

**Terapia Fotodinâmica para tratamento de lesões de pele do
tipo não melanoma**

Novembro/2018

Produto/Procedimento

SUMÁRIO

1.0 RESUMO EXECUTIVO	1
2.0 INTRODUÇÃO	5
2.1 Câncer de pele não melanoma.....	6
a) Carcinoma basocelular	7
b) Queratose actínica	8
c) Doença de Bowen	9
2.2 Terapia fotodinâmica.....	10
3.0 QUESTÕES CENTRAIS/OBJETIVOS	13
4.0 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DE ESTUDOS SOBRE O TEMA	13
4.1 CBC superficial	15
4.2 CBC Nodular	15
4.3 Doença de Bowen.....	16
4.4 Queratose Actínica	16
5.0 REVISÃO DA LITERATURA MUNDIAL SOBRE O TEMA	17
4.1 Revisão sistemática para as lesões propostas.....	20
4.2 Meta-análise - gráfico de floresta.....	26
4.3 Outras aplicações emergentes da tfd tópica em dermatologia.....	33
6.0 EM RESUMO	37
7.0 DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO BRASILEIRO.....	37
7.1 Equipamento.....	38
7.2 Medicamentos	39
7.3 Estudo clínico no brasil.....	40
8.0 PROJETO TFD BRASIL	43
8.1 Abrangência nacional	44
8.2 Resultados	45
8.3 Parcerias internacionais	56
9.0 O PROTOCOLO PROPOSTO	57
10.0 MUDANÇA DE PROTOCOLO - VISITA ÚNICA	62
11.0 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA TERAPIA FOTODINÂMICA COMPARADA À CIRURGIA	64
12.0 ASPECTOS ECÔNOMICOS DO TRATAMENTO DO CÂNCER DE PELE COM AÇÃO FOTODINÂMICA	69
13.0 MODELOS - CÁLCULO DA RELAÇÃO DE CUSTO EFETIVIDADE	75
14.0 LIMITAÇÕES	81
15.0 CONCLUSÕES.....	83
REFERÊNCIAS	85
ANEXOS.....	96

1.0 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Terapia Fotodinâmica

Indicação: Câncer de Pele Não melanoma do tipo Carcinoma Basocelular (CBC) Superficial ou Nodular, queratose actínica, displasias e carcinoma espinocelular *in situ* (Doença de Bowen)

Demandante: Universidade de São Paulo (USP), Centro de Pesquisa em Óptica e Fotônica (CePOF)

Contexto: O câncer de pele é o tipo de câncer de maior incidência no território brasileiro. Cerca de 250 mil novos casos são diagnosticados todos os anos e o custo de seu tratamento, a maior parte por técnicas cirúrgicas, é elevado. Por necessidades estruturais adequadas para sua execução, a espera por tratamento é longa. Técnicas que sejam de fácil aplicabilidade, seguras e que não demandam infraestrutura especial poderiam amenizar estes problemas. A Terapia Fotodinâmica (TFD) com aplicação tópica é certamente uma dessas soluções. Ao longo de quase 15 anos, estudos científicos, estudos clínicos multicêntricos, desenvolvimento instrumental e aprovação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) contribuíram para que todos os elementos fossem fornecidos, tornando possível disponibilizar a TFD como opção de tratamento para o câncer de pele não melanoma de pequena extensão para toda população brasileira. Tendo fabricantes de equipamentos viabilizados pelo programa de subvenção econômica da Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP), todo o desenvolvimento clínico financiado por meio de “BNDES Funtec”, fundo do Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES) e tendo uma empresa nacional para os foto-fármacos, o momento torna-se favorável para que a TFD seja oferecida como possibilidade de tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS). Com o desenvolvimento realizado, os modernos protocolos permitem, inclusive, aplicações em apenas um dia com sucesso de até 95% no tratamento das lesões de carcinoma basocelular (CBC) de pequena extensão, que constituem a maioria deste tipo de lesão detectada e encaminhada para pequenas cirurgias. Com a TFD, o mesmo centro que realiza o diagnóstico poderá realizar o tratamento, sem a necessidade de maiores investimentos em infraestrutura, podendo ser realizada com segurança no ambiente ambulatorial. A disponibilização da TFD para o

tratamento de pequenas lesões de pele junto ao SUS tem diversos impactos que devem ser contabilizados: econômico, social, de saúde e com grande demonstração de soluções nacionais para nossos próprios problemas. Além de câncer, a tecnologia trata com segurança outras lesões de pele, como a queratose actínica e o campo de cancerização.

Caracterização da Tecnologia: A TFD utiliza dois ingredientes básicos: fotossensibilizador e sistema de iluminação. Uma vez que o fotossensibilizador está presente em concentração suficiente nas células cancerígenas, ele é ativado pela incidência da luz apropriada. Ativado pela luz, ele transforma as moléculas de oxigênio na célula em radicais livres de alto poder oxidativo, levando de forma rápida e eficiente as células tumorais à morte por necrose, apoptose ou autofagia. A versão tecnológica desenvolvida no Brasil ainda tem a vantagem de combinar em uma única plataforma a visualização com fluorescência e o sistema de iluminação, aperfeiçoando o diagnóstico clínico e o acompanhamento do tratamento fotodinâmico. Com o visor de fluorescência óptica, o operador tem a certeza que a lesão está preparada para receber o tratamento, maximizando o resultado positivo do tratamento. Além de tratar com elevado sucesso o câncer de pele de pequena extensão, também com igual sucesso podem ser tratadas as lesões potencialmente malignizáveis, como as queratoses actínicas em diversas regiões anatômicas e o campo de cancerização.

Pergunta: Para pacientes com câncer de pele do tipo não-melanoma, o uso da Terapia Fotodinâmica pode ser uma opção em comparação à técnica de remoção cirúrgica, com melhores resultados estético e menores custos? Em lugares onde não há estrutura e recursos humanos para realização de cirurgias, a Terapia Fotodinâmica pode ser uma opção? Para pacientes impossibilitados de fazer cirurgia, a Terapia Fotodinâmica é uma opção de tratamento?

Evidências Científicas da tecnologia nacional: Ao longo dos últimos 20 anos, os pesquisadores da USP de São Carlos, no IFSC, não apenas ajudaram a introduzir a técnica da TFD no cenário nacional, mas fizeram consideráveis contribuições científicas de grande relevância mundial. Seja trabalhando com experimentos *in vitro* ou com modelos animais, seja com estudos clínicos, esse grupo contribuiu com mais de 70 trabalhos científicos, que não apenas forneceram base teórico-experimental à técnica, mas também demonstraram a base científica clínica para aplicações específicas. Os trabalhos

científicos que, de fato, são relevantes para a aplicação junto ao SUS, são os trabalhos clínicos. Ao longo de diversos anos, vários trabalhos foram realizados para demonstrar que a penetração do creme utilizado é adequada e, ao mesmo tempo, desenvolveu-se o melhor protocolo de incubação do creme para chegar a um resultado satisfatório. O protocolo clínico proposto já foi otimizado para que, finalmente, o tratamento possa ser realizado em uma única visita ao médico. A lista de trabalhos científicos do grupo proponente desse documento mostra toda a base desenvolvida, antes mesmo da aplicação clínica. Com o apoio do BNDES, foram formados 70 centros distribuídos em todo Brasil, que forneceram dados para a confirmação clínica do primeiro protocolo estabelecido para o sucesso do tratamento, que resultou em mais um estudo clínico multicêntrico, investigando a aplicabilidade clínica da TFD para câncer de pele em centros de distintas infra-estruturas e capacitação das equipes médicas e de enfermagem, em fase de publicação.

Indicação do valor agregado com a tecnologia proposta: Maior adesão e redução de fila de cirurgias. Como a técnica é simples e segura, ela favorecerá grande adesão por parte dos profissionais da saúde. Sendo realizada em ambulatório, um maior número de pacientes poderá aderir ao tratamento e isso, conseqüentemente, deverá diminuir as filas de espera para cirurgia. Mais importante ainda é o fato de poder disponibilizar um tratamento adequado em locais onde não há qualquer opção. A redução do tempo de espera entre o diagnóstico e o tratamento também reduz as potenciais complicações associadas à evolução da lesão e da cirurgia, reduzindo, portanto, a morbidade e aumentando a qualidade de vida dos pacientes.

Avaliação Econômica: O câncer de pele pode ser visto como sendo um problema de vários aspectos, considerado, primeiramente, um problema de saúde pública cujo impacto na sociedade considera os aspectos de morbidade e custos do tratamento. É um problema social, uma vez que nos ambulatórios de dermatologia dos hospitais públicos, de um modo geral, nota-se uma situação de superlotação, com demora no atendimento de modo geral, afetando todos aqueles que dependem exclusivamente do sistema público de saúde. O problema se afirma econômico por necessitar de um grande investimento público para suprir esse atendimento e, muitas vezes, não podem ser viabilizados em tempo hábil. Os ambulatórios de atendimento pelo SUS, com algumas exceções, não conseguem lidar com o elevado número de pacientes que procuram atendimento. Finalmente, o problema é

logístico, já que a extensão territorial do país e sua distribuição populacional não permitem o atendimento adequado em todos os locais, necessitando de encaminhamento de pacientes de pequenas cidades para centros de referência mais próximos. Baseado nestes fatos, a TFD para pequenas lesões de pele pode ser uma das melhores soluções do ponto de vista econômico. Sendo um tratamento de fácil treinamento dos profissionais e permitindo sua realização em ambiente laboratorial, minimizando os efeitos pós-tratamento, o custo da implantação do procedimento em larga escala é extremamente adequado para o serviço público de saúde nacional. O custo do equipamento e medicamento nacionais permite tratamento eficiente das lesões com mínimo consumo, mínima infraestrutura e, principalmente, grande eficiência na diminuição das filas de atendimento. O atendimento do paciente no próprio município minimizará a superlotação dos centros de referência. Por se tratar de uma lesão mais simples, do ponto de vista de manejo clínico e menores complicações médicas, se esses casos são resolvidos localmente, os centros de referência podem se concentrar no atendimento dos casos de câncer mais complexos, otimizando o funcionamento e os recursos humanos e orçamentários disponíveis.

Avaliação do Impacto Orçamentário: A estimativa de impacto orçamentário para o tratamento de 6.213.401 pacientes em cinco anos foi calculada em dois cenários: R\$1,6 bilhão para a formação de 21.800 centros ou R\$1,3 bilhão para a formação 12.427 centros variando a distribuição desse investimento nesses dois cenários. O impacto orçamentário foi calculado e os valores foram comparados para o tratamento por TFD e por cirurgia, que é o padrão adotado no Sistema Único de Saúde. Cada lesão tratada por TFD pode chegar a um custo entre R\$195,00 e R\$208,34, após cinco anos de implementação da técnica, enquanto a cirurgia custa para cada lesão entre R\$559,69 e R\$867,87, de acordo com um estudo feito no Estado de São Paulo.

Experiência Internacional: Ao longo dos últimos anos, além de aprovado pela ANVISA, os aparelhos e as técnicas foram levados para nove países da América Latina e alguns outros na América do Norte, Europa e Ásia. Os resultados dessas colaborações deram origem a um trabalho publicado internacionalmente. A técnica foi aprovada com o uso do equipamento brasileiro na agência mexicana COFIPIS e está em implementação nesse país.

2.0 INTRODUÇÃO

Este relatório técnico sobre o tratamento de lesões de pele do tipo não-melanoma com terapia fotodinâmica foi elaborado pela Equipe técnico-científica e clínica do Grupo de Óptica do Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo, IFSC/USP, pertencente ao Centro de Pesquisa de Óptica e Fotônica (CePOF-FAPESP) e ao Instituto em Óptica e Fotônica para Ciências da Vida (CNPq/FAPESP).

O tratamento do câncer de pele no Brasil e no mundo representa grande desafio tecnológico. A solução do problema deve necessariamente viabilizar uma forma mais rápida e eficiente de eliminar as lesões devido ao grande número de casos. Aliando uma técnica que simplifica o diagnóstico com outra que facilita o tratamento de câncer de pele, utilizando tecnologia e medicamentos nacionais dentro da realidade econômica brasileira, as técnicas fotônicas se mostram como grande possibilidade de solução.

Para o tratamento de lesões com Terapia Fotodinâmica, é necessário o uso de fontes de luz e um medicamento fotoativo, que após a interação com a luz, levará as células tumorais à morte. A técnica de Terapia Fotodinâmica é de fácil aplicação, não exige infraestrutura complexa e também é de fácil treinamento para os profissionais envolvidos. Possui ainda a vantagem de apresentar menores complicações associadas ao tratamento, como reduzidas alterações anátomo-funcionais e estéticas, o que contribui com a qualidade de vida do paciente tratado.

Baseado na atual situação, onde milhares de pacientes já foram tratados com sucesso, pesquisa clínica para aprovação de medicamento concluída, resultados começando a despertar modelos comerciais que extrapolam as fronteiras do Brasil, e muitos outros resultados positivos, pode-se dizer que a Terapia Fotodinâmica com tecnologia nacional é, hoje, uma realidade e já pode ser disponibilizada para a população brasileira, uma vez que empresas nos dois setores foram alavancadas a partir de pesquisas com terapia fotodinâmica para câncer de pele no intuito de desenvolver equipamentos médicos e fármacos.

Com o conhecimento adquirido ao longo dos anos de experiência, o CePOF/IFSC/USP é considerado um dos grupos com maior experiência em uso de terapias fotônicas para o câncer de pele em todo mundo.

2.1 CÂNCER DE PELE NÃO-MELANOMA

Embora o câncer de pele não-melanoma (CPNM) seja o câncer mais comum em pessoas de pele branca, com taxas de incidência crescentes em todo o mundo, sua incidência é difícil de estimar, pois os CPNMs geralmente não estão incluídos nos registros de câncer. (1,2) Os poucos registros de CPNM na maior parte dos países deve-se ao elevado número de tumores e à baixa mortalidade existentes, além da incapacidade de incluir os CPNMs não confirmados por exames laboratoriais em doenças diagnosticadas clinicamente. As comparações das taxas de incidência entre países são difíceis porque são usados diferentes métodos de padronização. A incidência de CPNM está fortemente relacionada ao inverso da latitude geográfica do país, combinada com a pigmentação da pele de seus habitantes. (1)

Na França, na região do Haut-Rhin, a incidência de CPNM foi estimada em 75,4/100.000 habitantes homens e 60,5/100.000 habitantes mulheres. No sul do País de Gales (Reino Unido) os números correspondentes são 128/100.000 homens e 105/100.000 mulheres. Nos Estados Unidos as taxas anuais padronizadas por idade foram estimadas em até 407/100.000 em homens e 212/100.000 em mulheres, sendo que as taxas aumentaram cerca de 2% ao ano, levando a mais de 2 a 5 milhões de pacientes com CPNM tratados anualmente. (1,2)

A incidência de CPNM vem aumentando em todo o mundo. As maiores previsões de incidência são observadas na Austrália, com mais de 50% dos habitantes diagnosticados com CPNM aos 70 anos de idade. Foi relatado que na Dinamarca houve um aumento da incidência de CPNM por idade de 27,1 para 96,6/100.000 mulheres e de 34,2 para 91,2/100.000 homens entre 1978 e 2007. Nos Países Baixos o aumento foi de aproximadamente três vezes entre 1973 e 2008 - de 40 para 148/100.000 homens e de 34 para 141/100.000 mulheres. Na Espanha, para ambos os sexos, a incidência ajustada à idade aumentou de 48,5 (1994-1995) para 60,5 (2004-05). (1,2)

Segundo o Instituto Nacional do Câncer, estimativas realizadas para 2018 apontam que, no Brasil, a incidência anual de CPNM é de 87.170 novos casos em homens e 80.410 casos em mulheres, correspondendo a um risco de 82,53/100.000 homens e 75,84/100.000 mulheres. A região Sul apresentou maior incidência (97,46/100.000 mulheres e 160,08/100.000 homens) e a região Norte apresentou a menor incidência (27,71/100.000 mulheres e 23,74/100.000 homens). (3) Comparado com os dados de 2010, onde estas taxas foram de 56/100.000 homens e 61/100.000 mulheres, totalizando

53.410 novos casos em homens e 60.440 em mulheres, é notório e preocupante o aumento dos casos de CPNM em todo território brasileiro. (4)

a) Carcinoma basocelular

O carcinoma basocelular (CBC) é o tipo de câncer de pele com maior incidência, correspondente a, aproximadamente, 80% de todos os CPNMs. (5)

O CBC não apresenta lesão precursora e pode ser causada por mutação do gene embrionário do desenvolvimento em células germinativas foliculares (tricoblastos) devido a longos períodos de intensa exposição à radiação solar. O CBC característico surge nas áreas do corpo mais expostas ao sol e é mais comum na cabeça e no pescoço (80% dos casos), seguido do tronco (15% dos casos) e braços e pernas. (5) Pode causar morbidade substancial devido à sua localização (na maior parte das vezes situada no rosto), à sua tendência de recaída, à sua multiplicidade e ao potencial para invadir e destruir os tecidos locais. (2) Geralmente, a lesão tem a cor da pele em caucasianos e apresenta cor marrom-avermelhada na maioria dos casos em asiáticos. (6)

A intensa exposição intermitente ao sol está diretamente associada a um maior risco de CBC do que o mesmo grau de exposição contínua. Fatores físicos, incluindo pele clara, cabelos ruivos ou loiros e olhos claros, influenciam a resposta à radiação ultravioleta, mas também são fatores de risco independentes. As exposições a radiações ionizantes, arsênico, metoxaleno oral (psoraleno) e radiação ultravioleta A também são associadas ao desenvolvimento de CBC. (5)

O CBC nodular representa mais de 80% dos CBCs, que, frequentemente, apresenta pápula ou nódulo perolado com telangiectasias adjacentes (dilatação e proliferação de vasos capilares) e, algumas vezes, apresenta crostas ou ulceração central. O CBC superficial apresenta placa de infiltração eritematosa escamosa plana e elevada, variando cores de vermelho a preto-avermelhado que se expande gradualmente. As formas nodulares e superficiais podem conter melanina, apresentando uma cor marrom, azul ou preta. O tipo infiltrativo, também conhecido como esclerodermiforme, fibrosante ou morfeiforme, tipicamente aparece como uma placa endurecida, esbranquiçada e cicatricial com margens indistintas. (5) Tipos mistos de CBC também são frequentemente encontrados.

O CBC raramente sofre metástase, com esta taxa variando entre 0,0028 e 0,55%. No entanto, ele se prolifera destruindo o tecido normal, exceto quando é retirado, por isso é preferível que o tratamento cirúrgico aconteça em estágio inicial. (1,6)

A remoção cirúrgica é, atualmente, o tratamento mais indicado para as lesões de CBC, onde o tumor e uma margem de pele circundante são retirados no procedimento, permitindo que seja feita uma avaliação histológica do tumor e das margens cirúrgicas. A largura da margem é variável; depende de algumas características tumorais e da anatomia local, que influenciam o grau de extensão subclínica do tumor, sendo uma doença de alta morbidade. (2,7)

O CBC de pequena extensão pode ser tratado com medicamento tópico (pomada) ou radioterapia. Imiquimode, 5-fluorouracil e ingenol-mebutato são comumente utilizados no tratamento tópico para eliminação histológica do CBC. (2,3,8) A resposta deste tratamento é 50% completa e 70% parcial, pois muitas vezes ocorre o abandono precoce do tratamento devido ao alto grau de irritação gerada. (9) A radioterapia deve ser aplicada utilizando raios-X de baixa energia para essa finalidade. No caso de tumores extensos e/ou profundo pode ser utilizada a combinação de cirurgia e radioterapia. (2,3)

b) Queratose actínica

A queratose actínica (QA) é o tipo de lesão de pele pré-maligna mais comum, ocorrendo principalmente nas áreas que são mais expostas à radiação solar, como: dorso das mãos, antebraço, face e couro cabeludo. A QA geralmente acontece de forma múltipla, resultando em uma área de cancerização. A preocupação que existe com relação às QAs é o fato delas poderem evoluir para o carcinoma espinocelular (CEC), um tipo de câncer com potencial metastático. Estima-se que entre 5 a 20% das lesões de QA evoluem para CEC ao longo de 10 a 25 anos (*international consensus*). Como ainda não existem métodos que permitam distinguir quais lesões de QA evoluirão para CEC, é prudente tratar todas as lesões de QA e, de preferência, quando elas estão em estágio inicial.

O CEC é o segundo câncer de pele mais incidente, referente a 16% dos CPNM, e estima-se que, em 60% dos casos, surge da evolução de QA. (10) Ele pode atingir tecidos mais profundos e até causar a morte do paciente por metástase, com até 34% das causas de morte de câncer de pele em todo o mundo entre pessoas com 65 a 84 anos. (11) A evolução da doença de QA para CEC pode ocorrer devido a mutações primárias que

acontecem no gene p53 como no gene p16. (12) Entretanto, não existem critérios clínicos para distinguir as lesões que apresentam potencial para progredir para CEC. Existem fatores de risco que podem ser indicativos de progressão, como imunossupressão, histórico de CPNM e acometimento em locais de alto risco (como lábios e pálpebras), idade avançada e a exposição contínua aos raios ultravioleta. (13) Sugere-se um acompanhamento clínico observando riscos para progressão do CEC: endurecimento, inflamação, diâmetro maior que 1 cm, crescimento rápido, sangramento, eritema e ulceração. (11)

As regiões mais acometidas pela QA são as mãos, antebraço, face, orelha, pescoço e couro cabeludo. Considerando as características histológicas, são estabelecidos cinco tipos de QAs: hipertrófica; atrófica; bowenóide; acantolítica e pigmentada. Além disso, também podem ser caracterizadas pelo grau dos queratinócitos atípicos, classificadas por: I – leves; II – moderadas; III – presença de queratinócitos severamente atípicos.

O tratamento da queratose actínica deve ser determinado levando em consideração o potencial de progressão para CEC e evitar deformações devido a cicatriz. As opções de tratamentos são a criocirurgia ou o uso de medicamentos tópicos como o Imiquimod, 5-fluorouracil e ingenol-mebutato, (14) além das terapias convencionais de excisão como *shaving*, eletrodissecação e curetagem.

c) Doença de Bowen

Doença de Bowen (DB) é um carcinoma espinocelular *in situ*, com localização intraepidérmica e crescimento lento, podendo estar presente por anos antes do diagnóstico. É uma placa eritematosa, ligeiramente elevada e bem delimitada. Os fatores de risco para DB incluem fototipo I, exposição ao sol, imunossupressão e infecção pelo vírus do papiloma humano. Os sítios mais comuns de incidência são a cabeça, o pescoço e as extremidades, sendo que os membros inferiores são mais frequentemente afetados em mulheres e o couro cabeludo e as orelhas em homens. DB tem uma taxa de evolução de 3% a 8% para CEC, com potencial para metástase de 3% a 5%.

Geralmente, a modalidade de tratamento empregado é excisão simples, entretanto, dependendo da extensão da lesão, pode ser realizado a crioterapia ou as medicações tópicas que também são utilizadas no tratamento das QAs.

2.2 TERAPIA FOTODINÂMICA

A terapia fotodinâmica (TFD) é uma técnica que, embora relativamente recente, já é bastante estudada e desenvolvida. Ela tem como base a aplicação de um agente fotossensibilizador (FS) – medicamento – e uma luz de comprimento de onda (“cor”) específica para ativar a droga. Quando a luz interage com o fotossensibilizador, um dos fenômenos que pode ocorrer é a absorção. Quando a molécula absorve luz, ela sai do seu estado fundamental e passa para um estado excitado de energia. Por um fenômeno chamado de conversão interna, o elétron vai para o menor nível do estado excitado. (15) A partir desse ponto, a molécula pode retornar para o seu estado fundamental emitindo luz com um comprimento de onda diferente do absorvido, devido a um fenômeno chamado de fluorescência. A fluorescência é uma ferramenta óptica bastante utilizada no diagnóstico e detecção de lesões.

Para a TFD acontecer, a molécula vai para um estado metaestável, em vez de voltar para o seu estado fundamental. (15–18) A partir desse estado, que não é favorável à molécula, ela pode dar origem a dois mecanismos: o mecanismo tipo I, onde interage diretamente com outras moléculas que estão na sua vizinhança, gerando os chamados radicais livres ou o mecanismo tipo II, onde essa molécula transfere sua energia diretamente para a molécula de oxigênio que está no ambiente. Nesse caso, então, o fotossensibilizador volta para o seu estado fundamental e o oxigênio fica em um estado metaestável, que recebe o nome de oxigênio singleto, cujas propriedades o tornam altamente tóxico para a célula. Assim, esse é o principal mecanismo de ação da TFD, levando à morte celular por necrose ou apoptose, quando a célula se programa para morrer. (19–21)

Esses dois mecanismos podem acontecer de forma simultânea e a proporção entre eles está diretamente relacionada à concentração de oxigênio no ambiente celular, aos substratos intracelulares presentes e às características dos fotossensibilizadores escolhidos na aplicação.

Um FS eficiente é, portanto, aquele que possui características específicas, tais como: eficiência na formação de espécies reativas, grande capacidade de penetração na membrana celular para que aconteça o dano e capacidade de ser eliminado rapidamente pelo organismo após o tratamento. Características do FS, como baixa toxicidade no escuro e acúmulo preferencial nas células alvo, fazem da TFD um tratamento

extremamente seletivo, evitando efeitos colaterais e determinando a morte celular apenas da região iluminada. (22–25)

Em busca do fotossensibilizador com estas características ideais, diversos compostos fotossensíveis tornaram-se amplamente estudados, como os derivados de porfirina, clorinas, bacterioclorinas, ftalocianinas, curcuminas, entre outros. Por exemplo, os derivados de hematoporfirina são os compostos mais utilizados na clínica, uma vez que foram os primeiros a serem aprovados pela agência de regulamentação norte-americana, FDA (do inglês, *Food and Drug Administration*) e são, por exemplo, os comercialmente chamados Photofrin® e Photogem®. Há ainda os chamados pró-fármacos, que são moléculas que dão origem às moléculas fotossensíveis dentro da célula. As mais utilizadas para a TFD são o ácido 5-aminolevulínico (ALA) ou um de seus derivados, o 5-aminolevulinato de metila (M-ALA). Uma vez colocados sobre as lesões, o ALA e o M-ALA são absorvidos pela pele e metabolizam a protoporfirina IX (PpIX), uma porfirina endógena, que é de fato o fotossensibilizador.

O comprimento de onda escolhido para iluminar cada fotossensibilizador depende do espectro de absorção dessas. Esse entendimento da interação da luz com o tecido e da luz com o fotossensibilizador é determinante para um tratamento eficaz. A via de aplicação do fotossensibilizador (como tópica ou intravenosa) também depende da sua interação com o tecido biológico e suas características particulares. Portanto, é preciso escolher o fotossensibilizador mais adequado dependendo da aplicação clínica.

A resposta fotodinâmica varia em função dos parâmetros envolvidos, sendo eles: a concentração do fotossensibilizador, a energia luminosa entregue e a quantidade de oxigênio disponível para a reação. (15,17) A produção da PpIX pelas células tumorais vai depender de uma eficiente entrega do fármaco (ALA) e das condições metabólicas da célula alterada. Com exceção do preparo prévio do tecido para receber a medicação e dos parâmetros de irradiância e dose de luz, a produção de PpIX e a quantidade de oxigênio disponível para a TFD são parâmetros que o clínico não pode controlar. Alguns estudos investigaram a possibilidade de aumentar a eficiência da resposta associando o uso de câmara hiperbárica, mas os resultados não apresentaram uma variação significativa. (26) Portanto, o parâmetro de iluminação é o único fator que o clínico ou pesquisador realmente tem controle e pode ser variado para a obtenção de melhores condições de uniformidade e dose de energia mínima para ativar a PpIX.

Como a pele é uma região de fácil acesso para aplicação da luz, a TFD pode ser aplicada com medicação tópica e fonte de luz específica. A TFD tópica tem sido utilizada

com eficácia para tratar certos tipos de câncer de pele não-melanoma, e também há indicações dermatológicas não-oncológicas, como, por exemplo, o fotorejuvenescimento e o tratamento da acne. (27,28) As principais aplicações da TFD são para o tratamento de QA e CPNM superficiais, substituindo a cirurgia em muitos casos e fazendo, portanto, desse tratamento, um procedimento ambulatorial.

