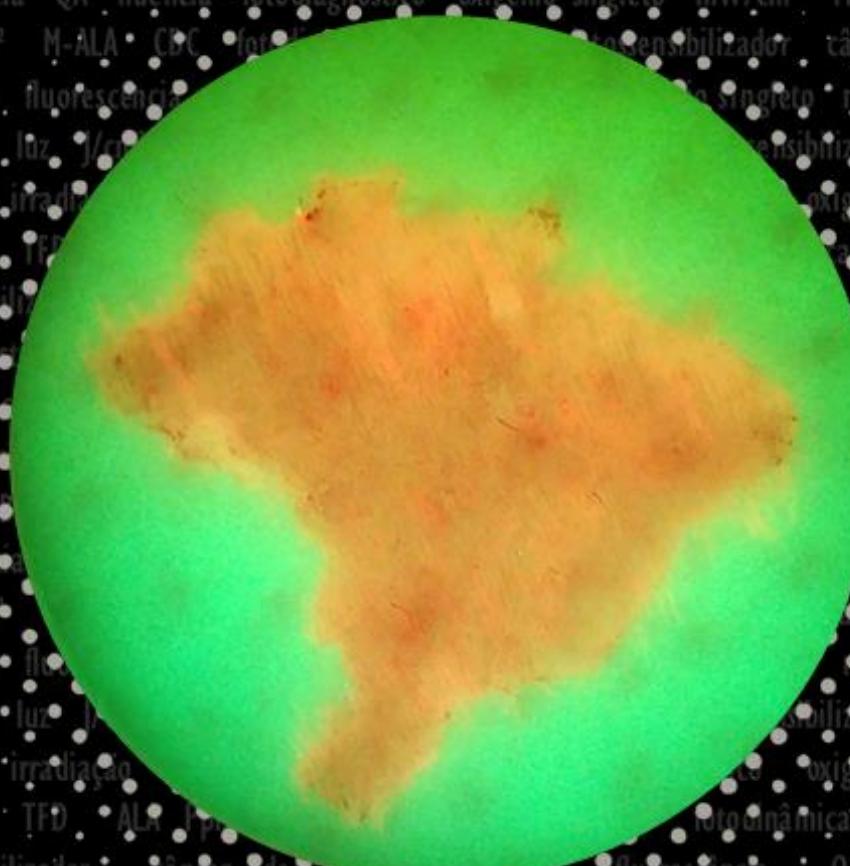


TERAPIA FOTODINÂMICA DERMATOLÓGICA

PROGRAMA TFD BRASIL

VOLUME 2

EDIÇÃO



VANDERLEI S. BAGNATO

MICHELLE B. REQUENA

ORGANIZADORES

Copyright© dos autores

Todos os direitos garantidos. Qualquer parte desta obra pode ser reproduzida, transmitida ou arquivada desde que levados em conta os direitos dos autores.

Vanderlei S. Bagnato e Michelle B. Requena [Organizadores]

Terapia fotodinâmica. São Carlos: Even3 Publicações Editora, 2023. 312 p.

ISBN 978-85-5722-550-3

1. Terapia fotodinâmica. 2. Câncer de pele não melanoma. 3. Lesões pré-malignas. 4. Estudo clínico. 5. Autores. I. Terapia fotodinâmica dermatológica: Programa TFD Brasil

CDD - 610

Capa: Michelle B. Requena. Mirian D. Stringasci, Lilian T. Moriyama e Dianeth Sara L. Bejar

Editor: Michelle Barreto Requena

Editora do e-book: Even3 Publicações

doi: 10.29327/terapia-fotodinamica-dermatologica-programma-tfd-brasil-309087

A terapia fotodinâmica e sua disponibilidade no Sistema Único de Saúde

Hilde H. Buzzá, Michelle B. Requena, Mirian D. Stringasci, José Dirceu Vollet-Filho, Kate C. Blanco, Lilian T. Moriyama, Cristina Kurachi e Vanderlei S. Bagnato

Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, SP, Brasil.

