



## Terapia fotodinâmica no tratamento do câncer de pele não-melanoma: Uma revisão de literature

### Photodynamic therapy in the treatment of non-melanoma skin cancer: A literature review

10.56238/isevmjv3n2-029

Recebimento dos originais: 03/04/2024

Aceitação para publicação: 23/04/2024

**Maria Luisa Araujo Lopes**

E-mail: ml.araujolopes@gmail.com

**Láís Cristina Couto**

E-mail: laiscristinacouto@hotmail.com

**Isadora Láís Rodrigues Maciel**

E-mail: Isadoralm18@gmail.com

**Marco Túlio Andrade Silva**

E-mail: mtuliodermato@gmail.com

#### RESUMO

**Objetivo:** O seguinte estudo visa analisar o mecanismo de ação, eficácia, segurança e tendências recentes no uso da terapia fotodinâmica (TFD) como uma abordagem terapêutica no tratamento do câncer de pele não-melanoma. Ademais, procura oferecer uma visão abrangente ao estado atual de conhecimento sobre o assunto, destacando seu uso e disponibilidade no cenário brasileiro. **Métodos:** A pesquisa foi realizada a partir de uma revisão de literatura com base de dados publicados no Periódicos CAPES, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e UpToDate. **Resultados:** A TFD é uma técnica já consolidada globalmente e apresenta diversas vantagens no tratamento do câncer de pele não melanoma, bem como nas ceratoses actínicas, mesmo em casos abrangentes. A TFD é considerada um método não invasivo, rápido, seguro, com poucos efeitos colaterais, proporcionando recuperação rápida e sendo bem tolerada pelos pacientes. Apresenta um índice de cura significativo e resultados estéticos excelentes, diferenciando-se dos outros tratamentos frequentemente citados por suas desvantagens, como cicatrizes indesejáveis. **Conclusão:** É crucial explorar ainda mais os benefícios da TFD, considerando sua aplicação em diferentes subtipos de câncer de pele não melanoma e otimizando protocolos para ampliar sua aplicação clínica. Como uma inovação promissora, a tecnologia apresenta perspectivas de contribuir para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes afetados por esse específico tipo de câncer cutâneo.

**Palavras-chave:** Terapia Fotodinâmica, Carcinoma Basocelular, Carcinoma de Células Escamosas, Neoplasias Cutâneas, Dermatologia.

#### 1 INTRODUÇÃO

Conforme o Observatório Global do Câncer, o câncer de pele não melanoma (CPNM) tem uma incidência anual de 5,8% da população mundial e nos últimos anos tem-se observado um



aumento da sua prevalência (entre 3% e 7%), estimando que esse crescimento prosseguirá futuramente. No Brasil, o câncer de pele não melanoma corresponde a cerca de 30% de todos os tumores malignos registrados no país, sendo os tipos mais comuns: o carcinoma basocelular (CBC) e o carcinoma espinocelular (CEC) (BUSSOLOTTI, R., 2022; WELLS, G., 2022; FELIPPE, R. M. S. et al., 2023).

O CBC caracteriza-se por uma lesão (ferida ou nódulo) e tem origem nos ceratinócitos localizados próximos das células basais da epiderme, sendo a neoplasia de maior ocorrência no mundo. Ele está relacionado à exposição prolongada aos raios UV, tendo maior incidência em pessoas com tom de pele mais claro (fototipo I e II de Fitzpatrick), principalmente, nas áreas mais expostas do corpo como: orelhas, pescoço, couro cabeludo, ombros e dorso, apresentando evolução lentamente. O tipo mais encontrado é o CBC nódulo-ulcerativo, que se traduz como uma pápula vermelha, brilhosa, com uma crosta central, que pode sangrar com facilidade. Histologicamente, podemos dividir os subtipos de crescimento indolores em: superficiais e nodulares (BUSSOLOTTI, R., 2022; WELLS, G., 2022; FELIPPE, R. M. S. et al., 2023).

O CBC superficial é caracterizado como uma placa bem circunscrita, descamativa e com eritema, presente comumente no tronco. Os subtipos histológicos de crescimento agressivo se dividem em quatro classificações: o morfeiforme, caracterizado como uma placa infiltrativa, com margens mal definidas e superfície refulgente, encontrado em cabeça e pescoço; e o infiltrativo, apresentando-se como uma placa mal delimitada, de consistência dura, plana ou escavada, de coloração branca, amarela ou rosa pálido, podendo haver crostas, erosões, úlceras ou pápulas. O CBC nodular, por sua vez, pode ser descrito como uma lesão papulosa ou nodular, refulgente, de superfície lisa, que apresenta telangiectasias arborizadas e tropismo pelas regiões de cabeça e pescoço (BUSSOLOTTI, R., 2022; WELLS, G., 2022; FELIPPE, R. M. S. et al., 2023).