O procedimento cirúrgico é o "padrão ouro" para tratamento de CBC. Entretanto, a cirurgia não é apropriada para alguns tipos de pacientes: lesões extensas, alto risco de desfiguração, vascularização pobre, uso de anticoagulantes, imunossupressão, diabetes, ou mesmo resposta inadequada às terapias convencionais. Além disso, a cirurgia muitas vezes resulta em cicatrizes com quelóides ou distrofias.

Como a TFD não é um tratamento destrutivo como a cirurgia, o resultado estético é bastante superior. A TFD é uma opção de tratamento para os CBCs que oferece eficácia e resultado cosmético bom ou excelente e permite tratar lesões pequenas com poucas sessões ou extensas com múltiplas sessões.

O desenvolvimento aqui proposto tem sido bastante explorado do ponto de vista laboratorial e clínico, e seu entendimento atingiu maturidade suficiente para ser aplicado de uma forma um pouco mais inovadora, associando o diagnóstico por fluorescência das lesões com o tratamento. Isto pode ser feito uma vez que os fotossensibilizadores utilizados se acumulam preferencialmente em células alteradas, e que possuem alta eficiência de emissão de fluorescência. Apesar do enfoque principal em lesões de câncer de pele, este desenvolvimento deverá promover as aplicações dos mesmos princípios em outros tipos de câncer.

Um grupo de pesquisadores europeus tem publicado, desde 2007, guias para a aplicação da TFD tópica na Dermatologia. Tais guias contém uma sistemática revisão da literatura, sendo que o primeiro foi publicado em 2007 e o mais atual em 2015. (29)

Na Europa, atualmente três agentes possuem licença para uso: Metvix®/Metvixia® da Galderma (Paris, França), que possui o princípio ativo aminolevulinato de metila a 160 mg/g; Alacare® da Galderma-Spirig AG (Egerkingen, Suíça) que é um emplasto contendo o princípio ativo ácido 5- aminolevulínico(5-ALA); e, o Ameluz® da Biofrontera AG (Leverkusen, Alemanha) que é uma nanoemulsão contendo o princípio ativo ácido aminolevulínico hidroclorado a 10%. O Metvix® é usado em conjunto com luz vermelha para o tratamento de Queratose Actínica, Doença de Bowen, CBC superficial e CBC nodular.

O Grupo de Óptica, hoje, com medicação e equipamentos brasileiros, em conjunto com a Universidade de São Paulo e hospitais parceiros, vem aplicando a TFD para o tratamento de lesões de câncer de pele não melanoma, mostrando essa técnica como uma alternativa à cirurgia com resultados estéticos impressionantes, como mostra a Figura 1. Nesse caso, um paciente com um CBC superficial extenso tratado com TFD teve a eliminação completa da lesão em um procedimento ambulatorial sem necessidade de cirurgia e sem presença de cicatriz.



Figura 1 - CBC superficial tratada com TFD. A) Antes da TFD. B) Após a primeira sessão da TFD. C) 30 dias após a TFD.

3.0 QUESTÕES CENTRAIS/OBJETIVOS

- 1- Para pacientes com câncer de pele do tipo não-melanoma, o uso da Terapia Fotodinâmica pode ser uma opção em comparação à técnica de remoção cirúrgica, com melhores resultados estético e menores custos?
- 2- Em lugares onde não há estrutura e recursos humanos para realização de cirurgias, a Terapia Fotodinâmica pode ser uma opção?
- 3- Para pacientes impossibilitados de fazer cirurgia, a Terapia Fotodinâmica é uma opção de tratamento?

4.0 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DE ESTUDOS SOBRE O TEMA

Parecer técnico-científico (PTC) foi elaborado com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do uso da Terapia Fotodinâmica com medicação e equipamentos brasileiros no tratamento de câncer de pele não-melanoma do tipo carcinoma basocelular superficial

ou nodular. Para sua elaboração, três perguntas principais foram estabelecidas, mostradas no item 3.0.

Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados: *PubMed*, *Web of Science* e *Mendeley*. A única restrição aplicada às buscas foi o idioma, restringindo para a escolha de publicações internacionais em inglês. Os estudos selecionados foram aqueles publicados entre Janeiro de 1945 e Janeiro de 2018.

Os critérios de inclusão dos estudos foram ensaios clínicos controlados e aleatorizados, nos quais utilizavam a TFD para tratamento das doenças propostas sendo usada a técnica de cirurgia como comparação para os casos de carcinoma basocelular e doença de Bowen e crioterapia para o caso de queratose actínica. Outro critério de inclusão importante foi quanto ao parâmetro de avaliação da doença e pós-tratamento, estabelecido de forma que fossem incluídos aqueles que fossem bem definidos e com acompanhamento de duração superior a 3 meses. Além disso, os princípios ativos utilizados deveriam ser ALA ou M-ALA. Caso o número de artigos encontrados fosse inferior a três, poderiam ser incluídos estudos não aleatorizados e/ou comparação com outros tipos de tratamento, uma vez que a cirurgia e a crioterapia são bem estabelecidas como tratamento, porém sempre foram mantidos os critérios envolvendo acompanhamento acima de três meses e o uso de ALA ou M-ALA.

Foram excluídos estudos *in-vitro* ou em modelos animais, revisões, opiniões de especialistas ou estudos com delineamento diverso daquele previsto nos critérios de inclusão. Estudos repetidos também foram excluídos, sendo considerado sempre o mais recente. Os estudos que tinham a TFD conjugada com outra técnica de tratamento também foram desconsiderados.

A definição de todos os critérios de relevância foi feita em reunião envolvendo mestres e doutores na área de Terapia Fotodinâmica e médicos que aplicam essa técnica.

Todos os artigos foram analisados por duas pessoas e revisados, e foram incluídos nesse PTC aqueles identificados como sendo de relevância para o texto. Em caso de dúvida da relevância, uma terceira pessoa poderia julgar e ter a palavra final. A qualidade metodológica foi avaliada com base da Classificação de Nível de Evidência do *Oxford Centre for Evidence Based Medicine*.

4.1 CBC SUPERFICIAL

Foi realizada a busca utilizando o *Pubmed* com a combinação das palavras: [*“superficial BCC”* ou *“superficial basal cell carcinoma”*]; [*“photodynamic”* ou *“PDT”*]; [*“surgery”* ou *“surgical excision”*]; [*“randomized control trial”* ou *“randomized clinical trial”*]; e [*“topical”*]. Como resultado, foram encontradas duas referências, sendo uma delas um artigo de revisão e outra um estudo de comparação da TFD com outras técnicas de tratamento tópico (usando Imiquimod e 5-Fluoracil), ou seja, não foi realizada a comparação com o método de tratamento padrão, a cirurgia.

Outra busca foi realizada utilizando o *Web of Science* com a mesma combinação de palavras. Como resultado desta busca foram encontradas outras vinte referências, sendo quatorze delas artigos de revisão ou *guidelines*, três estudos de comparação com tratamentos usando Imiquimod e 5-Fluoracil, dois foram de estudo de CBC nodulares (publicados pelo mesmo grupo de pesquisa). Portanto, após a aplicação dos filtros de exclusão, um único artigo pôde ser utilizado, sendo este um estudo randomizado de CBCs superficiais comparando os resultados de TFD tópico com cirurgia com acompanhamento por um período maior que três meses.

4.2 CBC NODULAR

Para a elaboração do relatório técnico-científico com o objetivos de avaliação da eficácia e segurança da Terapia Fotodinâmica para o tratamento do carcinoma basocelular do subtipo nodular foram realizadas buscas na base de dado PubMed, utilizamos as seguintes combinações de palavras em inglês: [*“BCC nodular”* ou *“Basal Cell Carcinoma”* ou *“BCC AND Nodular”*]; [*“Photodynamic Therapy”* ou *“PDT”* ou *“Photodynamic”*]; [*“Surgery”* ou *“Excision”*]; [*“Randomized”*]; [*“Clinical Trial”*] e [*“Topical”*].

Considerando essa estratégia de busca, foram selecionados os total de 7 artigos publicados e todos os artigos foram analisados e revisados por duas pessoas. Foram incluídos nesse parecer técnico-científico aqueles identificados como sendo de relevância para o texto.

4.3 DOENÇA DE BOWEN

Utilizando as plataformas de busca Web of Science, PubMed e Mendeley e com as palavras-chave: [“*photodynamic*”] e [“*Bowen*”] e [“*randomized control study*”] e [“*topical*”] e [alternadamente, as palavras “*surgery*”, “*resection*” ou “*excision*”], a busca por estudos clínicos aleatorizados e controlados resultou em 0 (zero) artigos. Desta forma, as palavras-chave foram reduzidas a [“*photodynamic*”] e [“*Bowen*”] e [“*clinical*”] e [“*ALA*”] e [“*controlled*”], resultando em 10 artigos pela *Web of Science*, 0 artigos pelo *PubMed* e 16 artigos pelo *Mendeley*.

Realizando a conferência cruzada das listas pelas três plataformas e excluindo repetições das buscas, revisões e anais de eventos, o resultado final foi de seis artigos diferentes. Cada um desses artigos foi avaliado por dois revisores independentes para a verificação do tipo de manuscrito. Não foi encontrado nenhum estudo clínico aleatorizado, controlado e comparativo da efetividade da terapia fotodinâmica e do tratamento cirúrgico.

Os artigos existentes nas buscas mais abrangentes são de relatos de casos clínicos, estudos comparativos da resposta da terapia fotodinâmica empregando diferentes fotossensibilizadores e/ou parâmetros de irradiação, revisões de literatura, associações de terapia fotodinâmica com outras técnicas de tratamento e estudos envolvendo apenas o uso de terapia fotodinâmica e relato de resultados, sem comparações. Apesar disso, os resultados apresentados para o uso da terapia fotodinâmica, com ou sem associação a outras terapias, mostram excelentes resultados no tratamento das lesões.

4.4 QUERATOSE ACTÍNICA

Foi realizada a busca utilizando o *Pubmed* com a combinação das palavras: [“*actinic keratosis*”]; [“*photodynamic*” ou “*PDT*”]; [“*cryotherapy*”]; [“*randomized control trial*” ou “*randomized control trial*”]; e [“*topical*”]. Como resultado, foi encontrado duas referências com essas palavras, uma revisão de literatura e um estudo comparando com dados de revisão de literatura sobre crioterapia. Outra busca foi realizada utilizando o *Pubmed* com outra combinação de palavras [“*actinic keratosis*”]; [“*PDT*”]; [“*cryotherapy*”] e [“*clinical trial*”]. Como resultado desta busca foram encontradas outras 16 referências, sendo 12 delas artigos de revisão e outros que não

comparavam a terapia fotodinâmica (TFD) com a crioterapia em estudo clínico, restando 4 estudos de comparação entre TFD e crioterapia.

5.0 REVISÃO DA LITERATURA MUNDIAL SOBRE O TEMA

A utilização da Terapia Fotodinâmica em hospitais e clínicas tem obtido bons resultados há algumas décadas. (30) Na década de 70, os fotossensibilizadores (FS) sistêmicos eram em sua maioria administrados por via endovenosa. (31) Porém, a eficácia da técnica era limitada devido aos longos tempos de eliminação do FS pelo corpo, realizada entre 30 e 60 dias. (32)

Novas pesquisas foram realizadas e uma técnica alternativa sobre o acesso do FS protoporfirina IX (PpIX) foi desenvolvida utilizando o ácido 5-aminolevulínico (ALA), um agente precursor da PpIX, cuja aplicação ocorre, preferencialmente, de maneira tópica na forma de creme e pomadas. (33) Devido à forma farmacêutica do ALA, as principais aplicações da TFD se concentravam em câncer de pele, mais especificadamente, os cânceres classificados não-melanoma e de pequena espessura. (34,35)

No trabalho de Souza *et al.* (2009) é relatada uma pesquisa com TFD iniciada em 2002/2003 e realizada por longo tempo (5 anos) utilizando-se o precursor ALA (20%), comprimento de onda de 630 nm e doses de luz de 100 a 300 J/cm². As lesões avaliadas foram o carcinoma basocelular e a doença de Bowen, as quais são as mais pesquisadas em TFD. Neste trabalho, a terapia iniciou-se após 6 horas de oclusão do ALA e foi aplicada em uma única sessão. Todos os vinte pacientes pesquisados foram acompanhados até completar 5 anos de TFD. Os resultados demonstram que mais de 57% dos pacientes não teve recidiva do carcinoma basocelular; e mais de 63% não tiveram o retorno da doença de Bowen. Os autores recomendam que mesmo com tais resultados, a ALA-TFD deve ser pesquisada devido as suas grandes vantagens (minimamente invasivo; viabilidade clínica; tratamento de múltiplas lesões e bons resultados estéticos) abordando a possibilidade de resultados melhores em múltiplas aplicações. (36)

Oseroff *et al.* (2005) relatam, em seu estudo de caso, a aplicação da TFD à síndrome do carcinoma nevíde basocelular, ou seja, múltiplos carcinomas basocelulares, desenvolvidos em crianças com comprometimento com lesões numa área de 12 a 25% do de todo corpo. O ALA (com concentração de 20%) foi inoculado durante 24 horas e iluminado com diferentes irradiâncias e doses, usando luz vermelha em 633 nm. Após 4 a 7 sessões, os pacientes mostraram 85% a 98% de resposta completa, com excelentes

resultados estéticos. A ALA-TFD tópica mostrou extraordinário benefício para pacientes jovens com CBCs difundidos, sendo bem tolerada e com a preservação de tecidos, podendo ser aplicada em áreas amplas. Os autores sugerem o uso da ALA-TFD em adultos que desenvolvem carcinomas cutâneos extensos a partir da exposição prolongada ao sol, transplante de órgãos ou radioterapia. colocando a TFD. (37) Outros estudos, com outros parâmetros de luz, foram feitos com pacientes de múltiplas lesões, mostrando resultados altamente satisfatórios do ponto de vista de resposta completa e resultado estético. Por isso, a TFD foi sugerida pelos autores como primeira opção no tratamento da síndrome do carcinoma nevíde basocelular. (38,39)

Alguns pesquisadores e profissionais da saúde colocam que a TFD pode ser considerada um tratamento de primeira-linha no caso do carcinoma basocelular superficial, porém, há poucos trabalhos que relatam as aplicações à CBC superficial de grande extensão. (40) A literatura relata que nos casos de CBC nodular e doenças de Bowen a TFD apresenta bons resultados quando é aplicada com iluminações fracionadas. (41)

Sotiriou *et al.* (2009) mostraram um estudo de caso de CBCCBC superficial com mais de 40 cm² de lesão e a equipe médica responsável pelo paciente adotou a TFD fracionada baseado na literatura (41–43) O agente precursor de PpIX (ALA-20%) foi aplicado sobre a lesão e mais 5 mm sobressaindo o CBC em tecido adjacente normal, posteriormente foi feita a remoção da crosta, sob o carcinoma, através da curetagem.

No artigo citado anteriormente foi utilizado uma fonte de luz não coerente com irradiância igual 50 mW/cm² em um procedimento subdividido em duas etapas. A primeira iluminação ocorreu após 4 horas de oclusão atingindo dose igual a 20 J/cm²; e a segunda após 6 horas da oclusão do ALA com dose de luz de 80 J/cm² e durante as duas horas de intervalo, a lesão foi protegida da luz. Este ciclo foi repetido 15 dias após a primeira aplicação. Durante a iluminação, o paciente relatou dor intensa, porém não exigiu o fim do tratamento. Duas biópsias foram realizadas, uma após 3 meses e outra após 1 ano, sendo que não houve indicação de tecido residual neoplásico em nenhuma delas. No entanto, o resultado estético foi avaliado e classificado como ruim devido a atrofia epitelial e cicatrização não uniforme. O autor defende a importância do intervalo entre as frações de dose, e que a primeira iluminação seja de dose menor que a segunda, porém revela a necessidade de maiores estudos para compreender o mecanismo da TFD multi-fracionada. (41)

Existem outras pesquisas sobre o efeito da terapia fotodinâmica em CBC superficial como é o caso do artigo de Caekelberg *et al* (2009), porém foi aplicado o M-ALA, que é um derivado do ALA, na concentração de 160 mg/g. O estudo foi realizado com noventa pacientes entre 55 e 65 anos que apresentavam lesões com diâmetro de aproximadamente 10 mm. Após 6 meses de tratamento, os autores avaliaram que, aproximadamente, 90% dos pacientes obtiveram uma resposta clínica completa (44) e que 45 pacientes apresentaram, como efeito adverso, um leve desconforto durante a iluminação (sensação de agulhamento, dor e calor).

De acordo com Foley *et.al* (2009), o ALA era o principal precursor da PpIX e utilizado com alta eficácia em lesões não-melanoma superficiais. Em contraposição, para as lesões profundas (exemplo: CBC nodular) os resultados com ALA são menos satisfatórios devido à menor penetrabilidade do ácido no tecido. (45–48)

Foley *et al.* realizou a pesquisa em dois diferentes centros de maneira randomizada (60 pacientes), duplo-cego e controlado com placebo com o objetivo de verificar a eficácia do M-ALA aplicado na lesão primária de CBC nodular. Utilizou-se o M-ALA na concentração de 160 mg/g, três horas de oclusão e antes da iluminação, o excesso foi lavado com 0,9% de solução salina. A fonte de luz aplicada (não coerente) na faixa de 570-670 nm, intensidade de 50-200 mW/cm² e dose igual a 75 J/cm². O tratamento foi elaborado em ciclos. O primeiro ciclo era realizado em duas sessões, com intervalo de uma semana entre as sessões. Caso a resposta fosse parcial após 3 meses de acompanhamento, era iniciado o segundo ciclo com mais duas sessões com intervalo de uma semana e o acompanhamento do paciente por seis meses, caso a resposta não fosse completa, a equipe médica responsável encaminhava para o procedimento cirúrgico. Ao término do 1º ciclo, 82% dos 60 pacientes tratados com M-ALA tiveram resultados satisfatórios e após 6 meses de acompanhamento, 98% dos casos foram classificados como tratamento completo pela equipe médica. (49)

A Terapia Fotodinâmica pode ser associada a outros procedimentos, como por exemplo, a cirurgia, como descreve Willey *et al.* (50) De acordo com a literatura, o carcinoma espinocelular (CEC) está associado a um alto grau de malignidade e uma potencial taxa de mortalidade, sendo a remoção cirúrgica um dos tratamentos mais indicados. (51–53) Neste trabalho, foi realizada a remoção cirúrgica seguida de um procedimento por TFD na prevenção de recidiva das lesões. A TFD foi realizada com 20% de ALA, uma hora de inoculação e iluminado com uma fonte de luz com comprimento de onda centrado em 417 nm por 1000 segundos (irradiância de 10

mW/cm²). Os ciclos de TFD foram repetidos de 1 a 2 meses durante dois anos. No primeiro ano desde a primeira sessão de TFD os resultados foram satisfatórios para, aproximadamente, 80% dos pacientes, atingindo valores de 95% de sucesso ao final do segundo ano. (50)

Dentre as opções terapêuticas para as lesões de QA, a TFD é bastante adequada, oferecendo tratamento seletivo das lesões, com altos índices de cura, excelente resposta cosmética e bem tolerada pelos pacientes. O aspecto mais importante é que a TFD pode tratar áreas extensas, o que a torna bastante apropriada para o tratamento de lesões múltiplas e áreas de cancerização. A TFD com M-ALA e ALA é bastante efetiva no tratamento de QA e oferece como vantagem o excelente resultado cosmético e poderia assim ser considerado como terapia de "primeira linha". Os estudos que comparam a TFD usando M-ALA com a crioterapia mostraram que a TFD resulta em resposta cosmética superior. (29)

O uso da TFD em QA de pouca a moderada infiltração na face e couro cabeludo apontam taxas de resposta completa de 81 a 92% com seguimento de três meses após o tratamento. (54–58) Taxas de resposta completa de 78% e de 63 a 79% foram observadas quando o seguimento foi realizado por até um ano após a TFD com ALA.

Um estudo randomizado intra-indivíduo comparou a TFD usando M-ALA- com a crioterapia e após o ciclo inicial de tratamento, a resposta à TFD foi superior à crioterapia, com 87% vs 76%, no entanto, após o re-tratamento das lesões que não apresentaram resposta ao primeiro tratamento, os resultados de ambas as técnicas foi equivalente, com 89% *versus* 86%. (58)

A TFD com M-ALA está aprovada para o tratamento de CBC nodular na União Europeia, Austrália, Nova Zelândia e Brasil.

4.1 REVISÃO SISTEMÁTICA PARA AS LESÕES PROPOSTAS

A busca pelo termo "*Photodynamic Therapy*" no PUBMED retorna 16780 artigos, desde 1972 até 2018. Sendo que em 2018 contam 1153 entradas. Quando adicionamos a palavra "*Topical*", a busca nos retorna 1492 entradas; sendo a primeira em 1979 e em 2018 encontram-se 74 entradas. Quando adicionamos o termo "*nodular basal cell carcinoma*", encontram-se 32 registros, sendo que o primeiro data de 1996 e o mais recente de 2017. Quando adicionamos o termo "*Clinical*", as ocorrências são reduzidas para 18.

As pesquisas sobre o uso da Terapia Fotodinâmica continuam crescentes. A TFD tópica sozinha ou combinada a outras técnicas, como ablação a laser, modificações farmacológicas, jato de oxigênio são estudados para atingir melhores resultados no tratamento de lesões de câncer de pele não-melanoma. Variações no protocolo clínico envolvendo a comparação entre diferentes parâmetros de iluminação, diferentes precursores do fotossensibilizador endógeno, protoporfirina IX, e diferentes intervalo de tempo luz-droga, continuam sendo pesquisados. A busca pelo aperfeiçoamento da técnica continua sendo um tema de interesse de grupos de todo o mundo. Esse interesse crescente se dá pelo fato de que apesar de a TFD apresentar resultados um pouco inferiores à cirurgia, ela ainda é uma técnica que oferece vantagens: é uma alternativa para pacientes que não podem ser submetidos à cirurgia; o procedimento é minimamente invasivo; resultado estético é melhor do que a cirurgia.

Esta revisão para CBC nodular baseia-se em 6 artigos encontrados na literatura comparando a excisão cirúrgica à TFD tópica para o tratamento de lesões de pele do tipo CBC nodular. A média de pacientes tratados nesses estudos foi de 104,5. Os fármacos utilizados foram ALA 20% - 4 estudos - (59–62) e M-ALA 16% - 2 estudos - (49,63). Em todos esses estudos, as lesões de CBC nodulares (CBCn) foram preparadas com uma leve curetagem ou *debulking* (raspagem mais severa) parcial da lesão para então aplicar a medicação. O tempo de incubação da medicação variou de 3 a 6 horas; e as fontes de luz foram laser, LED ou lâmpada. A dose de luz entregue variou de 37 J/m² a 120 J/cm². Em dois dos estudos, a dose de luz foi entregue em 2 frações com intervalo de 60 minutos entre elas. Vale ressaltar, que neste caso, após a entrega da primeira fração de luz, não houve reaplicação da medicação. Um dos estudos executou protocolo de duas sessões com intervalo de 30 dias entre elas, e outro estudo fez duas sessões com intervalo de uma semana entre elas. O estudo que utilizou tempo de incubação de 6 horas, só utilizou a segunda sessão de tratamento quando, após três meses, ainda observava-se lesão residual.

Esses estudos fizeram acompanhamento dos pacientes por um período de até cinco anos e os resultado geral mostrou que a TFD comparada à cirurgia apresenta bons resultados nos seguimentos de curto prazo. Entretanto, a longo prazo a cirurgia mostra maiores índices de resposta completa, enquanto que as lesões de CBCn tratadas com TFD tem uma maior probabilidade de apresentar recidiva. Um dos estudos (60) avaliou a resposta da TFD para diferentes espessuras do tumor e viu que é possível atingir 94,4% de resposta completa quando os tumores possuem espessuras inferiores a 0,7 mm. A

grande vantagem observada no uso da TFD para o tratamento de CBCn está no resultado estético, que bastante superior à cirurgia.

Foi encontrado um único artigo que faz a comparação entre os resultados de tratamentos de TFD e cirurgia de lesões do tipo CBC superficial com estudo randomizado. (64) Esse artigo reporta os dados obtidos de 196 pacientes tratados em 27 centros distribuídos em 4 países. Nesse estudo foram tratados homens e mulheres, não foi reportado a proporção dos pacientes de cada gênero, nem sua média de idades, apenas que pacientes menores de 18 anos foi adotado como critério de exclusão. Neste estudo, 92,2% das lesões tratadas com TFD usando M-ALA creme na concentração de 16% como precursor mostraram resposta completa (ou seja, eliminação total da lesão com o procedimento) após 3 meses de tratamento, enquanto que as tratadas com cirurgia tiveram porcentagem de cura de 99,2%. Após 12 meses de acompanhamento destes pacientes, a TFD mostrou 9,3% de recorrência, ou seja, a eficiência da técnica foi de 82,9% neste período, enquanto que a cirurgia permaneceu em 99,2%, pois não teve nenhuma recorrência. Pela avaliação dos médicos, 94,1% das lesões tratadas com TFD tiveram excelente ou bom resultado cosmético, enquanto apenas 59,8% tiveram o mesmo resultado pela cirurgia.

Como a busca inicial para CBC superficial encontrou apenas 1 artigo. Repetimos nossas buscas utilizando apenas os filtros: “*superficial BCC*” ou “*superficial basal cell carcinoma*”; “*photodynamic*” ou “*PDT*”; “*surgery*” ou “*surgical*” no *Pubmed* e no *Web of Science*. Excluindo os artigos de revisão ou *guidelines* e os trabalhos que comparam a TFD com outras técnicas de tratamento tópico ao invés da cirurgia, foram encontrados três estudos pelo *Pubmed* e os mesmo três artigos pelo *Web of Science*. Um destes trabalhos “*A comparison in real clinical practice of methyl aminolevulinate photodynamic therapy and surgery for small superficial basal cell carcinoma:3-year recurrence rates and cosmetic outcomes*” era o acompanhamento de três anos dos pacientes tratados no estudo encontrado na busca anterior. Contudo, esta nova busca nos trouxe dois novos estudos, ambos não randomizados.

No estudo de Aguilar *et al.* realizado na Espanha e publicado em 2010, (65) foram tratadas lesões de CBCs superficiais e de Doença de Bowen com TFD utilizando M-ALA tópico, com Imiquimod e com cirurgia, os autores compararam o resultado e o custo de cada procedimento. Foram tratadas 86 lesões de 67 pacientes (destas lesões 32 eram CBCs superficiais, as demais 54 lesões eram DB) entre maio de 2006 e abril de 2007. A avaliação das lesões por gênero é realizada apenas por tipo de tratamentos e não por tipo

de lesão, logo a proporção 9 homens e 18 mulheres tratados com cirurgia e 6 homens e 15 mulheres tratados com TFD não nos fornece a informação de quantos destes, de fato, possuem lesões do tipo CBC superficial. Após dois anos de acompanhamento, as lesões tratadas com TFD tiveram 89,5% de cura, com Imiquimod 87,5% e com cirurgia 97,5%, porém, estes resultados são gerais de todas as lesões (CBC superficial e DB), o estudo não descreveu a eficiência dos procedimentos individuais para os tipos de lesões. Este estudo também menciona que, comparado com a cirurgia, o Imiquimod apresenta uma economia de 307 euros por lesão enquanto que com o uso da TFD se economiza 322 euros.