A incidência de câncer de pele aumentando com o passar dos anos e é, hoje, de grande importância no contexto de saúde, com uma enorme necessidade de recursos públicos e privados destinados ao diagnóstico e tratamento dessa doença. Assim, a terapia fotodinâmica (TFD) para pequenas lesões de pele pode ser uma das melhores soluções para oferecer tratamento a toda a população brasileira. É tratamento de fácil treinamento dos profissionais, sua realização é feita sem ambiente cirúrgico, minimizando os efeitos pós-tratamento e o custo da implantação do procedimento em larga escala é extremamente adequado para o serviço público de saúde nacional. A TFD é uma possibilidade atual de ampliação do tratamento de lesões, ainda na triagem, consulta de pacientes e campanhas de prevenção, visando, assim, o atendimento do maior número de brasileiros. Ela já vem sendo utilizada de forma ampla pela rede privada e, usando tecnologia brasileira, já vem mostrando custo-efetividade favorável para implantação no sistema público.

doi: 10.29327/terapia-fotodinamica-dermatologica-programa-tfd-brasil-309087.605410

1 Introdução

Os dados do IGBE mostram que, ao longo dos anos, tem ocorrido um progressivo aumento da expectativa de vida do brasileiro e, com ele, uma explosão de casos de câncer de pele. [1] Segundo dados do INCA, em 2008, a expectativa de vida subiu para 71 anos, e a incidência de câncer de pele não melanoma (CPNM) dobrou com relação a década anterior. Em 2014, enquanto a expectativa de vida subiu em média para 78 anos, a incidência de CPNM subiu para quase 200 mil casos anuais. Nesse mesmo período, enquanto a população cresceu aproximadamente 12%, a incidência dessa malignidade aumentou cerca de 250%. [2]

O problema torna-se ainda mais sério se considerarmos as chamadas regiões de cancerização, caracterizadas por lesões pré-malignas, como as queratoses actínicas, que atingem regiões extensas e, sem tratamento, podem evoluir para lesões mais graves. [3] Apesar desta situação explosiva, ainda não existem investimentos suficientes para lidar com o problema. Por não ser um tumor de rápida progressão e nem de alto risco de metástase, as técnicas de tratamento não tem evoluído ao ritmo que precisa, e nem tem levado em conta a realidade econômica daqueles que a doença afeta.

O câncer de pele, no Brasil, pode ser visto como sendo um problema de vários aspectos, cujo impacto na sociedade considera as taxas de mortalidade, morbidade e custos do tratamento. Apesar de o CPNM ser uma doença relativamente fácil de ser tratada, no início, ela pode evoluir para casos de severa complicações e com custos elevados para o Estado. É, de um primeiro ponto de vista, um problema de saúde pública, sendo o tipo de câncer que mais acomete cidadãos brasileiros. Por conta disso, é preciso levar em consideração o impacto no indivíduo em termos de anos potenciais de vida perdidos, a extensão de incapacidade, dor e desconforto, custos do tratamento, e o impacto na autoestima e na família desses milhares de indivíduos. [4, 5]

Por outro lado, pode ser visto como um problema social, já que, nos

ambulatórios de dermatologia dos hospitais, de um modo geral, nota-se uma situação de superlotação, com demora no atendimento. Essa espera no oferecimento de tratamentos acaba agravando os casos e afetando diretamente todos aqueles que dependem exclusivamente do sistema público de saúde. É comum pacientes aguardarem até meses para consulta e, após diagnóstico, ainda mais tempo para pequenos atos cirúrgicos, que demandam infraestruturas específicas e especialistas. Em muitos casos, há desistência pelo tratamento e agravamento da doença, aumentando custos e complicações que poderiam ser evitados. Assim, o problema social acaba se tornando mais grave por conta dessa saturação do sistema, e o número de casos de câncer de pele aumentando diariamente e carregando ainda mais as filas.

A extensão territorial do país e sua distribuição populacional não permitem o atendimento adequado em todos os locais, o que torna o CPNM um problema logístico. A maioria das pequenas cidades não possui estrutura adequada para realização de cirurgias, mesmo que pequenas e encaminha o paciente para centros de referência mais próximos. As prefeituras, muitas vezes, disponibilizam ônibus para transporte, que não são suficientes e os pacientes precisam também se deslocar em condução própria ou conduzida por familiares. O transporte de pacientes significa, de fato, um elevado custo para prefeituras e pacientes. Portanto, a redução do número de pacientes precisando dessa estrutura de transporte significa melhor atendimento para os pacientes, que, de fato, necessitam de tratamentos complexos. Além disso, quando esse paciente é tratado em outra cidade, ainda é preciso considerar o dia de trabalho perdido que, em segunda análise, acarreta problemas para o empregador e para as pessoas dependentes do serviço de cada um desses pacientes.

