

Universidade de São Paulo

*Submissão à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS*

Incorporação de Produto/Procedimento:

**Terapia Fotodinâmica para Tratamento de Carcinoma Basocelular  
Superficial e Nodular**

Demandante:

Instituto de Física de São Carlos/Universidade de São Paulo (USP)

Agosto/2022

## Sumário

<b>1. APRESENTAÇÃO</b>	4
<b>2. CONFLITOS DE INTERESSE</b>	5
<b>3. RESUMO EXECUTIVO</b>	5
<b>4. INTRODUÇÃO</b>	8
<b>5. CONDIÇÃO CLÍNICA</b>	8
<b>5.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos - carcinoma basocelular</b>	8
<b>5.2 Tratamentos Recomendados pelo Sistema Único de Saúde</b>	11
<b>6. TERAPIA FOTODINÂMICA</b>	14
<b>6.1 Vantagens da TFD</b>	18
<i>6.1.1 Estrutura requerida e recursos humanos para execução da técnica</i>	19
<i>6.1.2 Cirurgias no pós pandemia</i>	21
<b>6.2 Pacientes com restrição de cirurgia</b>	21
<b>6.3 Evolução dos protocolos clínicos metil-ALA-TFD</b>	23
<b>6.3.1..... Protocolo Proposto – 1 semana de intervalo entre as sessões</b>	27
<b>6.3.1 Protocolo proposto – Visita única</b>	33
<b>7.0 A TECNOLOGIA BRASILEIRA</b>	35
<b>7.1 LINCE</b>	35
<b>7.2 Creme metil-ALA</b>	39
<b>7.3 Ficha Técnica do equipamento e medicação brasileiros</b>	40
<b>8.0 ANÁLISE DA EVIDÊNCIA</b>	41
<b>8.1 Método</b>	42
<b>8.1.1 Estratégia de Busca e Critérios de Seleção dos estudos</b>	42
<b>8.1.2 Resultado da seleção de evidências</b>	43
<b>8.2 Avaliação Crítica das Evidências</b>	44
<i>8.2.1 Comparação TFD e cirurgia</i>	44
<i>8.2.2 Comparação TFD e métodos não cirúrgicos</i>	45
<b>8.3 Segurança da técnica</b>	49
<b>8.3.1 Penetração da luz e fotossensibilizador</b>	49
<b>8.3.2 Efeitos Adversos mais comuns</b>	51
<b>8.3.3 Carcinogênese</b>	52
<b>8.4 Limitações</b>	53

<b>9.0</b>	<b>AVALIAÇÃO ECONÔMICA</b> .....	55
<b>9.1</b>	<b>Modelo econômico</b> .....	55
	9.1.1 <i>Dados de efetividade</i> .....	56
	9.1.2 <i>Custo</i> .....	58
	9.1.3 <i>Resultados</i> .....	60
<b>9.2</b>	<b>Limitações</b> .....	61
<b>9.3</b>	<b>Comparação do custo da TFD, imiquimode e cirurgia – um estudo do impacto orçamentário num hospital espanhol</b> .....	61
<b>9.4</b>	<b>Conclusões da avaliação econômica</b> .....	63
<b>10</b>	<b>ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO</b> .....	63
<b>11</b>	<b>AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE</b> .....	65
	11.4 <b>Sociedades Médicas Brasileiras</b> .....	67
<b>12</b>	<b>MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO</b> .....	67
<b>13</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	71

## 1. APRESENTAÇÃO

O presente relatório se refere à análise das evidências científicas sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e análise do impacto orçamentário relacionados ao uso da terapia fotodinâmica (TFD) para o tratamento de lesões de pele não-melanoma, do tipo carcinoma basocelular, visando a incorporação da técnica no Sistema Único de Saúde (SUS). Este relatório 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).

Os membros que compõem a equipe possuem formação multi- e transdisciplinar, nas áreas de física, medicina, física biomolecular, física biomédica, biomedicina, farmácia e odontologia e possuem pós-graduação completa, com mestrado, doutorado e pós-doutorado em temas relacionados à terapia fotodinâmica. Além disso, os pesquisadores da equipe são destaques entre os maiores especialistas mundiais na área de “agentes fotossensibilizadores” segundo a “Expertscape” - agência que classifica cientistas e instituições de todo o mundo através de seus trabalhos desenvolvidos em mais de 29 mil tópicos biomédicos. Em novembro de 2021, no “Mês da Pele Saudável” foi divulgada pela Expertscape uma lista em que o docente e pesquisador Prof. Dr. Vanderlei S. Bagnato ocupa o topo do ranking da América Latina como um especialista na área (acesso no link <https://expertscape.com/ex/photosensitizing+agents/c/lam>). Considerando as publicações mundiais de 2012 a 2022 (40.265 artigos), o professor se destaca com a contribuição com 70 artigos, classificado entre os 35 com mais destaques no mundo. Dentro desta lista, igualmente registrados com destaque na América Latina, estão outros docentes e pesquisadores da equipe como a Prof. Dra. Cristina Kurachi e os pesquisadores Dra. Natália M. Inada, Dr. José Dirceu Vollet-Filho, Dra. Hilde H. Buzzá, Dra. Lilian T. Moriyama, Dra. Kate C. Blanco e Dra. Michelle B. Requena. Em 2019, a International Photodynamic Association (IPA) concedeu aos Profs. Cristina Kurachi, Mauricio Baptista e Vanderlei Bagnato o *Humanitarian Award*, pelos esforços no desenvolvimento de tecnologias e protocolos em TFD e na sua implantação clínica, especialmente em locais de poucos recursos.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesse com a matéria

## 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Terapia fotodinâmica (TFD)

**Indicação:** Câncer de pele não melanoma do tipo carcinoma basocelular (CBC) superficial ou nodular.

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

**Introdução:** 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 e técnicas que sejam seguras e que não demandam infraestrutura especial poderiam amenizar estes problemas. A Terapia Fotodinâmica (TFD) com aplicação tópica é uma dessas soluções e já é uma opção terapêutica recomendada pelas Sociedades Médicas Brasileiras. Nos últimos 20 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. Com o avanço e modernização dos protocolos clínicos, as taxas de tratamento completo estão cada vez maiores e a aplicação mais cômoda, com o tratamento completo acontecendo em apenas um dia. 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.

**Pergunta de Pesquisa (estratégia PICO):** A TFD é custo-efetiva em relação à cirurgia para pacientes com CBC? Para pacientes inoperáveis, a TFD é a opção mais eficaz dentre as terapias tópicas?

**Evidências Científicas:** Foram feitas duas buscas de evidências científicas, sendo uma comparando a TFD com o método cirúrgico enquanto a outra comparou com a TFD com métodos não cirúrgicos. A partir da busca na literatura da comparação com a cirurgia, foram analisadas 18 revisões sistemáticas ou meta-análises. Após análise da literatura, foi selecionada a revisão sistemática de melhor qualidade metodológica comparando a TFD e cirurgia. A comparação com os métodos não cirúrgicos resultou na análise de 3 estudos, comparando com a radioterapia, crioterapia e métodos químicos. A TFD foi associada a menor taxa de resolução total da lesão (RR: 0,93, IC 95%: 0,89-0,98), maior taxa de recorrência de 1 ano (RR: 12,42, IC de 95%: 2,34-66,02) e taxa de recorrência de 5 anos (RR: 6,79, IC 95%: 2,43-18,96) quando comparada com a cirurgia. Com relação ao efeito cosmético, a TFD mostrou superioridade, com chance em quase duas vezes (OR = 1,87; IC95% = 1,54-2,26) para obtenção do desfecho quando comparado ao grupo tratado com a cirurgia. A conclusão desses estudos sugerem que a TFD pode ter aplicabilidade como uma opção de tratamento para CBC de baixo risco, com um resultado estético melhor que as outras técnicas e pode ser uma boa opção quando as modalidades cirúrgicas são contra-indicadas. Os estudos ressaltam a influencia no resultado de diferentes protocolos, o que reforça a importância da evolução dos protocolos terapêuticos de TFD ao longo dos anos.

**Avaliação Econômica (A.E.):** A terapia fotodinâmica se mostrou uma estratégia custo-efetiva (dominante: menos custosa e mais efetiva) nos desfechos de boa resolução cosmética comparada à retirada cirúrgica nos casos de carcinomas basocelulares de baixo risco em um modelo de decisão com horizonte de até cinco anos. Esse resultado é obtido mesmo ao se considerar o impacto da recidiva na contabilização dos benefícios. Se não considerado o desfecho cosmético, e em virtude do seu desempenho inferior em relação à resolução e recorrência de lesões, a TFD não seria custo-efetiva.

**Experiência Internacional:** *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* recomenda a terapia fotodinâmica para tumores de pele não melanoma (incluindo lesões cutâneas pré-malignas e primárias não metastáticas).

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT):** A Terapia Fotodinâmica se divide em duas necessidades de inovação: a medicação e a fonte de luz. Dentre os avanços envolvendo medicações, sua entrega no tecido vem sendo aperfeiçoada, com crescente desenvolvimento da nanotecnologia e os mecanismos facilitadores de percolação de medicação tópica através do estrato córneo, como as técnicas de microperfuração da pele. Além disso, há uma perspectiva de aprovação de medicação nacional, com o creme de metil-ALA, com uma perspectiva de redução de custos expressiva no preço final do tratamento. Quanto a possibilidades na iluminação, vem sendo testada a diminuição do tempo do paciente dentro do ambulatório em que foi proposto o protocolo “daylight”, onde os pacientes vão ao ambulatório para o preparo da lesão e aplicação do creme, e para o tratamento, o paciente é instruído a ficar exposto a radiação solar. Outra proposta de protocolo é a redução do número de visitas do paciente ao ambulatório, realizando as duas sessões do paciente em um único dia. É possível estimar também que a introdução da tecnologia deve permitir gerar preparo para futuras aplicações de TFD em outros tipos de lesão. Além de CBC pouco espesso, outras lesões de pele como CEC in situ (doença de Bowen) e QA têm apresentado excelentes resultados com protocolos iguais ou muito similares e tem recebido indicação para tratamento por TFD em outros países.

## 4. INTRODUÇÃO

O tratamento do câncer de pele, o mais incidente 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 otimiza o diagnóstico com outra que facilita o tratamento de câncer de pele, utilizando tecnologia nacional e, portanto, dentro da realidade econômica brasileira, as técnicas fotônicas, se mostram como grande possibilidade de solução, tais como a TFD.

Para o tratamento de lesões com TFD, é necessário o uso de fontes de luz e um fármaco que entrega ou induz a produção de uma molécula endógena fotoativa que, após a interação com a luz, levará as células tumorais à morte. A técnica de TFD 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 e potencial de infecção local, o que contribui para a melhor qualidade de vida do paciente tratado.

Baseado na atual situação, onde milhares de pacientes já foram tratados com sucesso durante a pesquisa clínica a qual foi concluída com resultados que começam a despertar modelos comerciais que extrapolam as fronteiras do Brasil, e muitos outros resultados positivos, pode-se dizer que a TFD com tecnologia nacional é, hoje, uma realidade e já pode ser disponibilizada para a população brasileira, uma vez que empresas foram alavancadas a partir de pesquisas com TFD para câncer de pele.

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.

## 5. CONDIÇÃO CLÍNICA

### 5.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos - carcinoma basocelular

Os tumores de pele são classificados em câncer de pele melanoma (CPM) e câncer de pele não melanoma (CPNM). (1) O CPNM é o mais incidente no Brasil e no mundo (2), com baixa letalidade e prognóstico favorável, quando precocemente tratado.



O carcinoma basocelular (CBC) é um dos subtipos de CPNM e corresponde a 80% dos casos, sendo pouco agressivo e de evolução lenta. Mundialmente, os registros da incidência de CPNM se apresentam com uma ampla variabilidade devido à associação geográfica com a doença. Um registro mundial de 2018 mostrou que, em 2016, a incidência de CPNM foi de 1,5 milhão com 886.000 CBCs. (2) Dados mais atuais, de acordo com a Agência Internacional para pesquisas em câncer (IARC, do inglês, *International Agency for Research on Cancer*), mostram que a incidência de CPNM foi de 1 milhão de novas lesões no mundo em 2018. Os CPNM representam importante impacto econômico aos serviços de saúde, além de relevante morbidade causada por acometer prioritariamente áreas visíveis como cabeça, pescoço e face. (3)

No Brasil, a estimativa para 2020 foi de 176.930 novos casos de CPNM para homens e mulheres. (1) O CPNM possui elevada ocorrência em indivíduos com mais de 40 anos e pele clara, apesar da média de idade já estar diminuindo ao longo dos anos, em consequência da exposição excessiva aos raios solares por parte dos jovens. (1) Fatores de risco ambientais e genéticos contribuem para a formação das lesões de pele, mas a exposição contínua e prolongada aos raios solares do tipo UVA e UVB ainda é o de maior importância. A localização das lesões no corpo pode estar relacionada com os subtipos, como por exemplo, o CBC nodular é predominante na região de cabeça e pescoço enquanto o CBC superficial é observado mais frequentemente em tronco. (4) O diagnóstico de CPNM comumente é clínico, com posterior confirmação por biópsia tecidual para avaliar as características histológicas, que servem como indicador de possível comportamento agressivo do tumor. (5)

O CBC não apresenta lesão precursora e pode ser causada por mutação do gene embrionário do desenvolvimento em células germinativas foliculares 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. (6) Esta lesão pode causar morbidade substancial devido à sua localização (na maior parte das vezes situada no rosto), à sua tendência de recidiva, à sua multiplicidade e ao potencial para invadir e destruir os tecidos adjacentes. (7) Geralmente, a lesão tem a cor da pele em caucasianos e apresenta cor marrom-avermelhada na maioria dos casos em asiáticos. (8)

A intensa exposição intermitente ao sol está diretamente associada a um maior risco de CBC. 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. (6)

O CBC nodular representa mais de 80% dos CBCs e frequentemente apresenta pápula ou nódulo perolado com telangiectasias adjacentes (dilatação e proliferação de vasos capilares), sendo que também pode apresentar 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. Além disso, há a forma infiltrante, que é uma placa endurecida e esbranquiçada que se assemelha a uma cicatriz sem margens definidas. (6)

O CBC raramente sofre metástase, com taxa variando entre 0,0028 e 0,55%. No entanto, ele se prolifera destruindo o tecido normal e, por isso, o tratamento cirúrgico é indicado em estágio inicial. (8,9) A remoção cirúrgica é, atualmente, o tratamento mais aplicado para as lesões de CBC, onde o tumor e uma margem de pele circundante são retirados no procedimento. A largura da margem é variável, uma vez que depende de algumas características tumorais e da sua anatomia local, que influenciam o grau de extensão subclínica do tumor, podendo ser uma doença de alta morbidade. (7,10)

Entretanto, outros tratamentos tem sido desenvolvidos, especialmente para CBC de pequena extensão. Entre eles, se destacam o uso de medicamento tópico (pomada), radioterapia ou criocirurgia. Imiquimode, 5-fluorouracil e ingenol-mebutato são comumente utilizados no tratamento tópico para eliminação histológica do CBC. (1,7,11) A resposta destes tratamentos é cerca de 70% de eficácia, mas, muitas vezes, ocorre o abandono precoce do tratamento devido ao alto grau de irritação gerada no local da lesão. (12) A radioterapia deve ser aplicada utilizando raios-X de baixa energia para essa finalidade. No caso de tumores extensos e/ou profundos, pode ser utilizada a combinação de cirurgia e radioterapia. (1,7) O alto risco de recorrência para o CBC também está associado a algumas características como, tamanho acima de 2 cm, localização na face e as margens da lesão no exame clínico mal definidas. (5)

Dentre as possibilidades de tratamento, é importante ressaltar que o Instituto Nacional do Câncer (INCA) indica a cirurgia como tratamento de eleição tanto para CBC quanto para carcinoma epidermóide, podendo haver associação com radioterapia. Entretanto, a TFD já é indicada pelo INCA como um dos procedimentos padrões para o tratamento dessas lesões (CBC), além de queratose actínica (QA) e doença de Bowen (DB). (13). As Sociedades Brasileiras de

Dermatologia, de Cirurgia Dermatológica e Cirurgia Plástica também já indicam a TFD como um dos procedimentos padrões para o tratamento desse tipo de lesão. (14–16)

É importante destacar que mesmo com o baixo índice de metástase desta lesão, o aumento da incidência de CBC representa um impacto significativo ao sistema de saúde devido aos seus custos de tratamento e morbidade associados. (4)

## 5.2 Tratamentos Recomendados pelo Sistema Único de Saúde

Para o tratamento de neoplasias de pele, como CBC, o Sistema Único de Saúde (SUS) oferece as seguintes opções:

**Cirurgia:** remoção com bisturi do tumor e bordas de pele sadia como margem de segurança, e o tecido é analisado no microscópio. Caso, na análise histológica, ainda tenha bordas de células do tumor, pode ser necessário repetir o procedimento. A taxa de cura é de 95%.

**Radioterapia:** é um método terapêutico que utiliza raios-X de baixa energia para destruir a células tumorais e requer diversas aplicações semanais, podendo ser combinada com a cirurgia. A taxa de cura é de 90%, porém é uma técnica que pode resultar em problemas estéticos a longo prazo e risco de radiação, efeitos adversos na pele como vermelhidão, ardor e escurecimento. Por ser uma radiação ionizante, tem alto poder mutagênico, podendo induzir tumores secundários a longo prazo.

**Crioterapia:** promove a destruição do tumor por meio do congelamento com nitrogênio líquido. Contudo, também destrói a melanina, podendo ocorrer pigmentação pós inflamatória e a coloração esbranquiçada da pele. A taxa de cura é entre 85% e 90%.

**Eletrocauterização:** é realizado a raspagem da lesão com uma cureta e o uso do bisturi elétrico para destruir a células cancerígenas. O resultado de cura é aproximadamente de 95%, mas o resultado estético é indesejável, pois forma uma cicatriz redonda e esbranquiçada.

**Cirurgia micrográfica de Mohs:** é realizado a retirada do tumor e fragmentos da pele ao redor, e material coletado é analisado no microscópio logo após a retirada do fragmento e o procedimento se repete até não restarem vestígios de células tumorais. A taxa de cura é geralmente 98%. Entretanto, este método requer uma infraestrutura específica para preparação da amostra e análise em tempo real.

Os métodos oferecidos pelo SUS possuem uma taxa de cura, aproximadamente, entre 85% a 98%, porém o resultado final pode gerar deficiências funcionais do local, cicatrizes visuais e até

mesmo desconfiguração anatômica. (17) Além disso, apesar da resposta curativa da cirurgia de Mohs, a técnica é pouco empregada no SUS, por requerer maior tempo de execução e apresentar maior custo operacional. Especialmente no caso da cirurgia, apesar de ser o mais indicado com alto índice de cura, existem pacientes com alto risco cirúrgico, como pacientes imunocomprometidos ou com outras comorbidades, onde esse procedimento não é indicado. (18)

Existem outros tratamentos para o CBC que já são indicados internacionalmente, pelas sociedades médicas brasileiras e pelo INCA, e não são oferecidos pelo SUS. Além da TFD, há o uso do 5-fluorouracil (5-FU), imiquimode e ingenol-mebutato, ambos de uso tópico. (19) Entretanto, essas medicações tópicas possuem, como grande limitação, uma ardência associada e muitos pacientes não aplicam de forma adequada ou, inclusive, desistem do tratamento. Existe ainda, a problemática da aplicação pelo próprio paciente, o que implica em grande variabilidade devido às discrepâncias socio-educacionais. A TFD tem a vantagem de ser uma aplicação tópica, mas realizada de forma ambulatorial, com o acompanhamento dos profissionais da saúde.

O SUS tem uma tecnologia que é também baseada na reação da luz na pele com ou sem o uso de medicamentos. Essa técnica utiliza a luz na região do ultravioleta (UV) e não envolve o tratamento de CBCs, muito pelo contrário, aumentam o risco do câncer de pele, melanoma, QA e o fotoenvelhecimento. A terapia ou a fototerapia ultravioleta é indicada para diversas outras doenças de pele de evolução crônica, como a psoríase, o vitiligo, o linfoma cutâneo de células T, a parapsoríase e os eczemas. **Porém, essa técnica disponível no SUS atualmente, não tem nenhuma indicação para o tratamento de câncer de pele.** (20)

A fototerapia UVA associada a medicamento oral (psoralenos), chamada de PUVA, possui propriedades fotocarcinogênicas e efeitos colaterais, como náusea e prurido. E mesmo a aplicação do UVA (400-320 nm) ou UVB (320-290nm) na ausência de medicamentos orais tem efeitos carcinogênicos. (20,21)

Desse modo, **a fototerapia não tem indicação para tratamento de câncer de pele não melanoma, e não pode ser comparável a TFD (técnica dessa proposta)**, no qual a luz na cor vermelha (630-640 nm) e o pró-fármaco (ácido 5-aminolevulínico e metil-aminolevulinato) usado nessa técnica é comprovadamente seguro para tratar câncer de pele não melanoma não causando efeitos adversos no local alvo tratado e apresentam mecanismos de ação e indicações distintos. Mais detalhes da segurança da técnica estão mostrados na seção 8.3.

A Tabela 1 mostra as terapias com luz disponíveis no SUS, com uso da exposição à radiação ultravioleta, não indicado para tratamento do câncer de pele e não comparável à TFD proposta.

Tabela 1 – Procedimentos com luz disponíveis no SUS, com radiação ultravioleta, não indicado para tratamento de câncer de pele e não comparável à TFD com luz na região do vermelho.