No estudo de Cosgarea *et al.* realizado na Romênia e publicado em 2012, (61) foram tratadas lesões do tipo CBCs superficial e nodular utilizando TFD com ALA tópico e cirurgia. A análise de gênero por tipo de lesão também não foi realizada, o estudo relata apenas que 17 homens e 15 mulheres foram tratados com TFD e 21 homens e 19 mulheres foram tratados com cirurgia, resultados gerais para CBC nodular e superficial. Foi realizado um acompanhamento médio de 25 meses das 94 lesões tratada, destas 60 são do tipo CBC superficial e as demais 34 são CBCs nodulares. Dentre os CBCs superficiais, 31 foram tratadas com TFD e nenhuma apresentou recorrência de lesão (100% de cura) e 29 foram tratadas com cirurgia e apenas uma lesão apresentou recorrência (96,55% de cura). Porém, o resultado geral do estudo abrange os dois tipos de lesões (CBCs superficiais e nodulares) diminuindo a eficiência dos procedimentos para 95,83% para TFD e 95,65% para cirurgia, com recorrências de 4,16% e 4,34%, respectivamente. O resultado cosmético dos procedimentos foi avaliado como excelente ou bom em 100% das lesões tratadas com TFD e em 88,86% das tratadas com cirurgia.

Baseados na revisão da literatura, os objetivos destes estudos comparam a eficácia, a segurança, o resultado estético e a preferência do paciente pela TFD e a crioterapia em pacientes com QA. Entretanto, ambos os tratamentos tem mostrado alta eficácia, sendo que a TFD tem transmitido vantagens de melhor cosméticas e sendo de maior preferência do paciente.

A literatura em geral mostra que os pacientes tratados com TFD e crioterapia, preferem o tratamento com TFD para QA. Isso é explicado devido ser uma opção de tratamento eficaz comparável a crioterapia e principalmente devido aos resultados cosmométricos superiores a crioterapia.

No estudo de Kaufmann et al. (2008) “*Multicentre intraindividual randomized trial of topical methyl aminolaevulinate–photodynamic therapy vs. cryotherapy for*

multiple actinic keratoses on the extremities” foi realizada uma comparação multicêntrica, controlada e randomizada. Os pacientes com QA foram tratados em uma sessão com aminolevulinato de metila tópico (M-ALA)-TFD e crioterapia em ambos os lados do corpo. A variável primária de eficácia foi a resposta da lesão na semana 24. Um total de 121 pacientes com 1343 lesões (98% localizados nas extremidades e o restante no tronco e pescoço) foram incluídos. Ambos os tratamentos forneceram uma alta porcentagem média de redução na contagem de lesões na semana 24, com eficácia maior para crioterapia: 78% para M-ALA-TFD e 88% para crioterapia ($P = 0,002$, por população de protocolo). A avaliação do resultado cosmético pelo investigador foi significativamente melhor para M-ALA-TFD do que a crioterapia ($P < 0,001$), 79% das lesões tiveram um resultado cosmético excelente com M-ALA-TFD e 56% com crioterapia na semana 24. O resultado cosmético alcançado pelo M-ALA-TFD em comparação com a crioterapia também foi preferida pelos pacientes (50% vs. 22%, respectivamente, $P < 0,001$), e 59% dos pacientes prefeririam ter quaisquer novas lesões tratadas com M-ALA-TFD em comparação com 25% com crioterapia ($P < 0,001$). O estudo concluiu que ambos os tratamentos mostraram alta eficácia, e M-ALA-TFD transmitiu as vantagens de melhor resultado cosmético e maior preferência do paciente.

O estudo realizado por Morton *et al.* (2006) “*Intraindividual, right-left comparison of topical methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy and cryotherapy in subjects with actinic keratoses: a multicentre, randomized controlled study*” teve como objetivo principal comparar a resposta da lesão e a preferência do paciente pela TFD com M-ALA versus crioterapia para o tratamento da QA. Na semana 12, o tratamento com M-ALA-TFD resultou em uma taxa significativamente maior de lesões curadas em relação à crioterapia (redução percentual de lesões em relação aos valores basais: 86,9% vs. 76,2%; $P < 0,001$). Na semana 24, ambos os grupos de tratamento mostraram uma alta taxa de lesões curadas (89,1% para M-ALA-TFD e 86,1% para crioterapia; $P = 0,20$; intervalo de confiança de 95%: -1,62 a 7,67). Os resultados para as preferências do paciente e do investigador, bem como o resultado estético favoreceram o M-ALA-TFD. O estudo concluiu que a TFD é uma opção de tratamento para QA, com eficácia comparável e resultados cosméticos superiores em comparação com a crioterapia.

O estudo realizado por Szeimies *et al.* (2002) “*Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis: A prospective, randomized study*” teve como principal objetivo investigar as taxas de resposta completa, o resultado cosmético, e satisfação do paciente após a TFD usando

metil 5-aminolevulinato comparado com a crioterapia para o tratamento de QAs. As taxas de resposta completa após 3 meses foram de 69% para o TFD e 75% para a crioterapia. A TFD apresentou melhores resultados estéticos e maior satisfação do paciente quando comparada à crioterapia. Todos os dados fornecidos pelos artigos encontrados com a revisão sistemática estão sumarizados na Tabela 1.

Tabela 1 – Resumo dos artigos encontrados para a meta-análise

Referência	Ano	tipo de estudo	braço controle	lesões	pró-droga	preparo da lesão	IDL	Luz	Follow-up	População	País do estudo	Resultados
(49)	2009	Multicêntrico Randomizado Duplo-cego	Placebo	CBCn	M-ALA 160 mg/g	leve curetagem	3 hs	570 - 670 nm; 50-200 mW/cm ² ; 75 J/cm ² . 2 sessões (intervalo de 1 semana)	3-6 meses	131 pac. - 160 lesões	Austrália e EUA	Após 1 ciclo de tratamento, 71% do M-ALA vs 23% tiveram resposta completa; Após histologia: 73% vs 27% no grupo placebo
(59)	2008	RCT	cirurgia	CBCn	20% ALA	Curetagem severa parcial do tumor 3 semanas antes da TFD	4 hs	585 - 720nm; 100 mW/cm ² ; 75 J/cm ² . 2 sessões (com intervalo de 1h)	3 anos	149 pac.- 173 lesões (85= TFD, 88=cirurgia)	Holanda	Após 3 meses, 95% das lesões tratadas com TFD tiveram resposta completa e 98% das lesões tratadas com cirurgia tiveram resposta completa. Porém, 3 anos após, apresentaram "falha" 2 pacientes de cirurgia e 21 de TFD.

(60)	2013	RCT	Cirurgia	CBCn	20% ALA	Curetagem severa	4 hs	585 - 720nm; 100 mW/cm ² ; 75 J/cm ² . 2 sessões (com intervalo de 1h)	67 meses	149 pac. - 171 lesões.	Holanda	a probabilidade cumulativa de ficar livre da recorrência após TFD foi de 65% para CBCn maiores que 0,7 mm em espessura e 94,4% para tumores com espessura inferior a 0,7mm
(61)	2013	Prospectivo, comparativo, controlado	Cirurgia	CBCn e CBCs	20% ALA	Leve curetagem	4 hs	LED vermelho; 33,4mW/cm ² ; 37 J/cm ² ; 2 sessões (Intervalo de 30 dias)	Resposta clínica: 3 meses pós TFD. Segundo acompanhamento: 6, 12, 18, 24, 30 e 36 meses	72 pac. – 94 lesões (48 =TFD e 46 =cirurgia).	Romênia	Grupo TFD: 46 lesões foram totalmente curadas. 1 lesão recidivou 3 meses após e 1 lesão recidivou apenas 12 meses após. Ambas lesões que recidivaram eram de CBCn. Essas lesões receberam uma 3ª sessão de TFD. Grupo cirurgia: 2 lesões (CBCs e CBCn) recidivaram nos primeiros 12 meses. A nova cirurgia foi feita com 4 mm de margem de segurança. Quanto ao efeito estético

												pós-cirurgia, 12 CBCs tiveram excelente resposta (26,08%) e 28 (60,86%) tiveram boa resposta. 04 (8,69%) tiveram fraca resposta e 4,34% (2 CBCs) a resposta foi pobre.
(63)	2007	Prospectivo, comparativo, multicêntrico	Cirurgia	CBCn	16% M-ALA (Metvix)	Leve curetagem	3 hs	570-670 nm; 50-200 mW/cm ² ; 75 J/cm ² . 1 ou 2 sessões (intervalo de 1 semana)	Pacientes que tiveram resposta completa em 3 meses após a última sessão de TFD, foram acompanhados anualmente, até 5 anos.	101 pac. (52 = TFD e 49 = cirurgia)	Londres	Um acompanhamento longo (5 anos) indicou melhor resultado para cirurgia de CBCn (96%) contra 76% de resposta completa dos pacientes tratados com M-ALA TFD. Porém, o efeito estético com M-ALA TFD foi superior.

(62)	2007	Estudo piloto randomizado	Cirurgia	CBCn pequeno (até 2 cm de diâmetro)	20% ALA	Biópsia, curetagem superficial	6 hs	630 nm; 120 mW/cm ² ; 120 J/cm ² ; 2 sessões (Intervado de 3 meses)	3, 6 e 12 meses.	31 pac. – 40 lesões (12 = TFD e 19 = cirurgia).	Dundee	TFD foi mais dolorosa durante o tratamento, do que a cirurgia e imediatamente após o tratamento. Não houve diferença entre grupos quanto os efeitos estéticos. Concluíram que a cirurgia foi melhor que TFD para tratar CBCn, pois nenhum caso da 1ª recidivou, enquanto que foram observados 5 casos (lesões) que persistiram após ALA -TFD.
(64)	2008	multicêntrico randomizado controlado	Cirurgia	CBC superficial	16% M-ALA (Metvix®)	Remoção da crosta quando necessário, sem sangramento ou dor	3 hs	LED vermelho; 60-600 mW/cm ² ; 37 J/cm ² ;	3 e 12 meses	196 pacientes	Reino Unido, Alemanha, Suíça e Austrália	Um total de 92,2% lesões mostraram cura completa em 3 meses com TFD vs 99,2% com cirurgia. Em 12 meses, 9,3% lesões tiveram recorrência com TFD e nenhuma com cirurgia. Em 12 meses, 94,1% lesões tratadas com TFD tiveram

												excelente ou bom resultado cosmético pela avaliação do médico x 59,8% com cirurgia.
(65)	2010		Cirurgia	CBC superficial e Doença de Bowen	M-ALA	As crostas foram removidas das lesões usando uma pequena cureta	3 hs	570-670nm; 50-200 mW/cm ² ; 37 J/cm ² . 2 sessões (intervalo de 1 semana)	60 meses (5anos)	67 pacientes, 21 homes e 46 mulheres, com média de idade de 72 anos	Espanha	Após 2 anos de seguimento, uma resposta completa foi observada em 89,5% do grupo M-ALA-TFD, 87,5% do grupo imiquimod e 97,5% do grupo de cirurgia. A diferença de custos em comparação com o grupo de cirurgia foi uma economia média por lesão tratada de 307 euros para o grupo imiquimod e 322 euros para o grupo M-ALA-TFD.

(66)	2008	multicêntrico randomizado controlado	Crioterapia	Queratose Actínica	M-ALA 160 mg/g (Metvix)	Leve curetagem na superfície para facilitar a absorção do creme.	3 hs, após o creme foi retirado usando solução salina	LED vermelho; 37 J/cm ² 1 sessão	24 semanas	121 pacientes	Inglaterra	Na 24 ^o semana a eficiência foi de 78% para M-ALA-TFD e 88% para crioterapia
(58)	2006	multicêntrico randomizado controlado	Crioterapia	Queratose Actínica	M-ALA 160 mg/g (Metvix)	Leve curetagem na superfície para facilitar a absorção do creme.	3 hs, após o creme foi retirado usando solução salina com 0,9%	LED vermelho; 37 J/cm ² 1 sessão	24 semanas	119 pacientes	Inglaterra	Na 24 ^o semana a eficiência foi de 89,1% para TFD e 86,1% para crioterapia

(67)	2002	Randomizado	Crioterapia	Queratose Actínica	M-ALA 160 mg/g (Metvix)	As crostas soltas foram removidas da lesão usando uma pequena cureta e a superfície foi levemente encapelada.	3 hs, após o creme foi retirado usando solução salina	570-670 nm; 70-200 mW/cm ² ; 75 J/cm ² . 2 semanas (Intervalo de 1 semana)	3 meses	102 pacientes	Áustria, Alemanha, Itália, Holanda e Suíça.	A eficiência foi de 75% para TFD e 80% para crioterapia
------	------	-------------	-------------	--------------------	-------------------------------	---	---	--	---------	---------------	---	---

4.2 META-ANÁLISE - GRÁFICO DE FLORESTA

Com os artigos selecionados pela revisão sistemática, a meta-análise com gráfico de árvore foi feito com o software *RStudio*. O gráfico de árvore foi feito para os artigos que comparam cirurgia e TFD para CBCn, CBCs. A doença de Bowen não foi meta-analisada porque não foram encontrados trabalhos na literatura que comparassem TFD com cirurgia, apesar dos resultados encontrados para o uso da TFD nessa doença.

A Figura 2 mostra o gráfico de árvore resultado da meta-análise. A alta taxa de heterogeneidade (81%) já era esperada, visto as mudanças de protocolo, número de pacientes e diferença de lesões tratadas. Apesar de mostrar que os estudos na literatura favorecem um pouco a cirurgia, a meta-análise mostra que não há diferença estatística significativa entre o tratamento proposto (Terapia Fotodinâmica) e a cirurgia, uma vez que está perto do cruzamento da linha da nulidade.

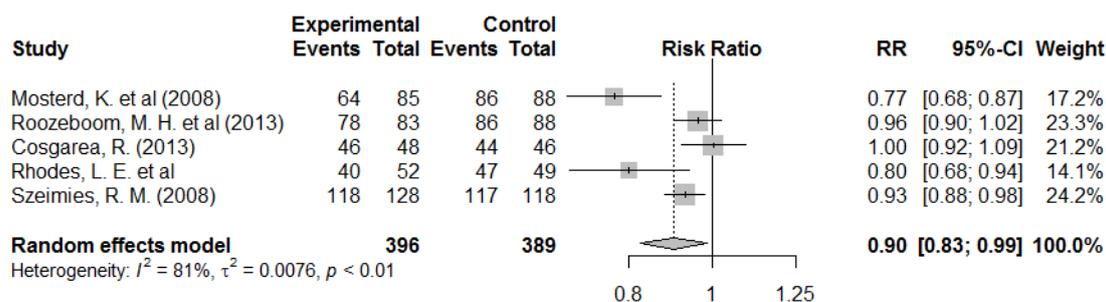


Figura 2 - Gráfico de árvore comparando TFD e cirurgia.

Esse resultado foi muito favorável, apesar de ter mostrado um raio relativo igual a 90%, uma vez que a TFD apresenta inúmeras vantagens à cirurgia, como será discutido ao longo desse documento.

4.3 OUTRAS APLICAÇÕES EMERGENTES DA TFD TÓPICA EM DERMATOLOGIA

Além das indicações da TFD tópica com ALA ou M-ALA para o tratamento do carcinoma basocelular superficial, existem outras aplicações em dermatologia que vem sendo apontadas com grande potencial para ampliar o seu uso. Aplicações que já estão sendo empregadas em consultórios dermatológicos são: carcinoma basocelular superficial, queratose actínica e acne. Outras aplicações emergentes vêm sendo investigadas e sugeridas, especialmente para o tratamento de alterações ou patologias

cutâneas que não possuem um tratamento efetivo. A TFD por suas características de seletividade de resposta, mínimos efeitos adversos e excelente resultado cosmético vem sendo considerada como alternativa de tratamento para diversas afecções em Dermatologia. Na sequência são apresentados exemplos de potenciais aplicações.

Lesões cutâneas em pacientes com linfoma de células T

Alguns estudos, porém com um número pequeno de pacientes tratados, vêm demonstrando o potencial da terapia fotodinâmica empregando o ALA tópico para o tratamento de lesões cutâneas em pacientes com linfoma de células T. Coors e von den Driesch reportaram os resultados em 4 pacientes com tratamento prévio com PUVA (psolareno-UVA) e lesões remanescentes. Os pacientes foram tratados com ALA-TFD, creme a 20%, oclusão de 6 horas, e iluminação com lâmpada de visível. Quando necessário mais de uma sessão de TFD foram realizadas. Os autores reportaram a boa tolerância dos pacientes e sugerem que a TFD pode ser uma modalidade de tratamento adicional para pacientes com lesões cutâneas resistentes de linfoma de células T. (68) Umegaki e colaboradores apresentaram um caso clínico de um paciente com uma lesão cutânea anaplástica que foi tratado com 9 sessões de ALA-TFD para redução tumoral e posterior combinação com radioterapia. (69) A micose fungóide é o tipo mais comum de lesão cutânea no paciente com linfoma de células T. O estudo de Edström e colaboradores mostraram a eficiência do ALA-TFD no tratamento de 7 de 9 lesões tratadas, mostrando a resposta clínica completa e a diminuição dos biomarcadores de infiltrado inflamatório. (70)

Leishmaniose cutânea

A leishmaniose cutânea representa um problema de saúde e os tratamentos convencionais existentes são muitas vezes pouco eficientes ou resultam em pobre qualidade cosmética. O estudo de Gardlo e colaboradores apresentam a comparação da TFD empregando o Metvix® (M-ALA, Galderma) com o tratamento com o sulfato de paramomicina (antibiótico à base de aminoglicosídeos) em 10 lesões. Cinco lesões foram tratadas com TFD, sendo 2 sessões por semana e 1 sessão semanal após a 12ª semana. As outras 5 lesões foram tratadas com aplicação diária do sulfato de paramomicina. Todas as lesões tratadas com M-ALA-TFD foram confirmadas histologicamente de ausência de Leishmania e 3 lesões do grupo tratado com o antibiótico não apresentaram resposta e resultaram em eliminação quando posteriormente tratados com TFD. O controle de 10

meses após a finalização do tratamento não apresentaram nenhuma recidiva e com excelente resultado cosmético. (71) Enk e colaboradores também avaliaram a efetividade do ALA-TFD em leishmaniose cutânea em 11 pacientes com um total de 32 lesões cutâneas. As lesões foram tratadas com creme de 20% de ALA, 4 horas de oclusão e 100 J/cm² (150 mW/cm²) em sessões semanais até que não houvesse indício de amastigotas coletados por esfregaço. Os pacientes foram avaliados entre 3 e 6 meses do término do tratamento por avaliação clínica e esfregaço da área tratada. Todas as lesões, com exceção de uma, apresentaram resultado negativo para o amastigota e uma redução média de 67% em tamanho, após um ou 2 tratamento por TFD. (72)

Doença de Paget extramamária

O tratamento convencional da doença de Paget extramamária é baseado em remoção cirúrgica ou ablativa, no entanto altas taxas de recidiva podem ser associadas com significativa morbidade. Cinco pacientes do sexo masculino com 16 lesões anogenitais, axilares ou na virilha foram tratados com ALA-TFD no estudo de Shieh e colaboradores. Onze das lesões já haviam sido tratadas com a cirurgia de Mohs, excisão ou ablação laser, sem resultado. Após 6 meses de TFD sessão única, 50% das lesões apresentaram resposta completa, no entanto três dessas lesões apresentaram recidiva entre 9 e 10 meses, após o tratamento. Os autores concluíram que a TFD é um tratamento efetivo para essas lesões, no entanto a taxa de recidiva é alta, comparável aos tratamentos convencionais. (73) Mikasa e colaboradores reportaram dois casos clínicos, um paciente do sexo masculino de 92 anos e uma paciente do sexo feminino de 72 anos, com lesões na área peniana e labial maior, respectivamente. O homem não apresentou recorrência de lesão em um acompanhamento de 3 meses e a mulher apresentou lesões em áreas periféricas da região tratada, sendo que a resposta completa foi obtida após mais 2 sessões de TFD. Os autores ressaltam a importância da TFD como método de tratamento, especialmente por ser um tratamento não-invasivo, com excelente resultado cosmético e indicado especialmente para pacientes idosos, que geralmente apresentam uma condição geral comprometida. (74)

Doença de Hailey-Hailey

A doença de Hailey-Hailey ou pênfigo benigno familiar crônico é um distúrbio genético que ocasiona a formação recorrente de bolhas na epiderme. O tratamento envolve o uso de antibióticos, corticosteróides e antifúngicos orais e, nos casos

recalcitrantes, adicionalmente a ciclosporina, retinóides, dapsona, metotrexato, talidomida ou PUVA. As recidivas são frequentes e os pacientes buscam alternativas de tratamento que possam ser definitivas. O uso da ablação laser e dermoabrasão também vem sendo descritas. Ruiz-Rodriguez e colaboradores apresentam os resultados do ALA-TFD em dois casos de pacientes com o tipo recalcitrante do pêfigo benigno. As pacientes apresentavam lesões em áreas axilar e inguinal e inguinal e vulvar. Foram tratadas com oclusão por 4 horas do creme de ALA a 20% e iluminação com luz não coerente em 590 a 700 nm. Os autores reportam o controle da dor durante a iluminação com o uso de anestésico. As pacientes não apresentaram nenhum efeito adverso importante e os autores indicam uma remissão por longo período, quando comparado à ablação com laser de CO₂. (75)

Ceratoacantoma

A TFD tópica com ALA também demonstrou ser uma atrativa alternativa de tratamento em ceratoacantoma gigante em um paciente transplantado renal há dez anos. A lesão foi previamente tratada com 10% de ácido salicílico com o objetivo de remover a superfície hiperkeratótica. A emulsão óleo/água de ALA 10% foi mantida em oclusão por 10 horas. A iluminação foi realizada com uma lâmpada de emissão branca e o uso de um filtro para seleção da banda entre 580-680 nm. A dose de energia entregue foi de 180 J/cm² e irradiância em 150 mW/cm². Foram realizadas 3 sessões de ALA-TFD com intervalo de 3 semanas. Os resultados de 3 anos após a terapia demonstram ausência de sinais de recidiva tumoral. Radakovic-Fijan *et al.* concluem que a TFD foi efetiva para o tratamento do *ceratoacantoma marginatum* e que deve ser considerada como uma alternativa de tratamento quando a cirurgia não é indicada. (76)

Psoríase

Ainda existem poucos estudos e um número pequeno de pacientes com psoríase tratado com ALA-TFD e os resultados são contraditórios. Em um estudo de Radakovic-Fijan e colaboradores com 29 pacientes, as lesões foram tratadas com ALA 1% e doses de irradiação de 5 J/cm², 10 J/cm² ou 20 J/cm². Os resultados clínicos não foram satisfatórios e a ocorrência frequente de dor durante e após a iluminação fazem com que os autores considerem o ALA-TFD inadequado para a psoríase. (77) Outros autores, reportando casos clínicos obtiveram sucesso (78) ou de melhora leve a relevante. (79)

Outros casos clínicos são reportados na literatura com resultados favoráveis do ALA/M-ALA-TFD, mas que ainda necessitam de ensaios clínicos com um maior número de pacientes e de maior tempo de acompanhamento clínico. Dentre as outras aplicações emergentes em dermatologia estão: *queratose pilaris*, (80) nevo sebáceo, (81) rinofima, (82) escleroderma localizado, (83) condiloma. (83–85) Outra área de grande interesse para a investigação clínica é a das úlceras infectadas e úlcera do pé diabético, onde a TFD pode ser empregada em associação à fototerapia para o tratamento antimicrobiano e a aceleração da reparação tecidual, respectivamente.

6.0 EM RESUMO

A técnica de TFD é aceita, validada e representa um ganho à saúde pública por não necessitar de um centro cirúrgico para ser realizada ou mesmo de profissionais especializados (como cirurgiões e anestesistas). O procedimento pode ser realizado no ambulatório por um profissional da saúde que passou por um simples treinamento para executar a técnica. Desta forma, a técnica tende a facilitar que as lesões CPNM, que possuem grande incidência, sejam tratadas em maior número com menor tempo de espera, de maneira mais rápida e eficiente.

Desde que a lesão seja bem indicada ao tratamento, a TFD possui grande taxa de sucesso, chegando a mais 90%, superando a resposta obtida por outros procedimentos que são utilizados como opções de tratamento como crioterapia e uso de medicamento tópico. Em muitos casos, a TFD também pode evitar morbidades de pacientes, pois permite tratar com ótimo resultado cosmético regiões que a remoção cirúrgica deixaria deformidades significativas, principalmente em rosto, melhorando a qualidade de vida do paciente.

A TFD é uma técnica já aceita e utilizada como opção de tratamento para CPNM em países desenvolvidos como Estados Unidos, Canadá e países da Europa. A técnica que antes era inviável ao Brasil, pois necessitava que a tecnologia fosse exportada, hoje é favorecida por empresas brasileiras que produzem o equipamento e o medicamento utilizados no procedimento, o que torna a técnica economicamente viável para a implementação na rede pública do país.

7.0 DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO BRASILEIRO

Apesar de a TFD ser mundialmente aplicada, a realização desse tipo de tratamento no Brasil era muito cara devido à importação de medicação e equipamento. Por isso, a equipe técnico-científica e clínica do Grupo de Óptica do Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo (IFSC/USP), pertencente ao Centro de Pesquisa de Óptica e Fotônica (CePOF), elaborou um projeto chamado “Terapia Fotodinâmica Brasil”, de abrangência nacional, cujo objetivo era viabilizar, em parceria com o BNDES e a FINEP (Financiadora de Estudos e Projetos), uma nova tecnologia para o tratamento de câncer de pele não melanoma com técnicas fotônicas. Com a finalização deste projeto, a terapia fotodinâmica utilizando tecnologia totalmente nacional pode, então, ser pensada como tratamento oferecido no SUS.

O projeto envolveu o desenvolvimento de uma metodologia que permitia o auxílio no diagnóstico e realização do tratamento de pequenas lesões de câncer de pele em apenas duas visitas do paciente ao ambulatório médico, sem necessidade de internação do mesmo. Para o auxílio ao diagnóstico, o equipamento brasileiro possui um sistema por fluorescência óptica que permite identificar lesões de pele, de forma rápida e eficiente, através de um processo visual. Esse equipamento foi o primeiro equipamento já desenvolvido a reunir duas plataformas fotônicas para tratamento e diagnóstico de lesões de pele.

7.1 EQUIPAMENTO

Do ponto de vista dos equipamentos, foi utilizado um sistema de iluminação para a realização da Terapia Fotodinâmica à base de diodos emissores de luz (LEDs) com comprimentos de onda entre 630-640 nm. A intensidade de iluminação estabelecida para o protocolo de tratamento de carcinoma basocelular foi de 125 mW/cm^2 durante 20 minutos de iluminação, para totalizar uma dose de energia fornecida ao tecido de 150 J/cm^2 .

A parte de diagnóstico ou evidenciação de lesões utiliza um sistema por fluorescência óptica que, através de imagens de fluorescência, pode identificar lesões de forma simples e eficiente, e permite ao médico acompanhar o tratamento e a possibilidade de eficiência, em tempo real.

O equipamento teve o protótipo desenvolvido na Universidade de São Paulo chamado anteriormente de PDT LED. Para o desenvolvimento do equipamento final, mais moderno, micro-processado e com o sistema de fluorescência acoplado, a empresa

MMOptics® com auxílio financeiro da FINEP do Governo Federal desenvolveu o LINCE, com um custo dentro da realidade econômica brasileira. Esse equipamento já é aprovado pela ANVISA (Registro ANVISA 80051429010. Publicação no D.O.U., RE4933 de 07 de novembro de 2011) e certificado pelo INMETRO (BRA 17/02615), revalidado em 2017.

7.2 MEDICAMENTOS

Os medicamentos brasileiros são produzidos pela PDT Pharma Indústria e Comércio de produtos farmacêuticos LTDA-EPP. O diferencial da empresa é a verticalização do processo de produção do medicamento através da produção do insumo farmacêutico, realizada por metodologias aperfeiçoadas de rotas sintéticas descritas na literatura e formulação do creme final. (86) A tecnologia desenvolvida pela PDT PHARMA possibilita a produção dos medicamentos a um preço condizente à realidade brasileira e os testes de estabilidade mostraram que não são necessárias condições especiais de armazenamento, com facilidade de transporte sem perda de suas características físico-químicas.