Não obstante, o CEC pode surgir de cicatrizes antigas ou feridas crônicas da pele, principalmente aquelas lesionadas por queimaduras, tendo, portanto, origem na camada mais externa da epiderme (úlceras de Marjolin). Em geral, atinge áreas do corpo expostas ao sol, como rosto, orelhas, pescoço, lábios e dorso das mãos, podendo se desenvolver, também, nos órgãos genitais e, às vezes, podem se iniciar em queratoses actínicas. Os fatores de risco podem ser designados em ordem de relevância, sendo os mais comuns a exposição crônica aos raios UV (principalmente UV-B), desencadeando danos ao genoma, faixas etárias mais avançadas, com idade média de acometimento aos 60 anos, tons mais claros de pele e diferentes graus de



imunossupressão. Além disso, apresenta maior prevalência no sexo masculino, com proporção de 3:1. Os subtipos 16 e 18 do papilomavírus humano se correlacionam à manifestação do carcinoma espinocelular cutâneo em regiões periungueais e anogenitais (BUSSOLOTI, R., 2022; WELLS, G., 2022; FELIPPE, R. M. S. et al., 2023).

O CEC *in situ* (restrito ao local onde se originou), também conhecido como doença de Bowen, se caracteriza pelo aparecimento de uma área avermelhada coberta por crostas, com lesões bem definidas de bordas irregulares. Acomete em sua maioria pacientes idosos, que apresentam lesões múltiplas. Pode ocorrer na pele das áreas anal e genital, em razão de infecções pelo vírus do papiloma humano (HPV). A doença pode evoluir para um câncer invasivo, devendo ser tratada rapidamente (BUSSOLOTI, R., 2022; WELLS, G., 2022; FELIPPE, R. M. S. et al., 2023).

Nesse sentido, a terapia fotodinâmica (TFD) é uma modalidade terapêutica que tem sido amplamente empregada no tratamento de tumores malignos e, primordialmente, no câncer de pele não melanoma, visto que ela apresenta vantagens em relação aos demais tratamentos, como, por exemplo, uma abordagem minimamente invasiva, seletiva e passível de repetição para o tratamento e prevenção do câncer de pele. Também conhecida como PDT, do inglês Photodynamic Therapy, é um tratamento constituído por duas etapas: inicialmente um medicamento, que atua como fotossensibilizador, é administrado ao paciente para atingir especificamente um tecido doente de interesse, seguido de iluminação com luz visível, para ativar o medicamento e destruir o tecido alvo (MAYTIN, E., WARREN, C., 2022; TOREZAN, L. et al., 2009; CERRO P., et al., 2022).

No caso do tratamento de câncer, um corante cumpre a função do fotossensibilizador administrado ao paciente, sendo capaz de sensibilizar células e/ou tecidos alvo para raios luminosos para os quais, em geral, não são sensíveis. Posteriormente, é utilizada uma fibra óptica para irradiar com luz, com comprimentos de onda específicos, na região tumoral. O fotossensibilizador aplicado naquela área irá absorver a energia da luz e transferi-la para moléculas de oxigênio presentes no tecido, formando oxigênio *singlet*, tóxico para a célula. Como o oxigênio *singlet* tem um tempo de vida muito curto, ele reagirá na própria região do tumor, oxidando e matando seletivamente as células tumorais (PEREIRA, R., 2022 & LIN, J.; WAN, M. T., 2014).

## 2 MÉTODOS

A realização desta revisão se deu por meio de textos científicos que abordassem a temática, onde foram estabelecidos critérios para seleção dos mesmos, com posterior processamento dos



dados, por meio de uma revisão da literatura, análise do material encontrado para proporcionar a síntese de conhecimento do que já foi publicado e interpretação dos dados.

A coleta dos dados se deu de setembro a novembro de 2023. Os artigos foram pesquisados nas seguintes bases de dados: Periódicos CAPES; Biblioteca Virtual de Saúde (BVS); e UpToDate. Os artigos foram encontrados a partir dos descritores da plataforma Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “*Photodynamic therapy*”, “*Basal Cell*”, “*Squamous Cell*”, “*Skin Neoplasms*” e “*Dermatology*”. Como critérios de inclusão foram considerados artigos revisados por pares, escritos somente em inglês e publicados nos anos de 2018 a 2023. Como critérios de exclusão foram desconsiderados relatos de caso, revisões de literatura, teses e monografias. Foram encontrados 39 artigos.