<b>Procedimento</b>	<b>Código (CID-10)</b>	<b>Indicação</b>	<b>Descrição</b>
03.03.08.011-6 Fototerapia com fotossensibilização (por sessão)  Valor de reembolso: R\$ 8,00	C840	Micose fungóide	Consiste na exposição a radiação ultravioleta A (UVA) de comprimento de ondas de 230 a 400 nanômetros, com uso concomitante tópico ou sistêmico de agente fotossensibilizante e finalidade terapêutica.  Máximo de 3 sessões semanais e 50 sessões anuais.
	C841	Doença de Sézary	
	C845	Outros linfomas de células T e os não especificados	
	L400	Psoríase vulgar	
	L401	Psoríase pustulosa generalizada	
	L402	Acrodermatite contínua	
	L403	Pustulose palmar e plantar	
	L404	Psoríase gutata	
	L405	Artropatia psoriásica	
	L408	Outras formas de psoríase	
	L80	Vitiligo	
	L86	Ceratoderma em doenças classificadas em outra parte	
03.03.08.010-8 Fototerapia (por sessão)  Valor de reembolso: R\$ 4,00	C840	Micose fungóide	Consiste na exposição a radiação ultravioleta B (UVB) de comprimentos de onda de 209 a 320 nanômetros, com finalidade terapêutica.  Máximo de 3 sessões semanais e 50 sessões anuais.
	C841	Doença de Sézary	
	C845	Outros linfomas de células T e os não especificados	
	L400	Psoríase vulgar	
	L401	Psoríase pustulosa generalizada	
	L402	Acrodermatite contínua	
	L403	Pustulose palmar e plantar	

	L404	Psoríase gutata	
	L405	Artropatia psoriásica	
	L408	Outras formas de psoríase	
	L80	Vitiligo	
	L86	Ceratodermia em doenças classificadas em outra parte	

## 6. TERAPIA FOTODINÂMICA

A TFD é uma técnica amplamente 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 o fármaco ou a molécula fotoativa endógena (FS). Quando a luz interage com o FS e a molécula absorve luz, passando do seu estado fundamental, de menor energia e pouco reativo, para um estado excitado de energia. Por um fenômeno chamado de conversão interna, o elétron vai para o menor nível do estado excitado. (22) A partir desse ponto, a molécula pode retornar para o seu estado fundamental emitindo luz em 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. (22–25) 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 FS 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 realiza processos que resultam em sua morte. (26,27)

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 FSs 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. (28–31)

Em busca do FS com estas características ideais, diversos compostos fotossensíveis tornaram-se amplamente estudados, como os derivados de porfirina, clorinas, bacterioclorinas, ftalocianinas, 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 endógenas da célula. As mais utilizadas para a TFD são o ácido 5-aminolevulínico (ALA) ou um de seus derivados, o 5-aminolevulinato de metila (metil-ALA). Uma vez colocados sobre as lesões, o ALA e o metil-ALA são absorvidos pela pele e metabolizam um derivado de porfirina, chamado de protoporfirina IX (PpIX), uma molécula endógena, que é, de fato, o FS.

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

A resposta fotodinâmica varia em função dos parâmetros envolvidos, sendo eles: a concentração do FS, a energia luminosa entregue e a quantidade de oxigênio disponível para a reação. (22,24) 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. (32) 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 aplicação direta da luz, a TFD foi amplamente investigada e desenvolvida para o tratamento de alterações dermatológicas. Além disso, como o CBC é uma alteração superficial, pode ser aplicada com medicação tópica baseada no uso do pró-fármaco ALA ou sua fórmula metilada. 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, com a grande vantagem de evitar os efeitos da fotossensibilização sistêmica. (33,34) As principais aplicações da TFD são para o tratamento de QA e CPNM superficiais, sendo uma alternativa à cirurgia em muitos casos e fazendo, portanto, desse tratamento, um procedimento ambulatorial. **A TFD não é substitutiva à cirurgia, mas é uma alternativa a ela, agregando a lista de procedimentos como mais uma possibilidade terapêutica.**

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 comprometimento funcional e/ou estético, baixa vascularização, uso de anticoagulantes, imunossupressão, diabetes, ou mesmo resposta inadequada às terapias convencionais. Além disso, a cirurgia pode resultar em cicatrizes com quelóides ou distrofias ou, ainda, na contaminação da ferida cirúrgica.

Como a TFD apresenta resultados estéticos superiores ao cirúrgico, devido as características destrutivas da cirurgia, ela é uma opção de tratamento para os CBCs que oferece bons resultados de eficácia e cosméticos, permitindo assim 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 conhecimento 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 FSs utilizados se acumulam preferencialmente em células alteradas e possuem alta eficiência de emissão de fluorescência. Apesar do enfoque principal neste documento ser em lesões de câncer de pele, este desenvolvimento pode promover aplicações dos mesmos princípios em outros tipos de câncer.

A TFD é uma alternativa para tratamento cirúrgico do CBC, especialmente em relação aos pacientes inoperáveis, pois é não-invasiva, e, como tem células neoplásicas seletivamente como



alvo, oferecem melhor resultado estético-cosmético comparado aos demais tratamentos. Sua taxa de cura é 76% a 82%, dependendo do tipo de lesão e número de sessões (17,19) e já é indicada pelas Sociedades Médicas Brasileiras, e amplamente usado em hospitais particulares como o Hospital Albert Einstein e Sírio Libanês, além de ser indicado/aplicado pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA). Um grupo de pesquisadores europeus tem publicado, desde 2007, guias para a aplicação da TFD tópica na dermatologia. Esses guias contêm uma revisão sistemática da literatura, sendo que o primeiro foi publicado em 2007 e o mais atual em 2015. (35–37)

Na Europa, atualmente três agentes possuem licença para uso: Metvix®/Metvixia® da Galderma (Zug, Suíça), que possui o princípio ativo aminolevulinato de metila (mesmo composto do protocolo aqui proposto) a 160 mg/g; Alacare® da Galderma-Spirig AG (Zug, 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 hidrocloreto a 10%. O Metvix® é usado em conjunto com luz vermelha para o tratamento de QA, DB, CBC superficial e CBC nodular.

O Grupo de Óptica do Instituto de Física de São Carlos - Universidade de São Paulo, portanto tecnologia brasileira, em conjunto com hospitais em todo o Brasil e América Latina, 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.



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

Nesse caso da Figura 1, um paciente com um CBC superficial extenso e tratado com TFD teve a eliminação completa da lesão em um procedimento ambulatorial sem necessidade de cirurgia e sem presença de cicatriz.

## 6.1 Vantagens da TFD

Um artigo de revisão publicado em 2010 por pesquisadores do Departamento de Dermatologia da *Medical University of Innsbruck*, na Áustria, reuniu relatos da experiência clínica ambulatorial considerando cerca de 25.000 pacientes tratados por ano com dados publicados da literatura (incluindo relato de casos, séries de casos, ensaios clínicos randomizados com longo acompanhamento, estudos transversais e revisões da literatura). Os autores descrevem que a TFD oferece excelentes resultados estéticos, mas que evitar cicatrizes não é apenas uma questão cosmética. Dependendo da localização, a cirurgia apresenta o risco de comprometimento funcional, o que é bastante improvável de ocorrer com a TFD devido à relativa seletividade do mecanismo fotodinâmico. Há situações não apropriadas para cirurgia (por exemplo, pacientes com lesões grandes, inadequação para terapia invasiva, baixa capacidade de cicatrização de feridas, alto risco de desfiguração, pobre vascularização, uso concomitante de anticoagulantes, imunossupressão ou diabetes) em que a TFD pode ser uma vantajosa alternativa. Além disso, há um número considerável de pacientes que – por diferentes razões – recusam a cirurgia, enquanto a TFD, que é considerada um procedimento minimamente invasivo, geralmente é aceita quando o tratamento é indicado. A redução do tamanho de um tumor por TFD é uma ferramenta que, inclusive, pode simplificar uma remoção cirúrgica atuando em conjunto com a cirurgia, sendo uma abordagem muito útil em casos específicos. (38)

Neste mesmo contexto, baseando na revisão sistemática e meta-análise que fundamentou a Associação Britânica de Dermatologistas e foi usada na elaboração do guia de referência clínica de 2018 para terapia fotodinâmica, a TFD tópica pode ser usada adequadamente para CBCs de baixo risco. Os estudos randomizados incluídos demonstraram que a TFD é uma opção de tratamento favorável tanto para os casos de CBC superficial quanto nodular, os pacientes atribuem grande importância cosmética, prevenção de efeitos adversos ou complicações graves (39).

Há um consenso internacional de recomendações para o uso de TFD para câncer de pele não melanoma. De acordo com Braathen *et. al*, a recomendação tanto para CBC superficial quanto nodular foi classificada como ‘AI’. Isso significa que existem boas evidências para apoiar o uso do procedimento (A) e que há evidências obtidas de pelo menos um estudo controlado randomizado (I). Portanto, a TFD aplicada no caso do tratamento de **CBC superficial e nodular** é uma opção de tratamento eficaz e confiável que oferece resultados cosméticos excelentes ou

bons, oferece uma vantagem no tratamento de lesões extensas e múltiplas lesões e demonstrou eficácia em longo prazo com dados de acompanhamento de cinco anos. (40)

O estudo conduzido por Sidoroff *et al.* menciona, inclusive, que para os profissionais que já usam TFD, este método tornou-se uma parte indispensável do arsenal terapêutico. A TFD não é uma "bala mágica" para todos os tipos de lesões de CPNM, mas uma ferramenta muito útil na luta contra esses cânceres. Não oferecer TFD, em muitos casos, resulta em privar pacientes de uma terapia valiosa, às vezes até um tratamento de primeira escolha (38).

### *6.1.1 Estrutura requerida e recursos humanos para execução da técnica*

Na realização do procedimento para CBC, o médico especialista (usualmente um dermatologista ou cirurgião plástico ou menos frequentemente, um cirurgião de cabeça e pescoço ou cirurgião oncológico) é indispensável no diagnóstico e indicação ao tratamento, uma vez que lesões que não correspondem às características estipuladas no protocolo de qualquer tipo de tratamento poderão não responder como esperado.

As demais etapas do tratamento, como incubação do creme, curativo oclusivo, limpeza da lesão e irradiação da lesão, podem ser realizados seguramente por um enfermeiro ou um técnico de enfermagem bem treinado. O equipamento empregado para a iluminação das lesões é facilmente transportado e opera necessitando somente de uma tomada convencional em 110 V ou 220 V.

Além disso, o procedimento é ambulatorial, sem necessidade do uso de anestéticos e dispensa a necessidade de utilização de centro cirúrgico. Desde que haja equipamentos de irradiação suficiente, várias lesões ou até mesmo mais que um paciente podem ser tratados no mesmo período. A infra-estrutura simples requerida se mostra especialmente importante quando trata-se de uma doença altamente incidente em todo território nacional.

Segundo levantamento feito pelo Conselho Federal de Medicina (CFM), em 2020, sobre a distribuição de médicos no território brasileiro, há 2,4 médicos por mil habitantes. Embora a proporção no Brasil não seja muito diferente de outros países como os Estados Unidos (2,6), Canadá (2,7) e Reino Unido (2,8), a distribuição dos médicos não é homogênea e isso precisa ser levado em conta num país continental como o Brasil. (41) De acordo com o próprio CFM, essa distorção na distribuição dos médicos ainda é um desafio. É preciso destacar, ainda, que 55% dos

médicos brasileiros são encontrados nas capitais dos estados e não distribuídos pelas cidades, dificultado o acesso aos tratamentos e diagnósticos das populações mais distantes.

Se focarmos em especialistas, o problema fica ainda mais grave. Entre os mais de 500 mil médicos cadastrados no Brasil, há 9.685 dermatologistas. Para a população brasileira, com mais de 210 milhões de habitantes, isso leva a 4,6 dermatologistas por 100.000 habitantes. Entretanto, 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. Se considerarmos outras especialidades que também podem tratar CPNM, a situação fica ainda mais grave, com a média para cada 100 mil habitantes caindo para cerca de 3,3 para cirurgia plástica e 0,7 para cirurgia oncológica. (41)

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 e tratamento correto.

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 CPNM, poderia ser simplificada. 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 CPNM, das quais 75,4% das lesões se encontravam nos estágios iniciais da lesão (estadiamento clínico 0 e I). (42) Assim, a grande maioria dessas lesões deve ser identificadas por especialistas, mas não precisariam ser submetidas necessariamente à cirurgia ou procedimentos ainda mais caros, como quimioterapia e radioterapia. A TFD para o CPNM, se bem indicada e realizada com critérios adequados, pode atingir 95% de eliminação tumoral. (43) O tratamento é realizado no próprio ambulatório, tornando possível ser aplicada no próprio local de consultas, sem grandes investimentos adicionais e sem necessidade do paciente ir para centros de referência.

Portanto, a TFD para pequenas lesões de pele pode ser uma das melhores soluções terapêuticas por ser um tratamento de fácil treinamento dos profissionais, permitindo sua realização sem ambiente cirúrgico e minimizando os efeitos pós tratamento e além do custo da implantação do procedimento em larga escala ser adequado para o serviço público de saúde nacional. O custo do equipamento, de produção nacional, permite 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. Assim, fica evidente a importância de técnicas não substitutivas, mas alternativas àquelas já disponíveis, tornando possível ser aplicada no próprio local de consultas, sem grandes investimentos em diversos locais.

### *6.1.2 Cirurgias no pós pandemia*

Para algumas especialidades médicas, incluindo procedimentos cirurgicos para remoção de CBC, a fila de espera no SUS pode chegar a vários meses, especialmente em municípios afastados de grandes centros urbanos. A pandemia de COVID-19 teve um grande efeito sobre o atendimento SUS, inclusive com o cancelamento ou adiamento de procedimentos cirúrgicos não emergenciais e eletivos. Segundo um estudo utilizando os dados do SUS, de março a dezembro de 2020, 1.119.433 cirurgias foram adiadas ou canceladas a fim de aumentar os recursos médicos disponíveis para os pacientes com SARS-Cov-2. Dentre essas cirurgias, 928.758 eram eletivas e, portanto, incluem os casos de CBC. Mesmo considerando o estado de São Paulo, de acordo com o CRM-SP, os dados anuais de 2020 e 2021 são de cerca de 40% menos cirurgias eletivas realizadas em comparação com o ano de 2019. Esse cenário resultou em uma grande quantidade de lesões de CBC que não foram tratadas pela cirurgia e que, quando associadas à incidência anual de aproximadamente 180.000 novos casos de CBC, o tempo de resolução, assim como a morbidade decorrente de um tratamento mais tardio, ficam ainda mais comprometidos. Nesse contexto, a TFD de aplicação tópica e ambulatorial se torna ainda mais importante como opção terapêutica à cirurgia para o tratamento do CBC.

## **6.2 Pacientes com restrição de cirurgia**

As cirurgias de câncer de pele são crescentes no mundo. Estima-se que 321,5 milhões de procedimentos cirúrgicos, em geral, foram necessários para atender às necessidades da população mundial, em 2010. (44) Entretanto, mesmo considerando avanços com os cuidados anestésicos e uma redução significativa na mortalidade e morbidade pré-operatória, ainda há grandes riscos associados a alguns pacientes em procedimentos cirúrgicos. Atualmente, a morbidade e mortalidade pré-operatória permanecem amplamente agrupadas em um subgrupo de

pacientes de alto risco (45), o que torna o reconhecimento prospectivo de tais pacientes crucial. O reconhecimento precoce de pacientes de alto risco facilita a realização cirúrgica, o que pode melhorar os resultados. (46) A estratificação do risco pré-operatório é complexo e depende das interações entre os fatores cirúrgicos, anestésicos e específicos do paciente. (47)

A fragilidade do paciente frente ao procedimento cirúrgico é um estado de vulnerabilidade clínica de declínio fisiológico e pode estar associado à idade, condição social, comorbidade entre outros. A fragilidade de pacientes idosos está sendo cada vez mais reconhecida como um indicador prognóstico de resultados pós-operatórios e destino de alta. (48,49)

A cirurgia pode ser considerada agressiva para câncer de pele não melanoma de pequenas lesões, não sendo a melhor opção para todos os pacientes idosos. Estudos alertam que médicos estão considerando riscos, benefícios e preferências dos pacientes ao tratar câncer de pele de baixo risco. As desvantagens incluem os riscos cirúrgicos usuais (especialmente sangramento, infecção e cicatrização demorada) e também cicatrizes estéticas e alterações de pigmento. Além disso, são frequentemente realizados sob anestesia local, principalmente na face - costumando ser bastante estressantes para o paciente. A anestesia local deve ser administrada em grandes áreas e, dependendo do local (como o nariz), é potencialmente muito dolorosa. O tratamento cirúrgico deve ser abandonado se a excisão completa parecer improvável, uma vez que a operação levaria a deformação e morbidade graves. Também é abandonada se o tratamento cirúrgico for muito estressante para o paciente por causa de sua condição geral. (50) No entanto, a depuração cirúrgica em combinação ou substituída por outras opções de tratamento, como a TFD, pode ser benéfica, incluindo características como o tipo de anestesia e possíveis complicações.

Um estudo realizado pela Universidade de São Francisco (EUA) focou no problema de como lidar melhor com CPNM - que é muito comum - entre pacientes idosos e frágeis. (49) É evidente que a maioria dos cânceres de pele não-melanoma era normalmente tratada cirurgicamente, independentemente da expectativa de vida do paciente, recidiva, ou riscos durante a cirurgia. Por isso, é necessário discutir a necessidade de procedimentos cirúrgicos agressivos em pacientes com CPNM com expectativa de vida limitada, especialmente quando os tumores são assintomáticos. Mais do que discutir, é necessário sempre aumentar a disponibilidades de técnicas de tratamento, seja como tratamento único ou seja como possibilidade conjunta de uso das técnicas disponíveis. Assim, a TFD para CPNM vem como uma possibilidade real de tratamento, especialmente para pacientes que não tem na cirurgia a melhor opção.

### 6.3 Evolução dos protocolos clínicos metil-ALA-TFD

Os resultados obtidos com o uso da TFD no tratamento de lesões de CPNM apontam para uma alta eficiência e excelente resultado estético/cosmético. No entanto, **dependendo do protocolo utilizado, essa eficiência pode ser maior ou menor.** O protocolo clínico da TFD tópica define-se pela combinação dos parâmetros: intervalo de comprimento de onda, modo de entrega do feixe de luz (luz contínua ou pulsada), taxa de fluência de luz ou irradiância ( $\text{mW}/\text{cm}^2$ ), fluência ou densidade de energia entregue ( $\text{J}/\text{cm}^2$ ), tempo de incubação da medicação contendo precursor de PpIX, tipo de precursor, preparo da lesão com ou sem curetagem prévia à TFD, quantidade de sessões e intervalo entre sessões.

No começo das década de 90 os primeiros trabalho clínicos de TFD tópica em CPNM foram publicados. No estudo de Kennedy et. Al, em 1990 (51), 80 pacientes foram tratados com ALA 20% dissolvido em Glaxal Base (emulsão óleo-água). Após um tempo de incubação de 3 a 6 horas para a iluminação, utilizou-se uma lâmpada de projetor de slides, de 500 W, com um filtro para remover comprimentos de onda menores que 600 nm. A intensidade da luz foi de 150 a 300  $\text{mW}/\text{cm}^2$ , o tempo de exposição entre 3,5 a 30 minutos, totalizando uma dose de luz entre 15 a 150  $\text{mW.h}/\text{cm}^2$ . Dos 80 pacientes, 90% (72 pacientes) tiveram resposta completa após 2 -3 meses do tratamento, 7,5% (6 pacientes) tiveram resposta parcial (área da lesão diminuiu mais de 50%) e 2,5% (2 pacientes) não tiveram resposta. Com esses números, eles concluíram que TFD tópica com ALA foi eficaz no tratamento das lesões de CBC.

Desde então, é possível encontrar na literatura relatos dos mais variados protocolos clínicos. Entretanto, além desses parâmetros relacionados à TFD, há também a variabilidade associada à localização e ao tipo de lesão, que pode ser superficial ou nodular, pequena ou extensa, única ou múltiplas.

O primeiro documento contendo diretrizes TFD tópica foi publicado em 2002, após um Workshop do Grupo de Fotodermatologia Britânico. (52) Na época, já se conhecia a eficácia da TFD no tratamento do CPNM, além da boa resposta cosmética e baixa taxa de efeitos adversos associados. O ALA era o principal agente precursor de PpIX utilizado. Neste primeiro documento, já se mencionava a complexidade em se falar em uma dosimetria precisa, já que a TFD envolve uma série de variáveis. De qualquer forma, já era consenso que a TFD representava uma alternativa

vantajosa para os casos em que havia problemas com eficácia e/ou aceitabilidade das terapias convencionais.

A indicação da TFD tópica vem sendo discutida, desde esse documento de 2002, para casos de QA, DB, CBC e carcinoma de células escamosas (CEC). A Tabela 2 resume os diferentes protocolos usados para diferentes tipos de lesão, em 2002.

Tabela 2 – Dados reportados por Morton et al. (2002) para TFD no tratamento de diferentes tipos de lesões de pele

Lesões	Resposta completa inicial	Protocolo TFD	Medicamento
QA (face, couro cabeludo e acral)	44 - 100%	1 - 6 sessões	ALA
Bowen	75% - 93%	1 - 3 sessões	ALA
CBC (nodular e superficial <2mm)	67% - 100%	1 - 2 sessões	ALA

Este documento mostra que o número de sessões de TFD e o tempo de espera entre a aplicação tópica de ALA são os principais parâmetros variados, o que leva a taxas de resposta completas bastante variáveis. Os parâmetros relacionados à iluminação não estão mencionados nesse protocolo. No entanto, o documento contém uma tabela que resume os tipos de fonte de luz e parâmetros de iluminação encontrados na literatura. As principais fontes de luz utilizadas emitem na região de 630 nm e a taxa de fluência dessas fontes varia de 10 a 500 mW/cm<sup>2</sup>.

Periodicamente tem sido realizado o Forum Europeu de Dermatologia e as diretrizes são revistas e atualizadas. O documento mais recente, publicado em 2019, e dividido em duas partes (53) e relata os procedimentos aprovados até o momento e também as indicações emergentes da TFD tópica na Dermatologia. O documento reúne as recomendações de *experts* que refletem as evidências publicadas até o momento.