A PDT Pharma tem o registro dos insumos farmacêuticos para o tratamento de lesões de pele por TFD e tem como objetivo registrar, perante a ANVISA, as duas formas de apresentação dos medicamentos: ALA (Ácido 5-Aminolevulinico) 20% - creme como nova forma farmacêutica, e o M-ALA (Aminolevulinato de Metila) 20% - creme como nova concentração no mercado brasileiro. A empresa acabou de receber o certificado de Boas Práticas de Fabricação (BPF) e, agora, dará entrada no registro do medicamento, processo do qual o projeto Terapia Fotodinâmica Brasil atuou de forma direta. Os medicamentos utilizados serão uma forma farmacêutica no caso do BrALA (Ácido 5-Aminolevulínico a 20%), cujo medicamento de referência é o LEVULAN-KERASTICK® (cujo registro na ANVISA Reg. nº 106750157) e nova concentração no caso do M-BrALA (Aminolevulinato de Metila a 20%), sendo o medicamento aprovado pela ANVISA é o METVIX® (Reg. nº 1291600650016)

Para isso, o estudo clínico de fase III foi conduzido em parceria com a Universidade de São Paulo e a Dra Ana Gabriela Sálvio no Hospital Amaral Carvalho em Jaú. Este estudo foi conduzido para comprovar a eficácia e segurança dos medicamentos e aplicado em pacientes com câncer de pele, sendo 200 pacientes para cada medicamento testado e 200 pacientes para o método comparador (cirúrgico). Toda a pesquisa foi orientada pela

Coordenação de Pesquisas e Ensaios Clínicos (COPEM) e os resultados foram divulgados à ANVISA por meio de relatório anual e final conforme preconiza a RDC 219/2004, mostrando que os medicamentos nacionais são tão seguros e eficazes quanto às opções terapêuticas já existentes no Brasil.

7.3 ESTUDO CLÍNICO NO BRASIL

O Grupo de Óptica do IFSC/USP vem trabalhando com pesquisas experimentais e clínicas em terapia fotodinâmica desde 1999. Durante esse período, o Hospital Amaral Carvalho de Jaú tem trabalhado em colaboração com o IFSC em diversos estudos. Alguns outros parceiros clínicos são a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (USP), o Hospital Sírio Libanês, a Faculdade de Odontologia de Araraquara (UNESP), a Faculdade de Odontologia de Bauru (USP) e o Hospital Maternidade “Gota de Leite” de Araraquara. Na área de diagnóstico óptico, o Hospital A. C. Camargo, a Faculdade de Odontologia (USP) e o Hospital do Câncer de Barretos também são parceiros em alguns estudos desenvolvidos.

O grupo da USP, autor dessa submissão, é pioneiro no Brasil na investigação dos fenômenos relacionados à terapia fotodinâmica e ao diagnóstico óptico em estudos experimentais (*in vitro* e *in vivo*) e clínicos. Estes estudos envolvem a farmacocinética de fármacos sistêmicos e formulações tópicas em diversos órgãos, comparação da ação fotodinâmica de diversos agentes fotossensibilizadores, (87) aperfeiçoamento dos parâmetros de iluminação, caracterização óptica dos tecidos biológicos, dosimetria e monitoramento da resposta fotodinâmica em tempo real, (88) desenvolvimento de protocolos clínicos para novas aplicações, efeitos da associação da terapia fotodinâmica e outras técnicas terapêuticas, avaliação da resposta fotodinâmica em diversos tecidos biológicos e microrganismos, e outros que são de extrema relevância para o entendimento dos mecanismos envolvidos e o aperfeiçoamento dos protocolos clínicos. O desenvolvimento instrumental é outro fator de grande importância, que tem possibilitado a montagem e adequação de sistemas de tratamento para cada aplicação específica, como os de aplicação para lesões extensas, intrabucal e de condiloma induzido por HPV (do inglês: *human papillomavirus*). (89)

A experiência clínica do grupo pode ser observada em diversas aplicações da terapia fotodinâmica, especificamente no tratamento de tumores e lesões pré-malignas de

pele, (36) além de tratamento de câncer de boca, esôfago e ducto biliar, tratamento de condiloma induzido por HPV e para controle microbiano bucal. (90–92)

A partir dessa ampla experiência científica, um estudo clínico usado para aprovação dessa medicação nacional foi realizado no Departamento de Pele do Hospital Fundação Amaral Carvalho, da cidade de Jaú-SP, sob a responsabilidade da médica dermatologista Dra. Ana Gabriela Sálvio, das enfermeiras Valentina Soffner Jorge Bonilha, Elisangela Ramos de Oliveira e de sua equipe. Deve-se ainda salientar que o Hospital Amaral Carvalho de Jaú foi escolhido como parceiro deste programa, por ter sido o pioneiro na aplicação clínica da técnica de Terapia Fotodinâmica no Brasil em parceria com o próprio IFSC/USP, demonstrando à sociedade o poder de inovação técnico-científica brasileiro.

O principal objetivo deste estudo clínico foi avaliar a porcentagem de cura no primeiro retorno do paciente ao ambulatório, 30 dias após o tratamento do carcinoma basocelular (CBC) superficial de até 2 cm de diâmetro e nodular de até 2 mm de infiltração. Essa avaliação foi feita tanto para o método cirúrgico, que é o método comparador do estudo e mais utilizado para tratamento dessas lesões, quanto para o método de terapia fotodinâmica.

O estudo clínico foi planejado para avaliar a eficácia da terapia fotodinâmica comparado ao tratamento cirúrgico, bem como a reincidência ou não das lesões tratadas. Esta análise foi efetuada no retorno do paciente ao ambulatório, pós-tratamento, o qual aconteceu 180 dias após a segunda sessão. A metodologia desenvolvida que está sendo proposta para a aplicação no SUS possui o auxílio no diagnóstico e realização do tratamento de pequenas lesões de câncer de pele, em apenas duas visitas do paciente ao ambulatório médico, sem necessidade de internação, auxiliando, principalmente, na diminuição de filas para pequenas cirurgias.

O ensaio clínico foi planejado para 600 pacientes, sendo 200 pacientes para cada grupo (cirurgia, Br-ALA e M-BrALA), mas, considerando desistências e outros fatores, foi concluído com 521 pessoas, controlado com alocação aleatória dos pacientes, realizada em bloco. O estudo clínico foi aberto com relação ao método de tratamento, ou seja, tanto o paciente quanto o investigador principal souberam qual o tratamento seria realizado: cirúrgico ou TFD. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE); após assinatura, foram cadastrados e receberam um número de cadastro. Por meio deste número e de uma tabela de alocação aleatória de tratamento foi possível determinar qual o tratamento este paciente receberia.

No estudo comparando o tratamento por TFD houve duas vertentes: tratamento utilizando o medicamento “Br-ALA” e o “M-BrALA”. Neste caso, o estudo foi duplo-cego, ou seja, nem o paciente nem o investigador principal souberam qual medicamento foi utilizado, evitando assim vícios de procedimentos. Na Figura 3 é demonstrado o diagrama de alocação de pacientes.

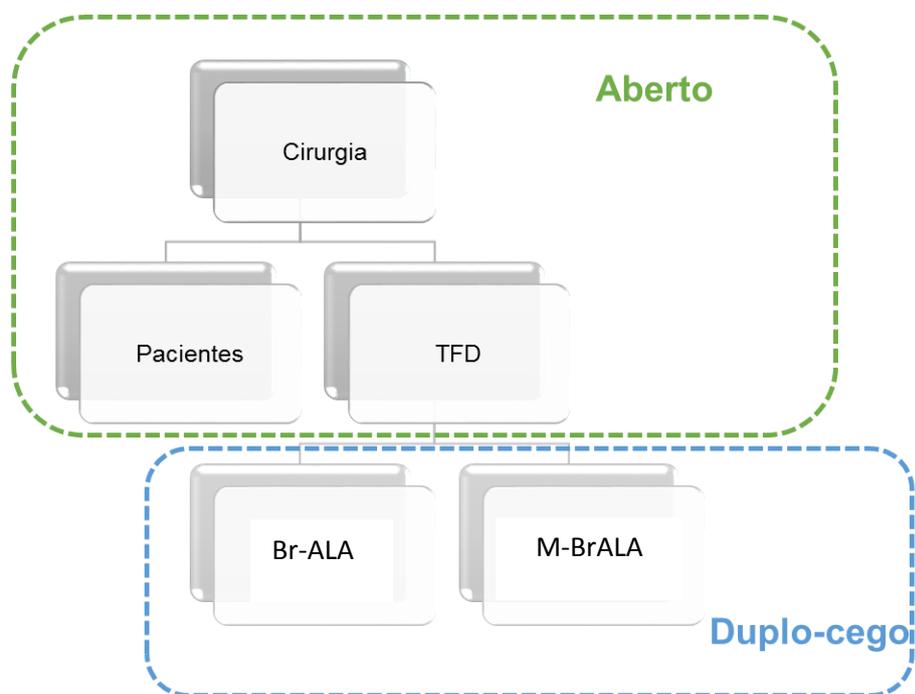


Figura 3 - Diagrama de alocação de pacientes

Os resultados do estudo foram apresentados, comparando os pacientes tratados com cirurgia, Br-ALA e M-BrALA. As taxas de sucesso (em porcentagem) quando comparados os tratamentos foram de 93% para cirurgia, 90,3% para Br-ALA e 85,5% M-BrALA. Em números absolutos, a diferença entre o tratamento por Br-ALA e cirúrgico foi de 2,7%, e entre o tratamento por M-BrALAE cirúrgico foi de 7,5%. Os resultados, como esperado, ficaram dentro da taxa de não inferioridade estipulada para o estudo, que foi de 10%. Esses testes precisavam ser realizados para garantir a eficiência da técnica frente ao padrão ouro. Considerando que a TFD possui a vantagem de não deixar cicatriz e não precisar de infraestrutura de cirurgia, incluindo recursos humanos altamente especializados, essa diferença de percentual de cura é considerada de sucesso, como mostrada pela análise de custo-efetividade. Esses medicamentos, após sucesso do estudo,

estão em fase de registro junto à ANVISA, órgão responsável pela regulamentação da medicação.

Com medicação testada e protocolo definido, um programa nacional chamado “Projeto TFD Brasil”, coordenado pelo Grupo de Óptica/USP, envolveu o BNDES para a formação de mais de 70 centros em todo o Brasil e foi feito para que a TFD com tecnologia nacional fosse testada em todo território brasileiro como um teste preliminar da ampla aplicação, com diferentes centros, como é caso do Sistema Único de Saúde.

8.0 PROJETO TFD BRASIL

Esse projeto contou com o apoio do governo federal por meio de financiamento do BNDES e da FINEP e o envolvimento de empresas e do setor acadêmico, legitimando a TFD para o tratamento de pequenas lesões de câncer de pele não-melanoma.

O projeto foi idealizado com o objetivo central de oferecer uma alternativa de tratamento para câncer de pele não melanoma além da cirurgia e da crioterapia. Assim, pacientes que antes aguardavam meses para pequenos atos cirúrgicos seriam mais rapidamente atendidos, diminuindo as filas para casos mais graves. Além disso, o projeto visou também disponibilizar alguma estrutura de tratamento para locais que precisavam deslocar todos os pacientes para grandes centros, por falta de recursos e/ou infraestrutura.

O modelo adotado envolveu instituições de pesquisas, empresas, hospitais e pequenas clínicas para tornar a técnica aplicável em larga escala. A coordenação ficou sob a responsabilidade da USP, tendo o BNDES como fonte geral do financiamento para a instalação da técnica, e um programa de subvenção da FINEP para parte do desenvolvimento do equipamento. A empresa recebia subvenção, mas fornecia como contrapartida equipamentos de diagnóstico e tratamento para a instalação de todos os centros. O projeto adquiriu os insumos a preço de custo de uma empresa farmacêutica formada e viabilizada pelo programa e o treinamento das equipes médicas era feito pela equipe da Universidade instituída exatamente para esse fim, com mestres e doutores em terapias e diagnósticos por meio de técnicas fotônicas.

Cada equipe formada recebeu um equipamento e medicação necessária para o tratamento das lesões, acompanhados de treinamento específico da equipe, o qual acontecia no próprio centro em formação ou nas instalações do Centro de Fototerapia e Fotodiagnóstico do Hospital Amaral Carvalho, centro de formação principal do projeto. Quando o treinamento ocorria no Centro de Fototerapia e Fotodiagnóstico, as novas

equipes tinham a chance de acompanhar não apenas o protocolo definido para o projeto, mas também de conhecer outros protocolos utilizando diversas terapias fotônicas, já implementados na unidade.

O treinamento envolveu uma parte teórica – onde eram abordados os conceitos físicos da TFD, a farmacologia e o protocolo clínico – e uma parte prática na qual os próprios indivíduos sendo treinados tinham oportunidade de realizar o protocolo sob supervisão da equipe de treinamento, para que a nova equipe se sentisse confortável e confiante em realizar o procedimento em seus novos centros. Assim, foram treinados 69 centros em todo o território nacional e 12 centros internacionais.

Como contrapartida pela participação no projeto, nenhum dos centros poderia cobrar dos pacientes pelo procedimento de aplicação da TFD, além de relatarem todos os casos tratados para a USP, com o comprometimento de tratar, no mínimo, 40 carcinomas basocelulares do tipo superficial de até 2 cm ou nodular de até 2 mm de infiltração.

8.1 ABRANGÊNCIA NACIONAL

O projeto formou 69 centros nacionais de terapia fotodinâmica divididos em todas as regiões do Brasil conforme mostrado na Figura 4.

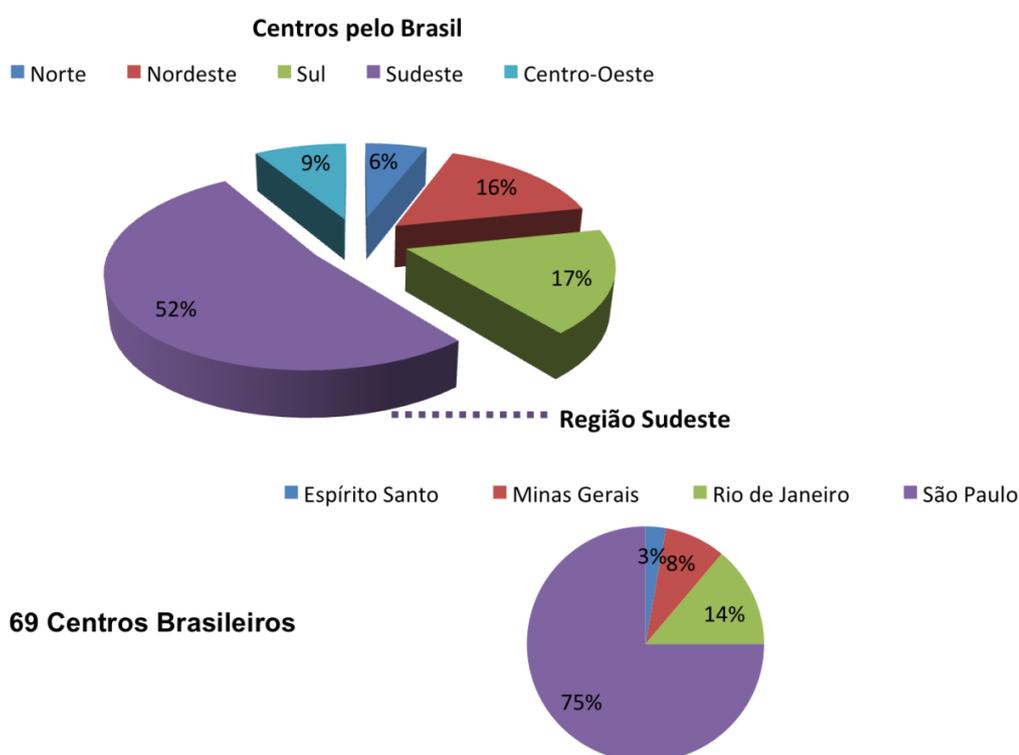


Figura 4 - Gráfico dos centros formados distribuídos nas regiões do país

A distribuição desses centros pelo território nacional somado aos 9 centros na América Latina estão mostrados no mapa da Figura 5, onde fica clara a enorme abrangência do projeto e da ampliação da aplicação da TFD por todo território brasileiro.

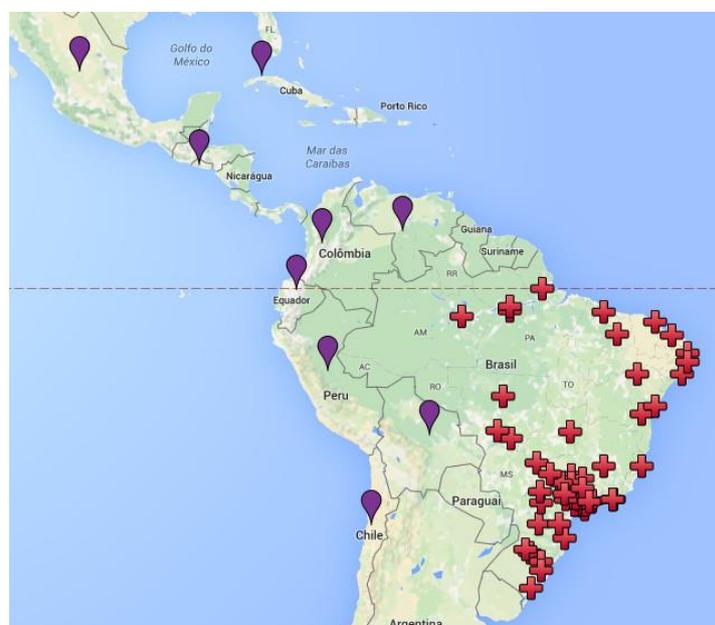


Figura 5 - Mapa dos centros formados distribuídos no Brasil e América Latina

O Instituto Nacional do Câncer, INCA, foi um dos primeiros parceiros desse projeto e, atualmente, se tornou um dos grandes colaboradores no fortalecimento da técnica para validação da Terapia Fotodinâmica como opção terapêutica para lesões de pele não melanoma, em especial, o carcinoma basocelular e as áreas de cancerização. O INCA é, portanto, um dos principais apoiadores na implementação da TFD no Sistema Único de Saúde, como mostra a carta do ANEXO III.

8.2 RESULTADOS

Entre os resultados obtidos para o projeto multicêntrico que ficou conhecido como “Terapia Fotodinâmica Brasil”, algumas observações mais relevantes devem ser feitas. Este estudo concentrou-se no tratamento de carcinoma basocelular (CBC) por Terapia Fotodinâmica (TFD) utilizando um protocolo de duas sessões.

Um dos aspectos observados no estudo foi uma correlação entre a resposta completa (RC) ao CBC (tanto nodular quanto superficial) com a idade e o sítio da lesão. Com respeito à idade, pacientes mais jovens, entre 25 e 43 anos, apresentaram 60% de

RC; para os pacientes na faixa entre 41 e 61 anos, 78% apresentaram RC; já entre 62 e 79 anos, foram 76% dos pacientes com RC, e entre pacientes de 71 a 89 anos, 62% apresentaram RC. Quanto à localização anatômica da lesão, pacientes com lesão de cabeça e pescoço (grande maioria dos casos) apresentaram 80% de RC, enquanto pacientes com lesão no tronco e membros apresentam 71% de cura total. Quanto à incidência (Figura 6), a distribuição das lesões quanto à idade mostrou-se esperada, dado o caráter de incidência apresentado por lesões do tipo CBC, causadas por dano acumulativo provocado principalmente pela exposição solar, tornando pessoas de idades avançadas mais propensas a estas lesões.

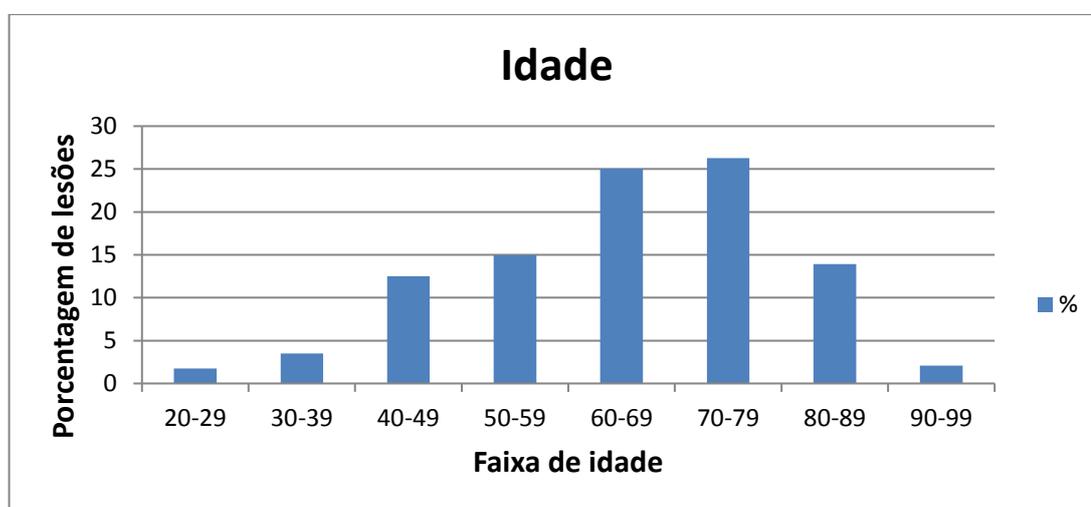


Figura 6: Distribuição das lesões de acordo com a idade dos pacientes.

Quanto à característica de infiltração da lesão houve resposta ligeiramente superior para CBC superficiais (81% apresentam RC), enquanto dentre todos os CBC nodulares, 78% apresentaram RC. Portanto, a terapia se mostrou praticamente tão efetiva num caso quanto no outro, garantindo assim amplo leque de atuação quanto a lesões de CBC.

O gênero e o fototipo dos pacientes foram também avaliados, para garantir uma avaliação razoável da diversidade dos pacientes de forma a tornar a investigação representativa dos grupos populacionais alvo. Foi identificado que 57% dos pacientes pertencem ao gênero feminino – o que foi associado a uma tendência cultural deste grupo a ter maior cuidado com a saúde, particularmente a lesões com alto comprometimento estético como a pele como o câncer de pele, fazendo com que procurem mais cedo o diagnóstico e o tratamento. (93,94) Por isso, lesões de indivíduos do gênero feminino são diagnosticadas quando as lesões são mais precoces, aumentando as chances de uma mais

adequada indicação da lesão à TFD e, portanto, apresentando melhores resultados em termos de RC.

Quanto ao fototipo – aspecto fundamental da indicação à TFD, uma vez que a extensão da penetração da luz no tecido biológico depende em boa parte da presença ou ausência de pigmentos absorvedores na pele. Os pacientes foram classificados quanto à escala Fitzpatrick (95) reconhecida tradicionalmente como um índice de referência para os tipos de pele de acordo com suas respostas para exposição à radiação solar. Foram acompanhados pacientes com fototipos I (19%), II (50%), III (25%) e IV (6%). Dados os riscos mais elevados da alta exposição média dos brasileiros à radiação solar devido à localização tropical da maior parte do território, e da intensa miscigenação que é a mais provável causa do grande número de indivíduos com fototipos II e III, a observância de uma maior incidência das lesões nestes grupos em detrimento do grupo de fototipo I era esperada.

O artigo que apresentou dados preliminares do estudo, publicado em 2014 por Ramirez *et al.* apresentou 366 lesões tratadas em 27 centros de tratamento formados pelo projeto, espalhados pelo Brasil. (96)

Das 366 lesões apresentadas nesse estudo preliminar, 76,5% apresentaram resposta completa de eliminação, e 20,2% resposta parcial de eliminação. As lesões de CBC superficiais (199) tiveram o maior índice de resposta completa dentro do espaço amostral, de 80,4%, e 14,5% destas lesões apresentaram resposta parcial. Dentre as 151 lesões nodulares, 74,1% apresentaram resposta completa, e 24,5% parcial. Entre as 16 lesões de CBC, todas tiveram resposta, sendo 50% completa e 50% parcial. Portanto, 96,7% das lesões tratadas mostraram remissão ou completa eliminação através do protocolo apresentado, com resultados particularmente positivos para lesões superficiais e nodulares.

Como um resultado importante deste estudo preliminar, foi observado que existe uma correlação entre a experiência prévia dos profissionais aplicando a Terapia Fotodinâmica e a eficácia do tratamento. No estudo, grupos de pesquisadores que se identificavam como possuindo experiência prévia em TFD (de no mínimo um ano) apresentaram resposta completa no tratamento para mais de 90% das lesões de CBC superficial e mais de 85% para CBC nodular, em contraste aos índices obtidos por pesquisadores que não relatavam possuir experiência anterior com a administração da terapia (resposta completa de 65% para nodulares e 75% para superficiais).

Outra observação relevante do referido estudo é a de que este projeto serviu para avaliar as muito variadas condições em que trabalham os diversos profissionais de saúde por todo o Brasil com respeito à possibilidade de aplicação da TFD. O propósito foi demonstrar que a TFD apresenta potencial para ser aplicada em locais diversos – de centros de especialidade de última geração a clínicas e ambulatórios de unidades básicas de saúde cujos recursos sejam extremamente limitados. De fato, o resultado obtido mostrou que o treinamento das equipes e o crescente desenvolvimento da experiência na aplicação da técnica e na indicação das lesões é o determinante para maior índice de tratamentos com resposta completa das lesões de CBC.

O resultado obtido com a finalização do projeto “TFD Brasil” mostrou que, ao final de sua execução, 69 centros de tratamento foram formados no Brasil, distribuídos ao longo das cinco regiões. Essa distribuição permitiu mostrar a capacidade de viabilizar a aplicação da terapia nas mais diferentes instituições e condições por todo o Brasil – houve grupos formados em capitais estaduais e em cidades de pequeno porte. A Figura 5, que mostra marcas vermelhas indicando as localidades onde centros foram instalados ao longo do projeto, revela a variedade de locais alcançados.

Os resultados observados preliminarmente foram corroborados por este segundo artigo, ampliando o número de lesões e demonstrando a relevância da experiência adquirida pelos centros ao longo dos anos. Depois de finalizado, o projeto tratou um total de 1047 lesões, sendo 80% delas (843 lesões) do tipo CBC. Destas, 642 lesões (76%) atingiram resposta completa 30 dias após o término do tratamento. Para a análise estatística, foram escolhidas todas as lesões que apresentaram diagnóstico presuntivo ou confirmado (biópsia) ou avaliação clínica 30 dias após da segunda sessão. A Figura 7 apresenta uma comparação gráfica em termos de resposta completa (RC), resposta parcial (RP) e tratamento interrompido. É considerado RC quando, na avaliação histopatológica ou clínica, se encontra ausência da lesão pré-existente; RP quando, na avaliação clínica e/ou histopatológica, é evidenciada diminuição do tamanho sem cura total da lesão; e “Interrompido” quando o paciente se ausenta das sessões de TFD por diferentes motivos, tais como: mudança de cidade, ausência nas avaliações, ou morte do paciente. É observada, então, uma cura total de 78% das lesões tratadas e uma resposta parcial de 20% e 2% de tratamento interrompido.

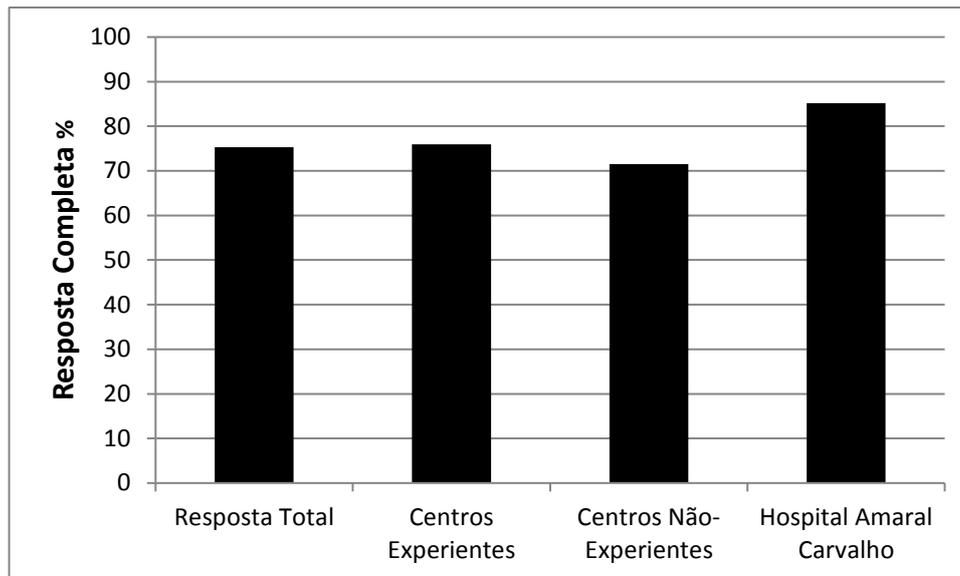


Figura 7 - Representação gráfica da porcentagem de cura das lesões de CBC para diferentes faixas etárias; localização anatômica; lesões superficiais e nodulares, e porcentagens de RC, RP e interrompida.

