



UNICAMP

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

ANA BEATRIZ BARBOSA TORINO

**ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE TERAPIA
FOTODINÂMICA PLATAFORMA LINCE *VERSUS*
CRIOCIRURGIA NO TRATAMENTO DO CARCINOMA
BASOCELULAR DE BAIXO RISCO - ESTUDO
PROSPECTIVO RANDOMIZADO**

**CAMPINAS
2022**

ANA BEATRIZ BARBOSA TORINO

**ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE TERAPIA FOTODINÂMICA
PLATAFORMA LINCE *VERSUS* CRIOCIRURGIA NO
TRATAMENTO DO CARCINOMA BASOCELULAR DE BAIXO
RISCO – ESTUDO PROSPECTIVO RANDOMIZADO.**

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para obtenção do título de Mestra em Ciências, na área de Clínica Médica.

ORIENTADOR: PROFA. DRA APARECIDA MACHADO DE MORAES.

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE EM QUALIFICAÇÃO DA ALUNA ANA BEATRIZ BARBOSA TORINO, E ORIENTADA PELA PROFA. DRA. APARECIDA MACHADO DE MORAES.

CAMPINAS
2022

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

T632a Torino, Ana Beatriz Barbosa, 1988-
Análise comparativa entre terapia fotodinâmica plataforma Lince *versus* criocirurgia no tratamento do carcinoma basocelular de baixo risco - estudo prospectivo randomizado / Ana Beatriz Barbosa Torino. – Campinas, SP : [s.n.], 2022.

Orientador: Aparecida Machado de Moraes.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Carcinoma basocelular. 2. Criocirurgia. 3. Fotoquimioterapia. I. Moraes, Aparecida Machado de, 1958-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Comparative analysis between photodynamic therapy *versus* cryosurgery in treating low risk basocellular carcinoma - randomized and prospective study

Palavras-chave em inglês:

Carcinoma, Basal cell

Cryosurgery

Photochemotherapy

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Aparecida Machado de Moraes [Orientador]

Renata Ferreira Magalhães

Flavio Barbosa Luz

Data de defesa: 28-01-2022

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-5763-3744>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/4121319405564315>

**COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE
MESTRADO/DOCTORADO**

ANA BEATRIZ BARBOSA TORINO

ORIENTADOR: APARECIDA MACHADO DE MORAES

MEMBROS TITULARES:

1. PROF. DR. APARECIDA MACHADO DE MORAES

2. PROF. DRA. RENATA FERREIRA MAGALHÃES

3. PROF. DR. FLAVIO BARBOSA LUZ

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, área de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 28.01.2022

AGRADECIMENTOS

Agradecimento principalmente à minha família.

A Professora Aparecida de Moraes pelo apoio durante esses anos.

Aos meus colegas de dermatologia do Hospital de Clínicas Unicamp que gentilmente me ajudaram na seleção dos pacientes ao trabalho.

À Deus, que me permitiu concretizar esse sonho com paciência e determinação.

RESUMO

A Organização Mundial da Saúde estima que, no ano de 2030, exista cerca de 27 milhões de novos casos de câncer de pele ^(1,2). Os países com maior incidência serão os que estão em desenvolvimento, entre eles o Brasil. Dentre os cânceres da pele não melanoma, 80% dos casos correspondem ao carcinoma basocelular (CBC) ⁽¹⁾. O tratamento padrão para o CBC é a cirurgia, obtendo-se os melhores índices de cura. Porém, considerando-se resultados cosméticos, tipos histológicos, número de lesões e preservação da função outros tratamentos podem ser realizados. Entre eles a radioterapia, eletrocoagulação, criocirurgia, e terapia fotodinâmica ^(3, 5). A terapia fotodinâmica (TFD) tem como principal aplicação o tratamento de lesões tumorais e é uma forma de fotoquimioterapia que envolve três componentes principais: um fotossensibilizador (FS), uma fonte de luz e oxigênio molecular. A aplicação de TFD é baseada em aplicações tópicas de precursores biológicos de produção do fotossensibilizador protoporfirina IX, ALA (5-ácidoaminolevulínico) e seus derivados, como MAL (cloridrato de aminolevulinato de metila)⁽³⁾. Foi realizado estudo de análise comparativa entre a terapia fotodinâmica e a criocirurgia no tratamento do carcinoma basocelular, conduzido no Hospital de Clínicas da Unicamp, SP. Foram incluídos pacientes com lesões de carcinoma basocelular superficial e nodular de até dois cm de diâmetro e dois mm de infiltração, em grupos aleatorizados. Utilizou-se a plataforma laser LINCE e cloridrato de aminolevulinato de metila (MAL) 20mg/g e, em paralelo, na criocirurgia, dois ciclos de congelamento com nitrogênio líquido de 45 segundos. O acompanhamento após tratamento foi realizado por seis meses. Foram tratados 100 CBCs, sendo 50 de cada grupo. Não houve diferença significativa entre o número de recidiva entre os dois grupos ($p= 0.0727$). No entanto em relação ao tipo histológico dos tumores houve diferença significativa ($p=0.0229$). Lesões nodulares apresentaram chance 9.9 vezes maior de recidiva quando comparadas às lesões de carcinoma basocelular superficial. A TFD com aparelho LINCE-TFD Brasil mostrou-se portanto como terapêutica com bons resultados e resposta promissora quando avaliada seis meses após o tratamento e se equipara à efetividade da Criocirurgia, método já consagrado no tratamento do CBC de baixo risco. A maior efetividade obteve-se no tratamento de CBC superficial, com riscos maiores de recidiva ao subtipo nodular. Propõe-se seguimento mais longo para melhores entendimentos do comportamento das lesões tratadas.

Palavras Chave: Carcinoma basocelular; criocirurgia; terapia fotodinâmica

ABSTRACT

The World Health Organization estimates that in 2030 year, there will be about 27 million new cases of skin cancer .^(1,2) The countries with the highest incidence will be countries in development, including Brazil. Between non-melanoma skin cancers, 80% are basal cell carcinoma (BCC).⁽¹⁾ BCC gold standard treatment is surgery, with the highest cure rates. However, considering cosmetic results, histological types and functional preservations, other therapies are shown as excellent options: radiotherapy, electrocoagulation, cryosurgery and photodynamic therapy^(3, 5). Photodynamic therapy (PDT) is directed to tumor lesions treatment and involves three main components: a photosensitizer (FS), light and oxygen. They become toxic to the target cells when being together. Most applications and studies in PDT are applied by a biological precursor to the production of photosensitizer protoporphyrin IX, ALA (5-aminolevulinic acid) and MAL (methyl aminolevulinate hydrochloride)⁽³⁾ . A comparative analysis was done between Photodynamic Therapy and Cryosurgery in BCC treatment, in Clinical Hospital of UNICAMP, SP. Were included patients over 18 years old, without photosensitive diseases and with BCC superficial or nodular, up to two centimeters and two milimeters of infiltration, in randomized groups, submitted to pre and post biopsy. LINCE platform and MAL cream 20mg/g were used, and in parallel, cryosurgery, two freezing 45-second cycles with liquid nitrogen. Follow-up after treatment was carried out for six months. 100 CBCs were treated, fitty lesions in each group. There wasn't statistical difference between the two groups ($p=0.0727$). However, nodular BCC revealed 9.9 times more risk of recurrence in comparative to BCC superficial. PDT with LINCE-PDT Brazil equipment was revealed as an excellent treatment with cure rates equivalent to cryosurgery in BCC low risk. Greater effectiveness and safety was obtained in superficial BCC. Longer follow-up is needed to better understand the behavior of treated injuries.

Key words: Basal cell carcinoma; cryosurgery; photodynamic therapy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Dermatoscopia no Carcinoma Basocelular. A. Dermatoscopia demonstrando a presença dos ninhos ovoides no CBC nodular. B. Histologia, o correspondente do CBC nodular. C. Dermatoscopia das folhas de bordo (seta). D. Histologia do CBC superficial ⁽⁴⁾ . §	21
Figura 2: Zona H da face, CBC considerado alto risco , independente de sua extensão ⁽⁶⁾ . §	22
Figura 3: Distribuição de médicos no Brasil. (A) Número de médicos para cada 1000 habitantes separado por região. (B) Distribuição dos médicos no território Brasileiro com a porcentagem para cada região. (C) Densidade populacional com a porcentagem de cada região. (D) Distribuição de dermatologistas no território brasileiro ⁽⁷⁾ . §	24
Figura 4: Penetração da luz na pele ⁽⁷⁾ . §	28
Figura 5: Curva de absorção dos principais cromóforos da pele ⁽⁷⁾ . §	28
Figura 6: Foto aparelho Lince ⁽⁷⁾ . §	31
Figura 7: Fotodinâmica em múltiplas lesões. Pacientes do estudo, autoria própria.....	33
Figura 8: Espectros dos LEDs utilizados no dispositivo tanto para geração da fluorescência quanto para as ponteiras de tratamento ⁽⁷⁾ . §	34
Figura 9: Esquema da ponteira de fluorescência. As setas roxas indicam a luz de excitação, sendo desviada para baixo, em direção ao tecido (“pele”). As setas rosas representam a luz refletida, barrada em parte pelo dicroico e em parte pelo filtro óptico posterior. As setas verdes representam a fluorescência gerada, que atravessa o filtro e chega à ocular que permite a visualização ⁽⁷⁾ . §	35
Figura 10: Espectroscopia de tecido tumoral ⁽⁷⁾ . §	37
Figura 11: Espectroscopia do consumo de PPIX antes e após o tratamento ⁽⁷⁾ . §	37
Figura 12: Instrumentos para criocirurgia : aplicador com cotonete (esquerda), spray de nitrogênio líquido (centro), e sonda fechada (direita). ¹¹	44
Figura 13: Exemplos de equipamentos de criocirurgia incluem (A) garrafa de nitrogênio líquido e (B) ponteiras dependendo do tamanho e largura do jato desejado ⁽¹¹⁾	45
Figura 14: Padrões de jato de nitrogênio líquido ⁽¹¹⁾	45
Figura 15: Técnica com cone, direcionando o nitrogênio líquido na lesão. O <i>spray</i> é posicionado aproximadamente 1 a 1.5 cm acima da lesão ⁽¹¹⁾	45
Figura 16: Halo de congelamento e técnica utilizada para tartar lesões malignas demonstrando a formação da bola de gelo e a margem de 5mm necessária para atingir a temperatura de -50°C (-58°F), e a profundidade necessária de 4 a 5mm ⁽¹¹⁾ . ⁴⁷	51
Figura 17: Equipamento LINCE® . A ponteira da esquerda emite luz num comprimento de onda de $630\pm 10\text{nm}$. A ponteira da direita emite luz num comprimento de onda de $400\pm 10\text{nm}$ ⁽⁷⁾ . §	58