Com relação à fotossensibilização da lesões, o guia sugere: ALA, metil-ALA, Ameluz® (nanoemulsão de ALA, com maior estabilidade do ALA e maior penetração na pele) e o Alacare® (5-ALA patch para QA sem necessidade de preparo prévio das lesões). Para lesões nodulares de CBC até 2 mm de espessura, alvo dessa submissão, preconiza-se o uso de metil-ALA 160 mg/g com 3 horas de incubação e 2 tratamentos espaçados de 1 semana. Já para o caso de DB (SCC *in situ*), recomenda-se o uso de apenas 1 sessão.



As fontes de luz recomendadas incluem: lâmpadas de arco de xenônio e halógenas com filtros, lâmpadas fluorescentes, LED e lasers. Para áreas extensas, recomenda-se o uso de dispositivos a base de LED de banda estreita (Aktilite 128 (Galderma), BF-Rhodo LED (Biofrontera) e Omnilux PDT (Phototherapeutics, London, UK)). As fontes de luz mais usadas são as que **emitem na região de 630 nm**, referente ao último pico de absorção da PpIX. Porém, como a PpIX possui diversos picos de absorção (410 nm (mais alto), 505, 540, 580 e 630 nm), eventualmente, outros comprimentos de onda são utilizados na TFD tópica, especialmente para situações mais superficiais.

O documento ainda sugere que as lesões sejam preparadas de forma a melhorar a absorção do agente fotossensibilizante e também a penetração da luz. Os procedimentos de preparo de lesão indicados são: "*tape-stripping*", microdermoabrasão, ablação a laser ou leve curetagem. Lesões com crostas devem ter as crostas gentilmente removidas.

As especificações de dose de luz são incluídas nos sumários dos produtos FSs aprovados, conforme mostra a tabela 3.

Tabela 3 – Protocolo proposto para indicações já licenciadas. Adaptada de Morton, 2019. (53)

	<b>Indicação</b>	<b>Preparo/ aplicação do medicamento</b>	<b>Recomendações de iluminação</b>	<b>Protocolo</b>	<b>Referência</b>
metil-ALA 16% (Metvix Lausanne, CH, EUA)	TFD convencional: pouco espesso, QA não-hiperqueratótica (face/couro cabeludo), CEC <i>in situ</i> , CBC superficial, CBC nodular	Remover crostas, superfície áspera (remover epiderme intacta sobre um BCCn). Utilizando uma espátula, aplicar uma camada de creme de cerca de 1 mm de espessura sobre a lesão e cerca de 5-10 mm ao redor da lesão. Cobrir com curativo oclusivo por 3h, e então limpar com soro fisiológico.	Após 3h, remover o curativo e limpar com soro fisiológico, então iluminar com luz vermelha (570-670nm), dose total de 75 J/cm <sup>2</sup> (luz vermelha com espectro mais estreito, dando a mesma ativação, pode-se usar: ~630nm, dose de luz de 37 J/cm <sup>2</sup> )	QA - um tratamento, avaliação aos 3 meses CEC <i>in situ</i> e CBC- duas sessões espaçadas de 7 dias, reavaliação após 3 meses. Lesões remanescentes podem ser retratadas.	Detalhes completos em <a href="https://www.medicines.org.uk/emc/product/6777/smpc">https://www.medicines.org.uk/emc/product/6777/smpc</a> (acessado em 02/05/19)
metil-ALA 16% (Metvix Lausanne, CH, EUA)	TFD com luz do dia: QA leve a moderada	Aplique protetor solar, uma vez seco, as crostas devem ser removidas e a superfície da pele deve estar áspera antes de	O paciente pode sair para área externa dentro de 30 min, em dia seco com temperatura >10°C, por 2 h.	Tratamento único, avaliação em 3 meses, repetir se necessário	Detalhes completos em <a href="https://www.medicines.org.uk/emc/pr">https://www.medicines.org.uk/emc/pr</a>

		aplicar uma fina camada de Metvix nas áreas de tratamento. Sem oclusão.			oduct/6777/smpc (acessado em 02/05/19)
8 mg 5-ALA (2 mg/cm <sup>2</sup> ) emplastro medicamento (Alacare®, Photonamic, Pinneberg, Alemanha)	QA leve (≤1,8 cm de diâmetro) face/couro cabeludo calvo	Aplique o emplastro medicinal até um máximo de 6 adesivos em 6 lesões diferentes. Incubar por 4 h.	Após 4 h, remova e exponha à luz vermelha (espectro de 630 ± 3 nm, dose total de luz de 37 J/cm <sup>2</sup> )	Tratamento de uso único, reavaliar após 3 meses, retratar lesões remanescentes com terapias alternativas.	Detalhes completos em <a href="https://www.medicines.org.uk/emc/product/8958/smpc">https://www.medicines.org.uk/emc/product/8958/smpc</a> (acessado em 02/05/19)
78 mg/g de gel de 5-ALA (Ameluz®, Biofrontera, Leverkusen, Alemanha)	TFD convencional: QA leve a moderada face/couro cabeludo, campo de cancerização, CBC superficial e/ou nodular	Remover crostas, gentilmente deixar a superfície áspera, desengordurar a pele. Aplique uma camada de creme de aproximadamente 1 mm de espessura e circundando 5 mm de pele ou campos cancerosos inteiros de cerca de 20 cm <sup>2</sup> . Cobrir com curativo oclusivo por 3 h.	Após 3 h, remova o curativo, limpe e ilumine usando luz vermelha com um espectro estreito (~630 nm, dose de luz 37 J/cm <sup>2</sup> ) ou um espectro amplo (570-670 nm, 75-200 J/cm <sup>2</sup> )	Um tratamento, reavaliar após 3 meses, lesões remanescentes podem ser retratadas	Detalhes completos em <a href="https://www.medicines.org.uk/emc/product/3158/smpc">https://www.medicines.org.uk/emc/product/3158/smpc</a> (acessado em 04/05/19)
78 mg/g de gel de 5-ALA (Ameluz®, Biofrontera, Alemanha)	TFD com luz do dia: QA leve a moderada face/couro cabeludo, campo de cancerização	Aplique protetor solar, uma vez seco, limpe com um algodão embebido em etanol ou isopropanol, em seguida, remova escamas e crostas, torne a superfície da pele áspera antes de aplicar uma fina camada de Ameluz nas áreas de tratamento. Sem oclusão.	O paciente pode sair para área externa em 30 min, com dia seco e temperatura >10°C, por 2 h.	Um tratamento, reavaliar após 3 meses, lesões remanescentes podem ser retratadas.	Detalhes completos em <a href="https://www.medicines.org.uk/emc/product/3158/smpc">https://www.medicines.org.uk/emc/product/3158/smpc</a> (acessado em 02/05/19)
Solução de ALA a 20% (Levulan Kerastick™; DUSA, Wilmington, MA, EUA)	QA Mínima/moderada em rosto/couro cabeludo	As lesões devem estar limpas e secas. Após a mistura da solução, aplique diretamente nas lesões, esfregando suavemente com a ponta molhada do aplicador, e reaplique quando estiver seco. Local de tratamento	Após 14–18 h, dose de luz de 10 J/cm <sup>2</sup> BLU-U (1000 s), lâmpada posicionada de acordo com as instruções do fabricante (tempos de aplicação mais curtos são frequentemente	Uma aplicação e uma dose de iluminação por local de tratamento por sessão de tratamento de 8 semanas	Detalhes completos em <a href="http://www.dusapharma.com/kerastick.html">http://www.dusapharma.com/kerastick.html</a> (acessado em 02/05/19)

		não ocluído, mas protegido do sol/luz intensa	usados na prática)		
--	--	---	--------------------	--	--

A primeira linha da tabela menciona a TFD convencional, ou seja, o uso tópico de metil-ALA para o tratamento de lesões. No caso de CBC, recomenda-se o tratamento de 2 sessões com intervalo de 7 dias entre elas.

Um estudo conduzido por Wang e colaboradores, em 2015, fez uma meta-análise dos Estudos Randomizados Controlados e destacou que a diferença de protocolos pode influenciar diretamente no resultado obtido. A existência de curetagem prévia aumenta a taxa de tratamento completo e o uso de ALA ou metil-ALA pode também alterar esse resultado. Além disso, o número de sessões também influencia na taxa de resposta completa, sendo que menos recorrência é observado quando há mais de uma sessão. (54)

Assim, o protocolo brasileiro foi planejado baseado no consenso da comunidade internacional e no que os estudos sugerem como os melhores parâmetros para a maior taxa de resposta completa, acumulado de inúmeros projetos clínicos liderados pela USP com parceria com o Hospital Amaral Carvalho (55–58) e está detalhado na seção a seguir.

### **6.3.1 Protocolo Proposto – 1 semana de intervalo entre as sessões**

No guia elaborado por autores europeus (53), há o delineamento do protocolo clínico para a TFD tópica com ALA em câncer de pele não-melanoma, que envolve:

1. Avaliação ambulatorial e anamnese.
2. Fornecimento de folha de informações e consentimento ao paciente na clínica ou no tratamento.
3. Preparo de lesões (ex.: remoção de crostas com gaze embebida em soro fisiológico, com ou sem pinça) e aplicação de ALA, incluindo margem de 5 mm ao redor da lesão. Aplicação de um curativo adesivo para reter o creme em local mais um curativo para minimizar a exposição à luz ambiente.
4. O paciente retorna 4–6 h mais tarde, para a remoção do excesso de creme e verificação opcional da fluorescência da superfície com uma lâmpada ultravioleta de Woods (por exemplo, UVL-56,

Upland, CA, EUA) - útil na confirmação da geração de PpIX, pelo menos na superfície parte da lesão.

5. Opção para aplicação de pré-tratamento de um anestésico tópico, aplicado após a remoção do excesso de ALA 1 h antes da iluminação (ou seja, em 3-5 h), ou fornecimento durante a iluminação, se necessário, de anestesia local injetada, simplesmente sugerido para minimizar possíveis efeitos vasoconstritores da adrenalina na eficácia da TFD.

6. Iluminação da lesão para um protocolo específico da lâmpada, com campo de iluminação incluindo uma borda ao redor de cada lesão de pelo menos 5 mm. É preciso certificar-se de que a posição correta da luz é mantida por toda iluminação. A dose total de luz e a intensidade da iluminação deve ser registrada.

7. Proteção do local de tratamento da luz ambiente por até 24–48 h.

Com a atualização do guia ao longo dos anos, esse protocolo foi indicado pelos autores tanto para ALA quanto para metil-ALA, sendo a iluminação com fonte de luz a base de LEDs de banda estreita na região do vermelho (630 nm).

Baseado em toda a literatura mundial disponível, foi desenvolvido o protocolo do Programa TFD Brasil. Esse projeto contou com o apoio do governo federal por meio de financiamento do Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES) e da Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP), além do envolvimento de empresas e do setor acadêmico, legitimando a TFD para o tratamento de pequenas lesões de CPNM.

Contando com mais de 10 anos de pesquisa do Grupo de Óptica 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 da PpIX 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.

A aplicação proposta destina-se ao tratamento de lesões específicas de CPNM, do tipo CBC superficial com, no máximo, 2 cm de extensão ou CBC nodular 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 CBC nodular, uma curetagem profunda (denominado *debulking* nos artigos internacionais) é recomendada com o propósito de reduzir a espessura da lesão para garantir a presença do FS e da luz em todas as camadas do tumor,

favorecendo a destruição completa do tecido tumoral (Figura 2). Estudos quanto à diferença na produção da PpIX com a presença e ausência da curetagem mostraram que esse procedimento pré-tratamento é fundamental para a maior produção do FS e, portanto, para a eficiência da TFD. (59)

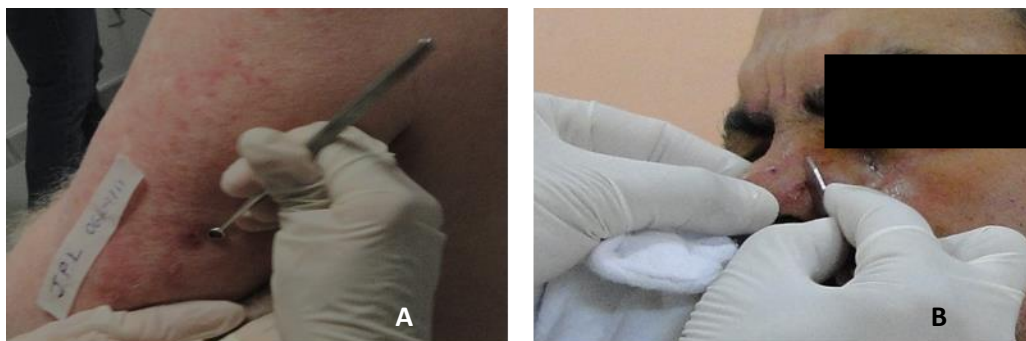


Figura 2 – Curetagem realizada nas lesões: A) QA utilizando uma cureta e B) CBC nodular utilizando uma lâmina de bisturi.

#### Aplicação do creme

Após a curetagem, o creme com ALA ou metil-ALA, em concentração de 20%, é aplicado sobre a lesão em uma fina camada (aproximadamente 1 mm de espessura), 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 filme plástico (para garantir a manutenção do creme sobre a lesão) e papel alumínio, a fim de evitar a foto-estimulação precoce do FS 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 3.

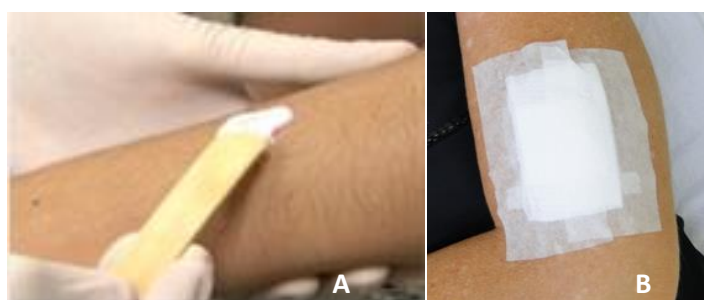


Figura 3 – A) Aplicação do creme; B) Curativo oclusivo.

Como o metil-ALA e o ALA são pró-fármacos para a formação de PpIX, é necessário esperar por 3 horas até que ocorra o acúmulo do FS 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 e a formação da PpIX pode ser confirmada via imagem de fluorescência, com excitação na luz azul, via imagem por fluorescência. Constatada a presença da PpIX na lesão, pode ser iniciado o procedimento de iluminação.

### Iluminação

O LINCE (MMOptics, São Carlos, SP) tem uma ponteira de iluminação à base de LEDs com comprimento de onda em  $630\pm 10$  nm. O protocolo clínico proposto utiliza uma irradiância de  $125$  mW/cm<sup>2</sup>, aplicada durante 20 minutos, entregando ao tecido uma fluência de  $150$  J/cm<sup>2</sup>. No caso de pacientes com múltiplas lesões, pode ser feito o uso de mais de um sistema de iluminação, como mostrado na Figura 4.



Figura 4 – Tratamento por TFD. A) Uma lesão. B) Múltiplas lesões.

Esse protocolo de TFD com aplicação tópica do Metil-ALA para CBC difere do protocolo preconizado pela empresa Galderma (Metvix<sup>®</sup>, 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 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. **É importante salientar, mais uma vez, que doses de luz (fluência) diferentes impactam diretamente no resultado final.**

Para a entrega de uma mesma 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. (25)

Com base no melhor balanço desses parâmetros e buscando minimizar a sensação dolorosa apresentada pelos pacientes, a dose final do protocolo do Projeto TFD Brasil foi padronizada. Durante a iluminação, os pacientes foram questionados quanto à dor. Eles atribuíram uma nota que variou entre 0 e 10 para a sensação de 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 visualização da lesão, tanto antes quanto após o tratamento, com o uso do evidenciador por fluorescência. Antes da terapia, permite ao médico certificar-se de que houve a formação e a distribuição de PpIX em toda a lesão, o que é de fundamental importância para uma TFD eficiente, uma vez que a não homogeneidade da formação do FS pode resultar em uma resposta incompleta ao tratamento. Do mesmo modo, verificar a fluorescência 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. (60) Essa informação está correlacionada com a resposta da TFD, ou seja, quanto maior degradação da PpIX, maior a ação oxidativa.

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 FS apresenta fluorescência característica, bastante intensa, na região do vermelho, enquanto a pele íntegra apresenta uma fluorescência de coloração verde. A presença de um filtro óptico permite evidenciar ainda mais o contraste entre o tecido que acumulou PpIX e o que não apresentou esse acúmulo. (59)

A Figura 5 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 (fluorescência vermelha) e que, após o tratamento, praticamente toda PpIX foi consumida, ou seja, não apresenta mais fluorescência vermelha, indicando que houve reação fotodinâmica.

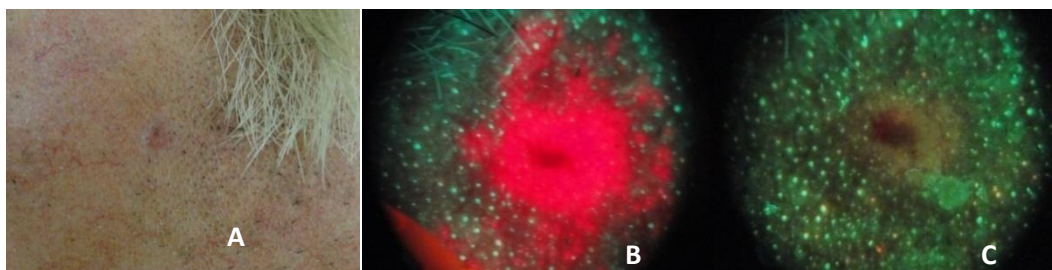


Figura 5 – CBC superficial. A) Imagem Branca. B) Imagem de fluorescência antes da TFD, mostrando alta produção de PpIX. C) Imagem de fluorescência após a TFD, que evidencia a degradação do FS.

O evidenciador por fluorescência é uma ferramenta que ajuda a melhorar a avaliação da resposta das lesões à TFD, uma vez que fornece informação individualizada sobre cada paciente e lesão. 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 seguimento do paciente

A segunda sessão do tratamento é realizada 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 6). Seis meses depois, o paciente pode retornar apenas para acompanhamento clínico.





Figura 6 – CBC nodular. A) Antes da TFD. B) 30 dias após o tratamento.

As biópsias da lesão antes (material coletado na curetagem que pode ser enviado a histopatologia) e depois do tratamento (punch de 2 mm) 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 CBC com a aplicação da TFD 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 CPNM, com um procedimento não cirúrgico. Esse protocolo foi previamente descrito e publicado no livro “Terapia Fotodinâmica Dermatológica: Programa TFD Brasil” (61) além de diversos artigos científicos, (62,63) gerando não somente resultados no Brasil, como uma rede internacional de médicos e pesquisadores executando o mesmo protocolo clínico. (64)

### 6.3.1 Protocolo proposto – Visita única

O protocolo do programa TFD Brasil com duas sessões mostrou resultados bastante satisfatórios, porém alguns pacientes não compareciam à segunda sessão. Isso acontecia, muitas vezes, pelos pacientes morarem em outras cidades e não tinham disponibilidade de voltarem após uma semana da primeira sessão ao hospital. Outras vezes, também, eles não retornavam por acharem que estavam curados já na primeira sessão. Tentando, então, realizar o tratamento completo em apenas em 1 dia, foi realizado um estudo chamado “*Single Visit*”. (65,66)

O protocolo *Single Visit* foi realizado usando os mesmos parâmetros do protocolo de duas sessões, inclusive tamanho e tipo de lesão, princípio ativo e iluminação. Entretanto, a diferença consiste em, finalizando a iluminação da primeira sessão, logo em seguida já é aplicado o creme

contendo metil-ALA novamente. Essa segunda sessão no mesmo dia tem, agora, uma espera 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. A Figura 7 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 avaliação clínica e histopatológica, para confirmação do desaparecimento da lesão. Da mesma forma, seis meses depois, o paciente pode retornar apenas para acompanhamento clínico.

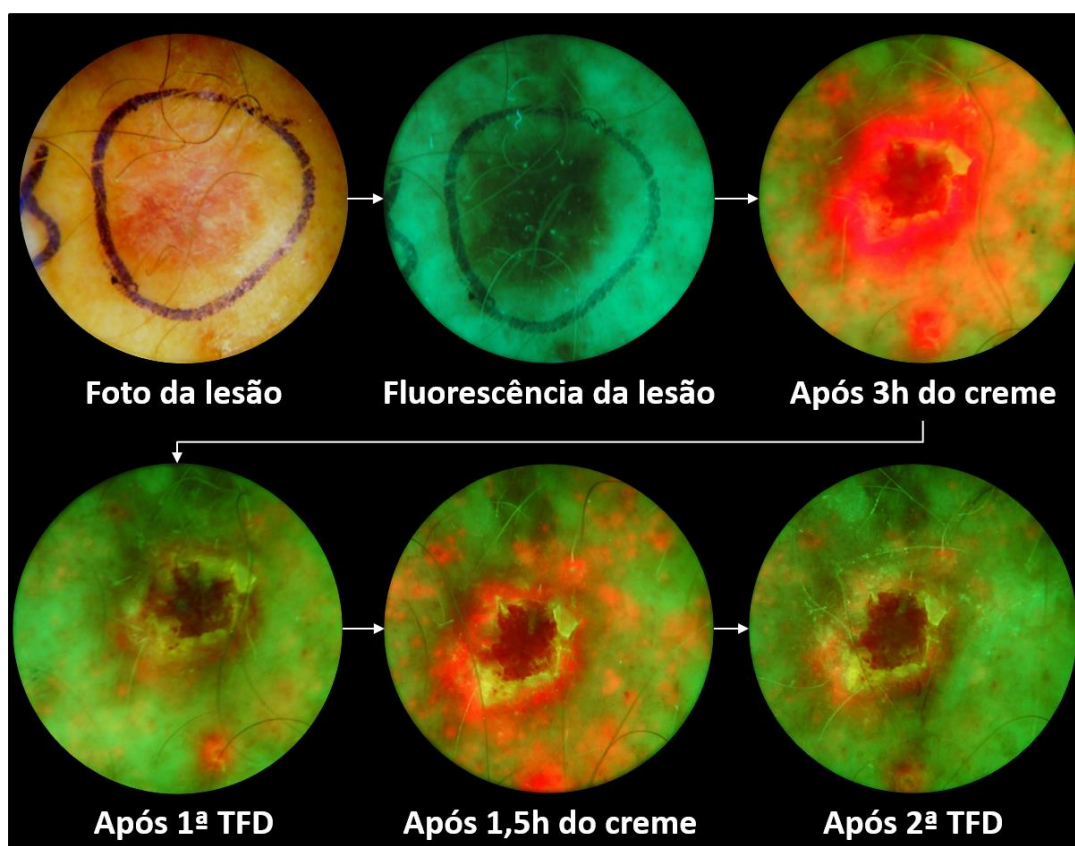


Figura 7 – CBCn tratado com o protocolo “*Single Visit*”. Verificação do acúmulo da PpIX após 3 horas de oclusão para iniciar a primeira sessão e verificação do acúmulo da PpIX com 1 hora e 30 minutos de oclusão para iniciar a segunda sessão no mesmo dia.