O período de publicação dos artigos seriam inicialmente os publicados nos últimos cinco anos, no entanto, após uma busca inicial de obras, onde foi observada escassez de publicações do tema e dados para coleta e construção deste trabalho, optou-se por ampliar o período de publicação para quinze anos. Foram encontrados 66 artigos, sendo destes, 13 utilizados na revisão.

### **3 DISCUSSÃO**

#### **3.1 A TERAPIA FOTODINÂMICA**

A base da técnica TFD consiste na aplicação de uma substância conhecida como agente fotossensibilizador, que pode ser aplicada por via sistêmica, local ou tópica no local da lesão, e uma luz de comprimento de onda específica para ativá-lo. A associação de um fotossensibilizador com a luz proporciona uma fotorreação, que produz agentes citotóxicos gerados a partir da presença de oxigênio molecular, resultando na morte de células dessa parte do tecido biológico. Importante enfatizar que não ocorrem reações fotodinâmicas quando se administram agente fotossensibilizador e luz, isoladamente (S. BAGNATO, V.; B. REQUENA, M., 2023).

##### **3.1.1 Agentes fotossensibilizantes**

A terapia fotodinâmica (TFD) envolve a aplicação de uma substância fotossensibilizante e sua ativação, junto a luz e oxigênio, gera a indução da citotoxicidade das células proliferativas. Existem vários tipos de fotossensibilizadores disponíveis para esse tratamento, e três vias alternativas para tal: as intravenosas, tópicas ou orais; todavia são utilizados, primordialmente, duas drogas específicas para o tratamento do câncer não melanoma: o MAL (Metil Aminolevulinato) e o ALA (Ácido Amino Levulínico). A primeira etapa do processo ocorre após a aplicação tópica do fotossensibilizador, que será absorvido pelas células neoplásicas e



convertidas em heme (porfirinas), moléculas de tetrapirrol produzidas nas mitocôndrias das células, para que, então, após um “tempo de oclusão”, o fármaco seja metabolizado e acumule porfirinas nas células tumorais, antes da ativação luminosa (MAYTIN, E, WARREN, C, 2022; AASI, S., 2022; ORENGO, L., 2022).

A segunda etapa do tratamento envolve a iluminação do fotossensibilizador com uma quantidade prescrita de luz (fornecida por uma lâmpada de banda larga aprovada ou um laser) para ativar a protoporfirina IX (PPIX), forma que absorve a luz com mais eficiência.

Porfirinas são compostos orgânicos conjugados (contendo múltiplas ligações duplas) capazes de absorver comprimentos de onda de luz visíveis com muita eficiência e converter a energia em reações químicas. Todavia, o MAL (Metil Aminolevulinato) e o ALA (Ácido Amino Levulínico) são pró-fármacos que caracterizam a segunda etapa na via de síntese da porfirina, então, eles agem na terapia fotodinâmica, desconsiderando a primeira etapa de feedback (inibitória) na via de síntese do heme e permitindo que o PPIX se acumule em níveis elevados nos tecidos-alvo. Posteriormente, são expostos à luz de comprimento de onda que coincidam com os seus espectros de absorção (AASI, S., 2022; MAYTIN, E, WARREN, C, 2022).

Os fotossensibilizantes, são ativados após captarem a irradiação, em processo denominado fotoativação do PPIX e transferem energia diretamente para o oxigênio, formando o oxigênio singlete, que gera espécies reativas de oxigênio, oxidando vários substratos e gerando radicais livres nas células tratadas. Esse processo desencadeia falhas na integridade da membrana das células tumorais, ocasionando alterações na permeabilidade e na função de transporte entre os meios intra e extracelulares dessas, somada a modificações nas membranas do núcleo, mitocôndria, lisossomos e retículo endoplasmático, que culminam na indução da morte das células cancerígenas (ISSA, M., MANELA-AZULAY, M., 2010; MAYTIN, E, WARREN, C, 2022; ORENGO, L., 2022).

### 3.1.2 Mecanismo de ação

A destruição seletiva do tumor, sem danificação dos tecidos saudáveis circundantes, pode ser alcançada com o uso da TFD, tratamento que atua induzindo a toxicidade das células proliferativas por meio de uma fonte de luz. Para que isso ocorra, a técnica demanda três componentes essenciais: um fotossensibilizador, uma fonte de luz e oxigênio (TOREZAN, L. et al., 2009; LIN, J.; WAN, M. T., 2014 & AGOSTINIS, P. et al., 2011).