Quanto ao aspecto relacionado à experiência, ficou evidente que a taxa de cura total é maior quando há uma experiência prévia do médico responsável e sua equipe. Quando há o primeiro contato destes com a TFD é preciso, entre outros fatores, considerar o período de adaptação do novo centro. Além disso, devido a inexperiência inicial quanto à escolha da mais adequada indicação do tratamento, muitas lesões mais espessas/com maior infiltração que o ideal acabam sendo indicadas para o protocolo proposto, bem como outras lesões que não se enquadram no protocolo clínico estabelecido. Tais ocorrências mostraram-se responsáveis pela diminuição da taxa de RC.

Dois anos após a primeira publicação, observou-se que a diferença entre grupos com experiência prévia ou não diminuiu: os grupos que relataram experiência prévia atingiam 76% de RC, enquanto os autodeclarados previamente inexperientes, agora com dois anos de experiência, apresentaram 71,5% de RC, se aproximando do resultado obtido para os centros com experiência prévia. Conforme estes centros passaram a realizar a terapia, os profissionais envolvidos passaram a indicar lesões melhor para o protocolo estabelecido, aumentando os índices de RC. A diminuição observada para os centros com experiência prévia relatada é devida ao relato de recidivas após um maior período de acompanhamento, reduzindo o índice de RC obtida.

Analisando as 843 lesões tratadas sob o protocolo padrão para todos os centros (com exceção do Hospital Amaral Carvalho), 642 obtiveram resposta completa (76,15%) e é apresentado na Figura 7 como resposta total para esses centros. Considerando-se as

584 lesões tratadas pelo centro mais experiente, o Hospital Amaral Carvalho, houve 86% de resposta completa, com acompanhamento após avaliação clínica e biópsia após 30 dias. Este resultado significa que um CBC residual foi observado em apenas 80 lesões, que foram consideradas “sem resposta”.

Dentre os CBC nodulares e superficiais, o estudo mostrou que 77,8% das lesões superficiais atingiram RC, enquanto para as lesões nodulares esse índice foi de 70%. O aspecto nodular destas lesões é o principal responsável por esta observação. Isto se mostra tanto para os centros com experiência prévia (superficial: 86%; nodular: 72%) quanto os inicialmente inexperientes (superficial: 77%; nodular: 65%), como mostra a Figura 8.

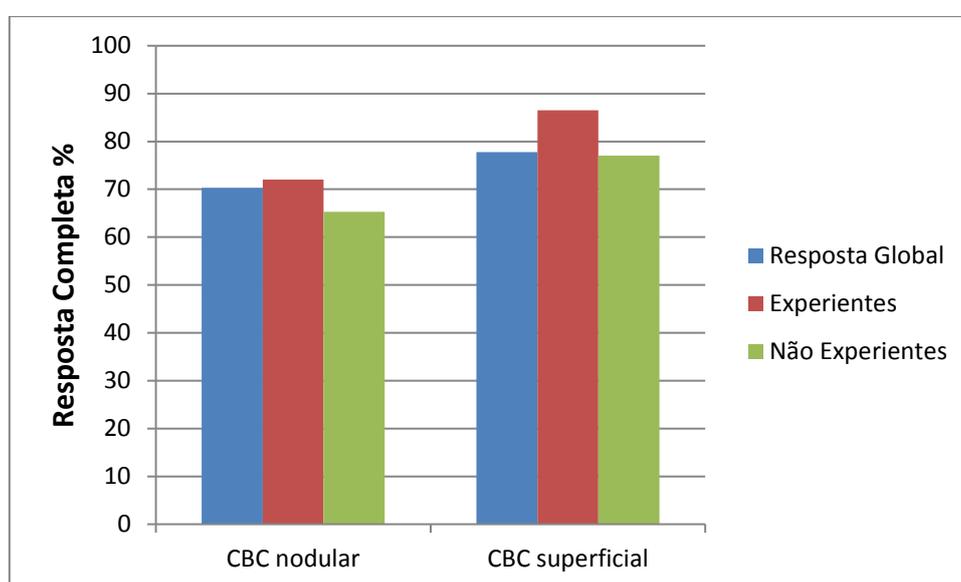


Figura 8 – Resposta completa comparando CBC nodular e superficial e os centros com e sem experiência prévia em TFD.

Além dos resultados clínicos de interesse, outras observações importantes foram feitas ao longo dos anos do projeto “TFD Brasil” acerca da introdução desta técnica na realidade clínica brasileira.

O projeto pode constatar que, apesar das crescentes investigações e abordagens inovadoras para o uso da TFD no tratamento de lesões como o câncer, foi notado notável desconhecimento sobre a técnica junto a profissionais de saúde tanto na rede pública de saúde quanto privada. Menos da metade dos centros criados durante a vigência do projeto relataram experiência prévia com a técnica, o que reflete a necessidade de multiplicação deste *know-how*, dadas as vantagens que a mesma pode apresentar no que diz respeito aos resultados clínicos, estéticos, anátomo-funcionais e financeiros de sua aplicação.

Estas vantagens se refletem em melhorias observadas também quanto às possibilidades de oferta da terapia nos serviços públicos. O SUS raramente tem condições de oferecer a primeira opção de tratamento (cirurgia) prontamente, e de fato as filas de espera podem levar pacientes que aguardam durante meses para terem suas lesões removidas. Por conta destas esperas prolongadas, as lesões tendem a apresentar piores no quadro clínico, o que provoca complicações para a saúde e bem-estar do paciente e aumento nos custos, já elevados, de procedimentos como a cirurgia. Em particular no caso de câncer de pele do tipo não-melanoma, mais de 100 mil casos por ano são esperados no Brasil (3), e dada esta alta incidência, torna-se praticamente impossível que o SUS lide com esta demanda de forma eficiente apenas utilizando cirurgias no tratamento de todas essas lesões, bem como que arque com seu custo. Foi avaliado, em 2011, (97) que a despeito de 95% das lesões serem diagnosticadas precocemente, o custo para o SUS ainda é da ordem de R\$ 37 milhões para arcar com os tratamentos.

Este tipo de demanda cria a necessidade real e inegável do uso de novas abordagens terapêuticas que reduzam os custos, tempo de espera, necessidade de infraestrutura e de especialização necessários para o tratamento destas lesões. Particularmente quanto aos custos, estima-se que a abordagem da TFD para o câncer de pele não-melanoma possa reduzir os custos em até 50%. Estes aspectos serão mais profundamente abordados na seção 11.

No que diz respeito às condições do tecido pós-terapia, existe também um apelo relevante quanto à qualidade final do tecido tratado, particularmente para o tratamento de lesões primárias. (98) A TFD apresenta dano majoritariamente por necrose e por apoptose, processos biológicos cujo manejo pelo organismo é natural e, portanto, a recuperação do tecido tratado apresenta elementos estéticos e preservação de estruturas anátomo-funcionais muito superiores à cirurgia.

Isto se torna particularmente relevante quanto à pele, devido aos seus aspectos funcionais e cosméticos, e a relevância de sua integridade do ponto de vista do bem estar psicológico do paciente. Tecidos de partes nobres como pálpebras, nariz e orelhas (78% destas lesões são de cabeça e pescoço) são quase sempre completamente preservados e mesmo poupados de cicatrizes, aumentando em muito a aderência de pacientes ao tratamento – o que significa que estas pessoas deixam de abandonar ou postergar seus tratamentos. Ao aumentar a aderência, evita-se muitas vezes que estes pacientes cheguem posteriormente ao serviço de saúde em busca de tratamento para estágios mais avançados da doença, que apresentarão maiores custos e maior potencial de morbidades

consequentes de terapias mais invasivas. (99) A Figura 9 mostra um exemplo de quão grandes as diferenças estéticas entre cirurgia e TFD podem ser. Mesmo nos casos em que a lesão não possa ser completamente curada pela TFD, ela pode muitas vezes ser utilizada como tratamento adjuvante no sentido de reduzir a lesão até dimensões operáveis – ou mais facilmente operáveis – minimizando o comprometimento das estruturas envolvidas.

Ainda como outro aspecto favorável, a ausência de cicatrizes e mutilações relevantes pela TFD permite evitar a necessidade de que profissionais altamente especializados sejam necessários para procedimentos de reconstrução da pele, particularmente do rosto e das mãos. (100) A TFD é um procedimento ambulatorial, de fácil aplicação e que pode ser realizado por profissionais diversos após treinamento simples acerca do equipamento e do protocolo, com melhorias excepcionais na qualidade da resposta obtida pelo profissional após curto período de experiência, conforme mencionado.

A Figura 9 mostra a comparação entre os resultados estéticos da cirurgia e a TFD para tratar lesões de CBC em um paciente de 75 anos. No topo da Figura 9, a área antes do tratamento é mostrada e abaixo está a mesma área após 30 dias. Destaca-se a cicatriz em uma cirurgia prévia e o bom processo de cicatrização da TFD, com a pele completamente recuperada.

Quanto aos desafios enfrentados ao longo do projeto, alguns merecem destaque neste relatório. Devido às dimensões do país, um projeto clínico com razoável representatividade da população é audacioso, pois mais de 207 milhões de pessoas distribuídas numa extensão de 8,5 milhões de km² torna qualquer empreitada de difusão um desafio, a despeito do montante investido (cerca de 4 milhões de reais entre 2010 e 2017). As particularidades de cada localidade e centro de tratamento foram levadas em conta, tornando necessários ajustes logísticos em algumas situações, de forma que não comprometessem os aspectos relevantes do projeto clínico multicêntrico. Para isso, a equipe de treinamento dos centros viajou até as localidades para conhecer as condições em que a terapia seria realizada, tomou conhecimento de impedimentos relacionados a custos e deslocamentos, e viabilizou a execução de aspectos como exames laboratoriais imprescindíveis quando a unidade local não tinha recursos ou acesso facilitado aos mesmos, e fazendo pequenas adaptações de gerenciamento do projeto, bem como adequações dos aspectos envolvendo adequação às exigências das comissões de ética de pesquisa (CEP) locais e da CONEP.

O rastreamento de pacientes também se mostrou desafiador, uma vez que os pacientes nem sempre retornam para as visitas de acompanhamento. Essa ausência de retorno se dá por razões tão diversas quanto a ausência de condições físicas ou financeiras para o deslocamento até a unidade de tratamento e a falta de compreensão quanto à necessidade do monitoramento de lesões que aparentemente estejam cicatrizadas.



Figura 9 – Comparação da cirurgia com a TFD. Acima, a paciente antes da TFD. Abaixo, 30 dias depois do tratamento. As setas indicam cirurgias prévias e suas respectivas cicatrizes e o círculo indica a região da TFD, sem cicatriz.

Além disso, muitas vezes ao longo do desenvolvimento do projeto, em determinados casos foi difícil garantir que os profissionais envolvidos coletassem e registrassem todas as informações de maneira adequada para a computação e comparação dos dados. Apesar das informações transmitidas durante o treinamento das equipes quanto à necessidade de registro adequado dos dados e das imagens das lesões antes, durante e depois do tratamento, houve dificuldades na obtenção do registro de informações adequadas para comparação dos pacientes a cada etapa (escores de dor, fotos em todos os estágios, biópsias 30 dias após tratamento). Apesar disso, muitas das equipes formadas seguiram de maneira adequada as instruções para que se obtivessem dados fidedignos para a realização deste estudo. Além destes, equipes que apresentaram dificuldades iniciais conseguiram se adequar ao processo, com apoio e monitoramento constante da equipe de treinamento. A experiência ao longo do projeto mostrou que essas

dificuldades tem maior relação com a ausência do hábito de registro pormenorizado de procedimentos clínicos simples, pela natural falta de hábito de muitas das equipes na realização de pesquisas clínicas. As equipes que tiveram dificuldades e as equipes previamente inexperientes mostraram que, em pouco tempo, é possível tornar um grupo capacitado a aplicar a TFD. Mais que isso, elas mostraram que aspectos como a adequada indicação de lesões à terapia se aprimoram com a experiência, e ao longo de dois anos isso ficou evidente pelo aumento dos índices de RC dos centros sem experiência prévia.

Como um corolário interessante do projeto, os médicos responsáveis pelas equipes, por vezes, encaminharam à TFD lesões não previamente indicadas ao protocolo utilizado (lesões de pele não-melanoma de tipos diferentes, mas proporções semelhantes). Isso aconteceu tanto porque foram movidos pela ausência de biópsia inicial que tivesse causado um diagnóstico errôneo, quanto pela intenção de verificar os efeitos do tratamento em casos para os quais julgassem cirurgia inviável, ou ainda para lesões que têm indicação para TFD, mas não contempladas pelo protocolo do projeto. Quando isto aconteceu, também foram registradas todas as informações requeridas, a título de comparação com as lesões do protocolo. Uma avaliação destes tratamentos mostrou que, mesmo para as lesões não indicadas, a RC foi de 70%, mostrando que mesmo nos casos em que a indicação não fosse a mais apropriada, pequenas lesões de pele do tipo não-melanoma apresentaram importante índice de sucesso.

O projeto TFD Brasil teve outro papel muito importante quanto à promoção da terapia no país. Para que a iniciativa do projeto fosse financeiramente e tecnicamente factível, os custos impraticáveis das medicações utilizadas como fotossensibilizadores, até então todas importadas, e os altos preços das fontes de luz dedicadas à realização da irradiação das lesões precisou ser contornado. O projeto criou condições para o surgimento de uma empresa *spin-off* universitário, a PDT Pharma, que passou a ser o primeiro fabricante de fotossensibilizador nacional. Com o surgimento da PDT Pharma, o custo da medicação por paciente foi reduzido a um monte cerca de 8 a 10 vezes menor, viabilizando tanto o projeto quanto a sua efetivação na realidade clínica. Quanto à irradiação das lesões, existem diversos aparelhos (muitos também de origem internacional) que tornam possível realizar a TFD, particularmente os baseados em fontes de luz laser com potência óptica e comprimento de onda adequados. Contudo, o uso de laser encarece muito o tratamento, dado o alto custo destes dispositivos. A solução, oferecida em parceria com a empresa MM Optics®, foi oferecer dispositivos à base de diodos emissores de luz (LED), tecnologia que vem ganhando cada vez mais espaço

devido à sua praticidade, baixo custo e baixo consumo de energia – o que a torna altamente portátil. Além disso, a plataforma LINCE criada pela MM Optics® não só oferece uma fonte de luz a LED para tratamento com ponteiras projetadas especificamente para os protocolos em questão, mas também uma segunda ponteira que utilizada para visualização e registro da fluorescência óptica por imagem das lesões. (101) Esta técnica vem sendo utilizada crescentemente nas últimas décadas como ferramenta de diagnóstico, particularmente de tumores e suas margens, (102) e a ser associada com fotossensibilizadores, permite ampliar a capacidade de detecção de bordas de lesão e o monitoramento da aplicação da TFD, por meio da degradação do fotossensibilizador. (103) Importa destacar que o ensejo deste projeto tornou possível o desenvolvimento deste dispositivo, que é inovação tecnológica nacional, sem similar no mundo e a um preço acessível frente aos outros dispositivos. Além disso, a modernização e simplificação de protocolos representa uma oferta de avanço tecnológico quase inexistente na realidade no SUS, produzida pela ciência brasileira, com a vantagem de contribuir com o aquecimento do setor produtivo nacional.

Houve dificuldades alheias aos resultados clínicos *per se* sobrepujadas ao longo do projeto que são dignas de menção. Com respeito à medicação, a própria regulação dos precursores de hematoporfirina desenvolvidos nacionalmente (ALA e M-ALA) para serem utilizados na TFD foi realizada paralelamente ao desenvolvimento do projeto. Esta etapa adicionou outros desafios ao processo, como uma demora na obtenção de princípios ativos com aprovação para uso em estudo clínico. Além disso, este projeto foi desenvolvido durante a fase de implementação da Plataforma Brasil, o que gerou a necessidade de diversas adequações da documentação inicialmente submetida por meio de documentos físicos ao invés de digitalizados pela Plataforma. Os atrasos e as complicações advindos dessa adequação levaram diversos colaboradores pré-selecionados a abandonarem a iniciativa em seu começo (motivo pelo qual o projeto se estendeu além de seu período de vigência original).

Como parte dos resultados do projeto TFD Brasil, foram relatados diversos aspectos envolvidos com as vantagens apresentadas pelos resultados clínicos observados para os tratamentos pela terapia, e com as contribuições em termos financeiros e de acessibilidade da técnica. Apesar disso, aqueles que participaram do projeto – e que são os reportados nos números apresentados – o fizeram entusiasticamente, inspirados pela oportunidade de contribuir para o avanço do tratamento do câncer de pele não-melanoma no Brasil, e com o desenvolvimento da TFD como uma modalidade de tratamento e

mesmo um campo de pesquisa. A motivação destes profissionais se alinhou com a visão inicial do grupo que liderou o projeto na Universidade de São Paulo: tornar a TFD – uma modalidade eficiente, de baixo custo, com apelo científico e tecnológico de interesse nacional – disponível para um dos maiores sistemas de saúde pública do mundo, o SUS, que atende em sua maior parte uma população altamente carente de melhorias no sentido de um mais pronto atendimento de sua demanda por saúde. Ao realizar a disponibilização da TFD no SUS para o câncer de pele não-melanoma, espera-se ampliar a disponibilização de atendimento clínico, a redução de filas de espera e o aproveitamento de recursos para o manejo de doenças com demandas mais complexas, contribuindo para revitalizar em parte o SUS, já tão onerado pela demanda gerada por estas lesões de risco relativamente baixo.

8.3 PARCERIAS INTERNACIONAIS

O câncer de pele do tipo não-melanoma, por sua altíssima incidência, caracteriza um problema de saúde pública tanto para o Brasil quanto para os outros países do mundo, mais particularmente para os países em desenvolvimento.

Embora o projeto TFD Brasil fosse a princípio um projeto de abrangência nacional, dedicado ao território e população brasileiros, sua repercussão atingiu outros países da América Latina, que enfrentam as mesmas dificuldades de nosso país. A extensão do alcance da Terapia Fotodinâmica em pesquisa clínica de larga escala em países da América Latina se deu como uma tentativa de iniciar parcerias internacionais para o enfrentamento de um grande número de outros problemas. A introdução de outros projetos e de trocas de experiências, tanto em novos alvos da saúde, quanto visando antigos problemas da ciência, é facilitada e mesmo encorajada por seus participantes. Os vínculos que se criaram fortalecem os grupos de pesquisa e estimulam as possibilidades de colaboração.

As parcerias estabelecidas depois da experiência adquirida com o projeto nas cidades brasileiras foram com Bolívia, Chile, Colômbia, Cuba, El Salvador, Equador, México, Peru e Venezuela, compondo a rede latino-americana. A partir do estabelecimento desta rede de parceiros, foi possível expandir o projeto também para outros países, como os Estados Unidos, a Escócia e o Paquistão. A Figura 10 mostra a abrangência internacional desse projeto e da aplicação da tecnologia brasileira para tratamento por Terapia Fotodinâmica.



Figura 10 - Países que são parceiros na iniciativa (em laranja) até o início de 2016, em ordem alfabética: Bolívia, Brasil, Chile, Colômbia, Cuba, El Salvador, Equador, Escócia, Estados Unidos, México, Paquistão, Peru e Venezuela.

A formação de uma rede de colaboração na América Latina é o começo para o fortalecimento da ciência nos países do hemisfério Sul. Reunir esforços para sanar não apenas problemas científicos, mas também problemas sociais de países que carecem de soluções por questões históricas e econômicas é um dos desafios dos países em desenvolvimento.

A doença escolhida para iniciar a rede formada foi o carcinoma basocelular superficial e nodular de pequena extensão, justamente por ela afetar um grande número de pessoas nesses países. Além disso, a vasta experiência do grupo liderando o projeto brasileiro no tratamento dessas lesões contribuiu para o sucesso da iniciativa com um protocolo bem estabelecido de tratamento.

Estas parcerias ao redor do mundo são resultantes do trabalho conjunto entre as universidades, empresas, indústrias e governos, proporcionando mudanças de intervenção eficaz e de baixo custo. Há, portanto, a disseminação de tecnologia 100% brasileira tanto do equipamento quanto da medicação, que estreitou, além de caminhos científicos, relações comerciais entre esses países.

9.0 O PROTOCOLO PROPOSTO

O protocolo do Programa TFD Brasil foi desenvolvido baseado em mais de 10 anos de pesquisa do Laboratório de Biofotônica em parceria com o Hospital Amaral

Carvalho, na cidade de Jaú-SP. Foram considerados os melhores resultados quanto à dor, penetração da luz, tempo de espera para a formação do fotossensibilizador e resultados esperados. Essa parceria USP-Hospital Amaral Carvalho busca, constantemente, melhorias nos protocolos propostos, aumentando a eficácia, o tempo de espera do paciente e o número de sessões.

Os pacientes elegíveis para o projeto Terapia Fotodinâmica Brasil foram homens e/ou mulheres acima de 18 anos, excluídos portadores de porfiria (ou de qualquer outro tipo de fotossensibilidade) e gestantes. As lesões foram específicas de câncer de pele não melanoma, do tipo Carcinoma Basocelular superficial (CBCs) com, no máximo, 2 cm de extensão ou nodular (CBCn) de até 2 mm de infiltração.

Uma curetagem tradicional é realizada para melhorar a penetração do creme, o que irá melhorar a resposta à terapia.

Nos casos de lesões espessas, como CBCn, uma curetagem profunda é recomendada com o propósito de reduzir a lesão para garantir a presença do fotossensibilizador e da luz em todas as camadas da pele, promovendo a destruição completa do tecido tumoral (Figura 11). Estudos quanto à diferença na produção da Protoporfirina IX (PpIX) com a presença e ausência da curetagem mostraram que esse procedimento pré-tratamento é fundamental para a maior produção do fotossensibilizador e, portanto, para a eficiência da TFD. (104)

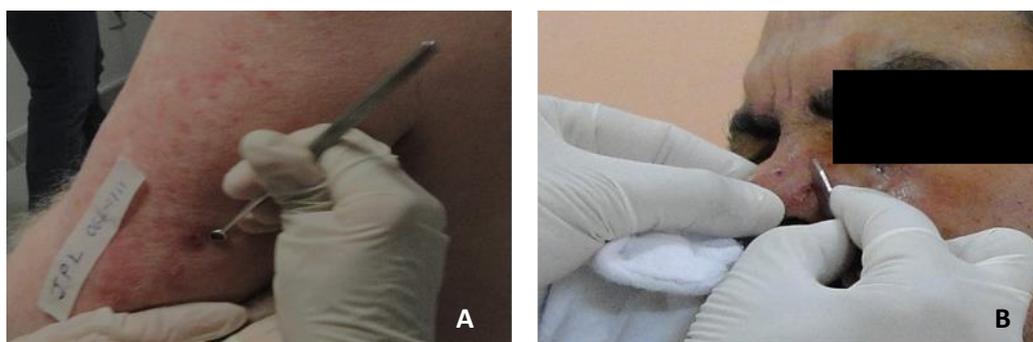


Figura 11 - Curetagem realizada nas lesões: A) Queratose actínica utilizando uma cureta e B) CBC nodular utilizando uma lâmina de bisturi.

Após a curetagem, o creme com ALA ou M-ALA, em concentração de 20%, é aplicado sobre a lesão em uma fina camada, cobrindo toda a região (aproximadamente 1 mm de espessura, e de 5-10 mm de margem em torno da lesão). A lesão, então, é ocluída com plástico filme (para garantir a permanência do creme sobre a lesão) e papel alumínio,

a fim de evitar a foto-estimulação precoce do fotossensibilizador pela luz ambiente ou por fontes de radiação infravermelha. Um curativo sobre o papel alumínio ajuda a garantir a integridade da oclusão. Essas etapas estão mostradas na Figura 12.

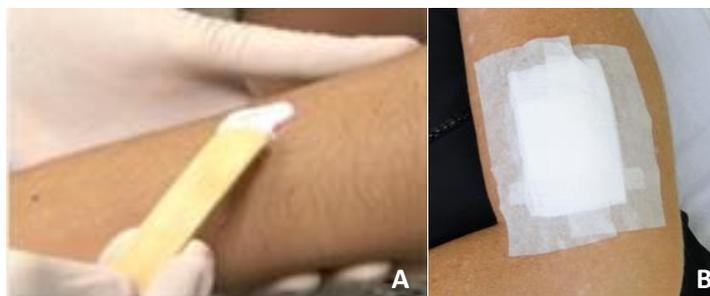


Figura 12 - A) Aplicação do Creme; B) Curativo oclusivo.

Como o M-ALA e o ALA são pró-fármacos para a formação de FS, é necessário esperar por 3 horas até que ocorra o acúmulo da protoporfirina IX no local a ser tratado. Após esse tempo de espera, a lesão pode ser limpa com soro fisiológico para a retirada do excesso de creme. A formação da PpIX pode ser confirmada com a utilização do evidenciador, via imagem por fluorescência. Constatada a presença da PpIX na lesão, pode ser iniciado o procedimento de iluminação.

Iluminação

O LINCE tem uma ponteira de iluminação à base de LEDs com comprimento de onda em 630 ± 10 nm. O protocolo clínico proposto utiliza uma irradiância de 125 mW/cm^2 , aplicada durante 20 minutos, entregando ao tecido uma dose total de energia de 150 J/cm^2 . No caso de pacientes com múltiplas lesões, pode ser feito o uso de mais de um sistema de iluminação, como mostrado na Figura 13.

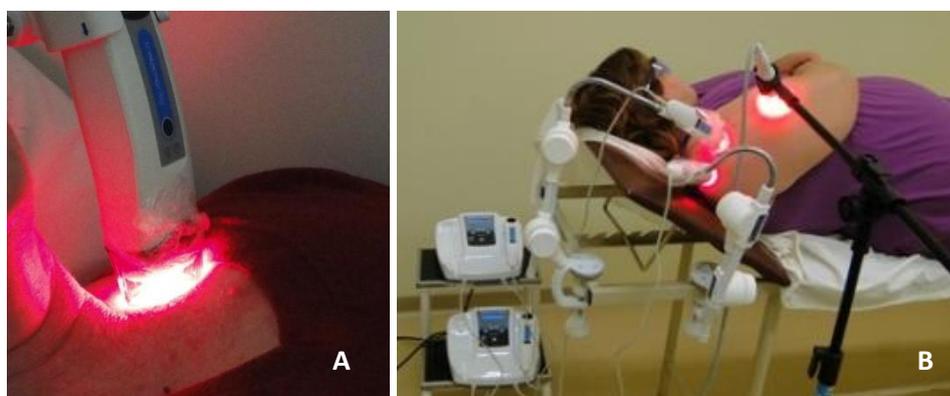


Figura 13 - Tratamento por TFD. A) Uma lesão. B) Múltiplas lesões.

Esse protocolo de TFD com aplicação tópica do M-ALA para carcinoma basocelular difere do protocolo preconizado pela empresa Galderma (Metvix[®], Galderma) especialmente quanto aos parâmetros de iluminação. O protocolo do projeto TFD Brasil indica, comparativamente, maiores valores de irradiância e fluência, baseado na experiência do Laboratório de Biofotônica, no Grupo de Óptica (Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo) e no estudo piloto realizado no Hospital Amaral Carvalho na cidade de Jaú/SP para determinar a melhor irradiância, levando em consideração a tolerância à dor do paciente, a taxa de fotodegradação da PpIX e a resposta tecidual à TFD.