Os resultados desse novo protocolo já estão publicados, mostrando resposta completa para 95,4% dos pacientes, na avaliação 30 dias após o tratamento. (65,66)

## **7.0 A TECNOLOGIA BRASILEIRA**

Para o tratamento de CBC, a indústria nacional já disponibiliza o equipamento, o que torna o custo mais viável de tratamento. Por isso, a seguir, serão apresentadas as especificações fornecidas pelo fabricante do equipamento Lince (Light in cell) da empresa MMOptics Ltda. e as características contidas na bula do medicamento metil-ALA produzido pela empresa Galderma

### **7.1 LINCE**

A empresa que fabrica o equipamento de iluminação Lince é a MMOptics, uma empresa brasileira com 22 anos de experiência que produz equipamentos para diversas áreas da saúde, como: odontologia, medicina, medicina veterinária, podologia, fisioterapia e estética, dedicadas às aplicações de laser e luz em geral para as ciências da vida. Ao longo desta existência, a TFD tem sido um dos alvos principais da empresa. Ela foi pioneira em desenvolver e comercializar o primeiro equipamento especializado para realização de TFD, isto ocorreu em meados da década de 2000, e contribuiu muito para consolidação desta técnica, na época, pouco conhecida no Brasil.

A empresa também foi pioneira no desenvolvimento de aplicações da TFD para controle microbiológico no combate às doenças periodontais com infecção, com o desenvolvimento do primeiro laser com fibra-ótica. Além deste sistema, a empresa também colaborou no desenvolvimento de géis ricos em azul de metileno, capazes de serem usados neste local anatômico em conjunto com laser.





Uma outra aplicação microbiana que foi desenvolvida pela empresa foi o sistema para descontaminação de feridas, para promoção mais rápida da cicatrização. A experiência adquirida pela empresa culminou com o desenvolvimento do sistema LINCE, que permite a realização de tratamento de CPNM bem como o acompanhamento do tratamento com visualização utilizando fluorescência óptica. A história da empresa se confunde com esforços de desenvolvimento e comercialização de equipamentos para a realização de TFD em diversas modalidades e aplicações. Assim, uma empresa brasileira se mostra competitiva e com condições de disponibilizar equipamentos nacionais para a realização da TFD (antes só possível com tecnologia importada).

Atualmente a empresa está envolvida em diversos outros projetos. Em termos de produtos disponíveis no mercado, encontra-se o LINCE (alvo desta submissão) e o CERCA, sistema para

tratamento do câncer de colo de útero e no tratamento por ação fotodinâmica de lesões causadas pelo vírus HPV. A seguir, na tabela 4, listam-se todos os aparelhos produzidos e comercializados pela MMOptics para ação fotodinâmica bem como sua atual situação. Assim, fica claro que a empresa vem trabalhando no desenvolvimento de novos equipamentos, permitindo o tratamento com TFD de outros locais, com outros parâmetros de luz, para novas aplicações da técnica no tratamento de outras doenças.

Tabela 4 – Equipamentos de terapia fotodinâmica da empresa MMOptics.

Produto	Descrição	Situação
<p>Sistema PDT-LED</p> 	<p>Aparelho desenvolvido para tratamento por ação fotodinâmica em <b>lesões de pele</b> tanto malignas quanto pré-malignas.</p>	<p>Aparelho aprovado pela <b>ANVISA</b> e comercializado por um período de tempo. Foi substituído por outros produtos, como o LINCE. <b>N. registro: 80051420002</b></p>
<p>Laser Duo</p> 	<p>Sistema para laser terapia e aplicações de terapia fotodinâmica microbiana no combate a <b>doenças periodontais</b>.</p>	<p>Aparelho aprovado pela <b>ANVISA</b>, de ampla comercialização nacional e internacional. <b>N. registro: 80051420022</b></p>
<p>KIT de fibras ópticas</p> 	<p>Fibras de uso único para realização de TFD microbiana em situações de <b>doenças periodontias</b>.</p>	<p>Aprovado pela <b>ANVISA</b>, com ampla comercialização. <b>N. registro: 80051420010</b></p>
<p>Ultrassom – PDT</p> 	<p>Sistema de ultrassom com laser para realização do controle microbiano durante o uso profilático de <b>limpeza do ultrassom odontológico</b>. A ação microbiana, desorganiza os cálculos, tornando mais fácil sua remoção.</p>	<p>Aparelho de pesquisa, com aprovação da <b>ANVISA</b>, mas nunca levado ao mercado</p>
<p>Sistema Kerato-PDT</p>	<p>Aparelho desenvolvido para tratamento de grandes áreas, com TFD, contendo lesões do</p>	<p>Aparelho de uso experimental e pesquisa, em uso no <b>Hospital Amaral</b></p>

	<p>tipo <b>queratose actínica</b> em membros superiores.</p>	<p><b>Carvalho</b>, em Jaú, nunca submetido à aprovação pela ANVISA</p>
<p>Sistema onicomucose-PDT</p> 	<p>Desenvolvido para utilização no tratamento da <b>onicomucose</b>, com terapia fotodinâmica.</p>	<p><b>Em ensaios para aprovação</b> na ANVISA.</p>
<p>Sistema LINCE</p> 	<p>Desenvolvido para o tratamento, por TFD, de lesões de pele dos tipos <b>CBC superficial ou nodular, QA e DB</b>.</p>	<p>Aprovado pela <b>ANVISA</b> desde 2014. Mais de 8000 lesões tratadas. Cerca de 250 aparelhos no mercado. <b>N. registro: 80051429010</b></p>
<p>Sistema CERCA</p> 	<p>Desenvolvido para tratamento, por TFD das lesões sausadas pelo vírus HPV, como <b>neoplasias epiteliais cervicais e os condilomas</b>.</p>	<p>Aprovado pela <b>ANVISA</b> e com apoio do <b>Ministério da Saúde</b> para melhorias tecnológicas para a saúde da Mulher. <b>N. registro: 80051420021</b></p>

As imagens dos equipamentos reforçam a importância da aplicação proposta para cada equipamento, uma vez que cada iluminação deve acontecer de maneira ideal, entregando doses de luz específicas para cada doença e cada área do corpo tratada.

### **Características do aparelho LINCE**

A **ponteira do evidenciador** é feita por um conjunto óptico e fonte de luz LED violeta (comprimento de onda de  $405\text{nm} \pm 20\text{nm}$ ) para reconhecer as lesões tumorais via fluorescência óptica (com e sem o uso do FS). A **ponteira de tratamento** é formada por um conjunto de LEDs vermelho (comprimento de onda de  $630\text{nm} \pm 10\text{nm}$ ), com tempo de contato ajustável para até 90

minutos com intervalos de 1 minuto e irradiância ajustável, que varia entre 40 e 150 mW/cm<sup>2</sup> (com intervalo de 25 mW/cm<sup>2</sup>);

**Indicação:** O LINCE (*Light in cell*) é um dispositivo médico indicado para uso de TFD no tratamento de QA, displasias, CEC *in situ* (Doença de Bowen) e CBC (superficiais e nodulares), que representa o tipo mais comum de câncer tratado pela terapia fotodinâmica. Também é indicado para auxiliar no diagnóstico de lesões tumorais.

**Recomendações de uso:** Executa o tratamento das áreas identificadas com lesão através da interação do creme a base de ALA (ácido 5-aminolevulínico) ou metil-ALA aplicado no local com a luz LED, que gera a fotorreação e leva as células cancerígenas à morte.

A lesão deve ser curetada e uma camada fina (cerca de 1 mm de espessura) de creme com o ALA ou metil-ALA deve ser colocada sobre a área da lesão; após a aplicação do creme, deve-se aguardar três horas com curativo oclusivo para a produção do FS endógeno PpIX. Após esse tempo, a área deve ser limpa com soro fisiológico e exposta imediatamente à ponteira de iluminação, centrada em 630 nm, com irradiância de 125 mW/cm<sup>2</sup> e tempo de iluminação de 20 minutos, totalizando uma dose de luz de 150 J/cm<sup>2</sup>.

**Contraindicações:** Não há contraindicações listadas pelo fabricante.

**Acessórios incluídos no equipamento:**

- Óculos de proteção 660nm – 780nm ou 808nm (Profissional e paciente)
- Óculos de segurança bloqueador para luz azul (Paciente)
- Protocolos Clínicos (versão digital – CD)
- Braço flexível com suporte para o aplicador de tratamento
- Câmera adaptável ao evidenciador (Item Opcional)

**Características Técnicas:**

- Alimentação: **100-240 V~/50-60 Hz**
- N° de fases: **monofásico/bifásico**
- Cabo flexível de alimentação destacável: **1,5 m de comprimento**
- Modo de operação: **tratamento – contínuo**

- Modo de operação: evidenciador – Intermitente: **15 min (ligado) e 2 h (desligado)**
- Diâmetro do spot de luz LED: **tratamento – 20 mm ± 10%**
- Diâmetro do spot de luz LED: **evidenciador – 20 mm ± 10%**
- Comprimento de onda LED: **tratamento – 630 nm ± 10 nm**
- Comprimento de onda LED: **evidenciador – 405 nm ± 20 nm**
- Ajuste de intensidade luminosa: **tratamento – 50, 75, 100, 125 e 150 mW/cm<sup>2</sup> ± 10%**
- Intensidade luminosa máxima: **evidenciador – 40 mW/cm<sup>2</sup> ± 20%**
- Ajuste do tempo: **tratamento – 1 m – 90 min (intervalos de 1m)**
- Display LCD: **2 linhas/16 colunas**
- Sonorizador: **Início e término da operação**

## 7.2 Creme metil-ALA

O creme contendo Aminolevulinato de metila a 160 mg/g (metil-ALA) vem sendo o mais indicado para uso clínico da TFD em lesões de pele. O Metvix® (ANVISA Reg. nº 129160065), é o creme da empresa Galderma (Paris, França), que tem registro e comercialização no Brasil.

Há também a possibilidade de uso do creme contendo ALA, cujo medicamento de referência é o LEVULAN-KERASTICK® (registro na ANVISA Reg. nº 106750157).

Em relação a medicação brasileira, um 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, na cidade Jaú – interior de São Paulo. Este estudo foi conduzido para comprovar a eficácia e segurança dos medicamentos produzidos no Brasil e aplicado em pacientes com câncer de pele, sendo 189 pacientes para cada medicamento testado (ALA e metil-ALA) e 189 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 Ficha Técnica do equipamento e medicação

#### **Equipamento de iluminação:**

**Tipo:** Produto para a saúde

**Registro Anvisa:** 80051429010

**Fabricante:** MM OPTICS LTDA - BRASIL

**Nome do procedimento:** Terapia Fotodinâmica

**Nome técnico:** Lince®

#### **Metil-ALA (insumo)**

**Tipo:** Insumo Farmacêutico

**Registro Anvisa:** 129160065

**Fabricante:** Galderma Brasil LTDA

**Nome do procedimento:** Terapia Fotodinâmica

**Nome técnico:** Metvix®

### **Medicamento e Equipamentos disponíveis no Brasil – aprovados pela ANVISA**

É importante reafirmar que, muitas vezes, um equipamento é indicado para a TFD, por exemplo, para desinfecção do canal dental, mas não é bem indicado para o tratamento de câncer de pele. O desenho do equipamento, a dose de luz entregue e o comprimento de onda são importantes fatores para determinar essa aplicação. Assim, foram listados os equipamentos aprovados pela ANVISA (Tabela 5) indicados para o tratamento de CBC por TFD ou indicação de TFD na dermatologia.

Tabela 5 – Equipamentos aprovados pela Anvisa indicados para terapia fotodinâmica Dermatológica.

<b>Nome do Produto</b>	<b>Empresa</b>	<b>Fabricante</b>	<b>Registro</b>	<b>Indicação</b>
LINCE	MM OPTICS LTDA	MM OPTICS LTDA - BRASIL	80051429010	CBC superficial e nodular, queratose actínica
SISTEMA A LED PARA TERAPIA	VYDENCE MEDICAL - INDUSTRIA E COMERCIO LTDA	VYDENCE MEDICAL - INDUSTRIA E COMERCIO LTDA. - BRASIL	80058580009	CBC superficial e nodular, queratose actínica



EQUIPAMENTO DE TERAPIA A LED/LASER	IBRAMED INDÚSTRIA BRASILEIRA DE EQUIPAMENTOS MÉDICOS - EIRELI	IBRAMED INDÚSTRIA BRASILEIRA DE EQUIPAMENTOS MÉDICOS - EIRELI	10360310037	Dermatologia (não específica)
SISTEMA DE TERAPIA FOTODINAMICA VERSALIGHTESC MEDICAL	MTI DO BRASIL TECNOLOGIAS LTDA	ESC MEDICAL SYSTEMS - ISRAEL	10360000006	Sem indicação
CERCA	MM OPTICS LTDA	MM OPTICS LTDA	80051420021	Lesão intraepitelial cervical – pode ser adaptado para pele.
SISTEMA PARA TERAPIA FOTODINAMICA	MM OPTICS LTDA	MM OPTICS LTDA	80051420002	Aplicação dermatológica

ANVISA – Fonte: consultas.anvisa.gov.br

Além dos equipamentos, estão listados os FSs disponíveis no mercado brasileiro.

- Metvix® Galderma

Metil-ALA, princípio ativo de ambas, é indicado para uso com a TFD. A TFD possui aprovação na União Européia e e em outros lugares do mundo para tratamento de CBC e CEC *in situ*.

Outras apresentações (não liberado o uso no Brasil):

- Alacare® da Galderma-Spirig AG (Zug, Suíça) - emplasto com o princípio ativo ALA.
- Ameluz® da Biofrontera AG (Leverkusen, Alemanha) - nanoemulsão contendo o princípio ativo ALA hidroclorado a 10%.

## 8.0 ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório foi analisar as evidências científicas disponíveis na literatura sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da TFD para tratamento de CPNM do tipo CBC, visando avaliar a sua incorporação no SUS.

## 8.1 Método

Para a elaboração deste relatório foi realizada uma revisão sistemática, usando a estratégia PICO (paciente, intervenção, comparação e *outcomes*) para elaboração das perguntas a serem respondidas nesse documento. A tabela 6 demonstra a pergunta PICO em relação ao contexto da TFD para CBC.

Tabela 6 - Pergunta estruturada para busca de evidências PICO (paciente, intervenção, comparação e *outcomes*)

<b>População</b>	- Pacientes com CBC - Pacientes inoperáveis
<b>Intervenção</b>	TFD com metil-ALA
<b>Comparação</b>	Cirurgia e métodos não cirúrgicos
<b>Outcomes</b>	-Resposta completa após tratamento -Recorrência após 12 meses -Benefício cosmético -Eventos adversos
<b>Tipos de Estudo</b>	Revisões sistemáticas e meta-análises

Com isso, foram elaboradas duas perguntas:

**Pergunta 1:** A TFD é eficaz, segura e custo-efetiva para o tratamento de lesões de CPNM quando comparada à cirurgia?

**Pergunta 2:** A TFD é segura e eficaz para o tratamento de lesões de câncer de pele do tipo não melanoma quando comparada aos tratamentos não cirúrgicos para pacientes inoperáveis?

### 8.1.1 Estratégia de Busca e Critérios de Seleção dos Estudos

Foram usadas as bases de dados eletrônicas MEDLINE (via Pubmed), Embase e Cochrane Library para identificar revisões sistemáticas e meta-análises com base nos critérios estabelecidos com a estratégia PICO. As estratégias de busca foram elaboradas sem restrições de idioma ou data.

Usando a busca por estratégia PICO na plataforma do Pubmed foram usadas as palavras “basal cell carcinoma” ou “basal cell neoplasm” como população, as palavras “photodynamic therapy” ou “photochemotherapy” como intervenção e o comparador foi variado usando as

palavras descritas na Tabela 7. Essa variação aconteceu para satisfazer a pergunta 2, da estratégia PICO, comparando a TFD com os métodos não cirúrgicos.

Tabela 7 – Variação do comparador para satisfazer a pergunta 2 usando a estratégia PICO.

<b>Método Comparativo</b>	<b>Palavras Buscadas</b>
Cirurgia	Surgery OR surgical excision
Crioterapia	Cryotherapy OR Cryosurgery OR Cryoablation
Radioterapia	Radiotherapy
Imiquimode	Imiquimode

Para o método químico “fluoracil” não foi usado a estratégia PICO, usando a seguinte combinação dos termos: (((Photochemotherapy) AND ("Neoplasms, Basal Cell" OR "Carcinoma, Basal Cell")) AND (“5-fluorouracil” OR “fluorouracil”)) AND ("systematic” OR “systematic review” OR “meta-analysis” OR “meta analysis” OR "randomized" OR "randomised").

Os **critérios de inclusão** envolveram revisões sistemáticas ou meta-análises e, quando não encontradas, estudos randomizados e controlados, que avaliassem lesões de câncer de pele não melanoma do tipo CBC superficial ou nodular, que usasse como FS a PpIX e fonte de luz na região do vermelho e duas sessões de TFD (**uma vez que mudando esses parâmetros, há alteração dos desfechos finais**). Esses estudos foram selecionados quando comparavam a TFD com cirurgia (para responder à primeira pergunta) e quando comparavam a TFD à técnicas não cirúrgicas (para responder à segunda pergunta), sendo elas: radioterapia, crioterapia e tratamentos químicos (imiquimode e fluoracil).

Foram considerados **critérios de exclusão**: TFD com outros FSs ou fontes de luz, outras formas de iluminação como fracionada ou usando luz solar ou com número de sessões diferente de 2. Foram excluídas também associações da TFD com outras terapias.

### 8.1.2 Resultado da seleção de evidências

A partir dos dois comparadores, duas seleções de evidência foram feitas, sendo uma comparando a TFD com cirurgia (método considerado padrão ouro para CBC) e outra para comparação com os métodos não cirúrgicos (crioterapia, radioterapia e métodos químicos – fluoracil e imiquimode). Como já ressaltado na sessão 5.2, **somente a crioterapia e radioterapia são métodos disponíveis no Sistema Único de Saúde.**

### *Comparação TFD e cirurgia*

A partir da busca na literatura, foram encontradas 136 publicações e, após exclusão quando havia repetição dos estudos, foram analisadas 18 revisões sistemáticas ou meta-análises. Após análise da literatura, foi selecionada a revisão sistemática de melhor qualidade metodológica comparando a TFD e cirurgia.

### *Comparação TFD e métodos não cirúrgicos*

A partir das bases de dados, foram encontrados diferentes números de estudos para cada método não cirúrgico.

Para crioterapia, a busca resultou em 179 trabalhos entre revisões sistemáticas e meta-análise. Excluindo as duplicidades restaram 5 artigos. Com os critérios de inclusão e exclusão, foi selecionado 1 meta-análise e revisão sistemática (Mpourazanis, 2020). (67)

Considerando a radioterapia como comparador, foi encontrada apenas 1 revisão sistemática e metanálise (Fukumoto, 2019). (68)

Em relação aos métodos químicos, para a comparação da TFD com Imiquimode e Fluoracil, foram encontrados 23 artigos. Destes, 12 estudos envolviam a mesma população, 9 não comparavam diretamente as duas técnicas, 1 era uma carta resposta e 1 era carta comentário sobre o mesmo artigo, restando 1 meta-análise e revisão sistemática. (39)

## **8.2 Avaliação Crítica das Evidências**

### *8.2.1 Comparação TFD e cirurgia*

*Wang et al, 2015*

Esse estudo teve por objetivo avaliar a eficácia e segurança da TFD para o tratamento de CBC comparada com outros procedimentos (crioterapia, placebo ou terapia tópica com agentes químicos: imiquimode and 5-fluorouracil). A partir das buscas realizadas nas bases de dados Medline, Embase, Cochrane Library e Clinical Trials, houve a seleção de 8 estudo clínico randomizado (ECR) (2001-2013), com 1583 pacientes com CBC superficial e/ou nodulares. O *follow-up* dos estudos variaram de seis meses a cinco anos.

Desses 8 ECR, 4 estavam de acordo com a pergunta de pesquisa 1, comparando a TFD com a cirurgia. Os outros 4 ECRs estavam de acordo com a pergunta de pesquisa 2, comparando a TFD com outras técnicas. O autor mostrou, com análise do risco de viés, que apenas um ensaio não descreveu o método de randomização.