No caso de câncer de pele ou lesões de pele em geral, a TFD atua em duas etapas. Primeiro, administra-se um agente fotossensibilizador nas lesões, que se acumula nas células tumorais. Em



geral, essa aplicação se dá por meio de um creme contendo ALA ou um de seus derivados (aminolevulinato de metila, M-ALA), que, ao entrar em contato com as lesões, inicia um processo de penetração nas células, produzindo a protoporfirina IX (PpIX), uma porfirina endógena, a qual é de fato o agente fotossensibilizador. Em seguida, é realizada a iluminação da lesão por meio de uma fonte de luz de comprimento de onda específico ao agente fotossensibilizador. Durante a iluminação, as moléculas do PpIX absorvem energia e vão para um estado energético mais alto, denominado “estado excitado”, e, ao retornarem para o estado fundamental, transferem energia para outras moléculas, principalmente o oxigênio molecular (oxigênio *singlet*,  $^1\text{O}_2$ ), desencadeando a apoptose celular (TOREZAN, L. et al., 2009; LIN, J.; WAN, M. T., 2014; AGOSTINIS, P. et al., 2011 & S. BAGNATO, V.; B. REQUENA, M., 2023).

O  $^1\text{O}_2$  atua nas células tumorais destruindo a integridade da membrana, o que altera a permeabilidade e as funções de transporte nos ambientes intra e extracelulares, especialmente nas membranas do núcleo, mitocôndrias, lisossomos e retículo endoplasmático. A perda da integridade celular provoca a liberação de fatores inflamatórios e a ativação da cascata do complemento, culminando na morte celular. A fototoxicidade mitocondrial destaca-se como a principal causa de morte celular induzida pela TFD (TOREZAN, L. et al., 2009).

Em geral, a morte celular induzida pela TFD é altamente dependente do tipo e da dose de fotossensibilizador utilizado. Estes incluem o tempo desde a administração até a exposição à luz, a quantidade e taxa de dose de luz e a concentração de oxigênio intratumoral. A seletividade terapêutica é determinada por vários fatores, incluindo a absorção do fotossensibilizador nas células/tecidos-alvo, o metabolismo para a forma ativa e a penetração da fonte de luz. Considerando essas variáveis, a resposta clínica varia de paciente para paciente e pode ser difícil de prever (AGOSTINIS, P. et al., 2011 & LIN, J.; WAN, M. T., 2014).

### 3.1.3 Fontes de luz

A variedade de fontes de luz no TFD é praticamente ilimitada, abrangendo fontes de luz de onda contínua de amplo espectro (com luz azul, vermelha e verde), fontes policromáticas incoerentes (como lâmpadas de descarga de gás, diodos emissores de luz), bem como fontes monocromáticas coerentes (incluindo luz intensa pulsada [IPL], lasers de potássio-titânio-fosfato [KTP], lasers de corante pulsado e lasers infravermelhos). Além disso, foram realizados estudos sobre a aplicação da tecnologia fotopneumática e luz natural. A ação destes aparelhos depende fundamentalmente do espectro de emissão, irradiância, distribuição espacial da luz e potência do aparelho (LIN, J.; WAN, M. T., 2014 & AGOSTINIS, P. et al., 2011).



Para gerar efeito terapêutico, a saída espectral da fonte de luz deve corresponder aos picos de excitação do fotossensibilizador. A PpIX (formada a partir da metabolização de ALA) tem dois picos importantes, 404-420 nm nas regiões de comprimento de onda azul e 635 nm nas regiões de comprimento de onda vermelho, do espectro visível. A profundidade da penetração da luz na pele depende do comprimento de onda, aumentando à medida que eles ficam mais longos. Nesse sentido, a luz azul penetra menos eficientemente através do tecido, sendo eficaz para o tratamento de ceratoses actínicas finas, enquanto as radiações vermelha e infravermelha penetram mais profundamente, sendo mais eficazes para o tratamento de lesões mais espessas e mais profundas (LIN, J.; WAN, M. T., 2014 & AGOSTINIS, P. et al., 2011).