Por fim, o tratamento do CPNM é um problema econômico. Diagnosticar e tratar quase um milhão de novos casos a cada 4 anos com cirurgia tem um custo elevado, com demanda de infraestrutura, recursos humanos, medicações e insumos. Investimentos públicos são necessários e,

muitas vezes, não conseguem ser viabilizados em tempo hábil. Os ambulatórios de atendimento pelo SUS, com algumas exceções, não conseguem lidar com o elevado número de pacientes que procuram atendimento. E quando conseguem, mesmo em grandes centros, os pacientes demoram na média de 3 meses para o tratamento ser iniciado. Os profissionais são obrigados a estabelecer prioridades de ação, deixando pequenas lesões para um tratamento posterior, tornando a lesão (depois de meses) de maior complexidade e necessitando despender ainda mais recursos para esse tratamento.

Oferecer tratamentos com maior custo-efetividade no sistema público de saúde, como o SUS, pode ser uma via de solução para um problema que se apresenta de tantas formas.

2 A distribuição dos médicos no território brasileiro e a disponibilidade de tratamento

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. [6] De acordo com o próprio CFM, essa distorção na distribuição dos médicos ainda é um desafio.

Assim, quando a análise da média de médicos por mil habitantes acontece para cada região do país é possível ver a heterogeneidade dessa distribuição (Figura 1a). Em algumas áreas do país, simplesmente, não há médicos, o que torna a falta de profissionais um grande problema (Figura 1b). Além da análise por região, é preciso destacar que 55% dos médicos brasileiros são encontrados nas capitais dos estados e não distribuídos pelas cidades, dificultando 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, como mostra a Figura 1d, 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 do 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. [6] Apesar da distribuição da densidade demográfica também ser heterogênea, no Brasil (Figura 1c), fica claro o contraste da ausência de médico especialista em algumas regiões.

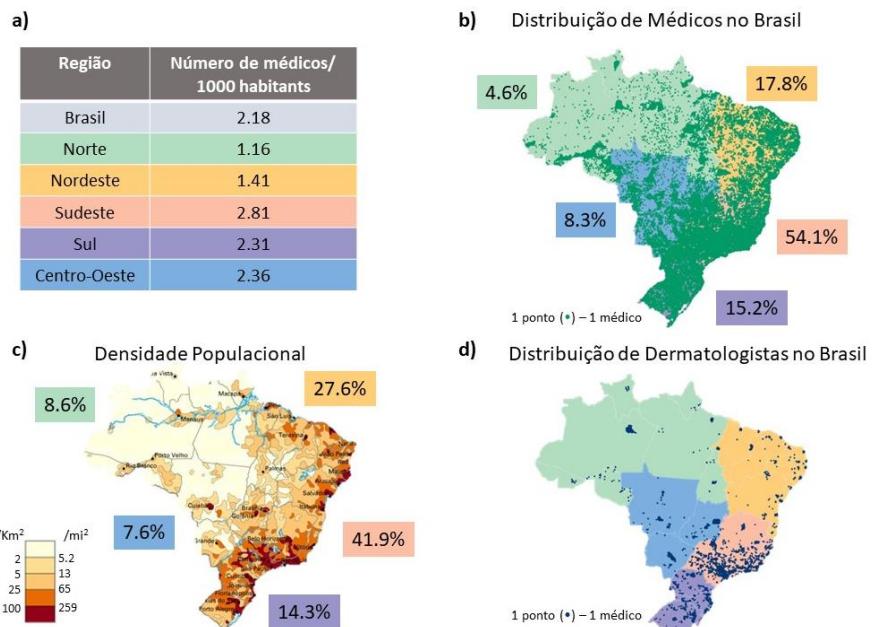


Figura 1. a) Médicos para cada mil habitantes por região, no Brasil. b) Distribuição de médicos pelo Brasil com as porcentagens por região. c) Densidade populacional as porcentagens por região. d) Distribuição dos dermatologistas. Adaptada de BUZZA [7, 8]

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 de câncer de pele não melanoma, das quais 75,4% das lesões se encontravam nos estágios iniciais da lesão (estadiamento clínico 0 e I). [9] Assim, a grande maioria dessas lesões poderia ter sido identificada por especialistas, mas não precisariam ser submetidas necessariamente a 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. [10] 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.

