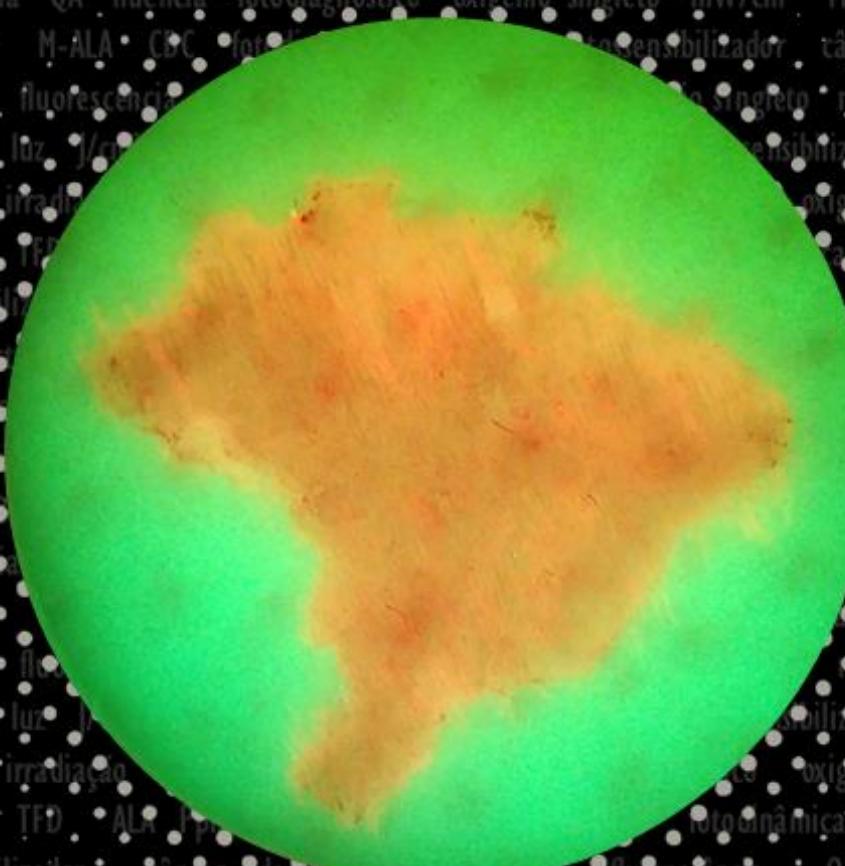


TERAPIA FOTODINÂMICA DERMATOLÓGICA

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

Terapia fotodinâmica Brasil – Protocolo clínico desenvolvido e resultados do programa nacional

Hilde H. Buzzá¹, Michelle B. Requena¹, Mirian D. Stringasci¹, Lilian T. Moriyama¹, José Dirceu Vollet-Filho¹, Natalia M. Inada¹, Ana Paula da Silva¹, Cintia Teles de Andrade¹, Kate C. Blanco¹, Dora Patricia A. Ramirez¹, Cristina Kurachi¹, Ana Gabriela Salvio² e Vanderlei S. Bagnato¹

¹ Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, SP, Brasil.

² Departamento de Pele e Partes Moles, Hospital Amaral Carvalho, Jaú, SP, Brasil.

O programa TFD Brasil foi coordenado pelo Centro de Pesquisa em Óptica e Fotônica, do Instituto de Física de São Carlos, da Universidade de São Paulo. Contou com o apoio financeiro do BNDES e um programa de FINEP. Como resultado direto, foram formados 72 centros de tratamento para câncer de pele não melanoma em todas as regiões do Brasil e mais de 1600 lesões tratadas com biópsia pré e pós-tratamento. Com um protocolo de duas sessões separadas em uma semana, utilizando medicação e equipamento nacionais, foi atingida uma taxa de resposta completa global de 78% após 30 dias do tratamento. Centros inexperientes, após os anos do projeto, se tornaram potenciais disseminadores da técnica em sua região, aumentando sua taxa de tratamento com o tempo. Mais do que lesões tratadas, o Programa TFD Brasil atingiu o objetivo de tornar essa técnica uma realidade nacional.

doi: 10.29327/terapia-fotodinamica-dermatologica-programa-tfd-brasil-309087.605409

1 Introdução

O projeto Terapia Fotodinâmica Brasil começou em 2012 e contou com o financiamento do BNDES e da FINEP e o envolvimento de empresas e do setor acadêmico. A ideia do projeto foi legitimar a TFD no Brasil, com tecnologia brasileira, para o tratamento de pequenas lesões de câncer de pele não melanoma, tornando possível oferecer uma alternativa além da cirurgia para pacientes com essas lesões.