É importante enfatizar que nenhuma fonte de luz é adequada para todas as indicações de TFD. A escolha da fonte de luz é determinada pela absorção do agente fotossensibilizador (excitação da fluorescência e espectro de ação), pela doença (localização, tamanho da lesão, acessibilidade e propriedades do tecido), custo e tamanho. A eficácia da tecnologia TFD depende da dose, método de administração (única ou fracionada) e tempo de exposição à fonte de luz; além, claro, da taxa de fluência (LIN, J.; WAN, M. T., 2014 & AGOSTINIS, P. et al., 2011).

### 3.2 APLICAÇÕES ONCOLÓGICAS DA TFD NA DERMATOLOGIA

O uso clínico da TFD na oncologia iniciou no final da década de 1970 com um estudo dos efeitos da luz do derivado da hematoporfirina (HPD) em cinco pacientes com câncer de bexiga. A descoberta da técnica culminou, em 1978, na primeira grande série de pacientes tratados com sucesso, apresentando respostas completas ou parciais em 111 das 113 lesões malignas. Portanto, desde este trabalho inicial, foram realizados mais de 200 ensaios clínicos de TFD. Atualmente, uma revisão sistemática em dermatologia mostrou que a TFD é considerada uma opção razoável para o tratamento de lesões cutâneas malignas e pré-malignas não melanoma (AGOSTINIS, P. et al., 2011).

No último cenário, a TFD está atualmente aprovada nos Estados Unidos (EUA), Canadá e União Europeia (UE) para o tratamento da ceratose actínica e na UE e Canadá para o tratamento do carcinoma basocelular (CBC). No entanto, a TFD também demonstrou-se eficaz no tratamento do carcinoma espinocelular localizado (CEC)/doença de Bowen e tem sido utilizada com algum sucesso na doença de Paget (AGOSTINIS, P. et al., 2011).



### 3.2.1 TFD nas ceratoses actínicas

As ceratoses actínicas são lesões ásperas e escamosas que, geralmente, surgem em áreas cronicamente expostas à radiação ultravioleta (UV), podendo progredir para CEC. No tratamento da ceratose actínica, o padrão na TFD é o uso de ALA com luz azul. Isso envolve a aplicação do ALA por uma hora, seguida por incubação sob oclusão antes da exposição à luz azul (10 J/cm<sup>2</sup>). Embora existam vários protocolos, incluindo o uso de luz vermelha, estudos controlados e randomizados indicaram que a eliminação completa das ceratoses actínicas ocorreu oito semanas após o tratamento com incubação de 4 horas do adesivo autoadesivo de ALA (86% das lesões de ceratose actínica) e terapia com luz vermelha (LIN, J.; WAN, M. T., 2014).

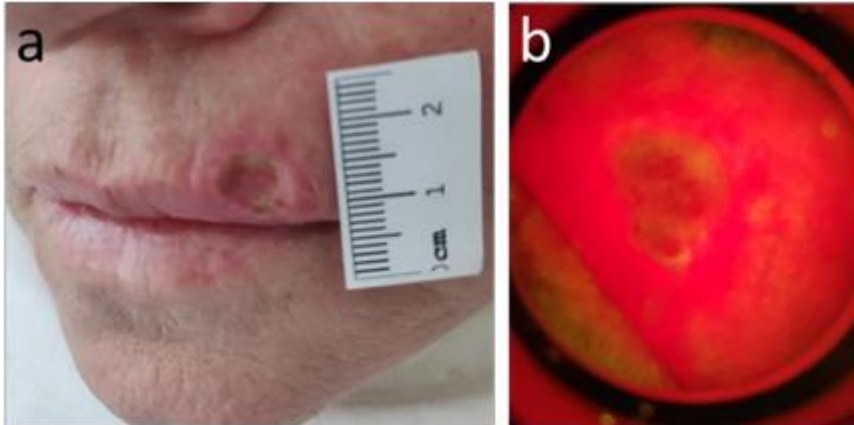
Os protocolos recomendam sessões a cada 1 a 2 semanas de ALA-TFD excitada por luz vermelha convencional para a ceratose actínica. O procedimento inclui: limpeza da lesão (1); aplicação de formulação contendo ALA a 10–20% na superfície da lesão e em sua área ao redor, dentro de 1 cm, com proteção da lesão da luz por 1 a 6 horas por meio de oclusão (2); após a remoção do ALA da superfície da lesão, recomenda-se a irradiação com luz vermelha, com densidade de energia de 100 a 150 J/cm<sup>2</sup> e densidade de potência de 50-120 mW/cm<sup>2</sup> (3). O número de sessões pode ser ajustado conforme a resposta ao tratamento (S. BAGNATO, V.; B. REQUENA, M., 2023).