3 Custos do tratamento de câncer de pele não melanoma

Até pouco tempo atrás, o Brasil não tinha o poder de produção tecnológica dos fotossensibilizadores e de equipamento para a realização da TFD. Isso implicava a necessidade de importação dos fotossensibilizadores e de alguns equipamentos de iluminação, tornando a TFD um procedimento de alto custo e restrito às clínicas particulares. Desde o ano 2011, entretanto, indústrias nacionais passaram a produzir o insumo de ALA e m-ALA para tratamentos clínicos e equipamentos de luz para tratamento de câncer de pele, o que permitiu obtê-los em custos acessíveis e pensar em uma terapia disponível a toda população.

Assim, é possível disponibilizar tratamento eficiente das lesões com mínimo consumo, mínima infraestrutura e, principalmente, grande eficiência na liberação das filas de atendimento.

Esses valores, atualmente, são mais elevados com o tratamento dessas mesmas doenças envolvendo o procedimento cirúrgico, tido como padrão ouro no tratamento de CPNM. A cirurgia em situações iniciais da doença tem um custo estimado em R\$867,87 e R\$878,59, para os estágios 0 e 1, respectivamente, quando levamos em conta os valores do SUS. Esses valores foram mostrados em um estudo feito, em 2011, que calculou o custo por lesão no Estado de São Paulo do câncer de pele do tipo não-melanoma no SUS e por convênio médico, como mostra a Tabela 1. [11]

Tabela 1. Custo para cirurgia por lesão de CPNM no Estado de São Paulo, de acordo com um estudo de 2011. Adaptado de Souza [11].

Classificação	Custo por lesão (R\$)	
	SUS	Convênio
Estágio 0	867,87	559,69
Estágio I	878,59	581,29
Estágio II	968,94	724,03
Estágio III	1270,37	1204,96
Estágio IV	1872,13	2134,39

A comparação dos valores da cirurgia com a TFD é difícil porque, apesar de sua eficácia comprovada para câncer de pele não-melanoma, doença de Bowen e queratoses actínicas, poucos estudos analisam os custos propriamente dito da Terapia Fotodinâmica em todo mundo. [12–14]

Num estudo na Espanha, o custo e a efetividade dos diferentes tratamentos de CPNM foram comparados. Foram tratadas 34 lesões com cirurgia e 24 com TFD, com um acompanhamento de dois anos. Essas lesões eram restritas à CBC superficial e doença de Bowen não infiltrativos. [15]

O protocolo padrão de microcirurgias usada que foi descrito por esse

estudo é similar ao usado no Brasil, utilizando anestesia local, bem como uma equipe cirúrgica, composta de um médico e dois enfermeiros, com um tempo médio de 30 minutos de procedimento. Cirurgias maiores e com maior comprometimento do paciente necessita, além da cirurgia local, medicamentos sedativos e a necessidade de uma equipe médica maior, composta por dois médicos cirurgiões, um anestesista e dois enfermeiros, levando em média 45 minutos.

O protocolo utilizado por eles da Terapia Fotodinâmica é semelhante ao utilizado pelo projeto multicêntrico coordenado pela USP de São Carlos, com duas sessões separadas em uma semana e tempo de incubação do creme de 3 horas. Essas semelhanças permitem uma comparação direta com os custos que seriam obtidos no Brasil tanto para o protocolo de TFD quanto para o protocolo de cirurgia.

Considerando os custos diretos, foram considerados os salários da equipe, equipamentos e medicamentos e, para custos indiretos, foram considerados 35% do valor total, um dado fornecido pelo próprio hospital, levando em conta desperdícios e sobrecarga.