Assim, pacientes que antes aguardavam meses para pequenos atos cirúrgicos poderiam ser mais rapidamente atendidos, diminuindo as filas para casos mais graves. Como a TFD não requer grande infra-estruturas, o projeto também ajudou a disponibilizar tratamento para locais longes, capilarizando a possibilidade de tratar pacientes antes de encaminhá-los para grandes centros.

Esse projeto de alcance nacional e internacional envolveu instituições de pesquisas, empresas, hospitais e pequenas clínicas para tornar a técnica aplicável em larga escala. O Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES) foi a fonte geral do financiamento para a instalação da técnica, além de um programa de subvenção da Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP) para parte do desenvolvimento do equipamento. O treinamento das equipes médicas foi feito pela equipe científica da Universidade de São Paulo, do Instituto de Física de São Carlos.

Cada equipe formada recebeu um equipamento e medicação nacionais necessária para o tratamento das lesões, acompanhados de treinamento específico da equipe, com parte teórica e prática. Assim, foram treinados 72 centros em todo o território nacional e 12 centros internacionais.

2 Protocolo clínico do Projeto TFD Brasil

Os pacientes elegíveis para o projeto Terapia Fotodinâmica Brasil foram homens e mulheres acima de 18 anos com lesões específicas de câncer de pele não melanoma, do tipo Carcinoma Basocelular superficial

(CBCs) com, no máximo, 2 cm de extensão ou nodular (CBCn) de até 2 mm de infiltração. Foram excluídos pacientes com fotossensibilidade e gestantes. [1, 2]

2.1 Curetagem e aplicação do creme

Selecionada a lesão, é preciso fazer uma curetagem tradicional para remover camadas de tecido e melhorar a penetração do creme. Nos casos de CBCn, é recomendada uma curetagem mais profunda para reduzir a lesão e garantir a destruição completa do tecido, uma vez que aumenta a penetração do fotossensibilizador e da luz.

A curetagem vem se mostrando fundamental no procedimento pré-tratamento, aumentando efetivamente a produção da Protoporfirina IX (PpIX), que pode indicar diretamente maior eficiência da TFD. [3]

Após a curetagem, o creme contendo 20% de M-ALA deve ser aplicado sobre a lesão, cobrindo toda a região, com uma camada de aproximadamente 1 mm de espessura e margem de 5 mm. A oclusão deve ser feita com plástico filme, garantindo que o creme fique sobre a lesão e um pedaço de papel alumínio com tamanho maior que a lesão deve ser colocado sobre o plástico, para evitar o consumo do fotossensibilizador pela luz ambiente. Um curativo sobre o papel alumínio pode ajudar a garantir a integridade da oclusão.

É preciso esperar um tempo de 3 horas para que ocorra o acúmulo da PpIX na região. Após esse tempo, a lesão deve ser limpa com soro fisiológico e a fluorescência deve ser observada.

2.2 Observação da fluorescência

O uso do evidenciador por fluorescência, antes da terapia, permite ao médico se certificar de que houve formação de PpIX na região de interesse do tratamento. Quando não se visualiza a fluorescência característica do fotossensibilizador, pode ser um indicativo de que houve um problema durante as 3 horas de espera, que pode resultar em uma resposta

incompleta ao tratamento.

Da mesma maneira, verificar a fluorescência logo após a TFD e confirmar o consumo da PpIX torna possível avaliar se ocorreu algum problema durante a iluminação, como o deslocamento da ponteira durante o tratamento. [4]

Isso é possível porque a PpIX apresenta uma fluorescência vermelha característica quando iluminada com a luz azul, enquanto a pele saudável apresenta uma fluorescência verde com a mesma excitação com a luz azul, proporcionando um contraste entre o tecido que acumulou PpIX e o que não apresentou esse acúmulo. [3]

O evidenciador por fluorescência presente no equipamento LINCE entregue aos parceiros clínicos desse Projeto ajuda a melhorar diretamente a resposta das lesões à TFD. 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.

