilizações e limitações.** Ver. Bras. Farm, 2009; 90(3): 211-217.

Szeimies, R.M.; Morton, C.A.; Sidorof, A.; Braathen, F.L.R. **Photodynamic Therapy for Non-melanoma Skin Cancer**. *ActaDermVenereol*, 2005; 85: 483-490.

Torezan, L.; Niwa, A.B.M.; Neto, C.F. **Terapia Fotodinâmica em dermatologia: princípios básicos e aplicações**. *An. Bras. Dermatol.* 2009; 84 (5): 445-59.

Triesscheijn, M.; Baas, P.; Jan H. M. Schellens, J.H.M.; Stewart, F.A. **Photodynamic Therapy in Oncology**. *The Oncologist*, 2006; 11:1034-1044.

Wheless, L.; Ruczinki, I.; Alani, R. M.; Clipp, S.; Bolton, J. H.; Jorgensen, T. J.; Liégeois, N. J.; Strickland, P. T.; Alberg, A. J. **The Association between Skin Characteristics and Skin Cancer Prevention Behaviors**. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2009; 18: 2613-2619.