Figura 18: Aplicação do protocolo de TFD A) aplicação do creme MAL 20% após o preparo da lesão; B - C) posicionamento do curativo para evitar a exposição solar do creme MAL 20%; D) Iluminação da lesão com uma dose de 150 J/cm ² , uma intensidade de 125mW/cm ² e um tempo de 20 minutos ⁽⁷⁾ . [§]	61
Figura 19: A. CBC nodular apontado pela seta, prévia ao tratamento. B. Após 3 meses de TFD. C. Após 6 meses de TFD.....	66
Figura 20: A. CBC nodular apontado pela seta, prévia ao tratamento. B. Após 3 meses de TFD. C. Após 6 meses de TFD.....	66
Figura 21: A: CBC nodular antes do tratamento. B: Espectroscopia prévia a PPIX. C: Espectroscopia após 3 horas e antes da TFD. Demais figuras correspondem ao pós 3 meses e 6 meses de tratamento respectivamente.	67
Figura 22: A. CBC nodular antes do tratamento, com sua respectiva espectroscopia e após 3 horas de oclusão para produção de PPIX. B. C. e D. Lesões tratadas, reavaliação após 3 meses e então 6 meses.	67
Figura 23: A. CBC nodular esclerosante antes do tratamento. B. Após 3 meses da TFD. C. Após 6 meses da TFD.....	67
Figura 24: A. CBC nodular antes do tratamento, 3 meses após e 6 meses após. B. Dermatoscopia comprovando ausência de lesão residual.	68
Figura 25: A. CBC nodular antes do tratamento (paciente com cicatriz de biópsia prévia). B. CBC tratado após 6 meses da sessão de TFD.	68
Figura 26: Tratamento de múltiplas lesões com criocirurgia. A. Foto em maior aumento das lesões do paciente. B. 2 lesões tratadas com TFD. C. 6 meses após tratamento com TFD.	69
Figura 27: Tratamento com criocirurgia. A. Tratamento criocirurgia, ciclo de congelamento. B. Visão em maior aumento dos tumores tratados com criocirurgia.....	69
Figura 28: Tratamento com criocirurgia. A. CBC superficial antes da criocirurgia. B. CBC superficial 6 meses após a criocirurgia.....	70
Figura 29: Recidiva CBC nodular com Fotodinâmica. A. CBC nodular antes da TFD. B. CBC nodular recidivado após 6 meses da TFD. C. Pós cirurgia convencional.	70
Figura 30: Recidiva CBC nodular com Fotodinâmica. A. CBC nodular cístico antes da TFD. B. CBC nodular recidivado após 6 meses de TFD. C. CBC após cirurgia convencional.....	71
Figura 31: Recidiva CBC nodular com Fotodinâmica. A. CBC nodular com recidiva após 3 meses de TFD. B. Dermatoscopia da recidiva do tumor.....	71
Figura 32: Recidiva CBC nodular com Fotodinâmica. A. CBC nodular pré-auricular direita, 3 meses após TFD com recidiva do tumor. B. Dermatoscopia do tumor recidivado.	71
Figura 33: Recidiva CBC nodular com Fotodinâmica. A. CBC nodular antes do tratamento com Criocirurgia. B. CBC recidivado após 6 meses de criocirurgia. C. Dermatoscopia CBC superficial recidiva.	72
Figura 34: A e B paciente com múltiplos tumores pigmentados. C. Após tratamento de 14 lesões.	72

Figura 35: Dermatoscopia de alguns padrões observados após tratamento. 73

Figura 36: CBC nodular pigmentado recidivado após 6 meses do tratamento com TFD. 73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Estratificação de CBC baixo risco versus alto risco, pela Rede Nacional de Câncer dos Estados Unidos ⁶	22
Tabela 2: recomendações para tratamento não cirúrgico de CBC ^{(5). 9}	25
Tabela 3: Vantagens da criocirurgia <i>versus</i> exérese cirúrgica convencional ¹²	47
Tabela 4: Contraindicações à criocirurgia ¹²	48
Tabela 5: Características do CEC e CBC passíveis de criocirurgia ^{(11). 44}	51

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Condições Benignas tratáveis com a criocirurgia ⁽¹²⁾⁴⁴	49
Quadro 2: Lesões pré-malignas tratáveis com a criocirurgia ^{(12) 44}	50
Quadro 3: Lesões malignas tratáveis com a criocirurgia ⁽¹²⁾⁴⁴	52
Quadro 4: Análise descritiva dos pacientes.....	74
Quadro 5: coeficientes de correlação linear de Spearman entre número de lesões e escala de dor.	74
Quadro 6: Análise descritiva e comparação da escala de dor e número de lesões tratadas entre a preferência do paciente.....	75
Quadro 7: Análise descritiva das lesões tratadas.....	75
Quadro 8: Análise descritiva e comparação da recidiva entre tratamento e tipo de lesão.....	76
Quadro 9: Análise descritiva e comparação da recidiva entre padrão e tipo de lesão.	77
Quadro 10: Tipos histológicos das recidivas para os dois grupos de tratamento.....	85

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Distribuição dos tipos de lesões no grupo TFD.....	64
Gráfico 2: Distribuição dos tipos de lesões recidivadas no grupo TFD.....	64
Gráfico 3: Distribuição dos tipos de lesões no grupo criocirurgia.	65
Gráfico 4: Distribuição dos tipos de lesões recidivadas no grupo criocirurgia.....	65
Gráfico 5: Comparação entre as recidivas nos dois grupos tratados. Presença de maior número de CBCs superficiais tratados no grupo de criocirurgia.	84

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
1.1 Câncer de Pele não Melanoma.....	15
1.2 CEC (carcinoma espinocelular).....	17
1.3 Carcinoma basocelular	18
1.3.1 Características clínicas e diagnóstico	19
1.3.2 Estratificação e risco.....	21
1.3.3 Tratamento.....	23
2. OBJETIVOS.....	55
3. PACIENTES E MÉTODOS	56
4. RESULTADOS	63
5. DISCUSSÃO.....	78
7. REFERÊNCIAS	90

1. INTRODUÇÃO

1.1 Câncer de Pele não Melanoma

A incidência de câncer de pele não melanoma e melanoma está em crescimento durante as últimas décadas. Atualmente, entre 2 a 3 milhões cânceres de pele não melanoma (CPNM) e 132 mil de melanoma ocorrem a cada ano no mundo todo ⁽²⁾. Um entre três cânceres diagnosticados, corresponde ao câncer de pele segundo a Fundação do Câncer de Pele nos EUA, e um entre cinco americanos irão desenvolver um câncer de pele até os 70 anos ⁽²⁾. A Organização Mundial da Saúde estima que, no ano de 2030, exista cerca de 27 milhões de novos casos de câncer de pele, 17 milhões de mortes pela doença e 75 milhões de pessoas vivendo com a enfermidade. Os países com maior incidência serão os que estão em desenvolvimento ⁽¹⁾.

CPNM é o câncer mais comum em caucasianos. Sua incidência aumenta 10% por ano, com as maiores taxas em países próximos a linha do equador, como Austrália. É o mais prevalente no Brasil, e corresponde a 27% de todos os tumores malignos do país ^(1, 2, 6).

Para cada ano do triênio 2020-2022, a estimativa é de 176.930, sendo 83.770 homens e 93.160 mulheres, correspondendo a um risco estimado de 80,12 casos novos a cada 100 mil homens e 86,65 casos novos a cada 100 mil mulheres. Para 2020, dados do INCA, a estimativa de novos casos no Brasil é de 176.930, sendo 83.770 homens e 93.160 mulheres. É o mais incidente em ambos os sexos. Em seu caráter regional, o CPNM é o mais incidente nas regiões Sul, Centro-Oeste e Sudeste, com um risco estimado de 123,67/100mil, 89,68/100mil e 85,55/100 mil, respectivamente. Nas regiões Nordeste e Norte, ocupa a segunda posição, com um risco estimado de 65,59/100mil e 21,28/100mil, respectivamente. No que diz respeito às mulheres, o câncer de pele não melanoma é mais incidente em todas as regiões brasileiras, com um risco aumentado de 125,13/100mil (Centro-Oeste), 100,85/100mil (Sudeste), 98,49/100mil (Sul), 63,02/100mil (Nordeste) e 39,24/100mil (Norte). Pelo SIM (atlas de mortalidade por Câncer no Brasil), o número de mortes no ano de 2019 foi de 2.616, sendo 1.488 homens e 1.128 mulheres ⁽¹⁾.

O relatório publicado em 2011 sobre os encargos financeiros dos sistemas de saúde públicos e privados no estado de São Paulo, revelou que os custos do tratamento do CPNM é de 63 milhões por ano. O diagnóstico de CPNM em São Paulo representa cerca de 23% dos novos casos do país, o que significa que o CPNM custa em torno de 200 milhões de dólares anualmente ao sistema de saúde no Brasil ⁽³⁾. ▸

Dentre os cânceres de pele não melanoma, 70% a 80% correspondem ao carcinoma basocelular (CBC) ⁽¹⁾. São registrados cerca de 750.000 casos novos ao ano de CBC apenas nos Estados Unidos.⁽²⁾ Há maior acometimento de homens do que mulheres (1,5 a 2 homens: 1 mulher), provavelmente relacionado à exposição laboral. Os principais fatores de risco para CBC são: exposição solar crônica, radiação solar, pele clara, imunossupressão, exposição ao arsênio, doenças hereditárias (como xeroderma pigmentoso e síndrome de Gorlin-Goltz) e idade avançada. ^(1,2) Em geral, as lesões de CBC apresentam crescimento lento e metástases são raras ^(1, 2).

Desenvolvimento do CPNM se dá através de combinação de fatores ambientais, genéticos e fatores fenotípicos. Um dos principais fatores de risco é a exposição a radiação ultravioleta (UV), comprovado pelo aumento da incidência em países mais quentes, baixa incidência em fototipos mais altos e a localização da maioria dos tumores é em áreas foto-expostas. CBC está mais relacionado com exposição solar intermitente na infância, enquanto o CEC está relacionado a exposição UV crônica. A radiação UV induz mutação direta no DNA celular com formação de ligações covalentes entre pirimidinas (UVB) e formação de espécies reativas de oxigênio (UVA). Uso de bronzeadores está associado ao aumento de 2.5 vezes no risco de CEC e 1.5 vezes no risco de CBC. Fototerapia, utilizada no tratamento de várias doenças cutâneas, é também associado ao aumento do risco de CPNM. Esta associação é maior com fototerapia em uso de psoralenos com UVB *narrowband* ^(1, 3, 5).

Mutações genéticas são importantes cofatores no desenvolvimento do CPNM. Descoberta na mutação do gene no cromossomo 9q22 na síndrome do basocelular, uma genodermatose associado com múltiplos CBCs, contribuiu para a sustentação da genética no desenvolvimento do CBC ^(1, 2, 4).

Enquanto CBC esporádico se desenvolve *de novo*, o CEC se origina de precursores como queratose actínica e doença de Bowen, e representa um acúmulo de danos genéticos em múltiplas etapas. Mais de 72% dos casos de CEC surgiram de queratoses actínicas ou campo actínico, também conhecido como campo cancerizável. Histologia e genética semelhantes existem entre queratose actínica e CEC, e erros de sinalização dados pela p53 foram vistos em ambos. Mutações na p53 foram identificadas em 69% dos CECs invasivos. Outras mutações reportadas no CEC incluem *WNT*, *Ras*, *p16INK4*, *NF-κB* and *c-Myc* ^(2, 3, 6).

Fatores fenotípicos importantes associados ao aumento do risco para CPNM incluem cabelos louros ou ruivos, olhos azuis, grande número de nevos melanocíticos e fototipo I de Fitzpatrick. O papilomavírus humano também foi relatado como patogênico para CEC e demonstrou prolongar o ciclo das células queratinocíticas, com aumento da degradação da p53 ^(3, 6).

Atenção particular deve ser dada para pacientes transplantados e imunossuprimidos, que possuem grande predisposição para CPNM. A incidência de CEC aumenta 65-250 vezes e 10 vezes para CBC neste grupo de pacientes. A duração da imunossupressão é importante, com aumento das taxas de incidência em 7% vezes para CPNM após 1 ano e 45% após 11 anos. Seguindo um CEC primário, o risco de desenvolvimento para um segundo CPNM em 5 anos é de 66%. Além disso, em sua apresentação clínica, os tumores são mais invasivos, com indiferenciação histológica e aumento do risco de metástase ^(1,5).