Para a iluminação de uma mesma dose de energia (fluência), o uso de menor irradiância resulta em um maior tempo de aplicação. Outro fator a ser considerado é que uma maior irradiância apresenta, comparativamente, uma maior penetração da luz nos tecidos biológicos. (18)

Com base no melhor balanço desses parâmetros e buscando minimizar a sensação dolorosa apresentada pelos pacientes, foi escolhida a dose final do protocolo do Projeto TFD Brasil. Durante a iluminação, os pacientes foram questionados quanto à dor. Eles atribuíram uma nota que variou entre 0 e 10 para a sensação que dor que estavam sentindo durante um procedimento de TFD, sendo 0 a ausência de dor e 10 a nota dada para uma dor intensa, comparável à dor mais intensa que o paciente considerasse já ter sentido. Esses dados permitiram a avaliação da sensação de dor que o paciente de TFD sente durante o procedimento de iluminação, mostrando que a dor é suportável sem necessidade de interrupção durante o tratamento na grande maioria dos casos.

Acompanhamento da Produção e Consumo da PpIX

Um ponto importante do protocolo é a evidenciação da lesão, tanto antes quanto após o tratamento. O uso do evidenciador por fluorescência, antes da terapia, permite ao médico se certificar de que houve formação de PpIX em toda a lesão, o que é de fundamental importância para a uma TFD eficiente, uma vez que a não homogeneidade da formação do fotossensibilizador pode resultar em uma resposta incompleta ao tratamento. Do mesmo modo, verificar o consumo da PpIX após o tratamento torna possível avaliar, em tempo real, se houve ou não consumo da PpIX, se esse efeito foi homogêneo ou se pode ter ocorrido algum problema durante a iluminação, que resultasse

na não degradação da PpIX como, por exemplo, o deslocamento da ponteira de tratamento. (105)

A verificação da formação e degradação da PpIX por fluorescência é possível pois, quando iluminado com a luz azul (na região de 405 nm), o fotossensibilizador apresenta fluorescência característica, bastante intensa, na região do vermelho, enquanto a pele íntegra apresenta uma fluorescência de coloração verde, proporcionando um contraste entre o tecido que acumulou PpIX e o que não apresentou esse acúmulo. (104)

A Figura 14 mostra uma lesão de CBC superficial na qual “A” é a imagem com luz branca, “B” é a imagem de fluorescência antes da TFD e “C” é a imagem de fluorescência após a TFD. Nessa figura é possível observar que a lesão apresentada produziu uma grande quantidade de PpIX e que, após o tratamento, praticamente toda PpIX foi consumida, indicando que houve reação fotodinâmica.



Figura 14 - CBC superficial. A) Imagem Branca. B) Imagem de fluorescência antes da TFD, mostrando alta produção de PpIX. C) Imagem de fluorescência após a TFD, que evidencia a degradação do fotossensibilizador.

O evidenciador por fluorescência é uma ferramenta que ajuda a melhorar a resposta das lesões à TFD, uma vez que fornece informação individualizada sobre cada paciente. Assim, o médico e os profissionais da saúde têm em mãos uma ferramenta auxiliar para o diagnóstico e o monitoramento de lesões antes, durante e após a TFD. É nesse sentido que o dispositivo LINCE, criado visando o projeto, apresenta inovação com efeito relevante para o desenvolvimento clínico da TFD.

SEGUNDA SESSÃO E ACOMPANHAMENTO DA LESÃO

A segunda sessão do tratamento foi feita após sete dias, seguindo os mesmos passos descritos para a primeira sessão. Os pacientes retornam 30 dias após a segunda aplicação para acompanhamento do tratamento iniciado, para avaliação clínica e

histopatológica (biópsia) visando a confirmação do desaparecimento da lesão (Figura 15). Seis meses depois, o paciente retorna apenas para acompanhamento clínico.

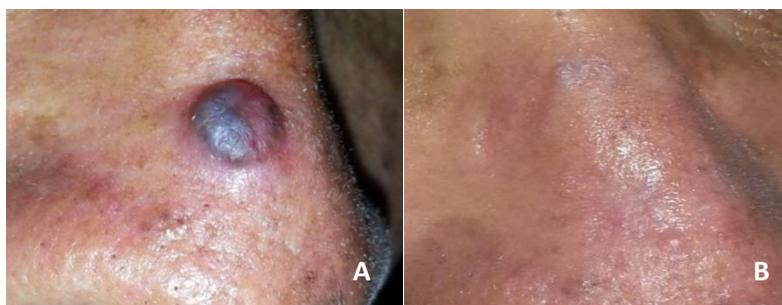


Figura 15 - CBC nodular. A) Antes da TFD. B) 30 dias após o tratamento.

As biópsias da lesão antes e depois do tratamento permitem o cálculo da taxa de cura do CBC nodular e superficial com a aplicação desse protocolo clínico, mostrando o resultado satisfatório que a TFD tem atingido para essas lesões.

Um protocolo clínico adequado ao tratamento de carcinoma basocelular com a aplicação da terapia fotodinâmica é fundamental para que a eliminação total da lesão ocorra em apenas duas sessões. Os resultados permitem mostrar, para a comunidade médica e científica, que o Brasil tem, agora, uma nova opção terapêutica para o tratamento do câncer de pele não melanoma, com um procedimento não cirúrgico e de curta duração. Esse protocolo foi previamente descrito e publicado no livro “Terapia Fotodinâmica Dermatológica: Programa TFD Brasil”. (106)

10.0 MUDANÇA DE PROTOCOLO - VISITA ÚNICA

O protocolo do programa TFD Brasil com duas sessões mostrou resultados bastante satisfatórios, porém havia alguns pacientes que na segunda sessão não compareciam. Isso devido aos pacientes morarem em outras cidades distantes e também pelo fato do paciente achar que estava curado já na primeira sessão. Com isso, foi realizado um estudo chamado “*Single Visit*”, que consiste na aplicação de duas sessões da TFD em um único dia.

Esse estudo foi realizado junto ao Hospital Amaral Carvalho, e consistiu na Tese de doutorado da Dra. Dora Patricia Ramirez Angarita, que ao final do estudo obteve o resultado de 93% de sucesso para as lesões tratadas com esse protocolo que foram confirmadas após 1 mês da TFD por meio da avaliação clínica e histopatológica.

O protocolo *Single Visit* foi realizado usando os mesmos parâmetros usados no protocolo de duas sessões, como pacientes elegíveis para o estudo, tipo e tamanho da lesão, fotossensibilizador e iluminação.

Foi realizada a curetagem tradicional da lesão e em seguida aplicado o creme com metil-ALA (MAL), em concentração de 20%. A lesão é ocluída com plástico filme e papel alumínio, e o tempo de espera de 3 horas são necessários para o acúmulo da PpIX. Após as 3 horas a lesão é limpa com soro fisiológico para a retirada do excesso de creme e verificada a formação da PpIX, e assim inicia o procedimento de iluminação com o equipamento LINCE. O protocolo clínico proposto utiliza uma irradiância de 125 mW/cm², aplicada durante 20 minutos, entregando ao tecido uma dose total de energia de 150 J/cm².

Finalizando a iluminação dessa primeira sessão, logo em seguida é aplicado o M-ALA novamente, e agora a espera é de 1 hora e 30 minutos. Durante o estudo foi observado que esse tempo de oclusão para a segunda sessão era o suficiente para que ocorresse o acúmulo da PpIX no local. Passado esse tempo, também foi verificada a presença da PpIX, e realizada iluminação usando o mesmo protocolo clínico da primeira sessão. A Figura 16 mostra a lesão e a PpIX produzida em 3 horas de oclusão para a primeira sessão, e com 1 hora e 30 minutos de oclusão para a segunda sessão.

Os pacientes retornaram após 30 dias para confirmação do desaparecimento da lesão, por meio da avaliação clínica e histopatológica. Seis meses depois, o paciente retornaram apenas para acompanhamento clínico.



Figura 16 - A) CBCn na região cervical tratado com o protocolo “Single Visit”. B) Verificação do acúmulo da PpIX após 3 horas de oclusão para iniciar a primeira sessão. C) Verificação do acúmulo da PpIX com 1 hora e 30 minutos de oclusão para iniciar a segunda sessão no mesmo dia.

Os resultados desse novo protocolo foi submetido na revista *Cancer Control* com o artigo intitulado: “Overall results for a National Program of Photodynamic Therapy for

Basal Cell Carcinoma: a multicenter clinical study to bring new techniques to social health care.”

11.0 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA TERAPIA FOTODINÂMICA COMPARADA À CIRURGIA

A análise do impacto orçamentário foi realizada considerando que o câncer de pele não melanoma do tipo basocelular é o câncer mais incidente na população. De acordo com o site do IBGE, a população brasileira totaliza 207.423.129 pessoas e a população referente aos adultos maiores de 40 anos, corresponde a 34,04% dessa população, resultando em 70.606.833. Essa faixa etária foi escolhida por ser a de maior incidência do câncer de pele não melanoma. (107)

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer, 30% de todos os casos de câncer registrados são do tipo não-melanoma e desses, a estimativa é que 80% são do tipo basocelular e, portanto, podem ter indicação para a Terapia Fotodinâmica.

Segundo os dados obtidos pelo DataSUS dos procedimentos fornecidos pelo Ministério da Saúde, em 4 anos, 7.439.119 desses procedimentos foram realizados devido a presença de tumor de pele, totalizando, portanto, 10,53% da população de interesse. Foi estimado, então, que 11% da população de interesse apresenta a doença e 80% desse número é referente ao CBC.

Portanto, foi utilizado o número 6.213.401 de pessoas possíveis de serem submetidas ao tratamento proposto nesse documento, para o cálculo do impacto orçamentário por 5 anos.

Para calcular os possíveis gastos de implementação da Terapia Fotodinâmica no SUS, o impacto orçamentário foi elaborado baseado em dois cenários principais. Para isto, foi considerado que o maior gasto consiste na aquisição dos aparelhos de iluminação, estimando que, por ano, cada equipamento tratasse na média, 100 lesões (mesmo que cada equipamento seja capaz de tratar um número maior de lesões). Tratando 6.213.401 lesões ao longo de 5 anos, os cenários foram:

- Cenário 1: Aquisição de forma gradual dos equipamentos, considerando a compra de 21.800 LINCE's ao longo dos 5 anos, sendo 3.106 deles comprados no primeiro e segundo ano, 6.213 nos anos 3 e 4 e 3.108 equipamentos no quinto ano. Com esse

cenário, o número de pacientes aumentou gradativamente ao longo de cada ano, com 5% deles no ano 1, 10%, 20%, 30% e 35% respectivamente nos anos seguintes.

- Cenário 2: Aquisição de 12.427 equipamentos de uma só vez no primeiro ano, com tratamento de 20% da população tratada por ano.

Esses números estão resumidos na Tabela 2.

Tabela 2 – Incorporação da tecnologia em dois cenários ao longo de 5 anos.

Taxa de incorporação da tecnologia (em % sobre o valor acima)	Cenário 1	Total de pacientes tratados	Equipamentos Comprados - Cenário 1	Cenário 2	Total de Pacientes - Cenário 2	Equipamentos Comprados - Cenário 2
Ano 1	5,00%	310.670	3.106	20,00%	1.242.680	12.427
Ano 2	10,00%	621.340	3.160	20,00%	1.242.680	-
Ano 3	20,00%	1.242.680	6.213	20,00%	1.242.680	-
Ano 4	30,00%	1.864.020	6.213	20,00%	1.242.680	-
Ano 5	35,00%	2.174.690	3.108	20,00%	1.242.680	-
Total	100%	6.213.401	21.800	100,00%	6.213.401	12.427

É importante ressaltar que essa progressão de pacientes tratados acontece no cenário 1 com o mesmo equipamento comprado no ano 1 que continua tratando pacientes no ano 5. Da mesma forma, os equipamentos comprados no ano 1 no Cenário 2 tratam todas as lesões dos anos seguintes. Com isso, o valor de lesão se dilui ao longo dos anos, a medida que um mesmo equipamento trate mais pacientes.

Isso acontece porque, se um equipamento tratar uma lesão, o valor da lesão é exatamente o preço do equipamento mais os gastos adjacentes. Se um equipamento trata mil lesões, esse valor, então, é dividido por mil. O custo por lesão, então, considerou essa progressão do valor do equipamento, considerando seu valor atual de R\$25.000,00.

O valor do insumo de M-ALA produzido pela PDT Pharma, empresa brasileira, apresenta o custo de 1 grama, hoje, R\$650,00 (de acordo com orçamento anexado fornecido pela empresa) podendo tratar até 20 lesões. Considerando uma perda de creme de 7%, que pode ficar na embalagem, por exemplo, 20 lesões tratadas por TFD custam R\$700,00 de insumo.

O creme base para preparação do medicamento em 20% de concentração é R\$1,25 para 5 gramas que trata 20 lesões, de acordo com farmácias de manipulação locais. Portanto, o valor de medicação para cada sessão de tratamento é R\$32,56. Como são necessárias duas aplicações, cada lesão tratada custa de medicação R\$65,13.

Além disso, é necessário considerar os custos com equipe de enfermagem e materiais de consumo, que incluem espátula, plástico filme, papel alumínio, gaze e esparadrapo. Os consumíveis totalizam o valor de R\$0,60 por sessão de tratamento e a enfermagem R\$25,00, considerando a tabela de valor pago pelo SUS.

A inflação foi considerada baseada nos dados de 2016 e considerando a projeção de melhora da economia nos próximos 5 anos.

Considerando ainda cada lesão tratada com duas sessões, a progressão dos valores por lesão foram calculadas mostrando uma queda nos valores considerável a medida que o tempo passa, como mostrado no gráfico da Figura 17.

Em resumo, o impacto orçamentário do tratamento de lesões de pele com TFD, considerando o tratamento de 6.213.401 pacientes ao longo de 5 anos e o ajuste de inflação, está demonstrado na Tabela 3.:

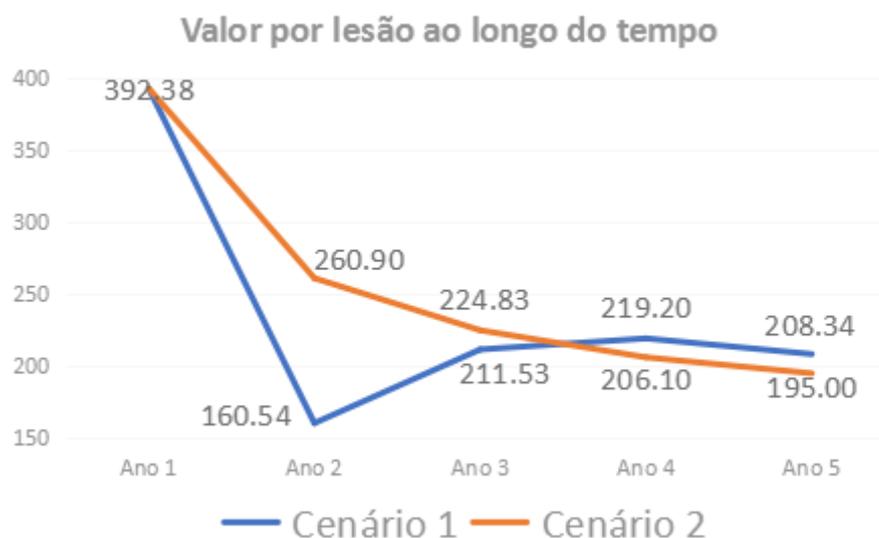


Figura 17 – Evolução do custo (em R\$) de cada lesão por Terapia Fotodinâmica em dois cenários diferentes ao longo de 5 anos.

Tabela 3 - Resumo dos valores de impacto orçamentário nos cenários 1 e 2 em cada ano de implementação da técnica.

Ano	Impacto Orçamentário Cenário 1	Impacto Orçamentário Cenário 2
Ano 1	R\$ 121.873.621,79	R\$ 487.612.201,54
Ano 2	R\$ 188.197.952,79	R\$ 225.679.861,82
Ano 3	R\$ 386.306.342,76	R\$ 231.063.353,11
Ano 4	R\$ 478.730.587,22	R\$ 218.403.496,34
Ano 5	R\$ 450.488.855,52	R\$ 213.629.376,77
Total	R\$1.625.597.360,08	R\$1.376.388.289,58

Esses valores atualmente são mais elevados com o tratamento dessas mesmas doenças envolvendo o procedimento cirúrgico. Mesmo considerando os valores de tratamento equivalentes ao primeiro ano de TFD, a cirurgia em situações iniciais (Estágios 0 e I) ainda é mais cara que a própria TFD de acordo com o estudo feito que calculou o custo por lesão no Estado de São Paulo do câncer de pele do tipo não-melanoma no SUS e por convênio médico, como mostra a Tabela 4. (97)

Tabela 4 – Custo para cirurgia por lesão de CPNM no Estado de São Paulo, de acordo com um estudo de 2011 (97).

Classificação Estágio	N	Custo unitário R\$	
		SUS	Convênio
Estágio 0	1.084	867,87	559,69
Estágio I	35.942	878,59	581,29
Estágio II	4.451	968,94	724,03
Estágio III	635	1.270,37	1.204,96
Estágio IV	72	1.872,13	2.134,39
Total	42.184		

Apesar de muitos estudos mostrarem a eficácia da Terapia Fotodinâmica para câncer de pele não-melanoma, doença de Bowen e queratoses actínicas, como elucidado na revisão da literatura, poucos estudos existem com a análise dos custos propriamente dito da Terapia Fotodinâmica em todo mundo. (4,99,108)

Em um estudo feito na Espanha, eles compararam o custo e a efetividade de três diferentes técnicas: TFD, cirurgia e Imiquimode. Pode-se, então, para fins comparativos, destacar os dados de cirurgia e TFD, onde foram tratados 34 tumores com cirurgia e 24 com TFD, com um acompanhamento de 2 anos. Foram tratados CBC superficial e doença de Bowen não infiltrativos, podendo ser diretamente comparado ao estudo conduzido no Brasil. (65)

O protocolo padrão de microcirurgias usada para esse estudo da Espanha utiliza anestesia local, bem como uma equipe cirúrgica, composta de um médico e dois enfermeiros, com um tempo médio de 30 minutos de procedimento. Cirurgias maiores e com maior comprometimento do paciente necessita, além da cirurgia local, medicamentos sedativos e a necessidade de uma equipe médica maior, composta por dois médicos cirurgiões, um anestesista e dois enfermeiros, levando em média 45 minutos. O protocolo para a aplicação da Terapia Fotodinâmica teve exatamente o mesmo protocolo, sendo duas sessões separadas em 1 semana e tempo de incubação do creme de 3 horas.

Os dados sobre os custos desse estudo espanhol foram fornecidos diretamente pela administração do hospital e foram considerados custos diretos e indiretos. Os custos diretos levaram com conta salários, equipamentos e medicamentos e, para custos indiretos, foram considerados 35% do valor total, um dado fornecido pelo hospital, levando em conta desperdícios e sobrecarga.

Se apenas as pequenas cirurgias forem destacadas, é preciso considerar 4 diferentes momentos: o pré-operatório, a cirurgia em si, a sala de recuperação e o pós operatório. Enquanto para a TFD só é necessário considerar a consulta com o médico, os custos com material para preparação da lesão, o creme com M-ALA e a equipe de enfermagem que aplicará a terapia. Com isso e pelos dados do mesmo hospital, as pequenas cirurgias apresentaram um custo total de 509 euros, e a TFD um valor total de 233 euros, valores bem semelhantes com os apresentados pelo nosso estudo.

Eles obtiveram uma eficácia de tratamento de 90% para TFD e 97% para cirurgia e consideraram, em ambos os casos, cirurgia para o caso onde a lesão apresentasse recidiva. Assim, considerando as taxas de recidiva, o custo total para a lesão tratada inicialmente com TFD foi de 299,1 euros enquanto o custo da cirurgia foi de 569,2 euros. Eles atribuem essa diferença de valor à mão de obra qualificada e custos indiretos da cirurgia, sendo considerados os mesmos argumentos apresentados nesse relatório.

Esse estudo, portanto, coincide com os dados apresentados aqui e mostra que em uma realidade onde um hospital apresenta ambas as infraestruturas, a TFD possui um valor de custo-efetividade melhor que a cirurgia.

Quando consideramos a realização de uma cirurgia, por menor que seja, é preciso ressaltar a importância de haver uma estrutura específica para a descontaminação e esterilização de todos os materiais utilizados que, muitas vezes, um ambulatório não tem condições de ter e um hospital precisa estabelecer um controle de almoxarifado para que não haja perdas entre a distribuição desses materiais para os centros cirúrgicos e seu recolhimento.

A TFD é um procedimento ambulatorial e, portanto, para equipar uma sala com capacidade de atender pequenas lesões de pele com TFD, é necessária uma infraestrutura muito menor do que uma sala capaz de realizar uma cirurgia, visto que a TFD precisa apenas do equipamento de tratamento e uma cadeira para o paciente se sentar.

12.0 ASPECTOS ECÔNOMICOS DO TRATAMENTO DO CÂNCER DE PELE COM AÇÃO FOTODINÂMICA

Economicamente falando, as vantagens apresentadas pela TFD para o tratamento das lesões de pele é incomparável aos utilizados normalmente, devido ao fácil treinamento dos profissionais que permite sua realização em um ambiente não cirúrgico e minimiza os efeitos pós tratamento e o custo da implantação do procedimento em larga escala que é extremamente adequados para o serviço público de saúde. O custo do equipamento é compatível com a realidade nacional e o medicamento, de produção nacional, permite tratamento eficiente das lesões com mínimo consumo e a preços acessíveis que tendem a ficar cada vez menores. Não são necessários curativos extensos, administração de antibióticos, já que não os riscos de infecção são desprezíveis e, portanto, não deve haver gastos com tais insumos. O tratamento, realizado em uma única visita e sem necessidade de permanência prolongada no hospital, torna a TFD acessível do ponto de vista econômico. Um médico e um grupo de enfermeiros podem tratar cerca de 10 pacientes por manhã de atendimento. Este fato libera custos de recursos humanos e aumenta o rendimento do atendimento.

Para uma população que está ficando com sua pirâmide etária invertida, a incidência de câncer de pele deve aumentar de forma considerável nos próximos anos. O

problema já é hoje de grande importância, com uma enorme necessidade de recursos públicos e privados. O câncer de pele no Brasil, bem como as lesões pré-malignas, constituem um problema de destaque que merece atenção especial. Segundo o Instituto Nacional do Câncer - INCA, cerca de 250 mil novos casos de câncer de pele não-melanoma foram diagnosticados entre homens e mulheres no Brasil em 2016. Trata-se do caso mais frequente de lesões malignas em brasileiros devido a diversos fatores. O câncer de pele não melanoma está distribuído geograficamente em todo o território brasileiro, abrangendo desde as capitais até cidades com pouca ou nenhuma infraestrutura para seu tratamento. Com o considerável aumento da expectativa de vida para homens e mulheres no Brasil, o problema tende a se agravar já que, à medida que se atinge a senioridade, as pessoas são mais acometidas com as lesões pré-malignas e com o câncer de pele. Isto ocorre devido a uma integração de exposições a fatores agressivos que ocorreram ao longo de sua vida.

O número anual de novos casos de câncer de pele tende a aumentar de forma considerável nos próximos anos, como já é mostrado nos relatórios disponibilizados pelo INCA ao longo do tempo. Segundo os dados do próprio INCA, em 2008, a expectativa de vida subiu para 71 anos, e a incidência de CA não melanoma dobrou com relação a década anterior. Em 2014, enquanto a expectativa de vida subiu em média para 78 anos, a incidência de CA de pele não melanoma subiu para quase 200 mil casos anuais. Nesse mesmo período, enquanto a população cresceu aproximadamente 12%, a incidência dessa malignidade aumentou cerca de 250%.

Os dados do IGBE mostram que ao longo dos anos tem ocorrido um progressivo aumento da expectativa de vida do brasileiro e, com ele, uma explosão de casos de câncer de pele. O problema torna-se ainda mais sério se considerarmos as chamadas regiões de cancerização, caracterizadas por lesões pré-malignas, como as queratoses actínicas, tornando o problema de tratamento ainda mais sério. Apesar desta situação explosiva, ainda não existem investimentos suficientes para lidar com o problema. Por não ser um tumor de rápida progressão e nem de alto risco de metástase, as técnicas de tratamento não tem evoluído ao ritmo que precisa, e nem tem levado em conta a realidade econômica daqueles que a doença afeta.

Aumentar e melhorar o atendimento são fatores importantes, mas, na realidade, isto não tem a mínima chance de acompanhar o aumento da demanda por tratamento oferecendo os tratamentos convencionais. Campanhas de prevenção têm sido bastante eficientes e deverão surtir um bom efeito em médio prazo. Essas campanhas tem um efeito

secundário de levar os pacientes com lesões precoces para o médico, com grande possibilidade de cura e, como desejado, o aumento da população tratada. Entretanto, de fato, apenas novas tecnologias tem a chance de minimizar o problema. Para ajudar significativamente a situação, ela deve ser de fácil aplicação, de fácil treinamento para o profissional, não demandar grandes investimentos em infraestrutura e, principalmente, deve estar dentro da realidade econômica do país e do governo.

O câncer no Brasil pode ser visto como sendo um problema de vários aspectos: é considerado um problema de saúde pública cujo impacto na sociedade considera os aspectos de mortalidade, morbidade e custos do tratamento. O câncer de pele não-melanoma certamente se encaixa nestas definições, pois, apesar de ser uma doença relativamente fácil de ser tratada, ela pode evoluir para casos de severa complicações e demasiadamente custosas para o Estado. É, portanto, de um primeiro ponto de vista, um problema de saúde pública, sendo um tipo de doença que acomete um elevado número de cidadãos. Por conta disso, é preciso levar em consideração o impacto no indivíduo em termos de anos potenciais de vida perdidos, a extensão de incapacidade, dor e desconforto, custos do tratamento, e o impacto na autoestima e na família desse indivíduo.

De outro ponto de vista, trata-se de um problema social. Segundo a INFOPÉDIA, "um problema social é um fenômeno, uma situação ou uma condição que, na perspectiva de determinados grupos dentro de uma sociedade, não funciona como deveria funcionar. A definição do que é um problema social depende, assim, das condições e características particulares de cada formação social, bem como da época histórica a que se refere, e traduz uma avaliação moral e ideológica, por parte de determinados grupos, do fenômeno em causa, fazendo-o equivaler, de forma explícita ou implícita, a um "disfuncionamento" do sistema." Nos ambulatórios de dermatologia dos hospitais públicos, de um modo geral, nota-se uma situação de superlotação, com demora no atendimento de modo geral, afetando todos aqueles que dependem exclusivamente do sistema público de saúde. É comum pacientes aguardarem até meses para consulta ou pequenos atos cirúrgicos. Em muitos casos, há desistência pelo tratamento e agravamento da doença, aumentando custos e complicações que poderiam ser evitados. Por conta dessa saturação do sistema, e com um elevado número de casos de câncer de pele diariamente carregando ainda mais as filas, pode-se considerar o câncer parte de um grande problema social.

Além disto, é um problema econômico. Diagnosticar e tratar cerca de um quarto de milhão de novos casos de CA de pele por ano tem um custo relativamente elevado e demanda de diversas providências de instalações que, normalmente, são difíceis de serem

preenchidas de um modo geral. Há, sem dúvida, inúmeros esforços sendo feitos pelo setor público para tornar o problema com uma solução viável, mas o aumento rápido da incidência desta e de outras enfermidades, torna tudo mais difícil. Recursos para ações com velocidade necessária para suprir essa demanda não poderão ocorrer sem comprometer outros muitos programas, também necessários. O problema se afirma econômico, uma vez que investimentos públicos são necessários e, muitas vezes, não podem ser viabilizados em tempo hábil. Os ambulatórios de atendimento pelo SUS, com algumas exceções, não conseguem lidar com o elevado número de pacientes que procuram atendimento. E quando conseguem, mesmo em grandes centros, os pacientes demoram na média de 3 meses para o tratamento ser iniciado. Os profissionais são obrigados a estabelecer prioridades de ação, deixando pequenas lesões para um tratamento posterior, tornando a lesão (depois de meses) de maior complexidade e necessitando despender ainda mais recursos para esse tratamento.