2.3 Iluminação e segunda sessão

A ponteira de iluminação do equipamento LINCE possui um conjunto de LEDs e iluminação homogênea emitindo em comprimento de onda em 630 ± 10 nm. O protocolo clínico utilizado no Projeto TFD Brasil propôs uma entrega de 150 J/cm^2 e irradiância de 125 mW/cm^2 , aplicada durante 20 minutos. Uma grande vantagem da TFD é que múltiplas lesões podem ser tratadas ao mesmo tempo, desde que haja equipamento para que a iluminação ocorra simultaneamente.

Apesar de haver outros protocolos disponíveis, o uso desses parâmetros de iluminação foram propostos baseado no melhor balanço de dose de luz entregue, tempo de iluminação praticável à realidade clínica e dor apresentada pelo paciente.

Durante a iluminação, os parceiros clínicos de todos os centros questionaram os pacientes quanto à dor em uma escala que variou de 0 a 10 (sendo 0 a ausência de dor e 10 a dor máxima). Esses dados permitiram

uma avaliação completa da sensação dolorosa durante o procedimento, mostrando um procedimento suportável em relação a isso na grande maioria das vezes.

A segunda sessão do tratamento foi feita após sete dias, seguindo os mesmos passos descritos para a primeira sessão. Um esquema resumindo o protocolo de tratamento está mostrado na Figura 1.

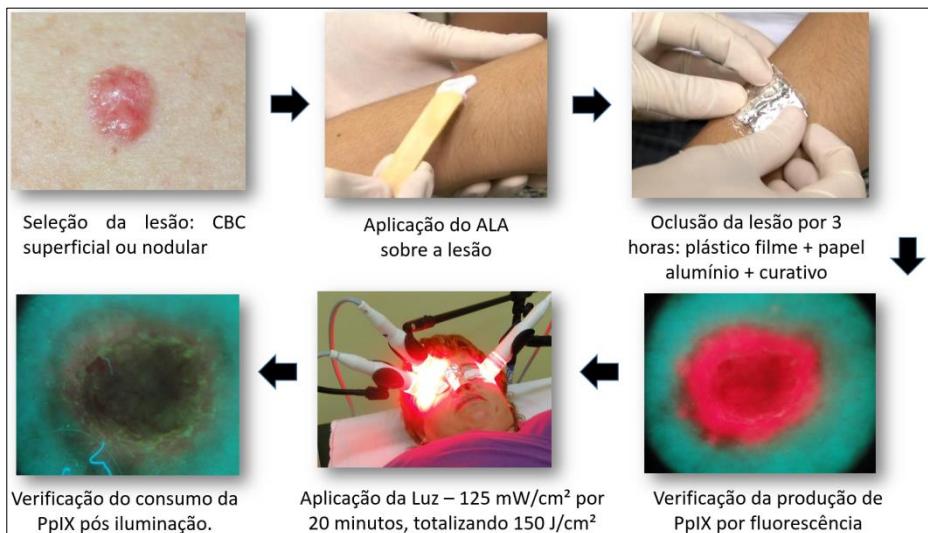


Figura 1. Protocolo resumido do Programa TFD Brasil, sempre realizando a curetagem prévia, repetindo os mesmos passos após uma semana para a segunda sessão.

3 Taxas de resposta completa obtidas

Os resultados obtidos foram coletados de todos os centros, totalizando mais de 1600 lesões. Considerando somente as lesões com biópsia feita antes e após o tratamento, foram tratadas 1047 lesões, sem considerar o nosso centro de tratamento padrão, localizado no Hospital Amaral Carvalho, na cidade de Jaú/SP. As lesões de Jaú não entraram na análise para a análise da experiência do centro em comparação com a taxa de resposta completa.

No início do projeto, equipes sem experiência mostravam um

desempenho pior quanto a taxa de resposta completa dos pacientes. Entretanto, ao final do projeto, essas taxas foram similares, o que propõe que o crescente desenvolvimento da experiência na aplicação da técnica e na indicação das lesões é o determinante para maior índice de tratamentos com resposta completa das lesões de CBC.

Assim, 72 centros de tratamento em terapia fotodinâmica foram formados no Brasil, distribuídos nas cinco regiões. Hoje, com experiência, essas equipes podem viabilizar a aplicação da técnica de forma a atender as necessidades de um país de dimensões continentais.