### 3.2.2 TFD nos carcinomas basocelulares

A Terapia Fotodinâmica com ácido delta-aminolevulínico (ALA-TFD) é aplicada para o tratamento clínico de CBC superficial e nodular com profundidade inferior a 2 mm, demonstrando eficácia de cura e excelente resultado cosmético. Para o CBC superficial, o pré-tratamento segue o mesmo protocolo utilizado para a ceratose actínica (Figura 1). Recomenda-se avaliar a profundidade do CBC nodular, que deve ser inferior a 2 mm, antes de realizar a ALA-TFD (S. BAGNATO, V.; B. REQUENA, M., 2023).



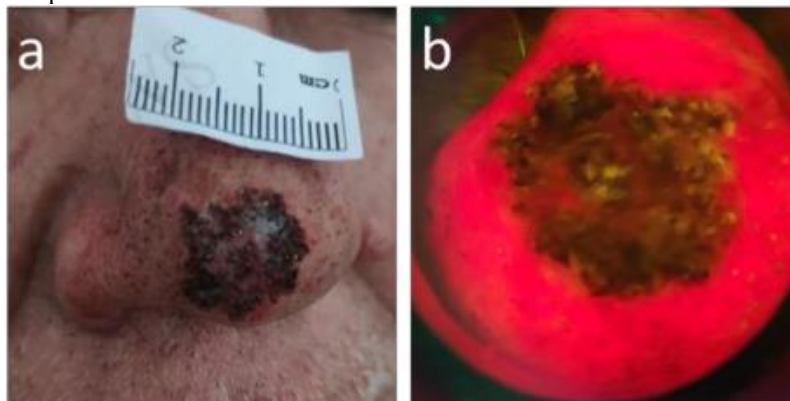
Figura 1. a) TFD de CBC no lábio superior esquerdo, sem curetagem; b) Imagem da fluorescência após 3 horas das aplicações do creme.



Fonte: S. BAGNATO, V.; B. REQUENA, M., 2023.

No procedimento de ALA-TFD para o CBC nodular, é essencial utilizar lâmina ou cureta cirúrgica, ou laser de CO<sub>2</sub>, para remover o tumor superior (Figura 2). Em seguida, aplica-se a solução de ALA de 10 a 20% na lesão e na área circundante, até 1 cm, protegendo-a da luz por 1 a 6 horas. Posteriormente, retira-se o excesso de ALA da superfície da lesão e procede-se à irradiação com luz vermelha, com densidade de energia de 100 a 200 J/cm<sup>2</sup> e densidade de potência de 50 a 150 mW/cm<sup>2</sup>. O tratamento é realizado uma vez a cada 1 a 3 semanas, sendo indicado escolher outra abordagem se não houver melhora em 3 semanas. Em casos de evolução positiva na cura das lesões, uma nova sessão de TFD pode ser considerada, com no máximo 6 sessões (S. BAGNATO, V.; B. REQUENA, M., 2023).

Figura 2. a) CBC ponta nasal; após a curetagem da lesão foi realizada a cauterização com bisturi elétrico; b) Imagem da fluorescência após 3 horas da aplicação do creme, onde o uso da técnica de cauterização com bisturi elétrico diminuiu o acúmulo de PpIX.



Fonte: S. BAGNATO, V.; B. REQUENA, M., 2023.

### 3.2.3 TFD nos carcinomas espinocelulares (doença de Bowen)

O manejo do CEC é categorizado pelo potencial metastático, ou seja, CEC cutâneo de baixo risco ou CEC cutâneo de alto risco (agressivo), sendo a excisão cirúrgica o padrão-ouro para este último. A TFD não é recomendada para o tratamento do CEC invasivo, sendo utilizada apenas em CEC *in situ* (Doença de Bowen), principalmente na presença de múltiplas lesões, em áreas onde múltiplas cirurgias resultariam em morbidade (como nas extremidades inferiores), ou quando lesões são conhecidas por serem não invasivas (Figura 3). Ademais, estudos recentes orientam que a luz vermelha é mais indicada para o tratamento e afirmam que o MAL-TFD alcança melhor penetração e se demonstrou mais eficaz que o ALA-TFD. A TFD não pode ser recomendada para CEC invasivo devido ao seu alto potencial metastático e às taxas de eficácia reduzidas (LIN, J.; WAN, M. T., 2014).

Figura 3. A. Doença de Bowen pré-tratamento; B. Tratamento após seis meses de MAL-TFD.



Fonte: TOREZAN, L. et al., 2009.