1.2 CEC (carcinoma espinocelular)

O carcinoma espinocelular (CEC) ocupa o segundo lugar em prevalência dentro os cânceres da pele, correspondendo a cerca de 20% destes.⁽²⁾ Como já mencionado, ocorre em áreas foto-expostas, como couro cabeludo, face, orelha, lábios e dorso. Apesar disso, pode também surgir em regiões como anus e genitália, ou até de pele com inflamação crônica, como cicatrizes ou úlceras crônicas. Caso permaneça sem tratamento, um CEC *in situ* pode se transformar em invasivo com grande risco de metástase ou recidiva ^(2, 5).

CEC é uma neoplasia epitelial que ocorre em órgãos cobertos por epitélio escamoso como pele, lábios, esôfago, trato urinário, próstata, pulmão, vagina e

cervix. Destes sítios anatômicos, existem quatro que representam a maioria dos casos de CEC: CPNM, cabeça e pescoço, esôfago e câncer de pulmão pequenas células. Apesar dos avanços nos métodos diagnósticos e modalidade de tratamentos combinados, a taxa de sobrevivência não aumentou significativamente nos últimos 30 anos em virtude da ausência de biomarcadores de diagnóstico precoce e um número limitado de estratégias terapêuticas em alvo moleculares ^(1, 5).

Numerosas alterações genéticas foram descritas nos subtipos de CEC, apesar dos mecanismos moleculares que contribuem para o início do tumor e sua progressão serem pouco entendidos ^(3, 6, 7).

Maioria dos CEC cutâneos apresentam comportamento relativamente benigno e podem ser curados com cirurgia local e métodos dermatológicos. No entanto, algumas lesões podem ter invasão local e comportamento agressivo. As taxas de metástase são de 0.3% a 3.7% em 5 anos ^(1, 6).

Acomete predominantemente homens e caucasianos, especialmente os que vivem em regiões tropicais. São fatores de risco para desenvolvimento de CEC: exposição solar crônica, tabagismo, idade avançada, exposição a produtos químicos, infecção por papiloma vírus humano, cicatrizes de queimadura, e presença de úlceras crônicas. Diferentemente do CBC, o CEC apresenta natureza invasiva e pode evoluir com metástases para linfonodos regionais e órgãos distantes. Estudos demonstram que o aumento dos casos de CPNM se deve ao envelhecimento da população, mudanças nos hábitos de exposição solar, mudanças no meio ambiente, padrões de migração e em menor proporção, aumento do uso de imunossupressores ^(3, 6, 7).

1.3 Carcinoma basocelular

O carcinoma basocelular representa o câncer mais comum na população caucasiana.⁽²⁾ Embora não apresente grande impacto na mortalidade, o apresenta na morbidade dos indivíduos acometidos. Representa, devido sua grande incidência, um problema de saúde pública, com grande repercussão social e também econômica ao sistema de saúde. Ocorre frequentemente na população adulta, especialmente em idosos, abrangendo dos 50 aos 80 anos, porém em raras situações podem ser observados em crianças e adultos jovens. No entanto, estudos

recentes vem demonstrando um aumento dramático da incidência de CBC em indivíduos jovens e particularmente, em mulheres. Os indivíduos mais acometidos são aqueles de pele, cabelos ou olhos claros, fototipos I e II de Fitzpatrick ^(1, 2, 6, 8).

Exposição à radiação ultravioleta é considerada o principal risco para desenvolvimento do CBC. Estes fatos se comprovam devido a maioria das lesões tumorais são encontradas em áreas fotoexpostas principalmente face e região cervical (80% dos casos), seguida pelo tronco em 15% e membros ⁽¹⁾. A origem exata do CBC ainda não é bem estabelecida, porém considera-se a partir de células queratinocíticas localizada na camada basal e na junção dermo-epidérmica ^(1,4, 5, 6).

1.3.1 Características clínicas e diagnóstico

A Organização Mundial da Saúde classifica o CBC em superficial, nodular, micronodular, infiltrativo e esclerodermiforme. Além desses incluem-se o carcinoma basocelular com diferenciação anexial, carcinoma basoescamoso (metatípico), carcinoma basocelular pigmentado e carcinoma basocelular queratótico. Os subtipos infiltrativo, esclerodermiforme e micronodular apresentam crescimento mais agressivo, enquanto as formas superficial e nodular geralmente apresentam curso menos agressivo e respondem melhor ao tratamento ^(4, 6, 8).

Guidelines atuais para tratamento do carcinoma basocelular recomendam diferentes condutas dependendo do seu subtipo histológico. Dessa forma, classificar os subtipos de CBC, ou pelo menos, diferenciar entre CBCs e CBC não superficial (CBCns) é crucial para escolha entre o tratamento cirúrgico e não cirúrgico. Atualmente, diversas técnicas não invasivas, como a dermatoscopia, ultrassom de alta frequência e microscopia confocal são utilizados para identificar os tipos de CBC e ajudar na decisão do tratamento. No entanto, a histopatologia ainda permanece como padrão ouro para a classificação destes subtipos e a biópsia de pele é usualmente a técnica escolhida para este propósito. A biópsia é procedimento simples e frequentemente deixa cicatriz que, caso o CBC em suspeita pode ser tratado de forma não cirúrgica, pode ser evitada, especialmente em áreas cosmeticamente sensíveis, como a face ^(3, 4, 8).

A dermatoscopia, por sua vez, pode assistir o médico no diagnóstico do CBC, incluindo subtipo histológico, com alta acurácia no seu diagnóstico. Os

primeiros artigos sobre CBC concentraram-se em CBCs pigmentados, demonstrando uma rede pouco pigmentada em combinação com ninhos ovoides cinza-azulados, áreas de folhas de bordo, áreas em roda de leme, ulceração e vasos arboriformes. No CBC nodular (CBCn), vasos arboriformes são achados comuns, associados à ulceração. Sob luz polarizada, linhas brancas brilhantes podem ser encontradas. CBCs superficiais (CBCs) apresentam de forma característica telangectasias finas e curtas sob fundo eritematoso, com múltiplas áreas exulceradas. Os achados dermatoscópicos nas formas mais agressivas de CBC são menos estudados. No CBC infiltrativo ou esclerodermiforme, telangectasias arboriformes são usualmente mais finas que o CBCn. Outros achados incluem ulceração e fundo eritematoso difuso. A variante esclerodermiforme ou morfeia é geralmente pobre em recursos, mesmo em uso da dermatoscopia. Um fundo esbranquiçado pode ser visto frequentemente associado com vasos arboriformes finos e em pequeno número ^(4, 8).

Clinicamente, o CBC é classificado quanto sua apresentação em nodular, superficial, esclerodermiforme e pigmentado. A morfologia clínica mais frequente do CBC é a nodular, representada por lesão em pápula rósea perolada, com telangectasias, bordas delimitadas, podendo evoluir com ulceração central. A forma nodular representa 50 a 70% dos casos de CBC. O CBC superficial representa 5% dos casos e tipicamente se apresenta como lesão eritemato-escamosa de crescimento lento.⁽⁴⁾ A forma esclerodermiforme ou morfeiforme clinicamente se apresenta como uma lesão eritematosa, com pontos esbranquiçados semelhantes a cicatriz e pode ter crescimento subclínico extenso. Por fim, o CBC pigmentado representa 6% dos carcinomas de células basal. Representados como lesão nodular amarronzada ou enegrecida, muitas vezes pode ser confundida como melanoma.^(3,4) Histologicamente, o CBC é caracterizado pela presença de células de tamanho uniforme que se assemelham a células basais da epiderme, com núcleo grande, ovalado, basofílico e citoplasma escasso (Figura 1). Células periféricas do tumor estão dispostas em paliçada e as massas tumorais são circundadas por um estroma mucinoso, o qual sofre retração durante a fixação em formalina. A forma esclerodermiforme, mais invasiva, consiste em cordões de células basalóides com caráter infiltrativo ^(1, 3, 4, 5, 8).

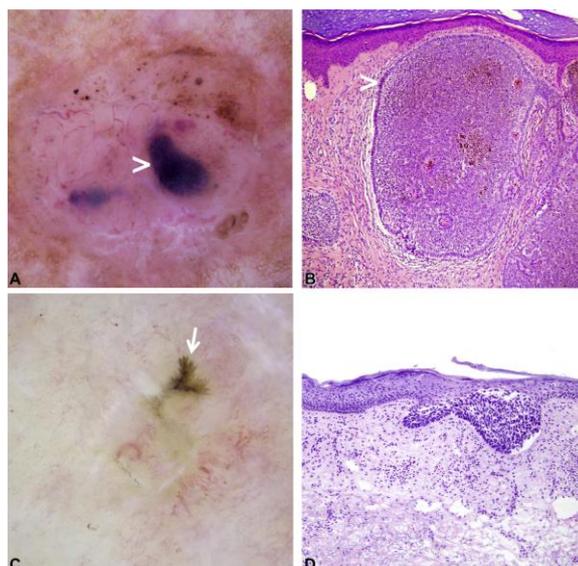


Figura 1. Dermatoscopia no Carcinoma Basocelular. A. Dermatoscopia demonstrando a presença dos ninhos ovoides no CBC nodular. B. Histologia, o correspondente do CBC nodular. C. Dermatoscopia das folhas de bordo (seta). D. Histologia do CBC superficial ⁽⁴⁾.

1.3.2 Estratificação e risco

A Rede Nacional de Câncer dos Estados Unidos (National Comprehensive Cancer Network -NCCN) estratifica o CBC em subtipos alto e baixo risco baseados na localização do tumor, tamanho, bordas, recorrência, imunossupressão, radiação prévia, subtipo histológico e evidência de invasão perineural (TABELA1) ⁽⁶⁾. Frequentemente, o CBC tende a ter comportamento indolente, no entanto, quando localizado na região auricular, nasal, palpebral e labial, zona “H” da face (Figura 2), há maior risco de recidiva e invasão local, resultando em acometimento de estruturas importantes. Os subtipos histológicos do padrão menos agressivo como o nodular e superficial ao mais agressivo como o infiltrativo, micronodular, basoescamoso e esclerodermiforme também subdividem o comportamento do CBC. Os subtipos mais agressivos têm o diagnóstico clínico mais difícil, com padrões de crescimento radial menos previsível e podem ter sua extensão subestimada ^(5, 6).

Tabela 1: Estratificação de CBC baixo risco versus alto risco, pela Rede Nacional de Câncer dos Estados Unidos ⁽⁶⁾

Parâmetros	Baixo Risco	Alto Risco
Clínica		
• Localização/ Tamanho	Área L < 20mm Área M < 10mm	Área L > 20mm Área M > 10mm Área H
• Bordas	Bem delimitado	Mal delimitado
• Primário x Recorrente	Primário	Recorrente
• Imunossupressão	Não	Sim
• Área de irradiação	Não	Sim
Prévia		
Histologia		
• Padrão	Nodular, superficial	Esclerodermiforme
• Envolvimento perineural	Não	Sim

Área L consiste no tronco e extremidades (excluindo mãos, pés, unhas, tornozelos); Área M consiste na região malar, fronte, escalpe, pescoço e região pré-tibial;

Área H consiste na área central da face, pálpebras, região periorbital, nariz, lábios, região malar, mandíbula, regiões pré-auricular e retroauricular, têmporas, orelhas, genitália, mãos e pés. Consiste área de alto risco, independente do tamanho da lesão ^(5, 6).