Dentre as lesões tratadas, sendo 80% delas foram do tipo CBC (843 lesões). A taxa de resposta completa atingiu 78% após 30 dias do tratamento, sendo que assim foi considerada quando houve ausência da lesão pré existente no exame clínico e histopatológico. 20% mostrou resposta parcial, com diminuição no tamanho, mas sem eliminação total da lesão e 2% dos tratamentos foi interrompido, assim considerada quando o paciente não retornou para avaliação.

Considerando-se 584 lesões tratadas pelo centro mais experiente, o Hospital Amaral Carvalho, a taxa de resposta completa foi de 86%, com análise clínica e biópsia após 30 dias da segunda sessão, mostrando, mais uma vez, a importância de termos profissionais bem treinados para uma indicação mais assertiva da TFD.

Comparando a resposta de CBC nodular e superficial, a taxa de resposta completa foi maior para as lesões superficiais. Isto se mostra tanto para os centros com experiência prévia (superficial: 86%; nodular: 72%) quanto os inicialmente inexperientes (superficial: 77%; nodular: 65%). As taxas de resposta completa estão mostrados na Figura 2.

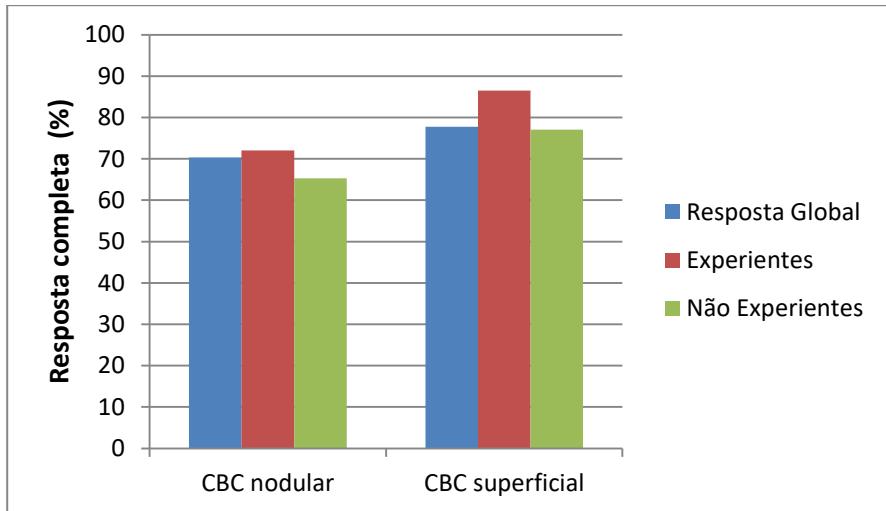


Figura 2. Taxas de resposta completa comparando CBC nodular e superficial, com centros declarados experientes e não experientes. Adaptado de Buzzá [1]

4 Outros resultados importantes

Durante o período de formação dos centros, foi possível constatar que menos da metade dos médicos relataram experiência prévia com a técnica. Assim, fica claro que o Programa TFD Brasil ajudou não só na formação dos profissionais como ajudou a disseminar a terapia fotodinâmica para câncer de pele não melanoma, o que pode resultar num grande impacto para o Brasil, dado as vantagens no que diz respeito aos resultados clínicos, estéticos, anátomo-funcionais e financeiros de sua aplicação.

Em relação ao tecido pós-tratamento, a TFD apresenta uma recuperação com a preservação de estruturas anátomo-funcionais muito superiores à cirurgia. [5] Tecidos como pálpebras, nariz e orelhas (78% destas lesões são de cabeça e pescoço) são muitas vezes preservados pós TFD e poupadados de cicatrizes, aumentando a aderência de pacientes ao tratamento.

Se a análise for feita do ponto de vista de número de pacientes com acesso a tratamento, a vantagem da TFD de forma ambulatorial precisa ser discutida. O SUS raramente tem condições de oferecer a cirurgia

prontamente, o que resulta em filas de espera que chega a meses para os pacientes terem suas lesões removidas. Por conta destas esperas prolongadas, as lesões tendem a apresentar pioras no quadro clínico, o que provoca complicações para a saúde e bem-estar do paciente e aumento nos custos, já elevados, de procedimentos como a cirurgia. Considerando o tipo de lesão, mais de 100 mil casos são esperados, por ano, no Brasil [6], o que torna praticamente impossível que qualquer sistema de saúde lide com esta demanda de forma eficiente apenas utilizando cirurgia, seja por falta de recursos humanos, seja por falta de orçamento.