De acordo com Relatório epidemiológico do Hospital Amaral Carvalho entre os anos de 2005 e 2012, publicado em 2015, houve o tratamento de 8829 lesões de câncer de pele não- melanoma, das quais 75,4% das lesões se encontravam nos estágios iniciais da lesão (estadiamento clínico 0 e I), comprovando que a grande maioria dessas lesões não precisariam ser submetidas necessariamente a cirurgia ou procedimentos ainda mais caros, como quimioterapia e radioterapia.

Finalmente o problema é logístico. A extensão territorial do país e sua distribuição populacional não permitem o atendimento adequado em todos os locais. A maioria das pequenas cidades, uma vez verificada a possibilidade de ocorrência de câncer, encaminha o paciente para centros de referência mais próximos. Por exemplo, no ambulatório de dermatologia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, são atendidos semanalmente centenas de pacientes, muitos dos quais vem do Sul de Minas e de toda a região da cidade. No Hospital Amaral Carvalho, de Jaú, como importante centro de referência no tratamento oncológico, apresenta atendimento de pacientes provenientes de 403 municípios do Estado de São Paulo. As prefeituras, normalmente, disponibilizam ônibus para transporte, mas, em sua maioria, os pacientes se deslocam em condução própria ou conduzida por familiares. O transporte de pacientes, em todo o país, significa, de fato, um elevado custo para prefeituras e pacientes. Para o tratamento de um CBC superficial, normalmente, são necessárias de 2 a 4 viagens para solução do problema, sem contar os diversos retornos ou mesmo tratamento da recidiva, quando houver. Quando esse paciente é tratado em outra cidade, além dos custos de transporte, ainda é preciso considerar o dia

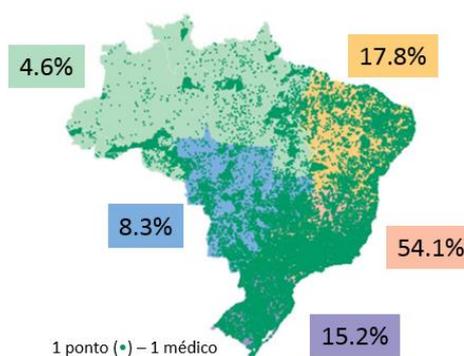
de trabalho perdido que, em segunda análise, acarreta problemas para o empregador e para as pessoas dependentes do serviço de cada um desses pacientes.

Segundo levantamento feito pelo Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em conjunto com o Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (CREMESP) e o Conselho Federal de Medicina (CFM), sobre a distribuição de médicos no território brasileiro, há 2,18 médicos por mil habitantes (dados divulgados em 2018). Embora a proporção no Brasil não seja muito diferente de outros países como os Estados Unidos (2,5) e Canadá (2,4), a distribuição dos médicos não é homogênea. A média de médicos por mil habitantes varia de acordo com cada região do país (Figura 18A) e em algumas áreas, não há médicos e a falta de profissionais pode ser um grande problema (Figura 18B). Uma vez que 55% dos médicos brasileiros são encontrados nas capitais dos estados, eles estão concentrados em grandes centros e as populações mais distantes não tem acesso fácil a diagnósticos e tratamentos. Isso pode ser facilmente percebido se compararmos a distribuição da população brasileira (Figura 18C) e a distribuição de médicos (Figura 18B).

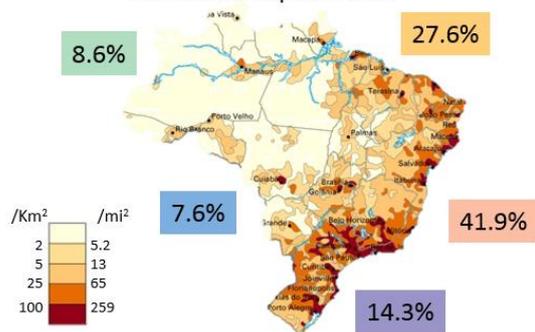
Se focarmos em especialistas, o problema fica ainda mais grave. Entre os 451.777 médicos cadastrados no Brasil, 8.317 são dermatologistas. Para uma população de 207.660.929 habitantes, isso leva a 4.01 dermatologistas por 100.000 habitantes. Entretanto, como mostra a Figura 18D, a distribuição dos dermatologistas está concentrada em algumas regiões e um grande número de cidades não tem nenhum especialista para detectar e tratar lesões de câncer de pele. A falta de especialistas para diagnosticar lesões de CPNM significa que o número estimado de casos no Brasil é certamente impreciso. Isso também significa que um paciente com uma lesão suspeita pode ter que esperar muito tempo para obter o diagnóstico correto. Para cirurgiões plásticos, esse número é 3.04 para cada 100 mil habitantes e cirurgia oncológica é 0,57, diminuindo ainda mais a distribuição e acesso da população. (109)

Região	Número de Médicos/ 1.000 habitantes
Brasil	2.18
Norte	1.16
Nordeste	1.41
Sudeste	2.81
Sul	2.31
Centro-Oeste	2.36

Distribuição de médicos no Brasil



Densidade Populacional



Distribuição de dermatologistas no Brasil

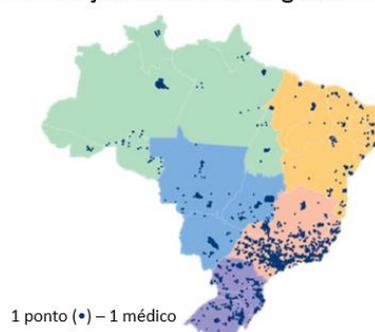


Figura 18 - A) Número de médicos para cada mil habitantes por região. B) Distribuição de médicos pelo território brasileiro com as respectivas porcentagens por região. C) Densidade populacional com as respectivas porcentagens por região. D) Distribuição dos dermatologistas no território nacional. Adaptada de (109)

Obviamente, se há a possibilidade de tratamento mais distribuído territorialmente para os casos simples, os centros de especialidade ficariam responsáveis para os casos mais complexos e, com isso, a situação, pelo menos com relação ao CA, poderia ser simplificada. A TFD para o CA, se bem indicada e realizada com critérios adequados pode atingir 95% de eliminação tumoral com um ciclo de tratamento. A técnica é feita no próprio ambulatório, tornando possível ser aplicada no próprio local de consultas, sem grandes investimentos em diversos locais.

Baseado nestes fatos, a TFD para pequenas lesões de pele pode ser uma das melhores soluções do ponto de vista econômico. Sendo um tratamento de fácil treinamento dos profissionais, permitindo sua realização sem ambiente cirúrgico e minimizando os efeitos pós tratamento, o custo da implantação do procedimento em larga escala é extremamente adequado para o serviço público de saúde nacional. O custo do equipamento e o medicamento, ambos de produção nacional, permitem tratamento eficiente das lesões com mínimo consumo, mínima infraestrutura e, principalmente, grande eficiência na liberação das filas de atendimento. A TFD é uma possibilidade atual

de ampliação do tratamento de lesões, ainda na triagem, consulta de pacientes, campanhas de prevenção, visando assim, o atendimento do maior número de brasileiros.

13.0 MODELOS - CÁLCULO DA RELAÇÃO DE CUSTO EFETIVIDADE

A literatura científica sobre estudos de custo-efetividade foi revisada de maneira sistemática por um único pesquisador nas bases MedLine da *National Library of Medicine* do *National Institutes of Health (NIH)*, e *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)* da *International Cochrane Collaboration*. Não foram restringidos estudos por período, sexo, ou grupos etários para os tratamentos.

A efetividade foi avaliada mediante a avaliação de três parâmetros principais. Baseada em artigos da literatura, (110,111) a resposta clínica em termos de porcentagem de resposta completa ao tratamento foi considerada como o primeiro parâmetro. Entretanto, outros aspectos também foram considerados, incluindo o resultado cosmético e efeitos adversos. (112) Foi modelada uma equação em busca da efetividade final, para isso foi levado em conta a importância de cada um dos parâmetros após o tratamento, quanto mais importante o parâmetro maior foi o peso deste para contribuição na equação.

Para a construção da equação foi levado em conta que quanto maior a porcentagem de resposta completa ao tratamento proposto, maior a efetividade do mesmo. Do mesmo modo, quanto melhor o resultado cosmético, maior a efetividade. Entretanto, os efeitos adversos devem ser considerados de forma inversa, ou seja, quanto mais efeitos adversos, menor a efetividade.

O resultado cosmético é calculado de acordo com a opinião do médico especialista e dividido entre os grupos “bom” e “ruim”, neste contexto o total de pacientes tratado com cada um dos métodos foi dividido pelo número de pacientes classificados como resultado cosmético “bom” pelos médicos, levando ao valor percentual de pacientes com bom resultado cosmético.

Deste modo a equação modelada tem a forma:

$$eff = \frac{3 \times (\%R) + 1 \times (\%RC) - 1 \times (\%EA)}{5}$$

Onde $\%R$ é a porcentagem de resposta completa, $\%RC$ é a porcentagem de bom resultado cosmético, e $\%EA$ é a porcentagem de efeitos adversos em cada uma das técnicas.

A literatura científica (112) mostra os valores dos parâmetros supracitados para cada um dos tratamentos conforme as tabelas 5, 6 e 7 para 3 meses, 1 ano e 2 anos de acompanhamento, respectivamente.

Tabela 5 – Parâmetros e efetividade total após 3 meses de acompanhamento.

	Resposta Completa	Resultado Cosmético	Efeitos Adversos		Efetividade Final
			Infecção	Eritema	
Cirurgia	0,98	0,33	0,06	-	0,84
TFD	0,91	0,82	-	0,14	0,88

Tabela 6 – Parâmetros e efetividade total após 1 ano de acompanhamento.

	Resposta Completa	Resultado Cosmético	Efeitos Adversos		Efetividade Final
			Infecção	Eritema	
Cirurgia	0,96	0,38	0,06	-	0,84
TFD	0,83	0,79	-	0,14	0,82

Tabela 7 – Parâmetros e efetividade total após 2 anos de acompanhamento.

	Resposta Completa	Resultado Cosmético	Efeitos Adversos		Efetividade Final
			Infecção	Eritema	
Cirurgia	0,85	0,41	0,06	-	0,71
TFD	0,60	0,83	-	0,14	0,70

A última coluna da tabela mostra que a efetividade final calculada pela fórmula acima com relação a cada um dos tratamentos. A efetividade final da TFD é próxima à da cirurgia em qualquer um dos períodos de acompanhamento observados e, por isso, é preciso calcular a relação custo efetividade para comparação das técnicas.

Árvore de Decisão

Árvores de decisão foram analisadas utilizando não só as efetividades das tabelas anteriores bem como os custos de Cirurgia e TFD citados anteriormente, isso é, R\$ 868,00 para Cirurgia e R\$ 392,00 para TFD, para fazer a análise com o pior valor proposto, no primeiro ano de aplicação da TFD. A Figura 19 mostra a estrutura da árvore de decisão.

A Tabela 8 mostra os custos, probabilidades, e efetividades para cada um dos tratamentos em seus respectivos períodos de acompanhamento.

Tabela 8 – Parâmetros para construção da árvore de decisão com o pior cenário de custo para TFD.

	3 meses	12 meses	24 meses
Custo Cirurgia	R\$ 868,00		
Custo TFD (Pior Cenário)	R\$ 392,00		
Custo TFD (Melhor Cenário)	R\$ 192,00		
Efetividade Cirurgia	0,84	0,84	0,71
Efetividade TFD	0,88	0,82	0,70
Prob. Resp Completa Cirurgia	0,98	0,96	0,85
Prob. Resp Completa TFD	0,91	0,83	0,60
Prob. Resp Parcial Cirurgia	0,02	0,04	0,15
Prob. Resp Parcial TFD	0,09	0,17	0,40
Prob. Nova Cirurgia	1	0,5	0,27
Prob. Nova TFD	1	0,76	0,48
Prob. Descontinuado Cirurgia	0	0,5	0,73
Prob. Descontinuado TFD	0	0,24	0,52
Custo Descontinuado	Custo do primeiro tratamento		
Efetividade Descontinuado	0	0	0

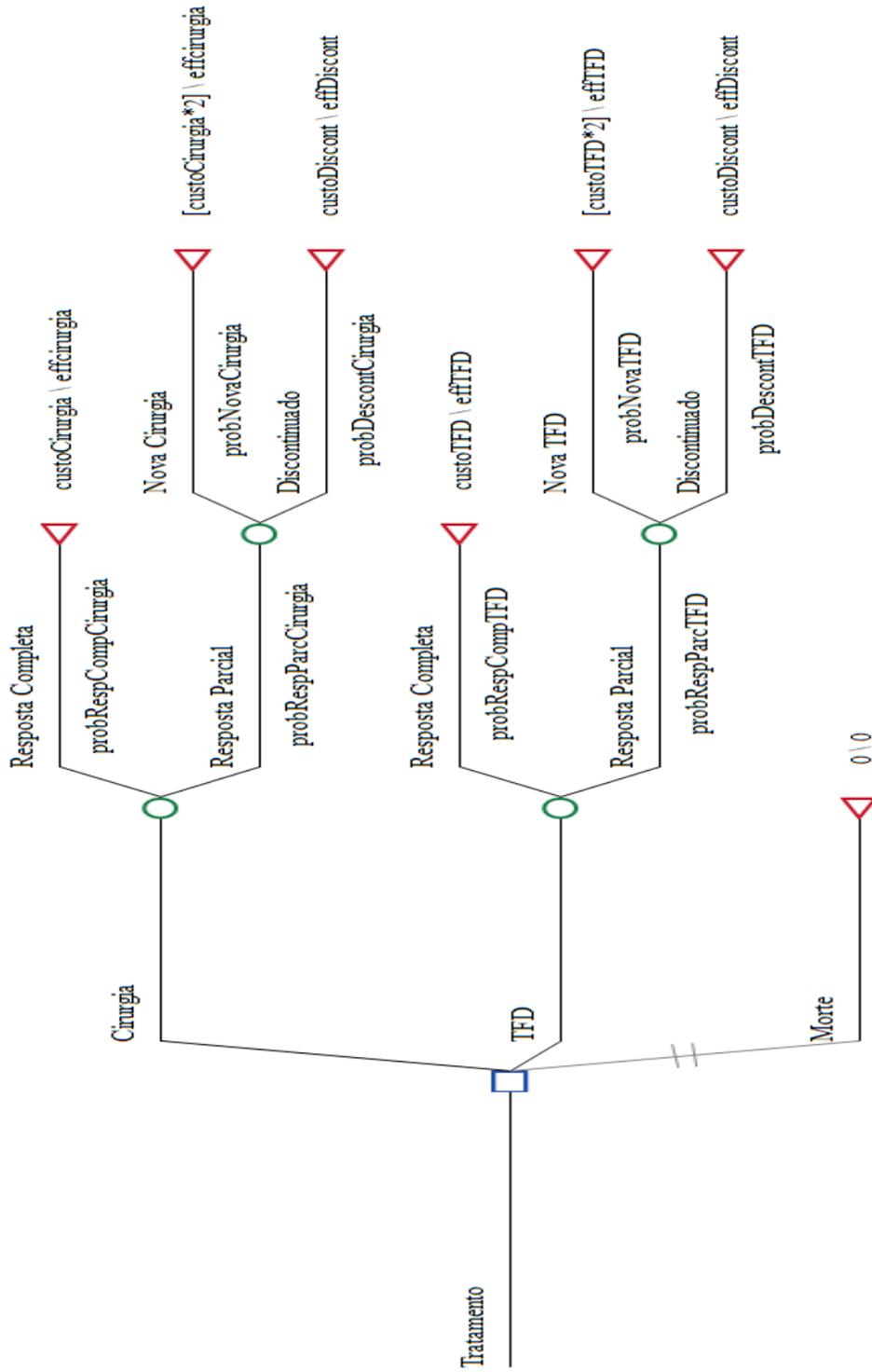


Figura 19 – Estrutura da árvore de decisão.

Resultados de Custo e Efetividade

As Figuras 20 e 21 mostram as relações de Custo total e de Efetividade total para cada um dos tratamentos para 3 meses de acompanhamento (vermelho), 12 meses de acompanhamento (azul) e 24 meses de acompanhamento (preto), diferindo apenas no custo da TFD no pior e melhor cenários, respectivamente.

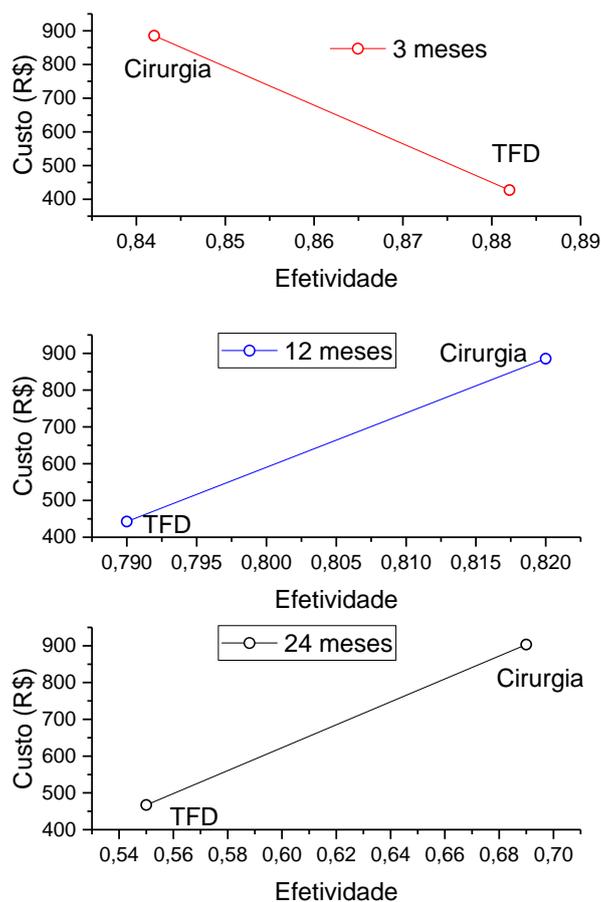


Figura 20 – Custo total e Efetividade total de cada um dos tratamentos nos três períodos de acompanhamento estudados utilizando o custo da TFD no pior dos cenários.

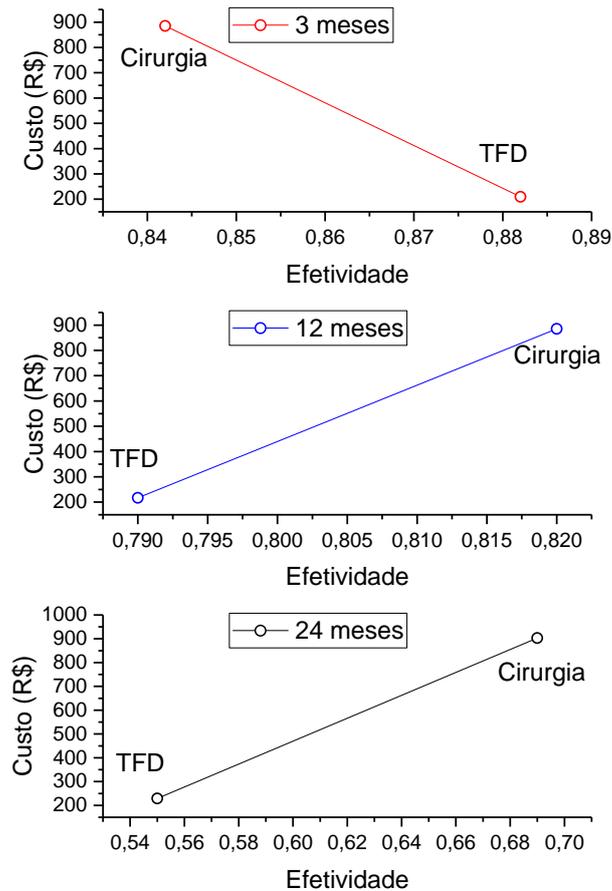


Figura 21 – Custo total e Efetividade total de cada um dos tratamentos nos três períodos de acompanhamento estudados utilizando o custo da TFD no melhor dos cenários.

Levando em consideração o tempo de acompanhamento estudado de 3 meses, a Cirurgia aparece como tratamento dominado em relação à TFD. Mesmo que nos tempos de acompanhamento de 12 e 24 meses a cirurgia apresente maior efetividade, fica claro que os custos da TFD mesmo no pior cenário (e, portanto, com o maior valor) são melhores em relação à cirurgia. Com esses valores, então, foram calculados as relações de custo e efetividade.

As Tabelas 9 e 10 mostram a relação Custo/Efetividade (C/E) para cada um dos tratamentos, sendo essa relação calculada a partir do custo total obtido pela árvore de decisão de cada procedimento e a efetividade total, também calculada pela árvore de decisão.

O incremento do custo (IC) foi calculado a partir da subtração entre o custo total da cirurgia e o custo total da TFD; O incremento em efetividade (IE) foi dado, de forma análoga, pela subtração das efetividades totais; a relação de incrementos de custo e efetividade (ICER) é dado pela razão entre os incrementos. Todos os valores foram

calculados para os três acompanhamentos, sendo usados diferentes custos para a TFD, diferindo entre si do custo inicial da TFD no pior cenário (Tabela 9) e no melhor cenário (Tabela 10).

Tabela 9 – Relação de Custos e Efetividade final para cada um dos períodos de acompanhamento no pior cenário de custo de TFD (R\$ 392,00).

	3 meses	12 meses	24 meses
C/E – Cirurgia	1051,49	1075,51	1300,27
C/E – TFD	484,44	557,33	845,43
IC	458,08	442,71	435,89
IE	-0,04	0,03	0,14
ICER	-11452	15275	3074

Tabela 10 – Relação de Custos e Efetividade final para cada um dos períodos de acompanhamento no pior cenário de custo de TFD (R\$ 192,00).

	3 meses	12 meses	24 meses
C/E – Cirurgia	1051,49	1075,51	1300,27
C/E – TFD	237,27	272,98	413,99
IC	676,08	668,55	674,29
IE	-0,04	0,03	0,14
ICER	-16902	23067	4756

Pelas tabelas, fica claro que o custo total da cirurgia é maior que R\$400,00 quando comparada à TFD e o IE é próximo de zero para todos os casos. Portanto, em todos os tempos de acompanhamento, a TFD tem um C/E menor que a cirurgia, o que é buscado para as novas técnicas de tratamento propostas para o SUS.

14.0 LIMITAÇÕES

O uso da Terapia Fotodinâmica com medicação tópica para o tratamento de lesões de câncer de pele não-melanoma, áreas de cancerização, doença de Bowen e queratose actínica apresenta ótimos resultados quando a lesão é superficial. Lesões pigmentadas ou de alto grau de infiltração não são indicadas devido à limitação da técnica no que se refere à penetração da luz na pele, além do limite de penetração/ permeação da medicação utilizada. No que se refere à luz, os constituintes do tecido, como melanina, hemoglobina

e até mesmo a água, são responsáveis pela absorção da luz, atuando como uma barreira que impede que camadas mais profundas do tecido recebam luz em quantidades adequadas. Em 630 nm, principal comprimento de onda utilizado para excitar as moléculas de PpIX, a profundidade de penetração efetiva média fica entre 1 e 3 mm (113,114), o que limita o tratamento de lesões às superficiais. (Figura 22)

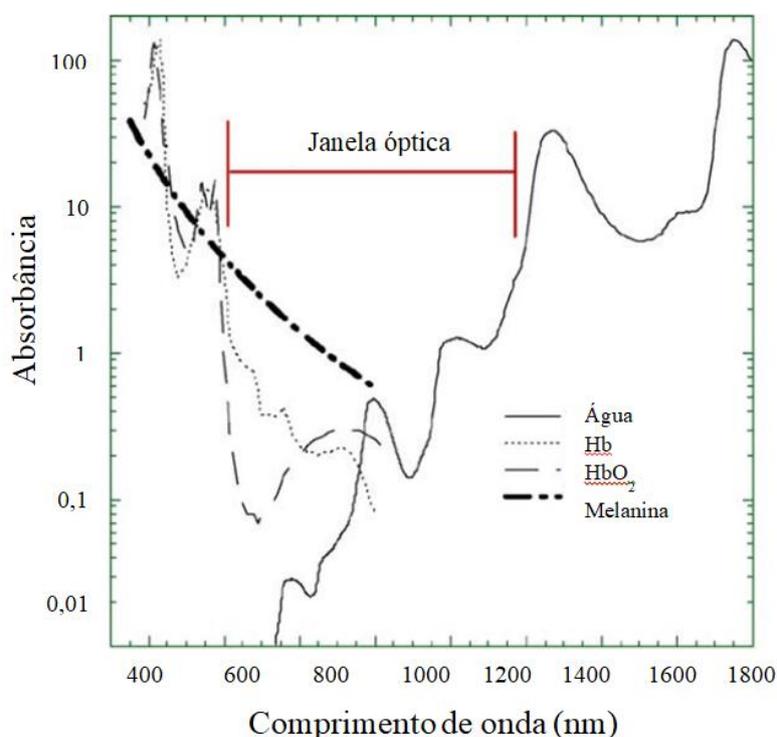


Figura 22 – Janela Biológica e o intervalo de maior penetração da luz no tecido. Adaptado de PLAETZER, K. (115)

Diversos estudos buscam melhorar a formulação da medicação utilizada com o intuito de melhorar a sua penetração na pele, no entanto, a profundidade de penetração não ultrapassa os 3 mm. (116–120) O uso de diferentes formulações pode alterar essa profundidade. Por exemplo, comparando o M-ALA e o ALA, o primeiro, em apenas 3 horas de inoculação, atinge valores próximos de 3 mm, enquanto o ALA atinge no máximo 1 mm entre 14 e 18 horas de oclusão. (121,122)

Tais limitações fazem com que o tratamento de lesões espessas ou pigmentadas ocorra de forma ineficiente, ou seja, o tratamento não será capaz de levar todas as células do tecido-alvo à morte, podendo ocasionar recidivas.

O sucesso da TFD tópica para o tratamento de lesões de pele depende, então, de uma correta indicação para o tratamento. Quando o profissional médico é bem treinado,

ele é capaz de indicar para a TFD apenas as lesões que possuem as características adequadas; (96) além disso, ele será capaz de realizar adequadamente o preparo das lesões, aplicação da medicação, aumentando, assim, as chances de cura.

15.0 CONCLUSÕES

Ao se propor uma nova modalidade terapêutica para amplo uso no Sistema Único de Saúde, é necessário que, além de grande relevância para a solução do problema de saúde alvo, também se encaixe em requisitos básicos, que são relativamente confortáveis para o uso da técnica no Brasil. A Terapia Fotodinâmica para o câncer de pele não melanoma, certamente, preenche todas as condições de contorno impostas a uma modalidade terapêutica para amplo uso na medicina nacional, custeada com recursos públicos e o para atender à população de uma forma indiscriminada.

Cabe salientar que todas as conclusões relatadas estão baseadas nos dados apresentados de forma completa nesse documento. Em primeiro lugar, a TFD visa resolver de forma parcial (quase completa) o problema de lesões pequenas de câncer de pele não melanoma e áreas de cancerização. A técnica, portanto, se propõe a resolver uma doença que atinge mais de 300 mil brasileiros diagnosticados por ano. Portanto, por si só, já aborda um problema que extrapola o âmbito da saúde, entrando no âmbito econômico e logístico devido ao grande número de localidades que precisam de tal terapêutica.

Como demonstrado, a técnica é de fácil implementação, não sendo a diversidade de infra-estrutura e de recursos humanos no país um problema para sua aplicação. Um equipamento robusto que opera em quaisquer condições poderá estar presente em qualquer ambulatório ou posto de saúde localizado no território nacional, possibilitando um tratamento clínico e rápido. Esta vantagem torna a incorporação da TFD, para o câncer de pele, uma possibilidade de homogeneização na disponibilidade da terapêutica em todo território nacional, sem distinção.

A facilidade de treinamento dos profissionais da saúde para o uso da técnica satisfaz um critério importante do SUS, já que não apenas a formação, mas também a capacidade de treinamento nos diversos locais geográficos no país são distintas. Assim, a TFD pode ser disponibilizada aos profissionais rapidamente treinados para o seu uso na rede única de saúde. Esta, sem dúvida, é uma grande vantagem diante do tratamento tradicional (cirúrgico), com a disponibilização de uma modalidade terapêutica capaz de ser oferecido de maneira ampla em todo território nacional.