Deve-se levar em conta, para os custos de cada técnica, o tratamento de pequenas lesões, alvo principal da aplicação da TFD. Para ambas as técnicas é preciso considerar as consultas iniciais com o médico (de diagnóstico da lesão) e finais (de acompanhamento pós-terapia). Para a cirurgia, são, ao menos, 4 diferentes momentos: o pré-operatório, a cirurgia em si, a sala de recuperação e o pós operatório. Em contrapartida, para a TFD, existem os custos com material para preparação da lesão, o creme com o FS ou o pró-fármaco (no caso desse estudo foi usado o m-ALA) e a equipe de enfermagem. Usando esse protocolo de 2 sessões, foi obtida uma eficácia de tratamento de 90% para TFD e 97% para cirurgia. Se houvesse recidiva da lesão, o paciente era encaminhado para a cirurgia.

Assim, considerando as taxas de recidiva, o custo total para a lesão tratada inicialmente com TFD foi de 299,1 euros enquanto o custo da cirurgia foi de 569,2 euros. [15]

Essa diferença de valor, mostrando a vantagem econômica da TFD, pode ser atribuída a vários fatores, como a mão de obra qualificada necessária no tempo integral da cirurgia. Além disso, a realização de uma cirurgia, por menor que seja, exige uma estrutura específica para a descontaminação e esterilização de todos os materiais utilizados. Muitas vezes, um ambulatório não tem essas condições e esse material precisa de uma infraestrutura de almoxarifado para o controle e recolhimento rigorosos de distribuição para os centros cirúrgicos.

A TFD é um procedimento ambulatorial e, portanto, o tratamento de pequenas lesões de pele está relacionado com poucos custos indiretos. É necessário apenas o equipamento de tratamento, a medicação, insumos simples e uma cadeira para o paciente se sentar.

Esse estudo conduzido na Espanha mostra, de maneira clara, que quando um hospital apresenta ambas as técnicas disponíveis, a TFD é mais vantajosa, possuindo um valor menor que a cirurgia. Essa comparação, mostrando uma boa relação de custo e efetividade, dá uma boa base de comparação para as vantagens se a TFD se tornar uma opção implementada no SUS.

4 Como implementar novas tecnologia – a Conitec

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) foi criada em 2011 e é o órgão responsável por ajudar o Ministério da Saúde do Brasil para a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde. É ela também que analisa a constituição ou alteração de protocolos clínicos propostos. Para isso, é necessária a investigação das consequências clínicas, econômicas e sociais da utilização dessas novas tecnologias. Medicamentos, produtos e procedimentos, tais como vacinas, equipamentos e protocolos assistenciais são exemplos dessas tecnologias.

[16]

Portanto, a incorporação da TFD no SUS precisa ser analisada por

essa Comissão, em um documento que contenha não só dados da doença e da tecnologia proposta, como é preciso uma revisão sistemática das evidências científicas acerca do tema. É também importante a análise do impacto orçamentário no SUS, bem como sua avaliação econômica considerando custo e efetividade da TFD para as lesões de CPNM.

Evidências científicas não faltam para mostrar que a TFD tem uma boa taxa de tratamento completo para lesões de CPNM. Estudos utilizando a medicação e equipamento brasileiros vem sendo conduzidos por pesquisadores do Grupo de Óptica, da USP de São Carlos, sob coordenação do prof. Vanderlei Bagnato. Em conjunto com o Hospital Amaral Carvalho de Jaú foi desenvolvido o protocolo de 2 sessões separadas em 1 semana e o protocolo de 2 sessões em único dia. A partir dos protocolos estabelecidos, um projeto intitulado “Projeto TFD Brasil” formou, com apoio do BNDES e da Finep, mais de 70 centros em todo o país para que fossem tratados pacientes com tecnologia brasileira.

Hoje, com taxa de tratamento completo de quase 90% e mais de 2 mil lesões tratadas com m-ALA e equipamento brasileiros, o documento para a Conitec está sendo elaborado para submissão.

Na segunda etapa da avaliação por essa Comissão, uma consulta pública é aberta para escutar de profissionais e pacientes a experiência com a técnica e é sempre importante estar atento às novas tecnologias que estão sendo implementadas no nosso Sistema Único de Saúde.