A TFD foi associada a menor taxa de resolução total da lesão (RR: 0,93, IC 95%: 0,89-0,98), maior taxa de recorrência de 1 ano (RR: 12,42, IC de 95%: 2,34-66,02) e taxa de recorrência de 5 anos (RR: 6,79, IC 95%: 2,43–18,96) quando comparada com a cirurgia. É importante destacar que, para o risco de recidivas em 12 meses, os estudos se mostraram heterogêneos, impactando na imprecisão dos resultados e na qualidade da evidência. Com relação ao efeito cosmético, a TFD mostrou superioridade, com chance em quase duas vezes (OR = 1,87; IC95% = 1,54-2,26) para obtenção do desfecho quando comparado ao grupo tratado com a cirurgia. O desfecho cosmético tem impacto na decisão sobre a retirada de CBC superficiais, de baixo risco e na aderência do paciente ao tratamento.

A conclusão mostrada na meta-análise feita por Wang e colaboradores, é que a TFD é um método útil para o tratamento de CBC e que, mesmo sendo menos eficaz que a cirurgia, possui uma vantagem cosmética sobre ela. Mas, eles ainda destacam na conclusão uma recomendação, transcrita em tradução livre: **“nossos resultados sugerem que a PDT pode ter aplicabilidade como uma opção de tratamento para CBC de baixo risco, particularmente em pacientes que podem preferir cosmese favorável com uma disposição para aceitar maior risco de recorrência ou nos quais as modalidades cirúrgicas podem ser relativamente contra-indicadas.”**

Assim, vale ressaltar que esse documento enviado ao Conitec não tem a intenção de mostrar que a TFD é mais efetiva que a cirurgia. Entretanto, assim como Wang e colaboradores mostram, que a TFD é uma possibilidade viável com ótimo efeito cosmético e que pode ser uma opção, especialmente para situações onde a cirurgia não é uma opção viável.

### 8.2.2 *Comparação TFD e métodos não cirúrgicos*

Usando a mesma revisão da comparação com a cirurgia, há a comparação com os métodos de crioterapia e os agentes químicos imiquimode and 5-fluorouracil. Assim, seguem os dados encontrados.

*Wang et al, 2015 (54)*

Fazendo a comparação com os métodos não cirúrgicos e placebo, não houve diferença estatística significativa na taxa de resolução total da lesão (RR: 0,92, IC de 95%: 0,85-1,00), taxa de recorrência de 1 ano (RR: 1,04, IC de 95%: 0,46 a 2,39) ou taxa de recorrência de 5 anos (RR : 1,08, IC de 95%: 0,62-1,86) quando a TFD foi comparada com a crioterapia. A TFD teve maior taxa de resolução total da lesão em comparação com o placebo, mas nenhuma diferença estatística na taxa de depuração completa e taxa de recorrência de 1 ano quando comparada com os agentes químicos tópicos (imiquimode e 5-fluorouracil). A TFD, entretanto, teve um resultado cosmético significativamente melhor do que a crioterapia.

É importante ressaltar que Wang e colaboradores também destacaram a influência dos diferentes protocolos nas respostas obtidas com TFD, tais como o tipo de FS, a existência de curetagem prévia e a dose total de luz entregue. Assim, com o passar dos anos, os protocolos foram se aperfeiçoando para uma melhor resposta terapêutica, como discutido na seção 6.3.

*Fukumoto et al, 2019 (68)*

Não foi encontrado um estudo que fizesse a comparação apenas de TFD e radioterapia. Assim, o estudo escolhido foi conduzido por *Fukumoto et al. (2019)*, que fornece orientação útil aos médicos na seleção de opções de tratamento para o CBC. O objetivo deste estudo foi revisar sistematicamente os estudos que relatam vários tratamentos para CBC e usou meta-análise de rede em relação a tratamentos múltiplos, comparando oito categorias de tratamento não sistêmicas, combinando evidências diretas e indiretas.

As buscas dos autores foram realizadas nas três principais bases eletrônicas como PubMed, EMBASE, Web of Science e Cochrane Central Register of Controlled Trials. As meta-análises em nível de paciente e tumor foram realizadas para falha e sucesso de tratamento de longo prazo. Dos 1464 estudos identificados a partir do banco de dados e pesquisas manuais, 14 atenderam aos critérios de inclusão. Esses 14 estudos incluíram 2.524 pacientes e 1.738 tumores. Foi considerado um estudo de três braços e os outros 13 estudos com dois braços; portanto, eventualmente foram avaliados 29 braços com idade média dos pacientes variando de 63 a 74 anos.

Para análise do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados usaram o instrumento da Cochrane Risco: seleção, desempenho, detecção, desgaste e relatório. De acordo com a avaliação

de risco de viés da Cochrane, todos os estudos tinham pelo menos um domínio de alto risco de viés.

Este estudo indicou que a incidência de falha de tratamentos invasivos, como cirurgia e cirurgia micrográfica de Mohs, foi significativamente menor do que a de terapias superficiais, como crioterapia, TFD, radioterapia ou terapias tópicas. Entretanto, a recidiva do CBC pode representar um baixo risco de vida, e há vantagens no tratamento não cirúrgico.

Dentre os efeitos adversos encontrados para radioterapia, o risco de exposição acumulativa é um dos mais relevantes. E, claro, é importante ressaltar o fato da disponibilidade de equipamentos de radiação ionizante apenas em grandes hospitais, além da necessidade do amplo conhecimento para operar o equipamento. Para a TFD, os eventos adversos relatados como de maior frequência nos estudos foram dor, desconforto na pele e sensação de queimação. Mas os autores destacam que, em sua maioria, foram reações locais transitórias e de intensidade leve a moderada.

O sucesso e a falha do tratamento foram avaliados nas meta-análises considerando o nível do tumor do paciente. A cirurgia foi selecionada como o comparador de referência comum, porque é a terapia mais comum entre oito terapias sugeridas.

Comparando a radioterapia com a TFD, a radioterapia teve o melhor desempenho em relação à falha do tratamento nas meta-análises em nível de tumor. Mas a TFD apresentou bons efeitos cosméticos comparados à radioterapia. O estudo mostrou que a radioterapia tem menor chance de falha que a TFD, mas com pouca diferença entre os resultados. Portanto, considerando a facilidade de aplicação da TFD e baixo risco de exposição, além de exigir pequena infra-estrutura, a TFD deve ser considerada na indicação médica.

#### *Collier et al, 2018 (39)*

A meta-análise realizada por Collier et al. (2018) foi selecionada como base para a revisão, sendo ela a mais recente e abrangendo os estudos anteriores que envolviam comparar a eficácia, resultado cosmético e tolerabilidade da TFD para CBC com técnicas alternativas.

As buscas dos autores foram realizadas com base nas principais bases de busca: MEDLINE, PubMed, Embase e CENTRAL desde o início até 1 de Setembro de 2017. Foram incluídos estudos randomizados e controlados (ERC) de CBC nodular e superficial reportando ao menos um dos resultados: eliminação em 3 meses, sustentada entre 1 e 5 anos, recorrência apenas após 1 ano, resultado cosmético, efeitos adversos e tolerabilidade.

Foram avaliados três estudos envolvendo um ensaio randomizado controlado, um único cego e de não inferioridade da mesma população, sendo 202 pacientes tratados com TFD, 201 com fluorouracil e 198 com imiquimode. No primeiro estudo, foi avaliada a eficiência das técnicas 3 e 12 meses após os tratamentos, o segundo estudo baseou-se no acompanhamento desses pacientes por 3 anos e o terceiro no acompanhamento por 5 anos. (69–71)

Em termos de preparo da lesão antes da aplicação do creme para TFD, não foi realizada curetagem profunda prévia, o que difere do nosso protocolo proposto. O creme utilizado continha 16% metil-ALA (Metvix) com 3 horas de incubação e duas sessões com intervalo de uma semana, assim como o protocolo que também propomos. Os parâmetros de iluminação utilizados foi irradiância de 88 mW/cm<sup>2</sup> em duas 2 sessões com 1 semana de intervalo, num total de 37 J/cm<sup>2</sup> de dose por sessão, sem retratamento, enquanto propomos uma dose de 150 J/cm<sup>2</sup>, com irradiância de 125 mW/cm<sup>2</sup>. Contudo, o comprimento de onda utilizado foi o mesmo do nosso protocolo, 630 nm.

A eficácia da técnica, após 1 ano do tratamento, mostrou uma taxa de tratamento completo para TFD de 73,4%, enquanto para o Imiquimode foi de 83,5% e para o fluorouracil foi de 79,8%.

Como efeitos adversos, o pico da dor foi maior, porém mais curto para a TFD que para os tratamentos químicos. Reações adversas severas foram mais raras com TFD que com imiquimode e fluorouracil. Suspeitas de reações adversas graves inesperadas foram relatadas com o uso do fluorouracil, incluindo erisipela (2%), infecção local da ferida (1%) e ulceração da perna (1%). Enquanto para o Imiquimode, sensações de desconforto, com eritema, coceira, queimação, dor, edema, ulceração e endurecimento foram relatados com mais frequência, podendo desencadear ou agravar as condições inflamatórias existentes. Em contrapartida, nenhum efeito adverso foi relatado após a TFD. É importante considerar que o tratamento com fluorouracil e Imiquimode depende da aplicação constante pelo próprio paciente e a presença de efeitos colaterais pode interferir diretamente na continuidade e resposta ao tratamento.

Em relação a efeitos cosméticos, na análise primária, foram encontrados resultados estéticos bons e excelentes em 89,5% (137/153) dos pacientes tratados com TFD e 84,7% (133/157) dos tratados com 5-fluorouracil. Na análise secundária, incluindo apenas tumores sem recorrência, os resultados cosméticos foram classificados como bons ou excelentes em 96,3% (105/109) dos pacientes após tratamento com TFD e 87% (107/123) após tratamento com 5-fluorouracil.



O estudo concluiu que a TFD é efetiva para o tratamento efetivo de CBC de baixo risco, com excelente cosmese e segurança. Imiquimode e Fluoracil teve um pouco mais de eficácia que ciclos únicos de TFD, mas também mais efeitos adversos.

### **8.3 Segurança da técnica**

Os danos e riscos relacionados ao tratamento de CPNM com TFD são mínimos, sendo a TFD uma técnica segura, como recomenda, inclusive, o relatório de orientação (*guidance*) da agência inglesa, o *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE - recomendação IPG 155). Para explorar os temas relevantes à segurança da técnica, é preciso analisar a profundidade de penetração da luz, o resíduo de FS, os efeitos adversos mais e menos comuns e a possibilidade de carcinogênese.

#### **8.3.1 Penetração da luz e fotossensibilizador**

A abordagem sobre a segurança da TFD está intrinsecamente ligada ao entendimento da interação da luz, nos protocolos empregados, e do tecido biológico. Quando uma terapia utiliza luz, alguns processos físicos podem acontecer e são dependentes, dentre outros fatores, do comprimento de onda (cor) da luz incidente, uma vez que comprimentos de onda diferentes interagem de forma completamente diferente. Quando a luz penetra na pele, ela está sujeita a dois processos de interação. O primeiro, e mais relevante, é a absorção por determinadas biomoléculas, endógenas ou não, e é por esse mecanismo que os FSs absorvem a luz e iniciam um processo fotoquímico. Mesmo não desencadeando processos fotodinâmicos, as moléculas do corpo humano também são capazes de absorver luz de acordo com o comprimento de onda. O segundo processo de interação é o espalhamento, que depende de fatores como o tamanho das moléculas, e que redireciona a luz incidente sobre uma molécula, reduzindo a penetração média de um feixe de luz num meio espalhador, e, por vezes, aumentando a homogeneidade da distribuição de luz nas camadas mais próximas à região de incidência da luz (72).

O tratamento de lesões de pele utiliza luz com comprimentos de onda na região localizada na porção visível do espectro eletromagnético, em particular, as regiões mais próximas do vermelho (entre 600-700 nm), com alguns FSs utilizando o começo da região do infravermelho próximo (700-800 nm) (72,73). O protocolo proposto com a medicação nacional utiliza

especificamente o comprimento de onda de 630 nm, um dos picos de absorção da PpIX, produzida a partir do ALA e do metil-ALA.

Esse intervalo particular é conhecido como “janela óptica biológica” ou “janela terapêutica” (72,74). Esse intervalo é assim chamado porque, nessa região, as moléculas do tecido biológico não possuem uma absorção tão grande e permitem uma penetração suficiente para o tratamento do CBC. Permite também evitar as regiões do espectro onde a água poderia sofrer intensa absorção de luz (a partir de aproximadamente 1200 nm), o que provocaria efeitos térmicos mais relevantes devido à agitação molecular da água presente no tecido.

Esses intervalos, associados ao espalhamento de luz na pele, também garantem que nenhuma estrutura nobre abaixo da pele (como enervações, músculos e tendões) seja comprometida pela terapia, uma vez que a penetração média da luz para os comprimentos de onda utilizados em TFD é muito baixa, da ordem de poucos milímetros (máximo 3 mm). A Figura 8 mostra a relação de penetração da luz na pele, mostrando suas estruturas de epiderme, derme e hipoderme, com destaque no comprimento de onda de 630 nm (usada em associação com ALA e metil-ALA) e na profundidade limite de CBC nodular proposto (2 mm).

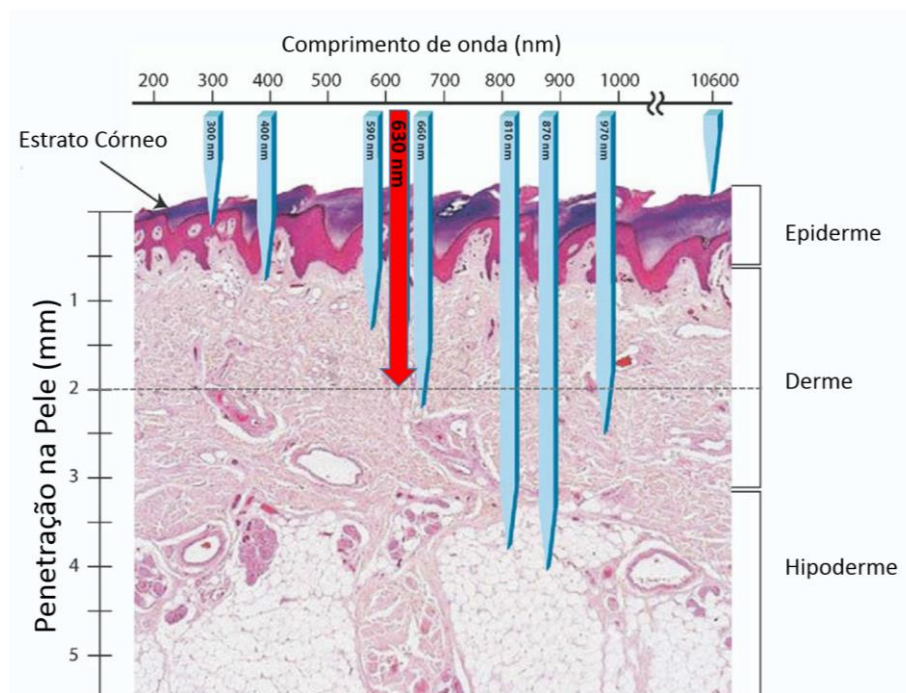


Figura 8 – Penetração da luz no tecido. Figura adaptada de BAROLET et al. (75)

A penetração média representa a profundidade máxima de penetração para a maior parte da luz. Em meios unicamente absorvedores, apenas cerca de 35% da luz apresenta potencial para ultrapassar esse limite, e essa atenuação (redução da penetração em linha reta) é ainda maior em tecidos como a pele, com altos índices de espalhamento de luz. Portanto, a parte majoritária da energia entregue, capaz de provocar efeitos terapêuticos, não alcança profundidades maiores que a espessura de um CBC superficial ou nodular (72,74). Inclusive, por essa limitação, que o protocolo terapêutico mais utilizado é indicado para lesões de até 2 mm de espessura.

Além de considerar a penetração da luz, é preciso falar sobre a medicação usada. A aplicação da TFD (seguindo os protocolos terapêuticos sugeridos pela literatura internacional, com relevante participação do Brasil) consumirá praticamente todo o FS produzido na região da lesão pela aplicação do creme com base em ALA ou metil-ALA. Dessa forma, pouco ou nenhum FS ficará no tecido após a entrega da luz. Além disso, ainda que haja FS residual, a luz ambiente ou luz solar não chega com intensidade suficiente para provocar queimaduras graves, visto que não há relatos de tal resposta, mesmo durante a terapia com entrega de intensidades de luz maior que a luz ambiente (devido mesmo aos aspectos das propriedades ópticas da pele e dos comprimentos de onda utilizados). Em adição a isso, um curativo oclusivo imediatamente após a TFD é recomendado e se torna uma barreira suficiente para evitar quaisquer desconfortos ou efeitos indesejados que pudessem ser provocados pela luz nas horas após a terapia. Por isso, é possível relevar quaisquer preocupações quanto à limitação da TFD por conta de efeitos adversos provocados por ação residual de FS, em especial no caso de aplicações tópicas.

### **8.3.2 Efeitos Adversos mais comuns**

Em relação às reações esperadas do uso da TFD para o tratamento do CBC, é preciso analisar os eventos adversos descritos na literatura. Os principais problemas com a TFD explicitados na revisão sistemática foram reações cutâneas de curta duração, sendo a reação mais comum uma sensação de dor e queimação na região tratada durante a irradiação. (76,77) Os pacientes também reportaram sensação de ardência, “comichão” e formigamento durante o tratamento. No entanto, este efeito pode ser amenizado pausando a iluminação por breves períodos, umedecendo a lesão com soro refrigerado e distraindo o paciente por meio de conversa. (78,79) Outros efeitos colaterais comumente relatados foram eritema, edema e alteração da pigmentação,

porém todos os estudos apontaram que essas reações são de intensidade leve a moderada, transitórias e facilmente administráveis. (76,80) Os autores também discutiram que efeitos importantes como infecções, que necessitam de tratamento, particularmente com uso de antibióticos sistêmicos, não foram observados nos estudos. (76,80) Além disso, também foi observado que as lesões tratadas com TFD apresentaram menor tempo de cicatrização quando comparada à crioterapia e à cirurgia, além do superior efeito cosmético. (77,80)

É importante ressaltar que o protocolo aqui apresentado foi definido após diversos estudos pré-clínicos e clínicos, assim como analisando resultados reportados na literatura desde que o grupo começou a trabalhar com TFD em 1999, variando os parâmetros de irradiância ( $\text{mW}/\text{cm}^2$ ) e fluência ( $\text{J}/\text{cm}^2$ ) e avaliando a resposta induzida, inclusive os efeitos adversos. O presente protocolo apresenta alta efetividade e mínimos efeitos adversos, sendo que a dor nos minutos iniciais é o efeito mais importante apontado, no entanto, sendo bastante tolerável pela grande maioria dos pacientes. (62)

### 8.3.3 Carcinogênese

Há a ideia de que usar luz em um tratamento tumoral pode trazer a possibilidade de indução de carcinogênese após o tratamento, especialmente pela conhecida relação da incidência de luz ultravioleta na pele e sua relação com o surgimento de câncer. Entretanto, apesar de existir a possibilidade teórica desse fenômeno com luz em comprimentos de onda maiores, como vermelho e infra-vermelho, ela não é descrita como consenso na literatura. Isso acontece porque a quantidade de energia é inversamente proporcional ao comprimento de onda. Portanto, quanto maior o comprimento de onda, menor a quantidade de energia entregue e menor a chance de causar qualquer alteração celular. (81) O efeito carcinogênico da luz está diretamente associado à entrega de energia suficiente para induzir a quebra de ligações químicas podendo causar alterações no DNA. Desta forma, a região espectral da radiação eletromagnética associada aos efeitos carcinogênicos e denominada ionizante, é a radiação ultravioleta. A energia do fóton da radiação ultravioleta está no intervalo de 3,1 eV a 100 eV, já a radiação em 630 nm emite fótons de 1,97 eV.

Não foi achado qualquer artigo científico que relatasse qualquer efeito de carcinogênese após o tratamento de CBC usando TFD. Entretanto, uma revisão de Borgia *et al.* sugeriu que pudesse existir um efeito carcinogênico da TFD no tratamento de lesões pré-malignas de QA. (82)

Estas lesões têm conhecido potencial de progressão para lesões de carcinoma espinocelular (CEC). (83) Como não existe uma estimativa da probabilidade de uma lesão de QA evoluir naturalmente para uma lesão de CEC, (84) não se pode afirmar se as lesões de CEC observadas após a TFD foram resultantes de um efeito carcinogênico ou da progressão natural de possíveis lesões de QA residuais. A extensa revisão bibliográfica de Sidoroff *et al.* relata, inclusive, que nem as observações clínicas nem os estudos mostraram evidências confiáveis de que a TFD tópica com ALA ou metil-ALA tem um potencial cancerígeno. Entre outros estudos, o fato de pacientes com porfiria não apresentarem maior risco de malignidades cutâneas pode ser mais um indicador para isso. (38)

Esse risco é tão baixo que o tratamento com TFD para QA tem **alta recomendação** pela agência estadunidense FDA (*Food and Drug Administration*), desde 1999. Para o tratamento de CBC, a agência inglesa NICE reafirma essa possibilidade **teórica** de carcinogênese, mas frisa que o risco é muito baixo e recomenda a aplicação de TFD nesse tipo de lesão.

É importante salientar, entretanto, que, por décadas, a radioterapia tem sido uma opção de tratamento para lesões de CPNM no próprio SUS quando outras modalidades falharam ou não puderam ser usadas. Essa sim, usando radiação ionizante, tem efeitos colaterais bem conhecidos e possibilidade de indução carcinogênica. A comparação de risco entre as radiações usadas para radioterapia e TFD fica clara nas próprias classificações de radiação ionizante e não-ionizante, dadas respectivamente.

#### 8.4 Limitações

O uso da TFD com medicação tópica para o tratamento de lesões de CPNM 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, (85,86) o que limita o tratamento de lesões às superficiais e nodulares de até 2 mm de infiltração (Figura 9).