Figura 2: Zona H da face, CBC considerado alto risco , independente de sua extensão ⁽⁶⁾.

1.3.3 Tratamento

O tratamento padrão ouro para CBC é a excisão cirúrgica, com taxas de cura de 96-99%. A excisão cirúrgica com margem pré-determinada são indicadas para o tratamento de pequenos CBCs, principalmente no tronco e extremidades (menor que dois cm). Durante a excisão, é imperativo marcar a margem clínica do tumor e suas margens cirúrgicas, antes da infiltração anestésica que causa distorção do tecido. A excisão cirúrgica padrão é realizada com margem de quatro mm ao redor da borda clínica do tumor, e profundamente até o tecido gorduroso ^(3, 6). Foi demonstrado que 4mm de margem cirúrgica consegue erradicar um CBC bem delimitado com diâmetros menores que 2 cm em 95% dos casos. No entanto, a tentativa de conservar o máximo de tecido na área da face durante a remoção de um CBC pode levar a margens inadequadas, resultando em margem positiva durante a excisão cirúrgica. Quando os CBCs localizados na face são excisados de forma incompleta ocorre recorrência desses tumores entre 12 a 41% dos casos , e estudos demonstram maior eficácia da Cirurgia de Mohs nestes casos ^(3, 6, 8).

Em 1930, Frederic E. Mohs, cirurgião geral, desenvolveu uma técnica de excisão cirúrgica na qual a margem completa do tumor de pele era avaliada em três dimensões. A técnica otimiza o controle da margem e a conservação do tecido são no manejo do tratamento do câncer de pele não melanoma. Foi demonstrado que a cirurgia micrográfica de Mohs é o tratamento de escolha para CBC recidivado ou CBC primário localizado em sítios anatômicos que requerem máxima preservação de tecido saudável para preservação de funções anatômicas. Foi demonstrado que a Cirurgia Micrográfica de Mohs apresenta 99% de taxas de cura para CBC virgem de tratamento, comparado com 91.3% dos outros métodos ^(3,5,6).

Nas últimas décadas, a eficácia do tratamento do câncer sempre visou a taxa de sobrevivência, como também recidiva e taxas de complicações. Atualmente, o foco é também o impacto dessa doença na qualidade de vida do paciente. As consequências da malignidade no comportamento psicossocial do paciente podem ser avaliadas durante três fases: no momento do diagnóstico, durante o tratamento, e durante o tempo de seguimento ^(3, 6). Vários fatores como emocional, físico, estético e funcional durante o tratamento, podem afetar significativamente a morbidade, mortalidade, taxas de sobrevivência ou prognóstico. Tanto o câncer de

pele não melanoma e o melanoma maligno estão relacionados com altos níveis de stress e alterações de comportamento, desde o impacto das cicatrizes até o diagnóstico da malignidade. Todos estes fatores podem afetar a capacidade do paciente de levar uma vida plena. Além disso, até 25% dos indivíduos recém-diagnosticados com neoplasia apresentam sintomas de depressão.

Também, com o aumento constante e expressivo do número de casos de CBC, todos os recursos financeiro, humano e de infraestrutura terão que aumentar em conjunto. Com o aumento dos custos em saúde e dificuldade de acesso à cirurgia dermatológica, opções não cirúrgicas devem ser consideradas. De acordo com estudo do Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da USP realizado em 2018, havia 2.1 médicos por 1000 habitantes no Brasil (dados de 2017-2018). Entre os 451.777 médicos registrados no Brasil em 2018, 8317 são dermatologistas segundo último censo do Conselho Federal de Medicina. Estes dados são para uma população de 207 660 929 habitantes. Isso leva a quatro dermatologistas por 100 000 habitantes. A figura 2 mostra a distribuição de médicos dermatologistas no Brasil ⁽⁷⁾.

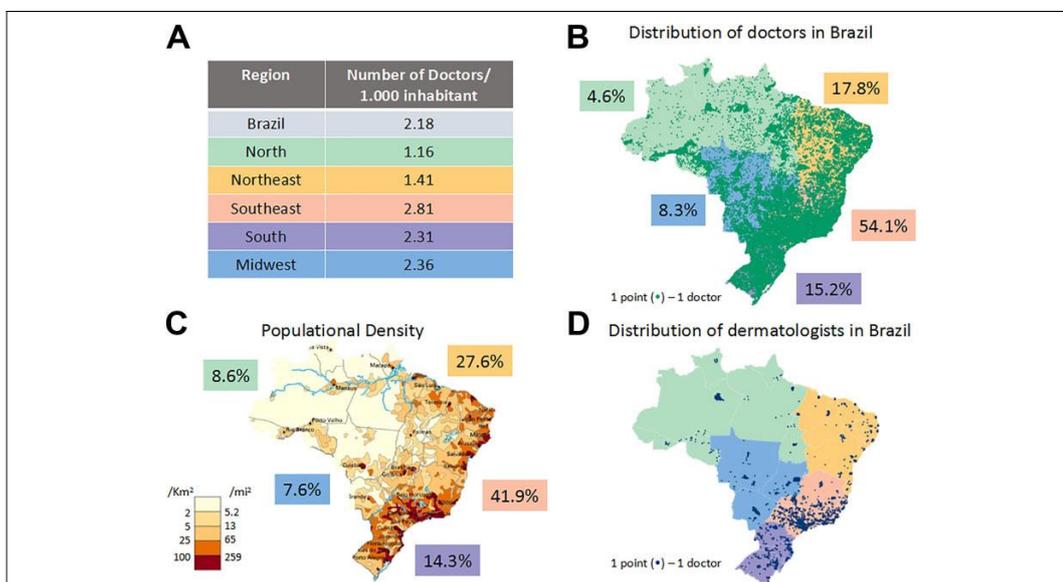


Figura 3: Distribuição de médicos no Brasil. (A) Número de médicos para cada 1000 habitantes separado por região. (B) Distribuição dos médicos no território Brasileiro com a porcentagem para cada região. (C) Densidade populacional com a porcentagem de cada região. (D) Distribuição de dermatologistas no território brasileiro⁽⁷⁾.

Uma ampla gama de modalidades terapêuticas está disponível para o CBC e tumores de baixo risco podem ser tratados de forma bem sucedida com métodos destrutivos, como terapia fotodinâmica (TFD), medicações tópicas, criocirurgia, enquanto tumores avançados ou inoperáveis podem se beneficiar com a radioterapia ou inibidores da via *hedgehog* (terapia imunológica). Deve-se ainda levar em conta que há pacientes com múltiplas lesões onde as cirurgias convencionais tornam-se inviáveis, há muita dor, desconforto e morbidades nas excisões destes tumores ^(7, 9, 10).

Mais estudos são necessários para estabelecer segurança e eficácia dos tratamentos não cirúrgicos para o CBC. As recomendações para os tratamentos não cirúrgicos são demonstrados na tabela 2.

Tabela 2: recomendações para tratamento não cirúrgico de CBC ⁽⁵⁾.

1. Criocirurgia deve ser considerada para CBC de baixo risco quando outras terapias mais efetivas estão contraindicadas ou impraticáveis.
2. Se a terapia cirúrgica não é disponível ou preferida, terapias tópicas (irradiação superficial, braquiterapia e outras formas de radioterapia para CBC) podem ser consideradas quando tumores de baixo risco, com o entendimento que a taxa de cura pode ser inferior.
3. Ajuste do regime da terapia tópica e taxa de tolerância de efeitos colaterais são recomendados.
4. Há evidências insuficientes para recomendar o uso rotineiro de laser ou braquiterapia eletrônica no tratamento do CBC.

Terapia Fotodinâmica

Nos últimos anos, houve um grande interesse no uso da terapia fotodinâmica para tratamento e prevenção do câncer de pele. Como terapia não invasiva e com poucos efeitos adversos, a terapia fotodinâmica apresenta vantagens como conforto ao paciente, resultados cosméticos bons, enquanto suas taxas de cura são comparáveis às técnicas cirúrgicas convencionais e aos tratamentos não cirúrgicos para o CBC ^(7, 9, 10).

A terapia fotodinâmica (TFD ou em inglês *Photodynamic Therapy* – PDT) é uma técnica que tem como principal aplicação o tratamento de lesões tumorais. Mas, outras aplicações de TFD em microorganismos (bactérias, fungos e vírus) também são realidade atualmente ^(1, 3, 7). A TFD é uma forma de fotoquimioterapia

que envolve três componentes principais: um fotossensibilizador (FS), uma fonte de luz e oxigênio molecular. Quando estes componentes são combinados em conjunto, tornam-se tóxicos para as células-alvo^(1, 7, 9).

O uso da luz pelo homem como terapia remonta aos tempos da pré-história. Médicos egípcios, chineses, indianos e gregos praticavam curas por exposição à luz solar. Entretanto, as primeiras observações sobre a combinação de corantes não tóxicos e a luz visível foram feitas, inicialmente, por Oscar Raab, em Munique, Alemanha, nos anos de 1897-1898, que constatou a morte de uma cultura de protozoários quando o corante de acridina entrava em contato com a luz⁽⁷⁾. A grande descoberta se deu em 1924 com os primeiros relatos de fluorescência da porfirina em tumores malignos na França após observação das características de fluorescência vermelha de porfirinas em sarcomas de ratos quando iluminados com luz ultravioleta.⁽¹⁰⁾ Schwartz, em 1955, durante seus estudos chegou a uma substância que chamou de derivado de hematoporfirina (HpD), sendo essa substância duas vezes mais fototóxica que a anterior^(7, 9,10). O primeiro estudo dos efeitos da TFD em humanos foi realizado em 1976, efeito da hematoporfirina para o tratamento do câncer de bexiga em cinco pacientes. Até o início de 2015, aproximadamente 40.000 trabalhos científicos relacionados à TFD foram publicados^(7,10).

Fotossensibilizador

O termo fotodinâmica é atribuído ao efeito causado pela luz na interação com o agente fotossensível (FS) e os componentes do meio^(7, 9). Um agente fotossensível ideal para TFD deve ter algumas propriedades para se obter resultados satisfatórios, descritos a seguir. Deve ser solúvel, permanecer estável em solução aquosa e no pH fisiológico para permitir circulação e acúmulo seletivo nas células; ter alta absorção para grandes comprimentos de onda, no intervalo de aproximadamente 600 a 850nm para que ocorra boa penetração em tecidos biológicos; apresentar seletividade quanto à retenção por células malignas após algumas horas da introdução na droga na corrente sanguínea ou da aplicação tópica; possuir alto rendimento quântico (facilidade de produzir oxigênio singlete); ainda, não produzir efeitos mutagênicos e carcinogênicos; gerar baixa toxicidade no escuro e a níveis terapêuticos e por fim, ser metabolizado rapidamente, minimizando possíveis efeitos colaterais^(7, 9,10).

Os principais FSs utilizados em TFD são: os de primeira geração, os derivados de porfirina, incluindo as hematoporfirinas; os de segunda geração que inclui as ftalocianinas, derivadas da benzoporfirina, clorinas, texafirinas e corantes; e por fim de terceira geração, que representam os FSs de primeira e segunda geração conjugados através de modificações biológicas (anticorpos e nanopartículas), ainda não disponíveis comercialmente.⁽¹⁰⁾ A maioria das aplicações e estudos de TFD em dermatologia é baseada em aplicações tópicas de precursores biológicos de produção do fotossensibilizador protoporfirina IX ALA (5-ácido aminolevulínico) e seus derivados, como MAL (cloridrato de aminolevulinato de metila), derivado do 5-ALA e que apresenta maior seletividade pelas células tumorais. Assim, sendo mais lipofílico, consegue penetrar profundamente na lesão ^(7, 9, 10).