Este tipo de demanda cria a necessidade real e inegável do uso de novas abordagens terapêuticas que reduzam os custos, tempo de espera, necessidade de infraestrutura e de especialização necessários para o tratamento destas lesões.

É importante dizer que os médicos responsáveis pelas equipes, muitas vezes, encaminharam à TFD lesões de pele não melanoma de tipos diferentes do indicado no protocolo. Isso aconteceu tanto porque foram movidos pela ausência de biópsia inicial, quanto pela intenção de verificar os efeitos do tratamento em casos para os quais julgassem cirurgia inviável (seja por falta de estrutura, fila ou condição do paciente).

Uma avaliação destes tratamentos mostrou que, mesmo para as lesões não indicadas, foi obtida uma taxa de resposta completa de 70%. Isso mostra que a TFD pode ser uma boa técnica para pequenas lesões de pele do tipo não melanoma, mesmo quando essas lesões não são do tipo carcinoma basocelular.

Por fim, o projeto criou condições para o surgimento de uma empresa farmacêutica, a PDT Pharma, se tornando o primeiro fabricante de fotossensibilizador nacional. A existência de medicação nacional reduziu o custo cerca de 10 vezes, viabilizando tanto o projeto quanto a sua efetivação na realidade clínica. Além disso, apesar da existência de diferentes fontes de luz, oferecer equipamentos a base de LED para o tratamento de câncer de pele dentro da realidade econômica brasileira foi

o objetivo da parceria com a empresa MMOptics. [7] Esse projeto, portanto, tornou possível o desenvolvimento de um dispositivo, com inovação tecnológica nacional, sem similar no mundo e a um preço acessível frente aos outros dispositivos.

5 Considerações finais

Assim, além dos resultados de resposta completa e tratamento de mais de 1600 lesões seguindo o protocolo proposto, aqui descrito, é importante destacar os diversos aspectos envolvidos com um Programa Nacional de Terapia Fotodinâmica. As vantagens estéticas dos resultados clínicos, as contribuições em termos financeiros e de acessibilidade da técnica e a possibilidade de levar tratamento a um número cada vez maior de pessoas, faz da TFD dermatológica uma opção ainda mais real, agora, com a finalização do programa. Participaram do projeto pesquisadores, médicos, enfermeiros, diretores de hospitais e corpo clínico entusiasmados, sabendo da oportunidade de contribuir para o avanço do tratamento do câncer de pele não melanoma no Brasil. A motivação destes profissionais se alinhou com a visão inicial do grupo que liderou o projeto na Universidade de São Paulo: tornar a TFD – uma modalidade eficiente, de baixo custo, com apelo científico e tecnológico de interesse nacional – disponível para a população.

Referências bibliográficas

- [1] 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.
- [2] Ramirez DP, Kurachi C, Inada NM, *et al.* Experience and BCC subtypes as determinants of MAL-PDT response: Preliminary results of a national Brazilian project. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2014; 11: 22–26.
- [3] Andrade CT, Vollet-Filho JD, Salvio AG, *et al.* Identification of skin lesions

- through aminolaevulinic acid-mediated photodynamic detection. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2014; 11: 409–415.
- [4] Pratavieira S, Andrade CT, Salvio AG, et al. Optical Imaging as Auxiliary Tool in Skin Cancer Diagnosis. In: *Skin Cancers - Risk Factors, Prevention and Therapy*. InTech, 2011, pp. 159–172.
- [5] Christensen E, Mørk C, Skogvoll E. High and sustained efficacy after two sessions of topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for basal cell carcinoma: A prospective, clinical and histological 10-year follow-up study. *Br J Dermatol* 2012; 166: 1342–1348.
- [6] INCA. *Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro, 2017.
- [7] Blanco KC, Moriyama LT, Inada NM, et al. Fluorescence guided PDT for optimization of the outcome of skin cancer treatment. *Front Phys*; 3. Epub ahead of print 30 April 2015. DOI: 10.3389/fphy.2015.00030.