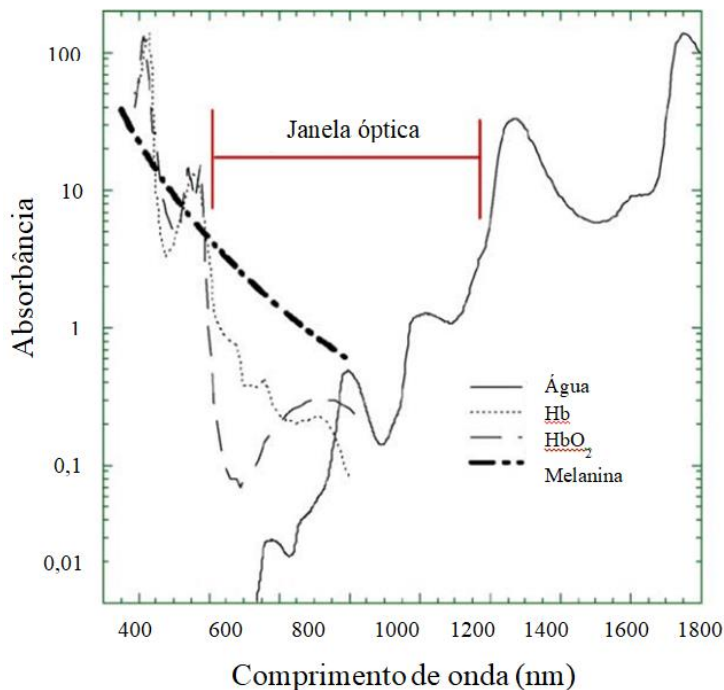


Figura 9 – Janela Biológica e o intervalo de maior penetração da luz no tecido. Adaptado de PLAETZER et al. (73)

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. (87–91) O uso de diferentes formulações e insumos pode alterar essa profundidade. Por exemplo, comparando o metil-ALA e o ALA, o primeiro, em 3 horas de incubação, atinge 3 mm de profundidade, enquanto o ALA atinge no máximo 1 mm entre 14 e 18 horas de oclusão. (51,92)

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, portanto, de uma correta indicação para o tratamento de lesões que possuem as características adequadas; (93) Assim, a eficiência da técnica pode ser reduzida se aplicada em lesões fora da indicação, **mas nunca acarretará riscos de atingir regiões mais profundas que a lesão**, sendo, de qualquer forma, um tratamento altamente seguro.

## 9.0 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

### 9.1 Modelo econômico

A remoção cirúrgica das lesões de CPNM é o tratamento padrão adotado no SUS, com resultados consolidados nas taxas de tratamento. O modelo considerou a população com tumores basocelulares de baixo risco, com estadiamento 0 e 1, que são os superficiais de até 2 cm de diâmetro e nodular até 2 mm de infiltração, (63,93) onde a TFD tem a maior taxa de sucesso.

Comparando com a cirurgia (método padrão), os medicamentos tópicos, TFD, crioterapia e radioterapia relataram taxas de recidiva consistentemente menores (94). Considerando o resultado cosmético, os dados dos ECR disponíveis demonstram que, apesar das taxas mais altas de recorrência, observa-se benefício potencial significativo apenas da TFD nos desfechos cosméticos e preservação da funcionalidade em relação à retirada cirúrgica da lesão. (76,80) Assim, considerando os dados de efetividade no resultado cosmético e de recidiva inferiores à cirurgia, os demais tratamentos não cirúrgicos, como a crioterapia e o uso de cremes com 5-fluorouracil ou imiquimode não foram adotados como alternativas para a construção desse modelo.

#### *Construção do modelo*

Foi construída uma árvore de decisão, onde o modelo considera as possibilidades de tratamento em pacientes com tumores basocelulares de baixo risco. Foi usado como comparação a técnica padrão ouro (cirurgia) e o procedimento proposto (TFD). A partir da estratégia escolhida, o indivíduo segue o curso de eventos para a resolução total da lesão, considerando a taxa de recidiva e necessidade de uma segunda intervenção. Como pressuposto, a retirada cirúrgica foi assumida como segunda intervenção em todos os casos de falha primária ou recidiva. A árvore de decisão está representada na Figura 10.

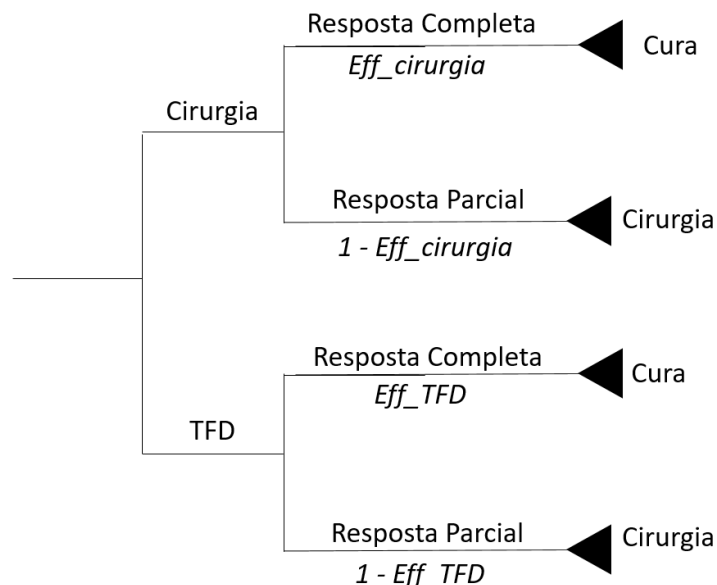


Figura 10 - Representação da estrutura do modelo de decisão.

### ***Pressupostos***

Como principal pressuposto do modelo, a cirurgia foi considerada como segunda intervenção em todos os casos de recidiva, independente do tratamento anterior. Não foram considerados dados de mortalidade, assumindo a equivalência entre as estratégias nestes quesitos. Entretanto, efeito cosmético, complicações e efeitos adversos dos tratamentos foram considerados de acordo com cada tratamento escolhido.

#### *9.1.1 Dados de efetividade*

A efetividade foi avaliada mediante a avaliação de três parâmetros principais. A resposta clínica em termos de porcentagem de resposta completa ao tratamento foi considerada como o primeiro parâmetro, seguindo as meta-análises descritas no item 8.0. Entretanto, outros aspectos também foram considerados, incluindo o resultado cosmético e efeitos adversos. (95) Foi modelada uma equação em busca da efetividade final e, para isso, foi levado em conta a importância de cada um dos parâmetros após o tratamento. Assim, a taxa de resposta completa (R) teve um peso 3, enquanto resultado cosmético (RC) e efeitos adversos (EA) tiveram peso 1.

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 1 modelada tem a forma:

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

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 escolha do protocolo adotado é muito importante para a obtenção de melhores resultados com a TFD. , Por conta de diferenças no protocolo, foi necessário excluir os estudos de Roozemboom (2013) e Berroeta (2007). Assim, da meta-análise de Wang (2014), foram consideradas as taxas de recidiva de Rhodes (2007) por se tratar do estudo com seguimento completo de 5 anos e protocolo semelhante ao proposto nesse documento. Assim, foi considerada uma taxa de recorrência, em 5 anos, de 14,28% para TFD e uma taxa de 3,84% para cirurgia, que resulta em taxa completa de resposta de 85,72% e 96,16%, respectivamente.

No mesmo estudo de Rhodes (2007), após 5 anos, foi possível obter um resultado cosmético ótimo ou bom de 87% para a TFD e de 54% para a cirurgia.

Em relação aos efeitos adversos, a existência de infecções, evento que ocorre nos dias seguintes à realização do procedimento, foi considerado o mais grave e que requer um tratamento adicional, evento que ocorre nos dias seguintes à realização do procedimento. Assim, uma taxa de infecção para a cirurgia de 6% e zero para a TFD foi encontrada na mesma população do estudo de Rhodes (2004) (95).

A Tabela 8 resume esses parâmetros e a efetividade final calculada com a fórmula.

Tabela 8 – Parâmetros e efetividade total comparando cirurgia e TFD.

	Resposta Completa	Resultado Cosmético	Efeitos Adversos	Efetividade Final
			Infecção	
<b>TFD</b>	0,8572	0,87	0	<b>0,6883</b>
<b>Cirurgia</b>	0,9616	0,54	0,06	<b>0,6729</b>

Portanto, a última coluna da tabela 8 mostra o valor de efetividade considerando não só a taxa de recidiva, como também o resultado cosmético e a existência de efeitos adversos. Sendo assim, dois cenários foram considerados:

- 1) Cenário base: efetividade final a partir da fórmula;
- 2) Outro cenário foi elaborado, considerando como efetividade apenas da taxa de resposta completa (primeira coluna da tabela 8).

### 9.1.2 Custo

Os custos relevantes em cada alternativa de tratamento foram feitos em moeda brasileira (R\$), adotando-se a perspectiva do SUS. Para a cirurgia foram consideradas fontes oficiais dos valores de procedimentos no SUS. Já os custos do procedimento de TFD foram estimados a partir da descrição do microcusteio, mostrado na Tabela 9.

Tabela 9 – Microcusteio TFD

Nome	Valor unitário	Qtd por sessão	Valor/sessão (1 lesão)	Custo tratamento (2 sessões TFD/MAL)	Pressupostos	Fonte
Medicamento tópico - metil-ALA (tubo 2 g)	R\$ 1182,56	0,25	R\$ 295,64	R\$ 591,28	1 tubo para 4 lesões. Tratamento de 1 lesão em 2 sessões	Comprasnet Ata Hosp Naval DF vigente até 25/02/2019
Aparelho (3432 dias úteis = 13 anos)	R\$ 14.500,00	20 min	R\$ 0,84	R\$ 1,69	Tratamento = 2 sessões de 20 min para 1 lesão (5 sessões de 20 min/dia por lesão = 100 min)	MMO Lince (Preço do aparelho R\$ 14.500,00) Duração do aparelho = 13 anos (3432 dias úteis)
Bisturi	R\$ 2,25	1	R\$ 2,25	R\$ 4,50	1 por sessão	Comprasnet ata

descartável (1 por sessão)						INCA vigente até 23/05/2019 Código material 000232826
Gaze (1 pacote com 10 un/pcte por sessão)	R\$ 0,50	1	R\$ 0,50	R\$ 1,00	1 pacote/sessão	Comprasnet ata UFRN vigente até 24/01/2019 Código material 000269972
Álcool 70% 100 ml	R\$ 2,23	0,20	R\$ 0,45	R\$ 0,89	1 frasco/dia = 5 sessões	Comprasnet ata INCA vigente até 25/07/2019 Código de material 000269941
Papel filme (rolo com 30 m - 0,5 m/sessão por pcte)	R\$ 3,11	0,20	R\$ 0,62	R\$ 1,24	0,5 metros/sessão	Comprasnet ata UFBA vigente até 14/05/2019 Código material 000232826
Micropore (rolo com 4,5m -0,5 m/sessão por pcte)	R\$ 5,50	0,50	R\$ 0,61	R\$ 1,22	0,5 metros/sessão	Comprasnet INC vigente até 28/12/2019 Código de material 000278500
Soro fisiológico 0,9% 100ml (1 frasco por sessão/pcte)	R\$ 1,42	0,20	R\$ 0,28	R\$ 0,57	1 frasco/dia = 5 sessões	Comprasnet ata INCA vigente até 25/07/2019 Código material 000268236
Médico (salário 40h semanais) = 160h ao mês	R\$ 11.972,00	1	R\$ 74,83	R\$149,65	1 hora de atendimento por sessão. Valor da hora: R\$74,83	Ministério do planejamento - Salário mensal médico clínico especial III R\$ 11.972,00
Consulta Avaliação (30 dias)	R\$27,00	1	R\$ 27,00	R\$ 27,00	Consulta	SIGTAP – Procedimento 0301010072 – CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA R\$10,00 com o Fator de correção da tabela (x2.7) = R\$27,00
<b>Total de custo da TFD</b>				<b>R\$779,05</b>		

Assim, o custo do procedimento de TFD foi estimado em R\$779,05.

Para levantar os custos com cirurgia, foram consultados os valores dos principais procedimentos de retirada cirúrgica realizados no SUS, sendo eles Excisão e sutura com plástica em Z na pele em oncologia (código 0416080030) e Extirpação múltipla de lesão da pele ou tecido celular subcutâneo em oncologia (código 0416080120).

Consultando as internações envolvendo algum desses dois procedimentos, foram observados valores de internação variando de R\$ 356,81 a R\$ 7.219,19, com média de R\$ 609,29. Adicionalmente, considerando que foi adotada a perspectiva do SUS e que os valores das internações referem apenas ao reembolso das despesas federais, foram adotados ajustes considerando os percentuais médios de contrapartida dos demais entes federados, que variam de 61% a 69% nos procedimentos relacionados à Atenção curativa em regime de internação e Atenção curativa em regime de hospital dia, respectivamente, conforme o documento Contas do SUS. (96) Assim, foi adotado um valor de correção de ajuste de 2,58, resultando em um valor médio ajustado de internação para a retirada cirúrgica na perspectiva do SUS de R\$ 1.573,39.

### 9.1.3 Resultados

#### **Cenário 1 – Efetividade considerando recidiva, resposta cosmética e efeito adverso**

Considerando os valores da tabela num horizonte de 5 anos e os custos de cirurgia e TFD, a TFD se apresenta como estratégia dominante em relação à cirurgia, como mostrado na Tabela 10.

Tabela 10 – Sumario do custo e efetividade do cenário 1

<b>Procedimento</b>	<b>Custo final</b>	<b>Efetividade final</b>	<b>Custo incremental</b>	<b>Efetividade incremental</b>	<b>RCEI</b>
<b>TFD</b>	1003,73	0.688			
<b>Cirurgia</b>	1633,80	0.672	-630,08	0.01536	Dominado

#### **Cenário 2 – Efetividade considrando apenas taxa de recidiva**

Considerando, agora, apenas os dados de resposta completa obtidos pela meta-análise, num horizonte de 5 anos, a TFD também se apresenta como estratégia dominante em relação à cirurgia, como mostrado na tabela 11.

Tabela 11 – Sumário do custo e efetividade do cenário 2

Procedimento	Custo final	Efetividade final	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI
<b>TFD</b>	1003,73	0.8572			
<b>Cirurgia</b>	1633,8	0.9676	-630,08	0.1044	Dominado

## 9.2 Limitações

Apesar de não terem sido considerados, é importante ressaltar que a TFD exige cuidados posteriores, que é a não exposição ao sol da região tratada nas próximas 24h, que não acarreta qualquer custo ao SUS, uma vez que o paciente é orientado a deixar o curativo na lesão por esse tempo. Em contrapartida, o paciente submetido à cirurgia pode ter risco de contaminação, o que acarreta um retorno do paciente ao centro de saúde e custo direto ao SUS, que foi considerado no cenário 1, mas não foi considerado no cenário 2.

## 9.3 Comparação do custo da TFD, imiquimode e cirurgia – um estudo do impacto orçamentário num hospital espanhol

Para fins comparativos, foi usado um estudo de custo dos procedimentos feito na Espanha, em um hospital que oferece como opção terapêutica TFD, cirurgia e imiquimode para CBC superficial e DB não infiltrativos. Os dados sobre os custos desse estudo espanhol foram fornecidos diretamente pela administração do hospital. Os custos diretos levaram em 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. Considerando as moedas e realidades econômicas diferentes dos dois países, a comparação pode ser feita pela existência dos mesmos procedimentos e custos diretos e indiretos relacionados ao hospital na aplicação da TFD das lesões propostas. (97)

O protocolo padrão de microcirurgias usado para esse estudo da Espanha utilizou anestesia local, uma equipe cirúrgica, composta de um médico e dois enfermeiros, com um tempo médio de 30 minutos de procedimento. É importante destacar que cirurgias maiores necessitam, 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 TFD teve exatamente o mesmo protocolo aqui proposto, sendo duas sessões separadas em 1 semana e tempo de incubação do creme de 3 horas.

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. Em contrapartida, para a TFD, é necessário considerar a consulta com o médico, os custos com material para preparação da lesão, o creme com metil-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, o tratamento com imiquimode foi de 304 euros e a TFD apresentou um valor total de 233 euros.

Considerando as taxas de resposta completa menores para a TFD (90%) e Imiquimode (87%) comparada com a cirurgia (97%), eles consideraram, em ambos os casos, cirurgia para o caso onde a lesão apresentasse recidiva, bem como no modelo aqui apresentado. Assim, considerando essas taxas de recidiva e a realização de cirurgia nos casos de resposta incompleta, o custo total para a lesão tratada inicialmente com cirurgia foi de 569,2 euros, de Imiquimode foi de 343,3 euros, enquanto da TFD foi a mais barata com o valor final de 299,1 euros. A Figura 11 mostra a árvore de decisão do estudo e os custos finais.

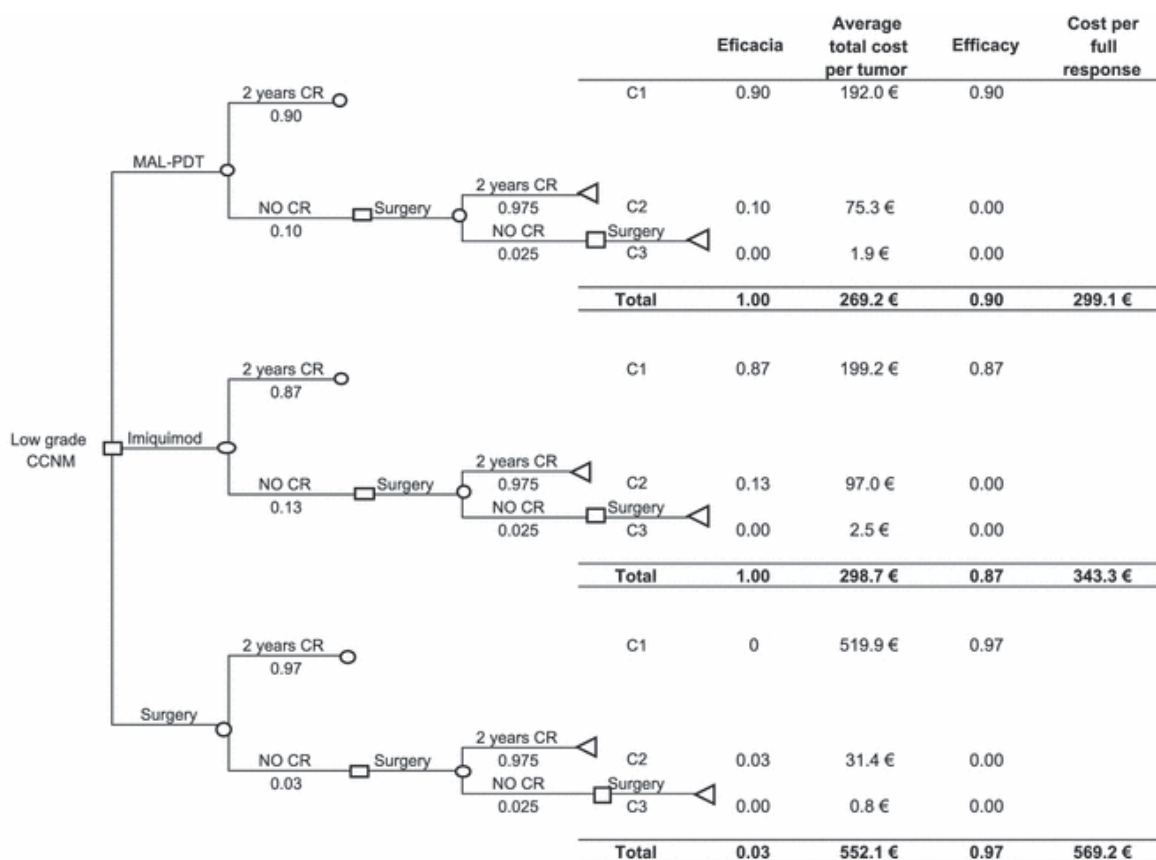


Figura 11 – árvore de decisão do estudo de Aguilar et al (2010) e os custos resultantes da comparação entre TFD, Imiquimode e Cirurgia. (97)

Eles atribuíram essa diferença de valor à mão de obra qualificada e custos indiretos da cirurgia, sendo considerados os mesmos argumentos apresentados neste relatório. Esse estudo foi destacado aqui para mostrar que um hospital que apresenta infraestrutura para a realização de todas as técnicas tem uma ampla vantagem no impacto orçamentário com as técnicas não cirúrgicas, especialmente com a disponibilização da TFD.

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.

#### **9.4 Conclusões da avaliação econômica**

Com base nos resultados do modelo de decisão da retirada de tumores CBC de baixo risco aqui apresentado, mesmo considerando a taxa de recidiva inferior em relação ao procedimento padrão, a TFD se apresentaria como uma alternativa custo-efetiva em relação à retirada cirúrgica. Assim, a TFD poderia ser uma opção custo-efetiva para o SUS de acordo com as estimativas de custos e efetividades disponíveis, especialmente para os casos onde o efeito cosmético é relevante e em casos de pacientes inoperáveis.

## **10 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO**

A população elegível para a análise do impacto orçamentário foi o de lesões CBC superficial ou nodular, em estadiamento 0 ou 1. Para isso, os números anuais brasileiros foram considerados e taxas de incidência dentro do cenário nacional.

O INCA registrou 176.930 casos, em 2020, de CPNM na população brasileira. (13) Dentre os diferentes tipos de lesão não melanoma, apesar da taxa de incidência de CBC variar entre

estudos e entre anos, o governo brasileiro considera que cerca de 70% seja correspondente a esse subtipo. Assim, em 2020, pode-se estimar que foram 126.851 CBC, na população brasileira.

As estatísticas são muito variáveis em relação à incidência dos subtipos de CBC. Entretanto, visando uma resposta mais significativa da TFD, vamos considerar apenas lesões nodulares e superficiais, que representam entre 70 e 95% das lesões totais de CBC, excluindo, por exemplo, casos pigmentados e infiltrativo. (4,98) A média foi considerada como sendo 84%, que resulta em 104.035 lesões superficiais e nodulares.