Interação da luz, fotossensibilizador e oxigênio

Durante a terapia fotodinâmica, o agente fotossensibilizante acumula-se, preferencialmente, nas células tumorais após administração tópica e é ativado na presença de luz. Para TFD, a escolha da fonte de luz empregada é de acordo com o FS utilizado, localização e tipo da lesão a ser tratada. Podem ser utilizadas lâmpadas, LEDs (*Light Emitted Diode*) ou lasers como fontes de luz ^(7,10).

A luz é o ingrediente que ativa as reações fotodinâmicas e levam a morte celular. Quando a luz incide em tecido biológico, quatro processos podem acontecer: reflexão, refração, absorção e espalhamento. A absorção de luz pelos cromóforos (água, melanina, oxi e desoxihemoglobina e citocromos) determina os efeitos biológicos, sendo que o grau de absorção pode ser um fator limitante na profundidade da penetração nos tecidos ^(7, 9). A profundidade de penetração da luz varia para os diferentes comprimentos de onda. Comprimentos de onda menores são absorvidos pelos constituintes do tecido biológico, limitando a penetração de luz. Figura 1.

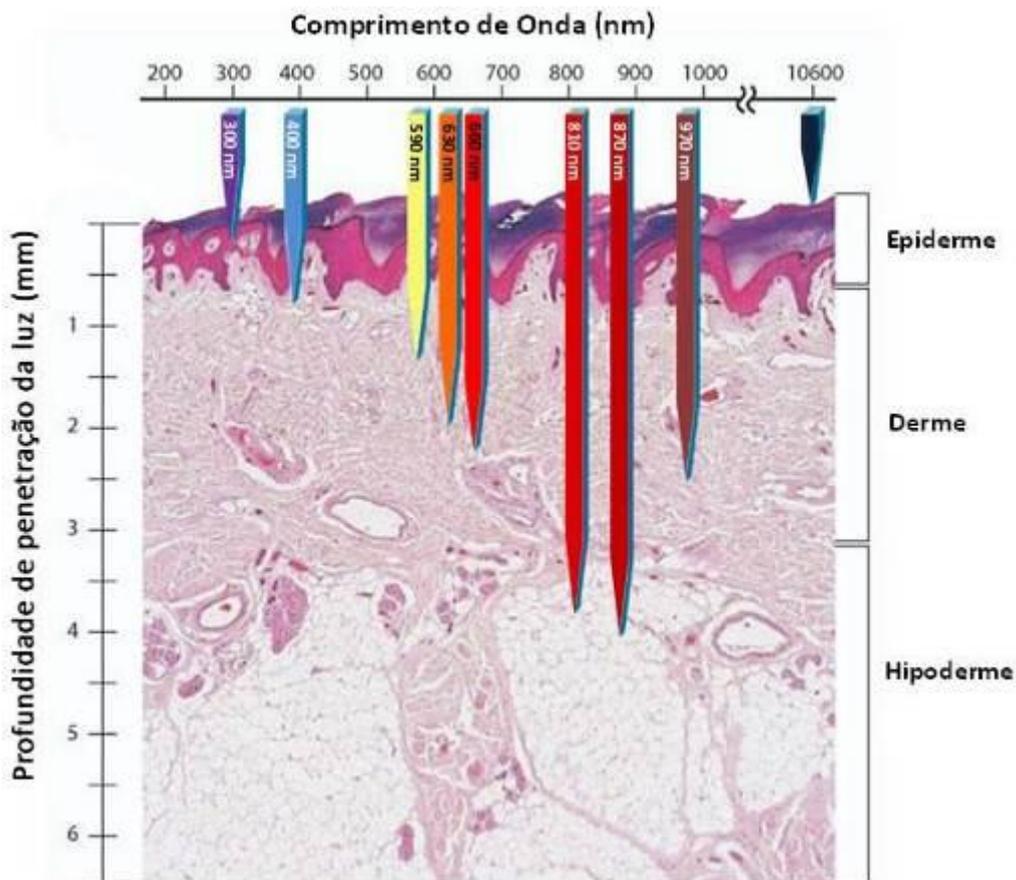


Figura 4: Penetração da luz na pele ⁽⁷⁾.

A penetração da luz na pele está diretamente relacionada aos constituintes do tecido, que absorvem luz de maneira diferente.

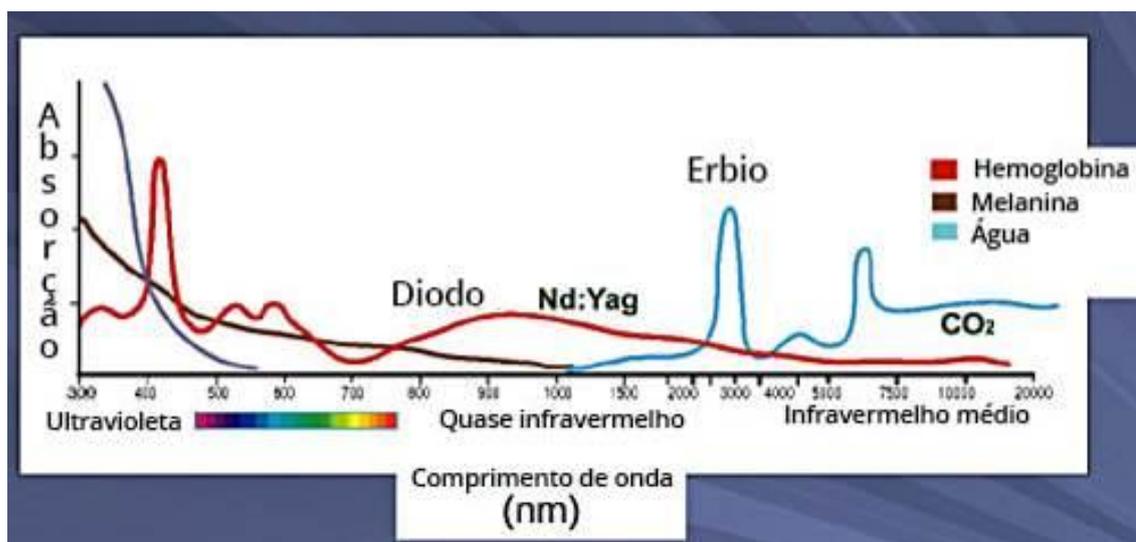


Figura 5: Curva de absorção dos principais cromóforos da pele ⁽⁷⁾.

O FS deve absorver a luz portanto, em comprimentos de onda na região da chamada “janela óptica biológica”, que é a região do espectro eletromagnético onde há maior penetração da luz no tecido biológico ^(3, 5). Havendo maior penetração da luz no tecido conforme aumenta-se o comprimento de onda para a região do vermelho, a penetração aumenta, podendo chegar a 3mm. Maiores profundidades são atingidas com o infravermelho, intervalo de 800 a 900nm ⁽³⁾.

A excitação óptica do FS inicia uma sequência de reações químicas e biológicas, que levam a destruição do tumor. A ativação do FS permite que interaja com substratos biológicos para formar radicais livres ou transferir sua energia diretamente ao oxigênio intracelular, formando oxigênio singlete altamente reativo que é responsável pela morte celular ^(7, 9). A formação de oxigênio singlete é a reação predominante na TFD e o principal fator para a ocorrência da citotoxicidade. No caso dos tumores existem dois caminhos principais para destruição: *Destruição Indireta*: destruição do sistema vascular e/ ou matriz intercelular, seguido por hipóxia tecidual, resultando em morte das células neoplásicas; *Destruição Direta*: células tumorais morrem como consequência do mau funcionamento de funções mitocondriais, sistemas de biomembranas celulares, entre outros fatores ^(3, 8, 9).

Tratamento do CBC com TFD

Até o momento, a TFD-MAL foi aprovada para o tratamento do CBC na Europa, Austrália, Brasil, Nova Zelândia, Chile e África do Sul ⁽⁷⁾. Múltiplos estudos clínicos demonstraram a eficácia da TFD-MAL, e no tratamento do CBC é bem tolerado pelos pacientes apesar de sensação de dor e queimação serem sintomas observados. Após a TFD, eritema localizado e edema são comuns, associado de formação de erosões e crostas, com período de recuperação de duas à seis semanas. É considerado tratamento alternativo à cirurgia já que se apresenta de forma não invasiva, tem boa seletividade para células neoplásicas e oferece resultados cosméticos excelentes ^(7, 9, 10).

Há vários protocolos de TFD e seus resultados variam dependendo do tipo de CBC, curetagem prévia e número de sessões. O subtipo histopatológico influencia o resultado da TFD sendo que o CBC pigmentado e o esclerodermiforme são mais resistentes ao tratamento. A taxa de cura do CBCs é de 76% a 82% em vários estudos. mas pode chegar a 58%. A taxa de sucesso é menor para CBC

nodular (53-76%). O *debulking* e curetagem antes da TFD no CBC nodular aumentam as taxas de cura para 62-73%, comparado com curetagem fina sem *debulking*, que tem índices de 33-76% de *clearance* do tumor. Quanto à recidiva do tumor, apresenta taxas menores observadas em paciente com CBCs não agressivo que foram submetidos à duas sessões (91%) comparado com apenas uma sessão de PDT (68%) num *follow up* de seis anos. Três estudos controlados compararam a eficácia do ácido aminolevulínico com o metil aminolevulinato (MAL) para o CBC, demonstrando efetividade semelhante ^(7, 9, 10).

Modificações nos protocolos de TFD foram realizadas e testadas para diminuir a taxa de recorrência do CBC. *Daylight* TFD muitas vezes atinge a mesma taxa de cura que a TFD convencional, porém com menos dor. Mas são necessários estudos maiores, com *follow up* longos para confirmar essa eficácia.

Wang et al, 2008 demonstraram em meta-análise ausência de diferença significativa nas taxas de recorrência quando comparado TFD com a criocirurgia ou tratamento tópico farmacológico. No entanto a cirurgia convencional apresenta menor risco de recorrência quando comparado com a TFD ^(9, 10).

Programa TFD Brasil

As fontes de luz comumente utilizadas para aplicações em TFD são dispositivos de uso generalizado, sem desenho específico para aplicações clínicas e muitas vezes é um limitante na transposição da TFD para a realidade clínica.

Com o objetivo de estimular o desenvolvimento do país, em 2010, o BNDES (Banco Nacional de Desenvolvimento econômico e social) aprovou o financiamento do projeto Terapia Fotodinâmica Brasil (TFD Brasil). O projeto foi coordenado pelo Instituto de Física da Universidade de São Paulo, em São Carlos, em conjunto com o Departamento de Dermatologia do Hospital Fundação Amaral de Carvalho, e envolvendo pesquisadores, profissionais da saúde, empresas (MMOptics e PDT Pharma) e pacientes com câncer de pele. Dentro deste projeto, foram treinados 72 centros em diferentes regiões do Brasil (Norte 4, Centro-Oeste 6, Nordeste 11, Sul 11 e Sudeste 40). A droga e o equipamento utilizados foram adquiridos pela colaboração da empresa farmacêutica especialista na produção de precursores PPIX, a PDT Pharma (Cravinhos, Brasil) e pela empresa de eletrônicos ópticos MMOptics, especializada em equipamentos médicos, MMOptics (São Carlos,

Brasil). O fotossensibilizante escolhido foi o MAL 20% em creme (aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA); o equipamento utilizado foi o LINCE, que contém duas plataformas que inclui a radiação infravermelha 635nm para o procedimento da TFD e um evidenciador de fluorescência com comprimento de onda de 405nm ^(7, 9).