## 3.3 O USO DA TECNOLOGIA NO BRASIL

### 3.3.1 Protocolo clínico e resultado da TFD no país

Em 2012 foi criado o projeto Terapia Fotodinâmica Brasil (TFB), que contou com o financiamento do Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES) e do programa de subvenção da Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP). A ideia do projeto foi legitimar a TFD no Brasil, possibilitando uma forma alternativa de tratamento de câncer de pele não melanoma. Dessa forma, pacientes que antes aguardavam meses para pequenos procedimentos cirúrgicos poderiam ser mais rapidamente atendidos, reduzindo as filas e priorizando-as para casos

mais graves. O projeto ajudou a disponibilizar, ainda, tratamento para locais mais distantes, possibilitando o tratamento a pacientes de zonas rurais (S. BAGNATO, V.; B. REQUENA, M., 2023).

Durante o projeto, os pacientes elegíveis foram homens e mulheres acima de 18 anos com lesões específicas de câncer de pele não melanoma, do tipo CBC superficial, com, no máximo, 2 cm de extensão, ou nodular, de até 2 mm de infiltração. Cada equipe formada recebeu um equipamento e medicações nacionais necessárias para o tratamento das lesões, acompanhados de treinamento específico da equipe, com parte teórica e prática (Figura 4). Assim, foram treinados 72 centros em todo o território nacional e 12 centros internacionais. Sobre as taxas de respostas, conforme Bagnato e Requena (2023), os resultados foram amplamente positivos, atingindo 78% de eficácia, após 30 dias de tratamento (S. BAGNATO, V.; B. REQUENA, M., 2023).

Figura 4. Protocolo resumido do Programa TFD Brasil. Sempre deve ser realizada a curetagem prévia, repetindo os mesmos passos após uma semana para a segunda sessão.



Fonte: S. BAGNATO, V.; B. REQUENA, M., 2023.

### 3.3.2 A disponibilidade no Sistema Único de Saúde

Em julho de 2023, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) recomendou a incorporação da TFD no Sistema Único de Saúde (SUS). O aparelho faz parte do projeto TFB, de 2012, e foi projetado pelo Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo (USP), considerado único no mundo com duplo sistema na mesma plataforma, permitindo o diagnóstico e tratamento do câncer de pele não melanoma, sendo capaz de avaliar e tratar a doença no mesmo dia, evitando mutilações e procedimentos dolorosos (Figura 5). A decisão da incorporação da tecnologia no país depende, agora, do secretário de Ciência,

Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS), sendo publicada, posteriormente, no Diário Oficial da União (DOU) (BRASIL, 2023).

Figura 5. Equipamento utilizado na terapia fotodinâmica, desenvolvido pelos cientistas do IFSC-USP e fabricado pela empresa MM Optics, em São Carlos, São Paulo



Fonte: FAPESP, 2023.

Ressalta-se que a disponibilidade da TFD no SUS pode variar conforme diferentes fatores, incluindo políticas de saúde, infraestrutura local e a aplicação específica do TFD para diferentes condições médicas (S. BAGNATO, V.; B. REQUENA, M., 2023).

### 3.3.3 TFD segundo a técnica do INCA

A TFD foi introduzida na Sessão de Dermatologia do Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA) em 2012 e, desde então, centenas de pacientes vêm sendo tratados. No instituto, a TFD é utilizada somente no tratamento do câncer de pele. As principais indicações são a ceratose actínica e os cânceres de pele não melanoma de baixo risco, como o carcinoma basocelular superficial e o carcinoma escamoso *in situ* (doença de Bowen). No entanto, a técnica também pode ser utilizada no tratamento do campo de cancerização e do carcinoma basocelular nodular (S. BAGNATO, V.; B. REQUENA, M., 2023).

O manejo dos casos encaminhados consiste em documentação fotográfica (clínica e dermatoscopia) e biópsia da lesão para diagnóstico histopatológico. No INCA, todos os pacientes são submetidos a duas sessões de TFD separadas por sete dias de intervalo. Desta forma, observa-se melhores resultados e menores índices de recidiva. Didaticamente, o procedimento pode ser dividido em três etapas: preparo da lesão, técnica de aplicação do MAL e exposição à luz vermelha (S. BAGNATO, V.; B. REQUENA, M., 2023).



#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dessa forma, à medida que a pesquisa continua a avançar, é imperativo ainda mais os benefícios da Terapia Fotodinâmica, considerando sua aplicação em diferentes subtipos de câncer de pele não-melanoma e otimizando protocolos para ampliar seu alcance clínico. Com a perspectiva de contribuir para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes, a Terapia Fotodinâmica se destaca como uma inovação promissora no tratamento desse tipo específico de câncer cutâneo.