De acordo com Relatório epidemiológico do Hospital Amaral Carvalho entre os anos de 2005 e 2012, publicado em 2015, houve o tratamento de 8.829 lesões de CPNM, das quais 75,4% delas se encontravam nos estágios iniciais da lesão (estadiamento clínico 0 e I). Esse dado é importante porque a TFD tem uma maior taxa de resposta completa exatamente com as lesões iniciais, até estadiamento I. Assim sendo, considerando essa taxa para os casos de CBC no país, podem ser consideradas 78.442 lesões de CBC nodular ou superficial em estágios iniciais. Esses números estão mostrados na Tabela 12.

O horizonte temporal estabelecido foi de apenas um ano, dado que a resolução se baseia nos casos diagnosticados e que devem ser prontamente tratados para a eliminação do tumor.

Tabela 12 – População elegível para TFD

<b>Descrição</b>	<b>População</b>	<b>Fonte</b>
CPNM	176.930	<a href="https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pele-nao-melanoma">https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pele-nao-melanoma</a>
CBC (70%)	123.851	<a href="https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abc_do_cancer.pdf">https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abc_do_cancer.pdf</a>
Nodular e Superficial (84%)	104.035	<a href="https://www.scielo.br/j/abd/a/X5CFWD8dFJgpcmFsR5YhyBS/?lang=en&amp;format=pdf">https://www.scielo.br/j/abd/a/X5CFWD8dFJgpcmFsR5YhyBS/?lang=en&amp;format=pdf</a>
Estágios 0 e 1 (75.4%)	78.442	Relatório epidemiológico do Hospital Amaral Carvalho

Considerando o custo da TFD como sendo R\$779,05 (valores descritos na Tabela 9) e o custo da cirurgia como sendo R\$ 1.573,39 (valores descritos na seção 9.1.2), foi calculado o impacto orçamentário mostrado na Tabela 13.



Tabela 13 – Impacto Orçamentário da TFD para lesões de CBC superficial e nodular, em estadiamento 0 e I no SUS.

	<b>Número de lesões por ano</b>	<b>Custo individual (R\$)</b>	<b>Custo anual (R\$)</b>
TFD	78.442	779,05	61.110.240,10
Cirurgia	78.442	1.573,39	123.419.858,40
Orçamento incremental			-62.309.618,28

A análise do impacto orçamentário mostrou uma economia de R\$ 62.309.618,28 para o SUS, considerando a aplicação da TFD. Entretanto, é importante ressaltar que, com base nas evidências mostradas no item 8, as taxas de recidiva com o procedimento cirúrgico são menores quando comparadas à TFD. Apesar disso, a meta-análise dos estudos disponíveis apresenta a TFD com benefícios em relação à cirurgia, especialmente no desfecho cosmético (RR = 1.87; IC95% = 1.54-2.26), o que não é observado nas demais opções não cirúrgicas.

Assim, desde que considerado o maior risco de recidiva e a preferência dos pacientes, a TFD pode ser uma alternativa à retirada cirúrgica em tumores superficiais de baixo risco, especialmente nas situações em que o desfecho cosmético tenha impacto sobre a escolha dos tratamentos e/ou em pacientes que não podem ser submetidos à cirurgia.

## **11 AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE**

A TFD tópica é recomendada no tratamento de QA (lesões pré-malignas), doença de Bowen (CEC *in situ*), CBC superficial enodular por guias publicados nas melhores revistas internacionais de dermatologia do mundo (37,40). Atualmente, 3 pró-drogas comerciais são licenciadas para uso tópico: ALA) metil-ALA e uma nanoemulsão (nc-ALA). (99)

A Associação Britânica de Dermatologistas junto com o Grupo Britânico de Fotodermatologia publicou um guia para 2019 em que a TFD tópica é fortemente recomendada para o tratamento superficial do CBC, principalmente para locais de pele com má cicatrização ou cosmeticamente sensíveis, quando o CBC se apresenta como lesões múltiplas, e para grandes lesões superficiais. Além disso, pode ser considerada uma opção para CBC nodular com espessura menor do que 2 mm nos casos em que outros tratamentos não são praticáveis ou indicados. (99)

Atualmente, há dois medicamentos aprovados pela agência FDA disponíveis nos Estados Unidos para uso com a TFD. O Levulan® Kerastick™ (DUSA Pharmaceuticals, Wilmington,

Massachusetts), uma solução de ALA a 20%, que é usada com uma fonte de luz azul, mais comumente o BluU® (Dusa Pharmaceuticals, Wilmington, Massachusetts). Muitas investigações clínicas mostraram que, além da luz azul, uma variedade de lasers e fontes de luz podem ser utilizados para TFD. A indicação do FDA para o uso de ALA-TFD é para o tratamento de QA não hiperkeratóticas da face e couro cabeludo após uma incubação de droga de 14 a 18 horas utilizando uma fonte de luz azul por 16 minutos e 40 segundos. (100) Investigações clínicas documentaram que o uso padrão de ALA-TFD nos Estados Unidos hoje é usando contato curto (cerca de uma hora), terapia de rosto completo e uma das muitas fontes de luz que é conhecida por ativar o ALA. (101–103)

O segundo medicamento aprovado pela FDA para uso em TFD dermatológica é conhecido como Metvixia (PhotoCure ASA, Oslo, Noruega; Galderma, Fort Worth, Texas), nos Estados Unidos. Este é o éster metílico de ALA (metil-ALA) e foi estudado extensivamente na Europa e em outros lugares, onde é conhecido como Metvix (Galderma). É bem conhecido por sua eficácia no tratamento de CPNM e também demonstrou eficácia no tratamento de QA e fotorejuvenescimento. (40,104,105) Esse medicamento também é aprovado pela NICE para o tratamento de QA não hiperkeratóticas e CPNM, que não são passíveis de tratamento convencional. É utilizado com uma fonte de luz vermelha, conhecida como Aktelite (PhotoCure ASA, Oslo, Noruega; Galderma, Fort Worth, Texas), a base de LED com emissão em 630 nm (mesmo do LINCE). Não há indicação da agência canadense *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH).

A maioria dos protocolos terapêuticos para CBC recomenda que o metil-ALA seja usado sob oclusão por três horas antes da iluminação e também que haja duas sessões de tratamentos para o CPNM, em um intervalo médio de uma semana para melhor resolução potencial. Nos Estados Unidos, o Metvixia é aprovado pela FDA para o tratamento de QA não hiperkeratóticas, novamente utilizado com uma fonte de luz vermelha.

Além da aplicação para lesões em pele, a primeira aprovação de agência de saúde para Photofrin®-TFD ocorreu no Canadá para tratamento de câncer de bexiga como um adjuvante para ressecção de tumores papilares. Esse mesmo FS é aprovado nos Estados Unidos, vários países europeus, Canadá e Japão para o tratamento de câncer de pulmão em estágio inicial e avançado. Embora a TFD tenha sido de uso limitado no tratamento de cânceres avançados de cabeça e

pescoço, ela tem sido aplicada com muito sucesso em cânceres em estágio inicial da cavidade oral e do trato aerodigestivo. (106)

#### **11.4 Sociedades Médicas Brasileiras**

No Brasil, a Sociedade Brasileira de Cirurgia Dermatológica considera a aplicação da TFD uma boa opção para o tratamento de tumores cutâneos não-melanoma, uma vez que o tratamento elimina, em apenas uma aplicação, de 80 a 100% das QAs, do CEC *in situ* e CBCs superficiais. Além das aplicações estéticas para acne e rosácea. (<https://www.sbcd.org.br/procedimentos/oncologicos/terapia-fotodinamica-pdt> )

A Sociedade Brasileira de Dermatologia recomenda a TFD no caso de lesões de câncer de pele do tipo não melanoma e afirma que ela destrói as células tumorais, com mínimos danos aos tecidos sadios. (<https://www.sbd.org.br/doencas/cancer-da-pele/>)

O Conselho Federal de Medicina (parecer-consulta CFM n° 23/13 – parecer CFM n° 18/13) indica que a TFD é um procedimento que pode ocupar espaço nas especialidades de dermatologia e cirurgia plástica, indicada para lesões neoplásicas cutâneas e CBC. O CFM salienta, bem como este documento, que o diagnóstico e a indicação correta é fundamental para um bom tratamento por terapia fotodinâmica.

É importante salientar que os planos de saúde já possuem registro desse procedimento e hospitais particulares como Albert Einstein e Sírio Libanês já oferecem a TFD para seus pacientes. E, agora, com tecnologia 100% nacional, o SUS também tem condições de oferecer a TFD para lesões de pele do tipo não melanoma.

## **12 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO**

A TFD é uma técnica que evoluiu de forma constante nos últimos 20 anos, e o estado presente da arte atingiu uma maturidade tal que permite afirmar que as tecnologias envolvidas deverão se manter solidamente estabelecidas pelas próximas décadas. A terapia abrange praticamente todos os elementos indicados como tópicos de prioridade para o Monitoramento do horizonte tecnológico (MHT) de técnicas a serem incorporadas no SUS. Ela atende à relevância epidemiológica e nas políticas prioritárias para o SUS da incidência de CBCs na população

brasileira. Atende também à relevância da tecnologia como metodologia complementar aos tratamentos hoje oferecidos pelo SUS, oferecendo possibilidade de acesso a tratamento de pequenas lesões a) em sítios anatômicos inoperáveis ou com grande comprometimento estético ou funcional, b) para pacientes inelegíveis à cirurgia, ou ainda c) em localidades sem acesso à infraestrutura. Representa grande impacto orçamentário tanto na escala do SUS quanto no custo local para os serviços de saúde; é altamente segura frente às abordagens tradicionais, visto que apresenta resultados de alta relevância com pouco ou nenhum efeito colateral. A TFD demonstra inclusive a possibilidade de oferta de tratamento rápido e ambulatorial, que permite reduzir as filas de espera e com isso a extensão do sofrimento e da morbidade das lesões, o que eleva a qualidade de atendimento oferecida no que diz respeito aos aspectos éticos e sociais envolvidos.

Os avanços hoje em desenvolvimento para a TFD, e que, sem exagero, podem ser estimados como aqueles que podem vir a prosperar de modo a se estabelecer nos próximos 10 a 20 anos, são avanços que complementam e aperfeiçoam o uso da técnica, e que de forma alguma podem tornar a tecnologia obsoleta.

Como já abordado neste documento, a tecnologia se divide em duas frentes: fontes de luz e medicação fotossensibilizante. Os fundamentos mais básicos que envolvem o investimento do SUS estão relacionados a tecnologias muito bem estabelecidas para entrega de luz adequada ao tratamento, em particular quando se considera o uso dos LEDs, que sofreram grandes avanços recentemente e para os quais não se esperam grandes inovações nos próximos 20 anos. As outras tecnologias para fontes de luz são as lâmpadas, que não têm aplicação efetiva para a irradiação seletiva em termos de comprimentos de onda sem grandes aparatos, e os lasers, que embora sejam excelentes fontes de luz para TFD, tem sua luz gerada por um processo cuja natureza exige uma configuração que eleva seu custo e inviabiliza a tecnologia em termos de orçamento.

Dentre os avanços envolvendo medicações, a melhoria que pode ser vislumbrada para o futuro próximo é o aperfeiçoamento da entrega de medicação no tecido. Para levar a esse aperfeiçoamento, existem possibilidades oferecidas pelo crescente desenvolvimento da nanotecnologia e os mecanismos facilitadores de percolação de medicação tópica através do estrato córneo, como as técnicas de microperfuração da pele. Quanto à nanotecnologia, pode-se oferecer aperfeiçoamento para as drogas fotossensibilizantes e/ou seus veículos de entrega, e as técnicas de microperfuração aperfeiçoam os protocolos de debridamento/preparação das lesões, e ajudam a garantir uma maior disponibilidade de FS em maiores profundidades. Com isso, é

possível garantir a possibilidade de tratar lesões mais espessas ou mais profundas no futuro, sem prejuízo do investimento realizado. A título de comparação, a previsão da evolução da TFD nos últimos 10-20 anos pode ser comparada com os avanços ocorridos dentro do mesmo período observados para as técnicas químicas (tais quais o uso de fluorouracil e imiquimode), as quais não sofreram grandes modificações nos últimos anos.

Ainda no que diz respeito a avanços da medicação, uma empresa nacional tem perspectiva de aprovação do uso do metil-ALA em um médio prazo, o que é um excelente prospecto para a implementação da TFD no SUS. A viabilização de uma medicação de tecnologia brasileira, produzida nacionalmente a preço muito mais competitivo e com logística de distribuição mais fácil e rápida, apenas contribuiria para o sucesso da incorporação da técnica, pois provocaria uma redução ainda maior do custo efetivo da TFD. Com isso, seria possível conseguir um impacto orçamentário ainda mais positivo junto ao SUS.

Quanto a novas possibilidades de obtenção de PpIX, estudos com moléculas de ALA contendo ainda mais cadeias de carbono vêm sendo realizados, como etil-ALA, propil-ALA, butil-ALA. O precursor hexil-ALA vem sendo testado em estudos pré-clínicos. (107,108) Um estudo clínico piloto demonstrou que estas moléculas possuem maior penetração mesmo em menores concentrações quando comparadas com o ALA ou metil-ALA, o que poderia representar menos efeitos adversos e diminuir os custos de produção. (109) A principal preocupação com seu uso está relacionada às inúmeras etapas químicas necessárias para realizar os processos de esterificação dessas moléculas. Contudo, conforme mostram as recomendações das sociedades, atualmente, apenas três pró-drogas comerciais são licenciadas para uso tópico: ácido 5-aminolevulínico (ALA, Levulan®), aminolevulinato de metila (metil-ALA, Metvix®) e uma nanoemulsão de ALA (nc-ALA ou BF-200 ALA, Ameluz®). (99) Os cremes Levulan® e Metvix® são preparados com 20% e 16% de concentração de princípio ativo, respectivamente. Ambos são amplamente usados com taxas de cura aceitáveis e resultados cosméticos satisfatórios. Com o objetivo de aumentar a estabilidade do creme, a molécula de ALA foi utilizada na concentração de 7,8% em uma nanoemulsão em gel para produzir o Ameluz®. Um estudo multicêntrico comparou esta formulação de gel com o creme Metvix® no tratamento de QA, demonstrando resposta e tolerância similar. (110) Um adesivo comercial contendo 2 mg de ALA por cm<sup>2</sup> (Alacare®) foi avaliado em um estudo clínico no tratamento com TFD de queilite actínica. A aplicação demonstrou alta eficácia, boa tolerância e efeitos cosméticos favoráveis. (111)

Quanto a possibilidades nas modificações da estratégia de iluminação, desde o estabelecimento dos protocolos vigentes, (112,113) várias estratégias vêm sendo testadas para aprimoramento dos protocolos. Dentre as possibilidades testadas, uma delas é a diminuição do tempo do paciente dentro do ambulatório em que foi proposto o protocolo “*daylight*”. Neste protocolo, os pacientes vão ao ambulatório para o preparo da lesão e aplicação do creme, e para o tratamento, o paciente é instruído a ficar exposto a radiação solar. Entretanto, a fluência recebida não será padronizada, pois dependerá de outros fatores, como clima.(114–116)

Outra proposta de protocolo, desta vez realizada no Brasil, foi a tentativa de diminuir o número de visitas do paciente ao ambulatório, realizando as duas sessões do paciente em um único dia. Neste protocolo, é realizado o preparo da lesão, primeira incubação do metil-ALA creme (3h), irradiação, segunda incubação (1,5h) e segunda irradiação, ambas irradiações com 630 nm depositando 150 J/cm<sup>2</sup>. Neste estudo foi obtida uma eficácia de 95,4% na eliminação completa das lesões. (66)

Finalmente, tendo em vista que lesões oncológicas de órgãos ocos como bexiga, pulmão, esôfago, bem como outras lesões de cabeça e pescoço, a TFD também vem sendo indicada como opção de tratamento em diversos países (Canadá, EUA, Japão e países da União Européia). É possível estimar também que a introdução da tecnologia deve permitir gerar preparo para futuras aplicações de TFD em outros tipos de lesão, que devem trazer ao menos parte das vantagens apresentadas pelos protocolos aqui sugeridos como, por exemplo, a possibilidade de tratamento de lesões inoperáveis devido a comorbidades dos pacientes. (106) Particularmente, além de CBC pouco espesso (que são alvo da nossa proposta), outras lesões de pele como CEC *in situ* (doença de Bowen) e QA têm apresentado excelentes resultados com protocolos iguais ou muito similares aos que propomos, e recebido indicação para tratamento por TFD em outros países (35,83), e apresentam potencial para resultados ainda mais encorajadores quando se faz uso de fontes de luzes mais direcionadas a essas aplicações, como fontes de luz com maior área de iluminação para o tratamento de lesão maiores (que já vêm sendo estudadas e desenvolvidas). Outras abordagens tecnológicas em desenvolvimento no que diz respeito à TFD envolvem formas de aumentar o conforto do paciente durante a irradiação, como através do desenvolvimento de dispositivos de irradiação mais portáteis ou que permitem acomodação da fonte de luz de forma mais anatômica para diferentes sítios anatômicos de lesão.

Estes resultados demonstram a forma como os avanços vislumbrados no horizonte dessas tecnologias devem apenas expandir as possibilidades de aplicação da técnica para mais tipos e tamanhos de lesões. Os protocolos sugeridos nesse momento não apenas são eficientes, mas podem sofrer pequenas adaptações que tendem a melhorá-los ainda mais, preservando as numerosas vantagens da aplicação da TFD e expandindo seu uso para outras lesões malignas e pré-malignas. Portanto, o panorama de evolução do estado da técnica apenas antevê benefícios e melhorias à proposta, e de forma alguma torna a mesma ou parte dela obsoleta ante a concretização dessas possibilidades.

### **13 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Aqui apresentamos mais uma vez uma oportunidade única para solucionar um problema sério do SUS, não porque não há soluções alternativas, mas sim devido a realidade de infraestrutura e número de médicos disponíveis para o tratamento de pequenas lesões do CBC. Ao longo dos últimos 10 anos, um intenso trabalho tem sido feito para colocar a TFD em condições de ser disponibilizada de forma ampla para a sociedade brasileira. Não apenas foram investidos recursos públicos como também privados, para tornar possível que isto aconteça com segurança. Do ponto de vista de equipamento adequado para esta realização, diversas empresas colaboraram com o setor público viabilizando um sistema que já tem sido utilizado em diversas partes do mundo, com grande sucesso. Temos o melhor sistema para realização da TFD como demonstrado em mais de uma década de trabalhos e aperfeiçoamento. Além da máquina que realiza a visualização e iluminação para o tratamento, também um esforço tem sido feito para disponibilização da pomada, genuinamente nacional. Até o momento, os princípios ativos, já produzidos no Brasil e registrados na ANVISA, pode ser considerado como um grande passo para termos em muito breve todo o medicamento em forma de pomada, com preço dentro da realidade nacional disponível.

A ação fotodinâmica no tratamento de tumores tem sido amplamente utilizada no mundo e já adotada como parte das técnicas recomendadas por países da Europa e EUA. Além disso, ela é também recomendada pela Sociedade de Cancerologia, Sociedade Brasileira de Dermatologia, Sociedade Brasileira de Cirurgia Dermatológica e Sociedade de Cirurgia Plástica, já que sua eficácia tem aumentado de forma acentuada nos últimos anos. Demonstramos em mais de um trabalho que pode-se atingir 95,4% de eliminação completa de tumores não melanoma de pequena dimensão e agora estamos chegando próximo aos 97% de eliminação completa dos tumores com

novas adições de protocolos. A própria Galderma, fornecedora do medicamento importado (Metvix®) apresenta estudos mostrando quase 90% de cura, fato assumido por todo o mundo.

Do ponto de vista clínico, temos que ter cuidado na análise e não considerar artigos com mais de 10 anos de publicação, já que a TFD evoluiu muito e de forma dramática em sua eficácia para câncer de pele de pequenas lesões nos anos recentes, nos quais, nossos trabalhos são fundamentais. Em recente publicação do British Journal of Dermatology (BJD) de 2018 mostra uma revisão sistemática com meta-análise para o tratamento com TFD de CBC, com resultados muito aceitáveis. Salientamos, no entanto, que os resultados mais recentes superam as porcentagens de resposta completa comparado com estas revisões de literatura que levam em conta a TFD desde seus primórdios. Este é um ponto que deve sempre ser considerado com cuidado.

Merece menção nestas considerações finais, os impactos que a aprovação da TFD deve ter para o sistema SUS. Em primeiro lugar, deveremos desafogar o grande volume de pacientes, que agora se acumulou ainda mais devido a pandemia COVID-19, estimando-se mais de 400.000 pacientes esperando para possíveis ações com relação às suas pequenas lesões de pele. O impacto na saúde pública que esta aprovação deve ter é imenso. Como dito em reunião, no ano de 2021, pelo próprio responsável pelo setor de câncer de pele do INCA, a TFD pode mudar a forma de manuseio do CPNM no Brasil, pela sua facilidade de instalação, baixo custo e rapidez no manuseio do paciente. A não internação gera grandes vantagens para a técnica. Além deste impacto na saúde, teremos impacto econômico. O custo do tratamento está ligado basicamente ao custo do medicamento, que já atinge níveis de preços compatíveis como a realidade econômica do SUS e o número de pacientes a serem tratados. O equipamento, se paga em alguns procedimentos e tem longa durabilidade. O grande impacto pretendido, advém da capilaridade que o processo pode ter. Não sendo necessário o transporte de pacientes, já que TFD é segura e sem efeitos colaterais, deve permitir tratamento mais rápidos, fato essencial para não permitir evolução dos tumores de CBC que aparecem em centenas na população brasileira.