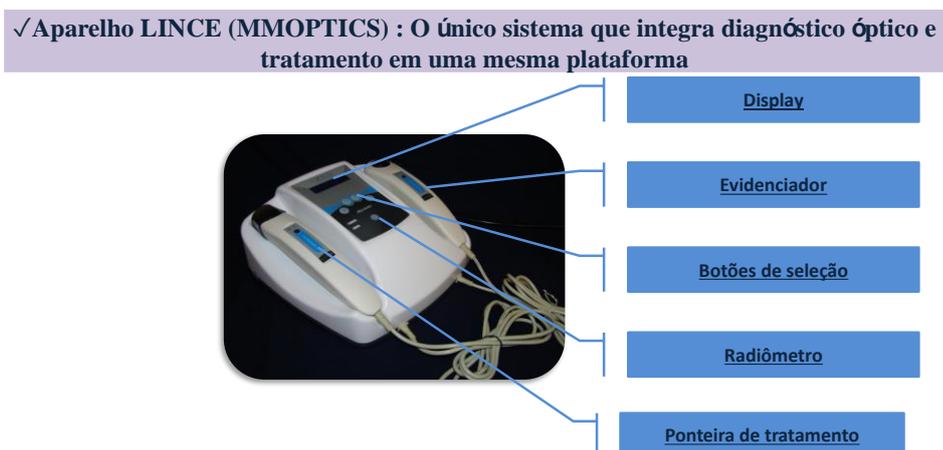


Figura 6: Foto aparelho Lince ⁽⁷⁾.

Atualmente existem diversas tecnologias ópticas propostas para o auxílio no diagnóstico do câncer de pele. A técnica mais empregada até o momento é a espectroscopia de fluorescência e/ou refletância. Esse tipo de técnica utiliza principalmente fibras ópticas, para levar a luz de excitação e capturar a luz reemitida pelo tecido, seja da fluorescência ou da refletância. Essa metodologia vem apresentando altos níveis de acerto no diagnóstico de alterações teciduais. Foi neste contexto que foi desenvolvido a plataforma LINCE em 2000, como avanço tecnológico dedicado especialmente ao uso da TFD ⁽⁷⁾.

A plataforma do LINCE é composta de dois conjuntos de fontes de luz independentes: um para a irradiação do tecido e outro para o acompanhamento da formação e fotodegradação da PpIX. A ponteira de tratamento deve ser composta de LEDs com comprimentos de onda na região denominada janela biológica, entre o vermelho e o infravermelho próximo, quanto permita a absorção óptica do FS. Para porfirinas, geralmente isso ocorre na região do vermelho (para a PpIX, em torno de 630nm), sendo esta a melhor opção devido à maior penetração da luz no tecido. Regiões de comprimentos de onda mais curtos, como na região da luz violeta (400nm), são mais eficientes para excitação da PpIX e, conseqüentemente, permitem melhor visualização da fluorescência. Estes comprimentos de onda,

porém, são limitados em penetração no tecido, alcançando apenas as camadas mais superficiais, e por isso não são eficientes no tratamento das lesões como tumores ^(7, 9).

Mesmo assim, existem casos de aplicações de TFD em lesões pré-malignas (como a queratose actínica) e para o controle microbiano nos quais comprimentos de ondas curtos podem ser perfeitamente utilizados. Uma vez ativada, a molécula do FS tem potencial idêntico para gerar espécies reativas de oxigênio independente da região de excitação, que modifica, essencialmente, o número de eventos de absorção e a profundidade em que esses eventos se dão.

2.4.1 Ponteira de tratamento

A ponteira de tratamento é composta por um conjunto de cinco LEDs emitindo em (630nm), dispostos em círculo em sua extremidade, e um colimador de luz para focar o feixe produzido. Um suporte acoplado em sua extremidade para posicionar a fonte de iluminação a uma posição adequada ao tecido a ser iluminado acompanha o equipamento, pois a aplicação adequada da TFD depende da irradiância (a taxa de entrega da fluência ou dose de luz na área iluminada), que, por sua vez, depende da distância entre o dispositivo e a superfície do tecido. O diâmetro da ponteira é de 3.3 centímetros, tornando-a indicada para o tratamento de pequenas lesões como os carcinomas basocelulares superficiais de até 2cm de diâmetro e nodulares de até 2mm de infiltração ⁽⁷⁾.

O equipamento possui componentes eletrônicos que permitem variar os parâmetros de tratamento, selecionando valores por meio de seu visor digital: a irradiância pode ser ajustada entre 50mW/cm² (em intervalos de 25mW/cm²), e o tempo de iluminação de 1min até 90min (em intervalos de 1 min). Essa liberdade de escolha permite que um profissional capacitado defina os parâmetros de forma que a dose total depositada sobre o tecido seja apropriada para a obtenção de uma resposta favorável ao tratamento.⁽⁷⁾

Cada equipamento possui apenas uma ponteira de tratamento, mas é possível ser tratado mais de uma lesão ao mesmo tempo quando na presença de mais de um LINCE no momento do tratamento como mostra a figura. Isto demonstra grandes vantagens para múltiplas lesões.⁽⁷⁾

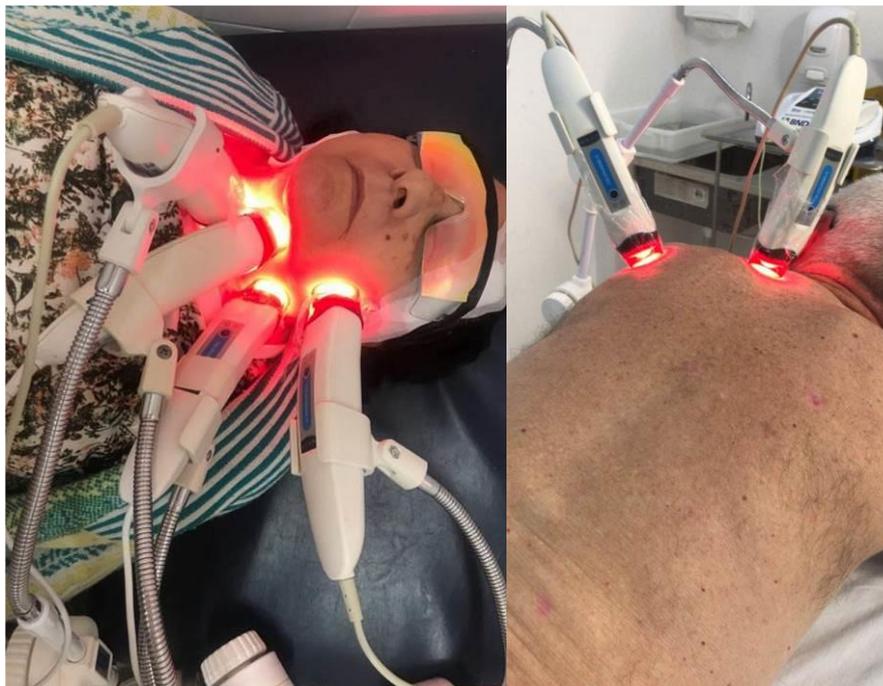


Figura 7: Fotodinâmica em múltiplas lesões. Pacientes do estudo, autoria própria.

2.4.2 Ponteira de Evidenciação por Fluorescência

A fluorescência caracteriza as alterações químicas e físicas que ocorrem no tecido. Seu princípio físico consiste basicamente na absorção da luz incidente e emissão dessa luz em um comprimento de onda maior. ⁽⁷⁾

Cada átomo tem seu estado fundamental (menor energia) e seus estados excitados (maiores energias). Para alcançar sua estabilidade, o átomo deve estar no estado fundamental. Quando ocorre incidência de luz e é absorvida pelo átomo, este passa para estado de excitação de energia e instabilidade, que o faz tentar retornar ao seu estado fundamental. Ao retornar, esse átomo reemite a energia absorvida, porém em quantidade menor. Essa luz emitida portanto, terá menos energia e conseqüentemente um conjunto de comprimento de onda diferente, assim, será de outra cor. A fluorescência é característica individual de cada tecido.⁽⁷⁾

A ponteira de visualização de fluorescência é composta principalmente por uma fonte de luz, espelhos e filtros ópticos. A fonte de luz é composta por um conjunto de LEDs com emissão em $400 \pm 10\text{nm}$ e potência máxima de saída de $50 \pm 10\text{mW/cm}^2$. A figura mostra o espectro dos LEDs usado na ponteira de visualização ⁽⁷⁾.

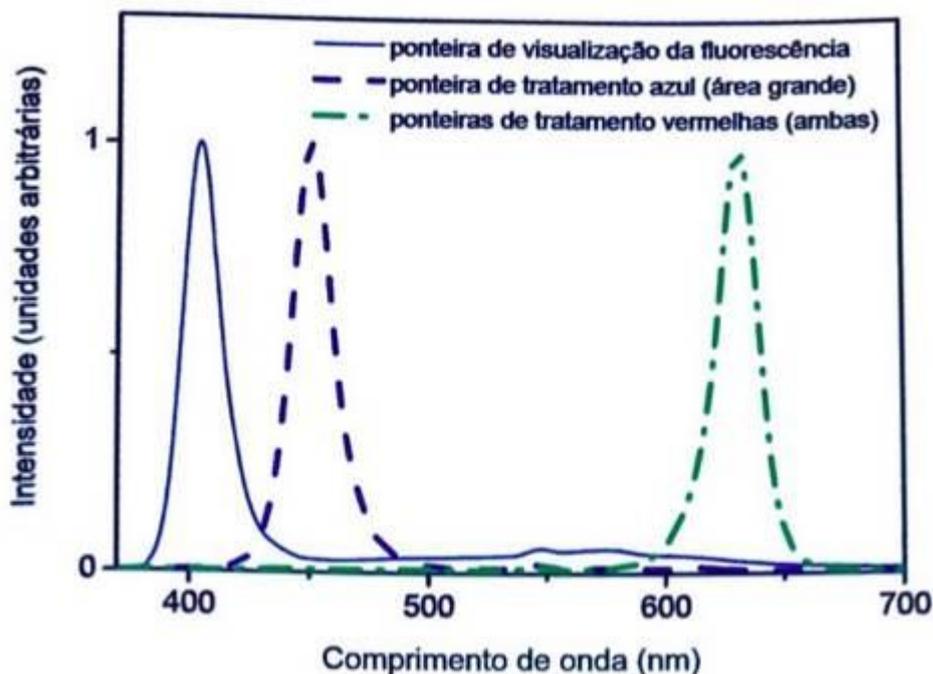


Figura 8: Espectros dos LEDs utilizados no dispositivo tanto para geração da fluorescência quanto para as ponteiros de tratamento ⁽⁷⁾.

Este comprimento de onda é adequado para a excitação da maioria das biomoléculas presentes na pele, e também na maioria dos FS que são atualmente utilizados em TFD. Uma óptica especial é introduzida para colimar e direcionar a luz de excitação, que é direcionada para o tecido através de um espelho dicróico. No tecido alvo, a luz é refletida e absorvida, e algumas moléculas emitem fluorescência após a absorção. Para que tanto a reflexão quanto a fluorescência seja visualizada, o espelho dicróico e um filtro posterior a ele eliminam a reflexão e melhoram o contraste entre a fluorescência verde e vermelha ^(7, 9). Na figura é apresentado um desenho esquemático da ponteira de diagnóstico.