A ocorrência de câncer de pele não melanoma apresenta índices elevados tanto no Brasil quanto no restante do mundo, demonstrando um aumento contínuo. Confirmada a natureza maligna da lesão, a abordagem médica mais comum é a intervenção cirúrgica. Em determinadas situações, a cirurgia plástica pode ser necessária para reconstrução e reparo, dependendo da localização e extensão. Em casos específicos, a quimioterapia ou a radioterapia também podem ser recomendadas. Embora existam soluções, a falta de infraestrutura adequada e de médicos especializados distribuídos pelo país compromete a resposta a essa demanda significativamente. A falta simultânea desses fatores em várias regiões geográficas resulta na negligência do câncer de pele, tornando-se um problema de saúde pública relevante.

Diante desse cenário, a adoção de abordagens inovadoras surge como uma alternativa para superar as barreiras que dificultam o enfrentamento ao câncer de pele no contexto brasileiro. A terapia fotodinâmica (TFD) é uma técnica já consolidada globalmente e apresenta diversas vantagens no tratamento do câncer de pele não melanoma, bem como nas ceratoses actínicas, mesmo em casos abrangentes. A simplicidade da técnica, associada à facilidade de treinamento de profissionais e à possibilidade de realização em ambulatorios, faz da TFD uma opção terapêutica excelente.

Segundo a análise de estudos, a TFD é considerada um método não invasivo, rápido, seguro, com poucos efeitos colaterais, proporcionando recuperação rápida e sendo bem tolerada pelos pacientes. Apresenta um índice de cura significativo e resultados estéticos excelentes, diferenciando-se dos outros tratamentos frequentemente citados por suas desvantagens, como cicatrizes indesejáveis. A TFD destaca-se como a terapia mais adequada para diversos pacientes e hospitalares.

Diante desse contexto, à medida que a pesquisa progride, é crucial explorar ainda mais os benefícios da Terapia Fotodinâmica, considerando sua aplicação em diferentes subtipos de câncer de pele não melanoma e otimizando protocolos para ampliar sua aplicação clínica. Como uma



inovação promissora, a Terapia Fotodinâmica apresenta perspectivas de contribuir para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes afetados por esse específico tipo de câncer cutâneo.



## REFERÊNCIAS

- AASI, S. Treatment and prognosis of basal cell carcinoma at low risk of recurrence. In STERN, R., ROBINSON, J., CORONA, R. (Ed), UpToDate, 2022.
- AGOSTINIS, P. et al. Photodynamic therapy of cancer: An update. CA: A Cancer Journal for Clinicians, v. 61, n. 4, p. 250–281, 26 maio 2011.
- BAGNATO, V.; B. REQUENA, M. Terapia Fotodinâmica dermatológica: Programa TFD Brasil. 1. ed. São Carlos: IFSC USP, 2023. v. 2.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Usuários do SUS com câncer de pele basocelular serão tratados com inovação 100% nacional. Matéria veiculada no dia 06 de julho de 2023.
- BUSSOLOTTI, R. Pele Não Melanoma, A.C. Camargo Cancer Center, 2022.
- CERRO P., et al., Tumor microenvironment in non-melanoma skin cancer resistance to photodynamic therapy. Frontiers in oncology, 12, 970279, 2022.
- FAPESP, Saúde. SUS receberá nova tecnologia brasileira para tratamento do câncer de pele. matéria veiculada no dia 02 agosto de 2023 no site da Fapesp.
- FELIPPE, R. M. S. et al. Avaliação global do carcinoma basocelular e espinocelular. Revista Eletrônica Acervo Médico, v. 23, n. 1, p. e11549, 1 fev. 2023.
- LIN, J.; WAN, M. T. Current evidence and applications of photodynamic therapy in dermatology. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology, p. 145, maio 2014.
- MAYTIN, E.; WARREN, C. Photodynamic therapy. In ELMETS, C., CORONA, R. (Ed), UpToDate, 2022.
- PEREIRA, R. Terapia Fotodinâmica. Aurora, 2022.
- TOREZAN, L. et al. L Photodynamic therapy in dermatology: basic principles and clinical use. EDUCAÇÃO MÉDICA CONTINUADA. An Bras Dermatol, v. 84, n. 5, p. 445–59, 2009.
- WELLS, G. Doença de Bowen. MDS Manuals, 2022.