A oportunidade de fazer algo que permitirá uma mais fácil manipulação dos tumores de pele não melanoma é de grande ganho para o SUS.

Além de tudo isto, temos enormes perspectivas do uso da técnica para tratamento das regiões de cancerização, as queilites labiais e também as QA presentes em muitos brasileiros (estima-se de 3 a 4 milhões de pacientes e ambos sexos com QAs, potenciais de se tornarem tumoração de pele). Os avanços com o desenvolvimento de microagulhas solúveis, e fontes para



realização de FTD fora dos hospitais adicionam ainda mais perspectivas para esta técnica e sua aprovação.

É por todas estas considerações que a aprovação da TFD é necessária e desejada.

#### Referências bibliográficas

1. INCA. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. INCA, editor. Rio de Janeiro; 2017. 128 p.
2. Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, Abbastabar H, Abd-Allah F, Abdel-Rahman O, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017. *JAMA Oncology*. 2019 Dec;5(12):1749.
3. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *British Journal of Dermatology*. 2012;166(5):1069–80.
4. Ciężyńska M, Narbutt J, Woźniacka A, Lesiak A. Trends in basal cell carcinoma incidence rates: a 16-year retrospective study of a population in central Poland. *Advances in Dermatology and Allergology*. 2018;35(1):47–52.
5. Newlands C, Currie R, Memon A, Whitaker S, Woolford T. Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2016 May;130(S2):S125–32.
6. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-Cell Carcinoma. *The new england journal of medicine*. 2005;353(21):2262–9.
7. 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. *European Journal of dermatology*. 2014;1–18.
8. Shimizu H. Malignant Skin Tumors and Melanomas. In: Kubu J, editor. *Textbook of dermatology*. 2007. p. 390–424.
9. Verkouteren JAC, Ramdas KHR, Wakkee M, Nijsten T. Epidemiology of basal cell carcinoma : scholarly review. *British Journal of Dermatology*. 2017;177:359–72.
10. INCA. Pele Não Melanoma: Tratamento [Internet]. 2018. Available from: [http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele\\_ao\\_melanoma/tratamento](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele_ao_melanoma/tratamento)
11. 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.
12. Abdalla B, Rstorm SA, Paschoal FM. Campo cancerizável : artigo de revisão. *Surg Cosmet Dermatol*. 2014;6(4):310–8.

13. INCA. Cancer de Pele não melanoma. 2021.
14. Sociedade Brasileira de Cirurgia Plastica. Tumores Cutaneos [Internet]. 2021 [cited 2022 Apr 28]. Available from: <http://www2.cirurgioplastica.org.br/cirurgias-e-procedimentos/face/tumores-cutaneos/>
15. Sociedade Brasileira de Cirurgia Dermatologica. Procedimentos oncológicos [Internet]. 2021 [cited 2022 Apr 28]. Available from: <https://www.sbcd.org.br/procedimentos/oncologicos/terapia-fotodinamica-pdt/>
16. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Cancer da Pele [Internet]. Cancer da Pele. 2022 [cited 2022 Apr 28]. Available from: <https://www.sbd.org.br/doencas/cancer-da-pele/>
17. LANOUE J, GOLDENBERG G. Basal Cell Carcinoma. A Comprehensive Review of Existing and Emerging Nonsurgical Therapies. *The journal of Clinical of Aesthetic*. 2016;9(5):76–80.
18. Mudigonda T, Levender MM, O'Neill JL, West CE, Pearce DJ, Feldman SR. Incidence, risk factors, and preventative management of skin cancers in organ transplant recipients: A review of single- and multicenter retrospective studies from 2006 to 2010. *Dermatologic Surgery*. 2013;39(3 PART 1):345–64.
19. Paoli J, Dahlén Gyllencreutz J, Fougelberg J, Johansson Backman E, Modin M, Polesie S, et al. Nonsurgical Options for the Treatment of Basal Cell Carcinoma. *Dermatology Practical & Conceptual*. 2019;9(2):75–81.
20. Momtaz K, Fitzpatrick TB. The benefits and risks of long-term PUVA Photochemotherapy. *Dermatologic Therapy*. 2019;16(2):227–34.
21. Ashwood-Smith MJ, Poulton GA, Barker M, Mildenerger M. 5-Methoxypsoralen, an ingredient in several suntan preparations, has lethal, mutagenic and clastogenic properties. *Nature*. 1980;285:37–9.
22. Wilson BC, Patterson MS. The physics, biophysics and technology of photodynamic therapy. *Phys Med Biol*. 2008;53(9):R61–109.
23. Ackroyd R, Kelty C, Brown N, Reed M. The history of photodetection and photodynamic therapy. *Photochem Photobiol*. 2001;74(5):656–69.
24. Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, Jori G, Kessel D, Korbek M, et al. Review - Photodynamic therapy. *J Natl Cancer Inst*. 1998;12(90)(12):889–905.
25. Triesscheijn M, Baas P, Schellens JHM, Stewart F a. Photodynamic therapy in oncology. *Oncologist*. 2006;11(9):1034–44.
26. Nowis D, Makowski M, Stokłosa T, Legat M, Issat T, Gołąb J. Direct tumor damage mechanisms of photodynamic therapy. *Acta Biochimica Polonica*. 2005;52(2):339–52.
27. Roberts DJH, Cairnduff F. Photodynamic therapy of primary skin cancer: A review. *British Journal of Plastic Surgery*. 1995;48(6):360–70.

28. da Hora Machado AE. Terapia Fotodinâmica: Princípios, Potencial De Aplicação E Perspectivas. *Quimica Nova*. 2000;23(2):237–43.
29. 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.
30. Ormond AB, Freeman HS. Dye sensitizers for photodynamic therapy. *Materials*. 2013;6(3):817–40.
31. Menezes JCJMS, 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. *Chemistry - A European Journal*. 2014;20(42):13644–55.
32. 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.
33. Sorbellini E, Rucco M, Rinaldi F. Photodynamic and photobiological effects of light-emitting diode (LED) therapy in dermatological disease: an update. *Lasers in Medical Science*. 2018;33(7):1431–9.
34. Wen X, Li Y, Hamblin MR. Photodynamic therapy in dermatology beyond non-melanoma cancer: an update. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2017;19:140–52.
35. Morton C, Szeimies RM, Sidoroff A, Wennberg AM, Basset-Seguín N, Calzavara-Pinton P, et al. European Dermatology Forum Guidelines on topical photodynamic therapy. *Eur J Dermatol*. 2015;25(4):296–311.
36. Telfer NR, Colver GB, Morton CA. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *British Journal of Dermatology*. 2008;159(1):35–48.
37. Morton CA, McKenna KE, Rhodes LE. Guidelines for topical photodynamic therapy: update. *Br J Dermatol*. 2008;159(6):1245–66.
38. Sidoroff A, Thaler P. Taking treatment decisions in non-melanoma skin cancer-The place for topical photodynamic therapy (PDT). *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2010;7(1):24–32.
39. Collier NJ, Haylett AK, Wong TH, Morton CA, Ibbotson SH, McKenna KE, et al. Conventional and combination topical photodynamic therapy for basal cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. *British Journal of Dermatology*. 2018;179(6):1277–96.
40. Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguín N, Bissonnette R, Foley P, Pariser D, et al. Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: An international consensus. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Jan;56(1):125–43.
41. Scheffer M. *Demografia Médica no Brasil 2020*. FMUSP, editor. São Paulo, SP; 2020. 312 p.
42. Veneziano DB, Veneziano CL de A. *Relatório Epidemiológico do Registro Hospitalar de Câncer do Hospital Amaral Carvalho de Jaú-SP: 2005-2012*. Bauru-SP: Joarte Gráfica e Editora; 2015. 192 p.
43. 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. *British Journal of Dermatology*. 2008;159(4):864–70.
44. Rose J, Weiser TG, Hider P, Wilson L, Gruen RL, Bickler SW. Estimated need for surgery worldwide based on prevalence of diseases: A modelling strategy for the WHO Global Health Estimate. *The Lancet Global Health*. 2015;
  45. Pearse RM, Harrison DA, James P, Watson D, Hinds C, Rhodes A, et al. Identification and characterisation of the high-risk surgical population in the United Kingdom. *Critical Care*. 2006;
  46. Moonesinghe SR, Mythen MG, Das P, Rowan KM, Grocott MPW. Risk stratification tools for predicting morbidity and mortality in adult patients undergoing major surgery: Qualitative systematic review. *Anesthesiology*. 2013.
  47. Protopapa KL, Simpson JC, Smith NCE, Moonesinghe SR. Development and validation of the Surgical Outcome Risk Tool (SORT). *British Journal of Surgery*. 2014;
  48. Makary MA, Segev DL, Pronovost PJ, Syin D, Bandeen-Roche K, Patel P, et al. Frailty as a Predictor of Surgical Outcomes in Older Patients. *J Am Coll Surg*. 2010;
  49. Seib CD, Rochefort H, Chomsky-Higgins K, Gosnell JE, Suh I, Shen WT, et al. Association of patient frailty with increased morbidity after common ambulatory general surgery operations. *JAMA Surgery*. 2018;153(2):160–8.
  50. Linos E, Parvataneni R, Stuart SE, Boscardin WJ, Landefeld CS, Chren MM. Treatment of nonfatal conditions at the end of life: Nonmelanoma skin cancer. *JAMA Internal Medicine*. 2013;
  51. 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.
  52. Morton CA, Brown SB, Collins S, Ibbotson S, Jenkinson H, Kurwa H, et al. Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *British Journal of Dermatology*. 2002;146:552–67.
  53. Morton CA, Szeimies RM, Basset-Seguín N, Calzavara-Pinton P, Gilaberte Y, Hædersdal M, et al. European Dermatology Forum guidelines on topical photodynamic therapy 2019 Part 1: treatment delivery and established indications – actinic keratoses, Bowen’s disease and basal cell carcinomas. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2019;33(12):2225–38.
  54. Wang H, Xu Y, Shi J, Gao X, Geng L. Photodynamic therapy in the treatment of basal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Photodermatology Photoimmunology and Photomedicine*. 2015;31(1):44–53.
  55. Oliveira E, Salvio A, Miot H, Requena M, Medeiros M, Garcia M, et al. Randomized controlled trial for evaluation of efficacy and pain during photodynamic therapy for actinic keratosis of face and scalp comparing two irradiation protocols. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2022 Mar 1;37.

56. Salvio AG, Stringasci MD, Requena MB, de Oliveira ER, da Costa Medeiro MM, Bagnato VS. Field cancerization treatment: Adjustments to an ALA red light photodynamic therapy protocol to improve pain tolerance. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2021 Sep 1;35.
57. Salvio AG, Requena MB, Stringasci MD, Bagnato VS. Photodynamic therapy as a treatment option for multiple pigmented basal cell carcinoma: Long-term follow-up results. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2021 Mar 1;33.
58. Requena MB, Salvio AG, Bagnato VS. Advances in Photodynamic Therapy Protocols for Nonmelanoma Skin Cancer. In: *Handbook of Oxidative Stress in Cancer: Therapeutic Aspects*. Springer Nature Singapore; 2022. p. 1–13.
59. 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.
60. 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.
61. Bagnato VS. *Terapia Fotodinâmica Dermatológica: Programa TFD Brasil*. São Carlos: Compacta Gráfica e Editora; 2015. 313 p.
62. Blanco KC, Inada NM, Silva AP, Stringasci MD, Buzzá HH, Ramirez DP, et al. A multicenter clinical study of expected and unexpected side reactions during and after skin cancer treatment by photodynamic therapy. *SKINmed*. 2017;15(2).
63. Buzzá HH, Moriyama LT, Vollet-Filho JD, Inada NM, da Silva AP, Stringasci MD, et al. 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. *Cancer Control*. 2019;26(1).
64. Buzzá HH, Silva APD, Vollet Filho JD, Ramirez DP, Trujillo JR, Inada NM, et al. Photodynamic therapy: Progress toward a scientific and clinical network in Latin America. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2016;13.
65. Salvio AG, Veneziano DB, Moriyama LT, Inada NM, Grecco C, Kurachi C, et al. A new photodynamic therapy protocol for nodular basal cell carcinoma treatment: Effectiveness and long-term follow-up. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2022;37(July 2021):1–7.
66. Ramirez DP, Moriyama LT, de Oliveira ER, Inada NM, Bagnato VS, Kurachi C, et al. Single visit PDT for basal cell carcinoma – A new therapeutic protocol. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* [Internet]. 2019;26(April):375–82. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.04.016>
67. Mpourazanis G, Mpourazanis P, Stogiannidis G, Ntritsos G. The effectiveness of photodynamic therapy and cryotherapy on patients with basal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Dermatologic Therapy*. 2020;33(6).
68. Fukumoto T, Fukumoto R, Oka M, Horita N. Comparing treatments for basal cell carcinoma in terms of long-term treatment-failure: a network meta-analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2019;33(11):2050–7.

69. Arits AHMM, Mosterd K, Essers BAB, Spoorenberg E, Sommer A, De Rooij MJM, et al. Photodynamic therapy versus topical imiquimod versus topical fluorouracil for treatment of superficial basal-cell carcinoma: a single blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2013 Jun;14(7):647–54.
70. Roozeboom MH, Arits AHMM, Mosterd K, Sommer A, Essers BAB, de Rooij MJM, et al. Three-Year Follow-Up Results of Photodynamic Therapy vs. Imiquimod vs. Fluorouracil for Treatment of Superficial Basal Cell Carcinoma: A Single-Blind, Noninferiority, Randomized Controlled Trial. *Journal of Investigative Dermatology*. 2016 Aug;136(8):1568–74.
71. Jansen MHE, Mosterd K, Arits AHMM, Roozeboom MH, Sommer A, Essers BAB, et al. Five-Year Results of a Randomized Controlled Trial Comparing Effectiveness of Photodynamic Therapy, Topical Imiquimod, and Topical 5-Fluorouracil in Patients with Superficial Basal Cell Carcinoma. Intergovernmental Panel on Climate Change, editor. *Journal of Investigative Dermatology*. 2018 Mar;138(3):527–33.
72. Bagnato VS. *Novas técnicas ópticas para as áreas da saúde*. Livraria da Física, editor. 2008.
73. Plaetzer K, Krammer B, Berlanda J, Berr F, Kiesslich T. Photophysics and photochemistry of photodynamic therapy: fundamental aspects. *Lasers in Medical Science*. 2009;24(2):259–68.
74. Lister T, Wright PA, Chappell PH. Optical properties of human skin. *Journal of Biomedical Optics*. 2012;17(9):0909011.
75. Barolet D. Light-Emitting Diodes ( LEDs ) in Dermatology. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. 2009;(January 2009).
76. 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. *Archives of Dermatology*. 2007;143(9):1131–6.
77. Wang I, Bendsoe N, Klinteberg CAF, Enejder AMK, Andersson-Engels S, Svanberg S, et al. Photodynamic therapy vs. cryosurgery of basal cell carcinomas: Results of a phase III clinical trial. *British Journal of Dermatology*. 2001;144(4):832–40.
78. Arits AHMM, van de Weert MM, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NWJ. Pain during topical photodynamic therapy: Uncomfortable and unpredictable. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2010;24(12):1452–7.
79. Yazdanyar S, Zarchi K, Jemec GBE. Pain during topical photodynamic therapy - comparing methyl aminolevulinate (Metvix®) to aminolaevulinic acid (Ameluz®); an intra-individual clinical study. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* [Internet]. 2017;20(July):6–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.07.010>
80. 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. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2008;22(11):1302–11.

81. Moura M, Coelho V, Matos TR, Apetato M. The dark side of the light : mechanisms of photocarcinogenesis. *Clinics in Dermatology*. 2016;34(5):563–70.
82. Borgia F, Giuffrida R, Caradonna E, Vaccaro M, Guarneri F, Cannavò SP. Early and late onset side effects of photodynamic therapy. *Biomedicines*. 2018.
83. Fu W, Cockerell CJ. The Actinic (Solar) Keratosis. *Archives of Dermatology*. 2003;139(1):66.
84. Fernandez Figueras MT. From actinic keratosis to squamous cell carcinoma: pathophysiology revisited. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017.
85. 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. *Journal of Physics D: Applied Physics*. 2005 Aug;38(15):2543–55.
86. Castano AP, Demidova TN, Hamblin MR. Mechanisms in photodynamic therapy: part one— photosensitizers, photochemistry and cellular localization. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2004 Dec;1(4):279–93.
87. Arora A, Prausnitz MR, Mitragotri S. Micro-scale devices for transdermal drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. 2008;364(2):227–36.
88. 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.
89. 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. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2013;6(1):236–40.
90. Barolet D, Boucher A. No-Needle Jet Intradermal Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy for Recurrent Nodular Basal Cell Carcinoma of the Nose: A Case Report. *Journal of Skin Cancer*. 2011;2011:1–5.
91. 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. *Journal of Biophotonics*. 2015;8(9):723–9.
92. Dougherty TJ, Marcus SL. Photodynamic Therapy. *European Journal of Cancer*. 1992;28A(10):1734–42.
93. 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 and Photodynamic Therapy*. 2014;11(1):22–6.
94. Wang BC, Fu C, Qin L, Zeng XY, Liu Q. Photodynamic therapy with methyl-5-aminolevulinate for basal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* [Internet]. 2020;29(December 2019):101667. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.101667>

95. 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. *Archives of Dermatology*. 2004;140(1):17–23.
96. Ministério da Saúde (Brasil). Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014. Ministério da Saúde and Fiocruz. 2018;118.
97. 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.
98. Chinem VP, Miot HA. Epidemiology of basal cell carcinoma \* *Epidemiologia do carcinoma basocelular*.
99. Wong TH, Morton CA, Collier N, Haylett A, Ibbotson S, McKenna KE, et al. British Association of Dermatologists and British Photodermatology Group guidelines for topical photodynamic therapy 2018. *British Journal of Dermatology*. 2019 Apr;180(4):730–9.
100. Jeffes EW, McCullough JL, Weinstein GD, Kaplan R, Glazer SD, Taylor JR. Photodynamic therapy of actinic keratoses with topical aminolevulinic acid hydrochloride and fluorescent blue light. *J Am Acad Dermatol*. 2001;
101. Dover JS, Bhatia AC, Stewart B, Arndt KA. Topical 5-aminolevulinic acid combined with intense pulsed light in the treatment of photoaging. *Archives of Dermatology*. 2005;
102. Gold MH, Bradshaw VL, Boring MM, Bridges TM, Biron JA. Split-face comparison of photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid and intense pulsed light versus intense pulsed light alone for photodamage. *Dermatologic Surgery*. 2006;
103. Szeimies RM, Lischner S, Philipp-Dormston W, Walker T, Hiepe-Wegener D, Feise K, et al. Photodynamic therapy for skin rejuvenation: treatment options - results of a consensus conference of an expert group for aesthetic photodynamic therapy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013 Jul;11(7):632–6.
104. Pariser DM, Lowe NJ, Stewart DM, Jarratt MT, Lucky AW, Pariser RJ, et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: Results of a prospective randomized multicenter trial. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:227–32.
105. Zane C, Capezzeri R, Sala R, Venturini M, Calzavara-Pinton P. Clinical and echographic analysis of photodynamic therapy using methylaminolevulinate as sensitizer in the treatment of photodamaged facial skin. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2007;
106. Dougherty TJ. An Update on Photodynamic Therapy Applications. *J Clin Laser Med Surg*. 2004;20(1).
107. van den Akker JTHM, Iani V, Star WM, Sterenberg HJCM, Moan J. Topical Application of 5-Aminolevulinic Acid Hexyl Ester and 5-Aminolevulinic. *Photochemistry and Photobiology*. 2000;72(5):681–9.



108. Morrow DIJ, McCarron PA, Woolfson AD, Juzenas P, Juzeniene A, Iani V, et al. Hexyl aminolaevulinate is a more effective topical photosensitizer precursor than methyl aminolaevulinate and 5-aminolaevulinic acids when applied in equimolar doses. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010;99(8):3486–98.
109. Neittaanmäki-Perttu N, Grönroos M, Karppinen TT, Tani TT, Snellman E. Hexyl-5-aminolaevulinate 0.2% vs. methyl-5-aminolaevulinate 16% daylight photodynamic therapy for treatment of actinic keratoses: Results of a randomized double-blinded pilot trial. Vol. 174, *British Journal of Dermatology*. Blackwell Publishing Ltd; 2016. p. 427–9.
110. Dirschka T, Ekanayake-Bohlig S, Dominicus R, Aschoff R, Herrera-Ceballos E, Botella-Estrada R, et al. A randomized, intraindividual, non-inferiority, Phase III study comparing daylight photodynamic therapy with BF-200 ALA gel and MAL cream for the treatment of actinic keratosis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2019 Feb 1;33(2):288–97.
111. Radakovic S, Dangl M, Tanew A. 5-Aminolevulinic acid patch (Alacare) photodynamic therapy for actinic cheilitis: data from a prospective 12-month follow-up study on 21 patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020 Sep 1;34(9):2011–5.
112. Collier NJ, Rhodes LE. Photodynamic Therapy for Basal Cell Carcinoma: The Clinical Context for Future Research Priorities. Vol. 25, *Molecules (Basel, Switzerland)*. NLM (Medline); 2020.
113. Szeimies RM. Methyl Aminolevulinate-photodynamic Therapy for Basal Cell Carcinoma. Vol. 25, *Dermatologic Clinics*. 2007. p. 89–94.
114. Lerche CM, Heerfordt IM, Heydenreich J, Wulf HC. Alternatives to outdoor daylight illumination for photodynamic therapy—use of greenhouses and artificial light sources. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016 Feb 29;17(3).
115. Ang JM, Riaz I bin, Kamal MU, Paragh G, Zeitouni NC. Photodynamic therapy and pain: A systematic review. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2017 Sep 1;19:308–44.
116. Wiegell SR, Skødt V, Wulf HC. Daylight-mediated photodynamic therapy of basal cell carcinomas - An explorative study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014 Feb;28(2):169–75.