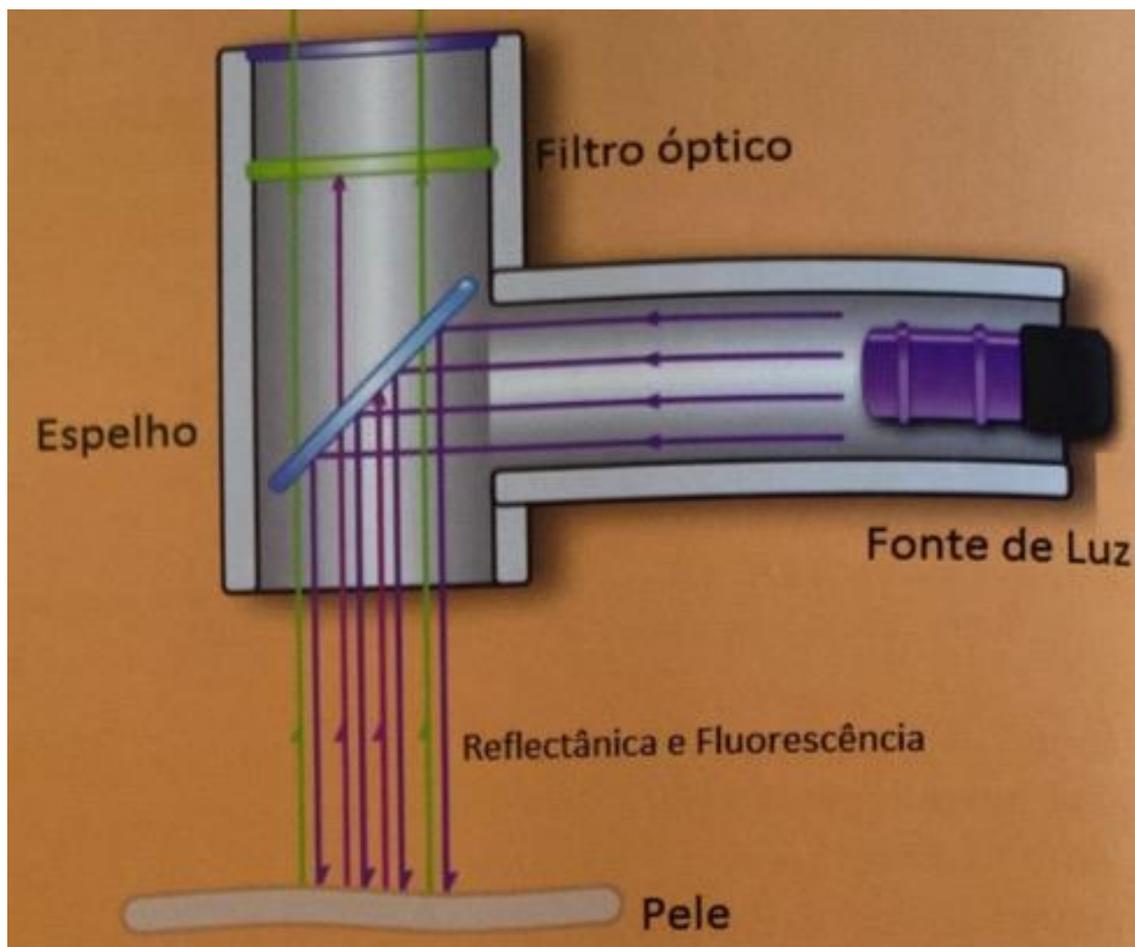


Figura 9: Esquema da ponta de fluorescência. As setas roxas indicam a luz de excitação, sendo desviada para baixo, em direção ao tecido (“pele”). As setas rosas representam a luz refletida, barrada em parte pelo dicróico e em parte pelo filtro óptico posterior. As setas verdes representam a fluorescência gerada, que atravessa o filtro e chega à ocular que permite a visualização ⁽⁷⁾.

A autofluorescência (AF) ou fluorescência endógena (natural) de um tecido é produzida pelos fluoróforos presentes no tecido. Esses podem estar localizados na matriz extracelular ou nas células. Os principais fluoróforos endógenos presentes na pele são o triptofano, NADH, FAD, colágeno, elastina e queratina. Já os principais absorvedores não fluorescentes são a hemoglobina oxigenada e não oxigenada e os espalhadores fundamentais são: células e organelas sub-celulares, fibras de colágeno e indiretamente também afetam a intensidade e forma do espectro de fluorescência do tecido ^(3,7).

O perfil da AF é alterado pela absorção e espalhamento da luz que dependem das condições do tecido. A presença de uma doença altera a concentração dos fluoróforos alterando assim as propriedades de absorção e espalhamento do tecido, outras alterações que ocorrem é na concentração de

sangue, distribuição do núcleo celular, quantidade de colágeno e a espessura epitelial isso causa inhomogeneidades no índice de refração em estruturas teciduais e celulares. Assim, a AF e a RD são afetadas pelas propriedades do tecido de absorver e espalhar a luz. A RD é também afetada pela morfologia do tecido, tamanho do núcleo celular, distribuição e espessura epitelial, quantidade de colágeno sendo que todos esses parâmetros variam em tecidos alterados, já a AF é a informação mais importante, pois produz uma rica informação bioquímica do material analisado, porém os efeitos de espalhamento e absorção no tecido dificultam a obtenção dessa informação ^(7.).

Cada região do espectro visível tem uma interação diferente com o tecido epitelial. No caso da refletância difusa ela pode ser dividida em cinco regiões:

Região UV ($\lambda < 300$ nm): a RD é geralmente muito pequena devido à forte absorção da epiderme; reduzindo a luz retro espalhada e a reflexão especular. A penetração da luz nessa região não ultrapassa poucas camadas celulares, e os cromóforos epiteliais tem um pequeno efeito no espectro de reflexão difusa.

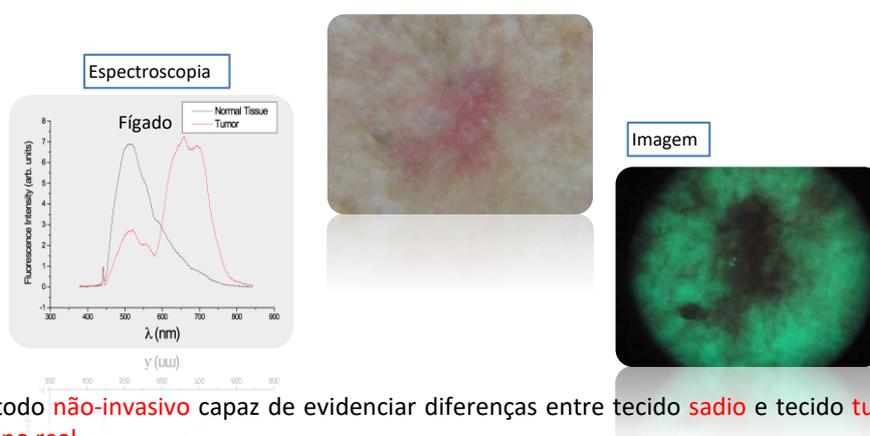
Região UVA (320-400 nm): nessa há um aumento da radiação espalhada. A profundidade de penetração da radiação aumenta chegando à ordem de centenas de micrometros, e a absorção por parte de alguns cromóforos altera o formato do espectro.

Região do visível (400-700 nm) a profundidade de penetração está entre 0,5 e 2,5 mm. Neste caso, tanto a absorção quanto o espalhamento são dominantes na formação do espectro de reflexão difusa. A fração de luz espalhada aumenta devido aos múltiplos espalhamentos que ocorrem. O valor da RD está entre 15-70%, onde os menores valores são da região espectral entre 415 – 430 nm devido à absorção da hemoglobina presente na derme.

Na região espectral de 500-600 nm a absorção é muito baixa, o espalhamento domina sobre a absorção e a profundidade de penetração pode ser da ordem de 8-10 mm. Tendo assim a RD um aumento chegando a ficar entre 35-70%. O espectro também apresenta novamente duas bandas de absorção devido à hemoglobina entre 540-580 nm. Outros picos também surgem devido à absorção do caroteno (480 nm) e da bilirrubina (460 nm) ^(7, 9).

Na região do Infravermelho próximo, a refletância aumenta entre 800 – 900 nm e diminui devido ao aumento da absorção da água ao redor de 1000 nm ^(7,9)

As fontes de luz e os filtros utilizados foram escolhidos de modo a se adequarem à aplicação clínica. O tecido sadio emite fluorescência na região verde do espectro eletromagnético, sob excitação em 400nm, devido à presença de fibras de colágeno altamente organizadas e à emissão de moléculas como NAD(H) e FAD(H). Esta fluorescência contrasta com o tecido anormal da pele, que apresenta uma redução importante nesta fluorescência devido ausência de colágenos mais organizados, em especial neoplasias. ⁽⁷⁾



Método **não-invasivo** capaz de evidenciar diferenças entre tecido **sadio** e tecido **tumoral** em **tempo real**.

Figura 10: Espectroscopia de tecido tumoral ⁽⁷⁾.

Além disso, os principais FS utilizados para TFD (porfirinas) emitem luz na região do vermelho do espectro. Por isso, embora o tecido anormal não apresente grande emissão de fluorescência no verde, existe um sinal de fluorescência na região do vermelho devido ao acúmulo do FS nas células alteradas. Isto permite que um monitoramento óptico adequado de acumulação e degradação de FS durante e após a TFD seja feito, com importantes consequências para o resultado do tratamento ⁽⁹⁾.



Figura 11: Espectroscopia do consumo de PPIX antes e após o tratamento ⁽⁷⁾.

2.4.3 O LINCE e suas aplicações

Como o LINCE reúne evidenciação e tratamento no mesmo equipamento, permite que o médico acompanhe a produção do FS e seu consumo ao longo de toda a TFD. Primeiramente, o processo de evidenciação aumenta a capacidade do médico em divisar as margens da lesão, uma vez que tecidos diferentes possuem fluorescências diferentes e o equipamento favorece o contraste entre elas. Pela figura, é possível notar a borda da lesão mais evidente na imagem de fluorescência quando comparada com a imagem branca.⁽⁷⁾

Pode ficar evidente, a diferença na organização das fibras de colágenos entre os tecidos saudáveis e lesados torna o tecido anormal muito menos fluorescente que o tecido sadio, resultando no maior contraste das bordas da lesão.

É possível melhorar essa visualização realizando um procedimento de fluorescência “marcada”, ou seja, o uso de uma substância que possua uma fluorescência em cor diferente da do tecido, além da afinidade com as células alteradas. A PpIX, sintetizada a partir do ácido 5-amino-levulínico (ALA, e de variantes deste como o aminolevulinato de metila) possui exatamente essas características, com a vantagem adicional de ser o próprio mediador do dano causado nas células ao longo do tratamento ^(7, 9).

Justamente por isso, a fotoevidenciação é muito efetiva ao longo do tratamento por TFD, uma vez que a PpIX emite uma fluorescência vermelha característica quando iluminada com a luz violeta presente na ponteira de evidenciação do LINCE.⁽⁷⁾ As células alteradas produzem mais fotossensibilizador, possibilitando um acúmulo de PpIX nas células anormais durante a espera do paciente para atingir o intervalo luz-droga estabelecido pelo protocolo clínico.

Esta fluorescência sofrerá decréscimo ao longo da iluminação, conforme o FS degrada-se por efeito da ação da luz e das espécies reativas de oxigênio. Após a iluminação, o FS terá sido quase que totalmente consumido, e a evidência disso será uma importante redução na fluorescência vermelha (figura). A observação desta redução na visualização é importante para mostrar o consumo da droga, indicativo do sucesso na entrega da luz necessária para que a TFD aconteça.