Os insumos utilizados são de fácil transporte, não necessitando condições especiais de armazenamento e tolerando flutuações existentes nos locais de atendimento de saúde da rede pública. Isto, certamente, torna possível o uso da técnica independentemente da necessidade de infra-estrutura específicas para seu acondicionamento. Não há, portanto, contrapontos presentes considerando a distribuição e o armazenamento dos insumos.

Quando abordamos as relações de custo-efetividade oferecidas pela TFD para as pequenas lesões de câncer de pele, suas vantagens são insuperáveis quando comparadas às técnicas oferecidas tradicionalmente pelo SUS. Como demonstrado nesse documento, o custo do tratamento cai vertiginosamente à medida que mais pacientes são tratados por essa terapêutica. O custo do equipamento já é amortizado nas primeiras dezenas de pacientes tratados, restando, a partir de então, apenas o insumo como custo essencial.

Finalmente, cabe dizer, que ao longo dos últimos 5 anos, o programa nacional multi-cêntrico, estabelecido com o apoio do BNDES e Finep, demonstrou de forma satisfatória a viabilidade de amplo uso da TFD para o câncer de pele não melanoma, com tecnologia nacional. Algumas equipes médicas e de pesquisadores conseguiram atingir mais de 93% de eliminação das lesões tumorais e o desenvolvimento do protocolo clínico permitiu chegarmos nessa porcentagem com um único procedimento de nível ambulatorial. São mais de 150 profissionais de saúde que foram envolvidos no programa nacional e que demonstraram satisfação com relação ao uso da técnica e permitiram garantir vantagens, tais como a robustez dos equipamentos e insumos utilizados. Resta salientar que tanto o equipamento quanto os insumos são produzidos por empresas 100% nacionais, sendo essa, mais uma grande vantagem no nosso território.

A comprovação internacional da terapêutica aliado a todas as características aqui concluídas demonstram a grande vantagem da incorporação dessa técnica junto ao Sistema Único de Saúde. Não se trata apenas de trazer novas tecnologias para o SUS; trata-se também de disponibilizar para a sociedade a mais avançada terapêutica para o problema do câncer de pele não melanoma, com vantagens, eficiência e abrangência nacional. Tudo demonstrado nesse documento corrobora com os propósitos do SUS, um atendimento eficaz e universal para os brasileiros.

REFERÊNCIAS

1. Verkouteren JAC, Ramdas KHR, Wakkee M, Nijsten T. Epidemiology of basal cell carcinoma : scholarly review. *Br J Dermatol.* 2017;177:359–72.
2. Trakatelli M, Morton C, Nagore E, Ulrich C, Del Marmol V, Peris K, et al. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management Developed by the Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum. *Eur J dermatology.* 2014;1–18.
3. INCA. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. INCA, editor. Rio de Janeiro; 2017. 128 p.
4. INCA. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. INCA, editor. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional Vigilância: Câncer Coordenação de Prevenção. Rio de Janeiro; 2009. 98 p.
5. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2005;353(21):2262–9.
6. Shimizu H. Malignant Skin Tumors and Melanomas. In: Kubu J, editor. *Textbook of dermatology.* 2007. p. 390–424.
7. INCA. Pele Não Melanoma: Tratamento [Internet]. 2018. Available from: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele_ao_melanoma/tratamento
8. Geisse J, Caro I, Lindholm J, Golitz L, Stampone P, Owens M. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: Results from two phase III, randomized, vehicle-controlled studies. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50(5):722–33.
9. Abdalla B, Rstorm SA, Paschoal FM. Campo cancerizável : artigo de revisão. *Surg Cosmet Dermatol.* 2014;6(4):310–8.
10. Lehmann P. Methyl aminolaevulinate – photodynamic therapy : a review of clinical trials in the treatment of actinic keratoses and nonmelanoma skin cancer. 2007;793–801.
11. Schmitt JV, Miot HA. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An Bras Dermatol.* 2012;87(3):425–34.
12. Neto PD, Alchorne M, Michalany N, Abreu M, Borra R. Reduced P53 Staining in Actinic Keratosis is Associated with Squamous Cell Carcinoma: A Preliminary

- Study. *Indian J Dermatol.* 2013;58:325.
13. Holmes C, Foley P, Freeman M, Chong AH. Solar keratosis: Epidemiology, pathogenesis, presentation and treatment. Vol. 48, *Australasian Journal of Dermatology.* 2007. p. 67–76.
 14. Neidecker M V., Davis-Ajami ML, Balkrishnan R, Feldman SR. Pharmacoeconomic considerations in treating actinic keratosis. Vol. 27, *PharmacoEconomics.* 2009. p. 451–64.
 15. Wilson BC, Patterson MS. The physics, biophysics and technology of photodynamic therapy. *Phys Med Biol.* 2008;53(9):R61–109.
 16. Ackroyd R, Kelty C, Brown N, Reed M. The history of photodetection and photodynamic therapy. *Photochem Photobiol.* 2001;74(5):656–69.
 17. Dougherty T., Gomer C., Henderson B., Jori G., Kessel D., Korbélik M., Moan J. PQPT. Review - Photodynamic therapy. *J Natl Cancer Inst.* 1998;12(90)(12):889–905.
 18. Triesscheijn M, Baas P, Schellens JHM, Stewart F a. Photodynamic therapy in oncology. *Oncologist.* 2006;11(9):1034–44.
 19. Buzza HH. Avaliação do efeito vascular da terapia fotodinâmica empregando derivados de porfirina e clorina na membrana corioalantóica. Universidade de São Paulo; 2012.
 20. Nowis D, Makowski M, Stokłosa T, Legat M, Issat T, Gołab J. Direct tumor damage mechanisms of photodynamic therapy. *Acta Biochim Pol.* 2005;52(2):339–52.
 21. Roberts DJH, Cairnduff F. Photodynamic therapy of primary skin cancer: A review. *Br J Plast Surg.* 1995;48(6):360–70.
 22. Da Hora Machado AE. Terapia Fotodinâmica: Princípios, Potencial De Aplicação E Perspectivas. *Quim Nova.* 2000;23(2):237–43.
 23. Oliveira, K. T.; Inada, N. M.; Silva, A. P.; Carbinatto FM. Fotossensibilizadores para uso em Terapia Fotodinâmica. In: *Terapia Fotodinâmica Dermatológica: Programa TFD Brasil.* 2015. p. 61–71.
 24. Ormond AB, Freeman HS. Dye sensitizers for photodynamic therapy. *Materials (Basel).* 2013;6(3):817–40.
 25. Menezes JCJMDS, Faustino MAF, De Oliveira KT, Uliana MP, Ferreira VF, Hackbarth S, et al. Synthesis of new chlorin e6trimethyl and protoporphyrin IX dimethyl ester derivatives and their photophysical and electrochemical

- characterizations. *Chem - A Eur J*. 2014;20(42):13644–55.
26. Maier A, Anegg U, Tomaselli F, Rehak P, Sankin O, Fell B, et al. Does hyperbaric oxygen enhance the effect of photodynamic therapy in patients with advanced esophageal carcinoma? A clinical pilot study. *Endoscopy*. 2000;32(1):42–8.
 27. Sorbellini E, Rucco M, Rinaldi F. Photodynamic and photobiological effects of light-emitting diode (LED) therapy in dermatological disease: an update. *Lasers Med Sci*. 2018;33(7):1431–9.
 28. Wen X, Li Y, Hamblin MR. Photodynamic therapy in dermatology beyond non-melanoma cancer: an update. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2017;19:140–52.
 29. Morton C, Szeimies R-M, Sidoroff A, Wennberg A-M, Basset-Seguin N, Calzavara-Pinton P, et al. European Dermatology Forum Guidelines on topical photodynamic therapy. *Eur J Dermatol*. 2015;25(4):296–311.
 30. Allison RR, Mota HC, Sibata CH. Clinical PD/PDT in North America: An historical review. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2004;1(4):263–77.
 31. Kessel D. Introduction to photodynamic therapy [Internet]. *Photobiology*. 2014. p. 7. Available from: <http://photobiology.info/Kessel.html>
 32. Brown SB, Vernon DI, Stribbling S, Ash D V. Fate of IIPD after intravenous administration. *Photochem Photobiol*. 1990;51:97s.
 33. Labbe RF. Metabolic anomalies in porphyria the result of impaired biological oxidation? *Lancet*. 1967;1361–4.
 34. Varma S, Wilson H, Kurwa HA, Gambles B, Charman C, Pearse AD, et al. Bowen's disease, solar keratoses and superficial basal cell carcinomas treated by photodynamic therapy using a large-field incoherent light source. *Br J Dermatol*. 2001;144(3):567–74.
 35. Braathen RS, Et.al. Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: An international consensus. *J Am Acad Dermatol*. 2007;125–43.
 36. Souza CS et al. Long-term follow-up of topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy diode laser single session for non-melanoma skin cancer. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2009;6:207–13.
 37. Oseroff AR, Shieh S, Frawley NP, Cheney R, Blumenson LE, Pivnick EK, et al. Treatment of diffuse basal cell carcinomas and basaloid follicular hamartomas in nevoid basal cell carcinoma syndrome by wide-area 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy. *Arch Dermatol*. 2005;141(1):60–7.

38. Itkin AM, Gilchrest BA. Delta-Aminolevulinic Acid and Blue Light Photodynamic Therapy for Treatment of Multiple Basal Cell Carcinomas in Two Patients With Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome. *Dermatologic Surg.* 2004;30(7):1054–61.
39. Girard C, Debu A, Bessis D, Blatière V, Dereure O, Guillot B. Treatment of Gorlin syndrome (nevoid basal cell carcinoma syndrome) with methylaminolevulinate photodynamic therapy in seven patients, including two children: Interest of tumescent anesthesia for pain control in children. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2013;27(2):171–5.
40. Calista D. Photodynamic therapy for the treatment of a giant superficial basal cell carcinoma. *Photodermato Photoimmunol Photomed.* 2009;25:53–4.
41. Sotiriou E. Fractionated 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy in the treatment of a giant recurrent superficial basal cell carcinoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2009;25:331–2.
42. de Haas ERM, Et.al. Fractionated aminolevulinic acid-photodynamic therapy provides additional evidence for the use of PDT for nonmelanoma skin cancer. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2008;22:426–30.
43. Star WM, Van't Veen AJ, Robinson DJ, Munte K, de Haas ERM, Sterenberg HJCM. Topical 5-aminolaevulinic acid mediated photodynamic therapy of superficial basal cell carcinoma using two light fractions with a two-hour interval: long-term follow-up. *Acta Derm Venereol.* 2006;86(5):412–7.
44. Caekelbergh K, Nikkels AF, Leroy B, Verhaeghe E, Lamotte M, River V. Photodynamic therapy using methyl aminolevulinate in the management of primary superficial basal cell carcinoma: clinical and health economic outcomes. *J Drugs Dermatol.* 2009;8(11):992–6.
45. Wolf P, Rieger E, Kerl H. Topical photodynamic therapy with endogenous porphyrins after application of 5-aminolevulinic acid. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28(1):17–21.
46. Wennberg AM, Lindholm LE, Alpsten M, Larkö O. Treatment of superficial basal cell carcinomas using topically applied delta-aminolaevulinic acid and a filtered xenon lamp. *Arch Dermatol Res.* 1996;288(10):561–4.
47. Peng Q, Waloe T, Berg K, Moan J, Kongshaug M, Giercksky K-E, et al. 5-ALA based photodynamic therapy. Clinical research and future challenges. *Cancer.* 1997;79(12):2282–308.

48. Wang I, Bauer B, Andersson-Engels S, Svanberg S, Svanberg K. Photodynamic therapy utilising topical δ -aminolevulinic acid in non-melanoma skin malignancies of the eyelid and the periocular skin. *Acta Ophthalmol Scand*. 1999;77(2):182–8.
49. Foley P, Freeman M, Menter A, Siller G, El-Azhary RA, Gebauer K, et al. Photodynamic therapy with methyl aminolevulinate for primary nodular basal cell carcinoma: Results of two randomized studies. *Int J Dermatol*. 2009;48(11):1236–45.
50. Willey A, Mehta S, Lee PK. Reduction in the incidence of squamous cell carcinoma in solid organ transplant recipients treated with cyclic photodynamic therapy. *Dermatologic Surg*. 2010;36(5):652–8.
51. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transpl*. 2004;4:905–13.
52. Ramsay HM, Reece SM, Fryer AA, Smith AG, Harden PN. Seven-year prospective study of nonmelanoma skin cancer incidence in UK renal transplant recipients. *Transplantation*. 2007;84(3):437–9.
53. Bordea C, Wojnarowska F, Millard PR, Doll H, Welsh K, Morris PJ. Skin cancers in renal-transplant recipients occur more frequently than previously recognized in a temperate climate. *Transplantation*. 2004;77(4):574–9.
54. Dirschka T, Radny P, Dominicus R, Mensing H, Brüning H, Jenne L, et al. Photodynamic therapy with BF-200 ALA for the treatment of actinic keratosis: Results of a multicentre, randomized, observer-blind phase III study in comparison with a registered methyl-5-aminolaevulinate cream and placebo. *Br J Dermatol*. 2012;166(1):137–46.
55. Szeimies RM, Radny P, Sebastian M, Borrosch F, Dirschka T, Krähn-Senftleben G, et al. Photodynamic therapy with BF-200 ALA for the treatment of actinic keratosis: Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Br J Dermatol*. 2010;163(2):386–94.
56. Piacquadio D, Chen D, Farber H, 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: investigator-blinded phase 3 multicenter trials. *Arch Dermatol*. 2004;140:41–6.
57. Tarstedt M, Rosdahl I, Berne B, Svanberg K, Wennberg AM. A randomized multicenter study to compare two treatment regimens of topical methyl aminolevulinate (Metvix®)-PDT in actinic keratosis of the face and scalp. *Acta*

- Derm Venereol. 2005;85(5):424–8.
58. Morton C, Campbell S, Gupta G, Keohane S, Lear J, Zaki I, et al. Intraindividual, right-left comparison of topical methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy and cryotherapy in subjects with actinic keratoses: A multicentre, randomized controlled study. *Br J Dermatol*. 2006;155(5):1029–36.
 59. Mosterd K, Thissen MRTM, Nelemans P, Kelleners-Smeets NWJ, Janssen RLLT, Broekhof KGME, et al. Fractionated 5-aminolaevulinic acid-photodynamic therapy vs. surgical excision in the treatment of nodular basal cell carcinoma: Results of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2008;159(4):864–70.
 60. Roozeboom MH, Aardoom MA, Nelemans PJ, Thissen MRTM, Kelleners-Smeets NWJ, Kuijpers DIM, et al. Fractionated 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy after partial debulking versus surgical excision for nodular basal cell carcinoma: A randomized controlled trial with at least 5-year follow-up. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(2):280–7.
 61. Cosgarea R, Susan M, Crisan M, Senila S. Photodynamic therapy using topical 5-aminolaevulinic acid vs. surgery for basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2013;27(8):980–4.
 62. Berroeta L, Clark C, Dawe RS, Ibbotson SH, Fleming CJ. A randomized study of minimal curettage followed by topical photodynamic therapy compared with surgical excision for low-risk nodular basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2007 Aug;157(2):401–3.
 63. Rhodes LE, De Rie MA, Leifsdottir R, Yu RC, Bachmann I, Goulden V, et al. Five-year follow-up of a randomized, prospective trial of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 2007;143(9):1131–6.
 64. Szeimies RM, Ibbotson S, Murrell DF, Rubel D, Frambach Y, De Berker D, et al. A clinical study comparing methyl aminolevulinate photodynamic therapy and surgery in small superficial basal cell carcinoma (8-20 mm), with a 12-month follow-up. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2008;22(11):1302–11.
 65. Aguilar M, Troya M, Martin L, Benitez N, Gonzalez M. A cost analysis of photodynamic therapy with methyl aminolevulinate and imiquimod compared with conventional surgery for the treatment of superficial basal cell carcinoma and Bowen ' s disease of the lower extremities. *JEADV*. 2010;24:1431–6.
 66. Kaufmann R, Spelman L, Weightman W, Reifenberger J, Szeimies R, Verhaeghe

- E, et al. Multicentre intraindividual randomized trial of topical methyl aminolaevulinate – photodynamic therapy vs . cryotherapy for multiple actinic keratoses on the extremities. 2008;994–9.
67. Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S, Tanew A, Calzavara-Pinton PG, Zane C, et al. Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis: A prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(2):258–62.
 68. Coors EA, Von Den Driesch P. Topical photodynamic therapy for patients with therapy-resistant lesions of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50(3):363–7.
 69. Umegaki N, Moritsugu R, Katoh S, Al E. Photodynamic therapy may be useful in debulking cutaneous lymphoma prior to radiotherapy. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29:42–5.
 70. Edström DW, Porwit A, Ros AM. Photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid for mycosis fungoides: Clinical and histological response. *Acta Derm Venereol.* 2001;81(3):184–8.
 71. Gardlo K, Horska Z, Enk CD, Al. E. Treatment of cutaneous leishmaniasis by photodynamic therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:893–6.
 72. Enk CD, Fritsch C, Jonas F, Al. E. Treatment of cutaneous leishmaniasis with photodynamic therapy. *Arch Dermatol.* 2003;139(432–434).
 73. Shieh S, Dee AS, Cheney RT, Frawley NP, Zeitouni NC, Oseroff AR. Photodynamic therapy for the treatment of extramammary Paget ' s disease. 2002;146:1000–5.
 74. Mikasa K, Watanabe D, Kondo C, Al. E. 5-Aminolevulinic acid based photodynamic therapy for the treatment of two patients with extramammary Paget's disease. *J Dermatol.* 2005;32:97–101.
 75. Ruiz-Rodriguez R, Alvarez JG, Jaen P, Al. E. Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for recalcitrant familial benign pemphigus (Hailey-Hailey disease). *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:740–2.
 76. Radakovic-Fijan S, Honigsmann H, Tanew A. Efficacy of topical photodynamic therapy of a giant keratoacanthoma demonstrated by partial irradiation. *Br J Dermatol.* 1999;141:963–938.
 77. Radakovic-Fijan S, Blecha-Thalhammer U, Schleyer V, Szeimies RM, Zwingers T, Hönigsmann H, et al. Topical aminolaevulinic acid-based photodynamic

- therapy as a treatment option for psoriasis? Results of a randomized, observer-blinded study. *Br J Dermatol*. 2005;152(2):279–83.
78. Kim YC, Lee ES, Chung PS, Rhee CK. Recalcitrant palmoplantar pustular psoriasis successfully treated with topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy. *Clin Exp Dermatol*. 2005;30(6):723–4.
 79. Kim JY, Kang HY, Lee ES, Kim YC. Topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for intractable palmoplantar psoriasis. *J Dermatol*. 2007;34(1):37–40.
 80. Clark SM, Mills CM, Lanigan SW. Treatment of keratosis pilaris atrophicans with the pulsed tunable dye laser. *J Cutan Laser Ther*. 2000;2(3):151–6.
 81. Dierickx CC, Goldenhersh M, Dwyer P, Stratigos A, Mihm M, Rox Anderson R. Photodynamic therapy for nevus sebaceus with topical δ -aminolevulinic acid. *Arch Dermatol*. 1999;135(6):637–40.
 82. Amari N, Ando I, Wakugawa M. Photodynamic therapy for rhinophyma. *J Dermatol*. 2004;31(9):771–2.
 83. Wang XL, Wang HW, Wang HS, Xu SZ, Liao KH, Hillemanns P. Topical 5-aminolaevulinic acid-photodynamic therapy for the treatment of urethral condylomata acuminata. *Br J Dermatol*. 2004;151(4):880–5.
 84. Smucler R, Jatsova E. Comparative study of aminolevulinic acid photodynamic therapy plus pulsed dye laser versus pulsed dye laser alone in treatment of viral warts. *Photomed Laser Surg*. 2005;23:202–5.
 85. Schroeter C, Pleunis J, van Nispen tot Pannerden C, et al. Photodynamic therapy: new treatment for therapy-resistant plantar warts. *Dermatol Surg*. 2005;31:71–5.
 86. Silva AP, Buzzá HH, Inada NM, Costa e Silva R, Perussi Filho S. Pedido nacional de Invenção, Modelo de Utilidade, Certificado de Adição de Invenção e entrada na fase nacional do PCT. 2015. 1-41 p.
 87. Ferreira J, Menezes PFC, Kurachi C, Sibata C, Allison RR, Bagnato VS. Photostability of different chlorine photosensitizers. *Laser Phys Lett*. 2008;5(2):156–61.
 88. Vollet-Filho JD, Menezes PFC, Moriyama LT, Grecco C, Sibata C, Allison RR, et al. Possibility for a full optical determination of photodynamic therapy outcome. *J Appl Phys*. 2009;105(10).
 89. Inada NM, Kurachi C, Ferreira J, Ribeiro ES, Guimarães OCC, Quintana SM, et al. Treatment of vulvar/vaginal condyloma by HPV: developed instrumentation

- and clinical report. 2009;(June):738054.
90. Gois M et al. Susceptibility of *Staphylococcus aureus* to porphyrin-mediated photodynamic antimicrobial chemotherapy: an in vitro study. *Lasers Med Sci.* 2010;25:391–5.
 91. Mima EGO et al. Susceptibility of *Candida albicans* to photodynamic therapy in a murine model of oral candidosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;109:392–401.
 92. Giusti JSM et al. Effectiveness of Photogem® Activated by LED on the Decontamination of Artificial Carious Bovine Dentin. *Laser Phys.* 2006;5:859–64.
 93. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013;49:1374–403.
 94. Christenson LJ, Borrowman T a, Vachon CM, Tollefson MM, Otley CC, Weaver AL, et al. Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years. *JAMA.* 2005 Aug;294(6):681–90.
 95. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol.* 1988;124(6):869–71.
 96. Ramirez DP, Kurachi C, Inada NM, Moriyama LT, Salvio AG, Vollet Filho JD, et al. Experience and BCC subtypes as determinants of MAL-PDT response: Preliminary results of a national Brazilian project. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2014;11(1):22–6.
 97. de Souza RJSAP, Mattedi AP, Corrêa MP, Rezende ML, Ferreira ACA. Estimativa do custo do tratamento do câncer de pele tipo não-melanoma no estado de são paulo - Brasil. *An Bras Dermatol.* 2011;86(4):657–62.
 98. Christensen E, Mørk C, Skogvoll E. High and sustained efficacy after two sessions of topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for basal cell carcinoma: A prospective, clinical and histological 10-year follow-up study. *Br J Dermatol.* 2012;166(6):1342–8.
 99. Chen J, Ruczinski I, Jorgensen TJ, Yenokyan G, Yao Y, Alani R, et al. Nonmelanoma Skin Cancer and Risk for Subsequent Malignancy. *J Nat Cancer Inst.* 2008;100(17):1215–22.
 100. Bailey JS, Goldwasser MS. Surgical management of facial skin cancer. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2005;17(2 SPEC. ISS.):205–33.
 101. Blanco KC, Moriyama LT, Inada NM, Sálvio AG, Menezes PFC, Leite EJS, et al.

- Fluorescence guided PDT for optimization of the outcome of skin cancer treatment. *Front Phys.* 2015;3(April):1–7.
102. Fritsch C, Backer-Wegerich PM, Menke H, Ruzicka T, Goerz G, Olbrisch RR. Successful surgery of multiple recurrent basal cell carcinomas guided by photodynamic diagnosis. *Aesthetic Plast Surg.* 1997;21(6):437–9.
 103. Sheng C, Jack Hoopes P, Hasan T, Pogue BW. Photobleaching-based Dosimetry Predicts Deposited Dose in ALA-PpIX PDT of Rodent Esophagus. *Photochem Photobiol.* 2007;83(3):738–48.
 104. Andrade CT, Vollet-Filho JD, Salvio AG, Bagnato VS, Kurachi C. Identification of skin lesions through aminolaevulinic acid-mediated photodynamic detection. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2014;11(3):409–15.
 105. Pratavieira S, T. C, G. A, Bagnato VS, Kurachi C. Optical Imaging as Auxiliary Tool in Skin Cancer Diagnosis. In: *Skin Cancers - Risk Factors, Prevention and Therapy.* InTech; 2011. p. 159–72.
 106. Bagnato VS. *Terapia Fotodinâmica Dermatológica: Programa TFD Brasil.* São Carlos: Compacta Gráfica e Editora; 2015. 313 p.
 107. IBGE IB de G e E. *População. Projeção da População do Brasil e das Unidades da Federação.* 2017. p. <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>.
 108. Lucas R, McMichael T, Smith W, Armstrong B. Solar Ultraviolet Radiation: global burden of disease from solar ultraviolet radiation. In: *Environmental Burden of Disease Series.* 2006.
 109. Scheffer M, Biancarelli A, Cassenote A. *Demografia Médica no Brasil.* Departamen. São Paulo: Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da USP; Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo; Conselho Federal de Medicina; 2015. 284 p.
 110. Zane C, Facchinetti E, Rossi MT, Specchia C, Calzavara-Pinton PG. A randomized clinical trial of photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate vs. diclofenac 3% plus hyaluronic acid gel for the treatment of multiple actinic keratoses of the face and scalp. *Br J Dermatol.* 2014;170(5):1143–50.
 111. Arits AHMM, Spooenberg E, Mosterd K, Nelemans P, Kelleners-Smeets NWJ, Essers BAB. Cost-effectiveness of topical imiquimod and fluorouracil vs. photodynamic therapy for treatment of superficial basal-cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2014;171(6):1501–7.
 112. Rhodes LE, De Rie M, Enström Y, Groves R, Morken T, Goulden V, et al.

- Photodynamic Therapy Using Topical Methyl Aminolevulinate vs Surgery for Nodular Basal Cell Carcinoma: Results of a Multicenter Randomized Prospective Trial. *Arch Dermatol.* 2004;140(1):17–23.
113. Bashkatov a N, Genina E a, Kochubey VI, Tuchin V V. Optical properties of human skin, subcutaneous and mucous tissues in the wavelength range from 400 to 2000 nm. *J Phys D Appl Phys.* 2005 Aug;38(15):2543–55.
 114. Castano AP, Demidova TN, Hamblin MR. Mechanisms in photodynamic therapy: part one—photosensitizers, photochemistry and cellular localization. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2004 Dec;1(4):279–93.
 115. Plaetzer K, Krammer B, Berlanda J, Berr F, Kiesslich T. Photophysics and photochemistry of photodynamic therapy: fundamental aspects. *Lasers Med Sci.* 2009;24(2):259–68.
 116. Arora A, Prausnitz MR, Mitragotri S. Micro-scale devices for transdermal drug delivery. *Int J Pharm.* 2008;364(2):227–36.
 117. Kassuga LE de BP, Issa MCA, Chevrand NS. Aplicação transepidérmica de medicamento associado a terapia fotodinâmica no tratamento de ceratoses actínicas. *Surg Cosmet Dermatol.* 2011;3(4):89–92.
 118. Li X, Wang X, Gu J, Ma Y, Liu Z, Shi Y. Needle-free injection of 5-aminolevulinic acid in photodynamic therapy for the treatment of condylomata acuminata. *Exp Ther Med.* 2013;6(1):236–40.
 119. Barolet D, Boucher A. No-Needle Jet Intradermal Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy for Recurrent Nodular Basal Cell Carcinoma of the Nose: A Case Report. *J Skin Cancer.* 2011;2011:1–5.
 120. Rodrigues PGS, de Menezes PFC, Fujita AKL, Escobar A, de Nardi AB, Kurachi C, et al. Assessment of ALA-induced PpIX production in porcine skin pretreated with microneedles. *J Biophotonics.* 2015;8(9):723–9.
 121. Dougherty TJ, Marcus SL. Photodynamic Therapy. *Eur J Cancer.* 1992;28A(10):1734–42.
 122. Kennedy JC, Pottier RH, Pross DC. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: Basic principles and present clinical experience. *J Photochem Photobiol B.* 1990;6(1):143–8.