5 As vantagens da terapia fotodinâmica no SUS

São muitas as vantagens da TFD comparada com a cirurgia. Primeiramente, o fácil treinamento dos profissionais permite que sua implementação aconteça rapidamente. Sua realização em um ambiente não cirúrgico vai de encontro à realidade de um país que possui cidades sem centros de referência no âmbito da saúde, mas que possuem populações que merecem tratamentos constante. Assim, a implantação do procedimento em larga escala é extremamente adequada para o serviço

público de saúde brasileiro.

O custo do equipamento é compatível com a realidade nacional e o medicamento, também de produção nacional, permite tratamento eficiente das lesões com mínimo consumo e a preços acessíveis que tendem a ficar cada vez menores. Não são necessários curativos extensos e nem a administração de antibióticos, uma vez que os riscos de infecção são desprezíveis. O tratamento, realizado em uma única visita e sem necessidade de permanência prolongada no hospital, torna a TFD acessível do ponto de vista econômico e logístico. Um médico e um grupo de enfermeiros podem tratar cerca de 10 pacientes com 1 equipamento em uma tarde, liberando custos de recursos humanos e aumentando o rendimento do atendimento.

Campanhas de prevenção têm sido bastante eficientes com a função de levar os pacientes com lesões precoces para o médico. Assim, no estadiamento da doença com grande possibilidade de cura, é preciso disponibilizar tratamento imediato para esses pacientes. Apenas novas tecnologias tem a chance de aumentar o número de pessoas tratadas. Mas, para isso, essas tecnologias devem ser de fácil aplicação, de fácil treinamento para o profissional, não demandar grandes investimentos em infraestrutura e, principalmente, deve estar dentro da realidade econômica do país e do governo. A terapia fotodinâmica se enquadra em todos esses requisitos e pode ajudar no tratamento do câncer de pele não melanoma para toda a população brasileira.

Referências bibliográficas

- [1] IBGE IB de G e E. População. *Projeção da População do Brasil e das Unidades da Federação* 2017; <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>.
- [2] INCA. *Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro, 2017.
- [3] Lehmann P. Methyl aminolaevulinate – photodynamic therapy : a review of clinical trials in the treatment of actinic keratoses and nonmelanoma

- skin cancer. 2007; 793–801.
- [4] Verkouteren JAC, Ramdas KHR, Wakkee M, *et al.* Epidemiology of basal cell carcinoma : scholarly review. *Br J Dermatol* 2017; 177: 359–372.
- [5] Trakatelli M, Morton C, Nagore E, *et al.* Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management Developed by the Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum. *Eur J dermatology* 2015; 1–18.
- [6] Scheffer M. *Demografia Médica no Brasil 2020*. São Paulo, SP, 2020.
- [7] Scheffer M, Biancarelli A, Cassenote A. *Demografia Medica no Brasil*. Departamen. São Paulo: Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da USP; Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo; Conselho Federal de Medicina, 2015. Epub ahead of print 2015. DOI: 978-85-89656-22-1 1.
- [8] Buzzá HH, Moriyama LT, Vollet-Filho JD, *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*; 26. Epub ahead of print 2019. DOI: 10.1177/1073274819856885.
- [9] 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.
- [10] Mosterd K, Thissen MRTM, Nelemans P, *et al.* Fractionated 5-aminolaevulinic acid-photodynamic therapy vs. surgical excision in the treatment of nodular basal cell carcinoma: Results of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008; 159: 864–870.
- [11] de Souza RJSAP, Mattedi AP, Corrêa MP, *et al.* Estimativa do custo do tratamento do câncer de pele tipo não-melanoma no estado de são paulo - Brasil. *An Bras Dermatol* 2011; 86: 657–662.
- [12] Chen J, Ruczinski I, Jorgensen TJ, *et al.* Nonmelanoma Skin Cancer and Risk for Subsequent Malignancy. *J Nat Cancer Inst* 2008; 100: 1215–1222.
- [13] INCA. *Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro, 2009.
- [14] Lucas R, McMichael T, Smith W, *et al.* Solar Ultraviolet Radiation: global burden of disease from solar ultraviolet radiation. In: *Environmental Burden of Disease Series*. 2006.

- [15] Aguilar M, Troya M, Martin L, *et al.* 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: 1431–1436.
- [16] Entenda a Conitec. <http://antigo-conitec.saude.gov.br/entenda-a-conitec-2> (2022, accessed 9 November 2021)