A possibilidade de acompanhar, em tempo real, todas as etapas do tratamento, usando o mesmo equipamento permite que o profissional aplicando a TFD no tratamento de lesões em geral tenha maior segurança quanto ao resultado do tratamento, pois fornece evidência importante do sucesso na entrega da luz em quantidade suficiente para o tratamento. ⁽⁷⁾

Criocirurgia

O congelamento da pele foi, inicialmente, usado após obter-se a liquefação do ar e o desenvolvimento do frasco para estoque do oxigênio, nitrogênio e hidrogênio, por Dewae, no início do século passado ^(11, 12).

White, em 1899, descreveu ensaios clínicos utilizando o ar líquido em spray ou swab para tratar lesões benignas e epitelomas precoces. Após 1940, o nitrogênio líquido tornou-se criógeno possível de ser utilizado. Foi aplicado com swab para tratamento de verrugas e queratoses, mas a profundidade da destruição era superficial.

Os gases mais utilizados para tratamento de lesões malignas são nitrogênio líquido, dióxido de carbono solidificado, óxido nitroso, freon e hélio.

Os termos crioterapia e criocirurgia (CR) podem ser utilizados como sinônimos, porém convencionou-se que crioterapia seria utilizada nos procedimentos em que não há destruição dos tecidos, como na acne, alopecia areata e peeling superficial.

Em 1977, Boullie e Lauret em 1977, descreveram os efeitos do frio sobre o tecido ^(11, 12). O congelamento provoca três efeitos: cristalização da água intra e extracelular que conduz a morte da célula e trombose vascular gerada pelo congelamento dos vasos da região que complementam a necrose tissular ⁽¹²⁾. Produz uma destruição seletiva do tecido, e o estroma promove trama para reparação posterior da ferida. A resistência das fibras de colágeno e cartilagem ao dano do congelamento é favorável a cicatrização.

Em 2002, Dawber descreveu as alterações histológicas que ocorrem no congelamento. Ocorre inicialmente a formação do campo de gelo na pele e nos primeiros minutos de congelamento aparece um tom violeta periférico. A pele submetida ao criógeno se torna pálida enquanto uma bolha hemorrágica pode surgir na área central. O tempo de recuperação da pele é de duas semanas.

Na microscopia, há formações de cristais de gelo e as alterações celulares ocorrem em 30 segundos, num citoplasma eosinofílico. Ocorre marginação e vacuolização de cromatina dentro do núcleo celular, e então, morte celular. ⁽¹²⁾

Além disso, descreve-se que o congelamento desperta reatividade imune com efeitos benéficos, sobretudo na doença metastática ^(5, 6, 11).

Estudos têm focado o aumento da resposta imune celular e humoral com a terapia com NL. Essas afirmações baseiam-se em observações tais como, após o tratamento de parte de uma verruga viral, o restante dela pode desaparecer mais tarde; ainda, quando há várias lesões desta natureza, o tratamento de algumas delas pode induzir ao desaparecimento de todas, e, mais, quando do tratamento de algumas metástases cutâneas as demais podem envolver, bem como o tumor primário ^(6, 11, 13).

Resposta tecidual ao congelamento

Os múltiplos fatores que contribuem para destruição tecidual pelo congelamento (taxa de congelamento, temperatura nadir, duração e taxa de descongelamento) determinam a resposta do tecido alvo, que pode oscilar entre inflamação até destruição celular. Apesar da extensão do congelamento atingir até a periferia da lesão, uma resposta inflamatória ocorre. Após o congelamento, a destruição celular ocorre como resultado da ruptura celular provocado pelo gelo intracelular. Os diferentes tipos celulares demonstram sensibilidade diferente ao dano pelo gelo ^(11, 12).

Histopatologia das lesões congeladas revelam um centro necrótico coagulado envolto por uma zona periférica (margem congelada). A margem é a região em que a destruição celular pode ser, inicialmente, incompleta e o tecido além desta margem representa uma zona hipotérmica não congelada. A avaliação histológica após descongelamento revela uma borda eritematosa contornando a zona congelada anteriormente, percorrendo uma zona central congesta e necrótica. Após alguns dias, a zona central evolui com edema e necrose. A margem congelada é crítica para o sucesso terapêutico. A temperatura atingida na margem é em torno de 0° à -20°C, e nesta temperatura é possível a sobrevivência de células cancerígenas. Ao longo da zona marginal, apoptose e necrose secundária providenciam mecanismos importantes da continuidade da morte celular. Após o

descongelamento, o reparo tecidual se inicia por infiltrado inflamatório celular (linfócitos e macrófagos) em resposta a liberação de cito e quimiocinas pelas células danificadas. Nas próximas semanas e meses, o tecido necrótico é removido lentamente por atividade fagocitária das células inflamatórias e reparado por cicatriz fibrosa e colágena. O principal ativo para reparação tecidual e cura da crioablação é a preservação da matriz arquitetural do colágeno ^(12, 13).

Mecanismo do dano tecidual pela criocirurgia

O mecanismo da morte celular iniciado pela crio-ablação representa uma cascata que inclui a morte e dano celular causado pela formação dos cristais de gelo, interrupção da microcirculação seguida pelo descongelamento, e indução da apoptose e necrose. A formação do cristal de gelo remove a água intracelular levando ao processo de distúrbios metabólicos deletérios relacionados à concentração de solutos, num processo chamado de “efeito soluto”. Os cristais de gelo causam danos celulares mecânicos que afetam a integridade da membrana celular especialmente nos tecidos mais organizados. A formação dos cristais ocorrem na zona de congelamento e é letal. A perda do suprimento sanguíneo causado pela estase vascular no tecido congelado ocorre logo após o descongelamento e aumenta a probabilidade de apoptose celular. ^(11,12)

O mecanismo de apoptose tanto intrínseca (mitocondrial) como extrínseca (relacionado a membrana celular) demonstraram efeitos na morte celular durante a criocirurgia. A alteração da atividade mitocondrial pela influência da família de proteínas Bcl-2 é crucial para o caminho da apoptose intracelular. A super-expressão de Bcl-2 é típica em vários tipos de câncer, incluindo o câncer de próstata, e pode proteger as células cancerígenas de estratégias terapêuticas. A super-expressão da Bcl-2 *in vitro* no câncer de próstata não oferece resistência à terapia criogênica, mas oferece proteção para as células cancerígenas quando expostas aos agentes quimioterápicos. Ocorre uma extensão da cascata de apoptose celular quando temperaturas mais baixas são atingidas. Dessa forma, a exposição à temperaturas menores que -30°C resulta no rápido início e progresso do mecanismo apoptótico extracelular (mediado pelo rompimento da membrana celular). Essa descoberta adicionou o componente molecular na morte celular pela

criocirurgia, quando historicamente a formação da bola de gelo era considerada o principal mecanismo da morte celular ^(11, 12).

Técnica – Ciclo de congelamento

A técnica de criocirurgia ideal consiste em ciclo de congelamento rápido, descongelamento lento e completo, e então exposição ao segundo ciclo de congelamento. Cada fase do ciclo de congelamento, incluindo velocidade, temperatura nadir, duração, taxa e velocidade de descongelamento pode ser danosa ao tecido. O congelamento rápido aumenta a probabilidade da formação dos cristais de gelo intracelular e a repetição do ciclo submete o tecido a amplificação dos eventos apoptóticos.

Um fator de extrema importância na criocirurgia é a temperatura nadir (alvo). A viabilidade das células cancerígenas diminuem com o declínio da temperatura, e a morte da maioria das células ocorre quando a temperatura atinge -40°C . No entanto, algumas células neoplásicas sobrevivem e por isso é necessário o segundo ciclo ^(12, 13).

O descongelamento também afeta a sobrevivência das células neoplásicas. O descongelamento lento permite um tempo maior a exposição a temperaturas frias. Descongelamento rápido é menos efetivo e deve ser evitado.

Desde sua introdução na dermatologia, um amplo espectro de doenças tem sido tratado com criocirurgia, e na prática ganhou reconhecimento a utilização do NL, que ficou estabelecido como o melhor criógeno da atualidade.

Os equipamentos tornaram sua utilização prática, e é possível observar implementos novos adaptados aos mais variados tipos de lesões e às condições individuais.

O NL pode ser colocado em *containers* menores, permitindo ser estocado em volumes pequenos, como 20 litros por até dois meses. Os equipamentos de aplicação também podem ser pequenos, e neles se coloca o líquido que, sob pressão, se volatiliza, e esse gás é aplicado sobre as lesões.

As formas de aplicação do NL podem ser por jato aberto, quando o *spray* é aplicado livre sobre a pele, através de sondas fechadas, pontas fechadas

que, estando congeladas, são comprimidas sobre as lesões, ou através de *sticks*, que são aplicadores de contato.

A forma de aplicação depende da origem e da forma da lesão a ser tratada, além do manejo e da experiência do cirurgião ^(5, 11, 13).

Desde sua introdução na dermatologia, um amplo espectro de doenças tem sido tratado com a criocirurgia, como doenças infecciosas, inflamatórias e, principalmente, como já consagrado de tumores cutâneos ⁽¹²⁾.

3.1. Mecanismos

A criocirurgia pode ser realizada através da técnica em *spray* ou diretamente através de uma sonda de congelamento. O nitrogênio líquido tem ponto de ebulição em -195.6°C (-320.1°F).⁽¹¹⁾ Quando o tecido é congelado, ele é destruído através da formação de cristais, trombose e estase vascular, e liberação de eletrólitos e toxinas.⁽¹²⁾ O *spray* aberto transfere o calor, causando o congelamento da pele mais rápido, sendo mais danoso ao tecido, porém uma pressão constante pode acelerar o tempo de congelamento da sonda.

A destruição de células malignas requer congelamento do tecido após atingir temperatura de -60°C (-76°F). Para tratamento de lesões malignas não melanoma, o uso de jatos intermitentes permite a penetração da bola de gelo, que aumenta sua profundidade de penetração para 10mm. A bola de gelo formada indica o volume total de tecido destruído pelo congelamento; se visto por um corte transversal ela se apresenta como uma esfera. A mesma quantidade de tecido destruído deve ocorrer como seria removida durante uma excisão cirúrgica, portanto o *debulking* da lesão previamente ao congelamento pode ser necessário. O tempo de degelo entre os ciclos de congelamento de uma lesão maligna deve ser de pelo menos 90 segundos após atingir a temperatura adequada na base da bola de gelo, porque o descongelamento lento aumenta as concentrações de níveis tóxicos de eletrólitos nos tecidos circundantes. Tempo de descongelamento rápido está associado a destruição incompleta das células malignas. ⁽¹¹⁾

Por outro lado, ao tratar uma lesão superficial, uma técnica de pulverização contínua limitará a profundidade de congelamento devido à deflexão dos gases. O tratamento de algumas lesões benignas é mais simples porque o

congelamento rápido causa descolamento da epiderme da derme. Porém este resultado não é visto em lesões cicatriciais, como o queiloide, em que a sonda fechada geralmente é utilizada ^(12, 13).

3.2 Equipamentos

Vareta

Aplicação do nitrogênio líquido com um aplicador de algodão (cotonete) é suficiente para tratamento de lesões superficiais benignas (figura 14). Porém não atinge profundidade para destruir lesões malignas.



Figura 12: Instrumentos para criocirurgia : aplicador com cotonete (esquerda), spray de nitrogênio líquido (centro), e sonda fechada (direita)¹¹

Spray Aberto

Utilizando uma das pistolas de *spray* disponível no mercado (figura 15), o jato de nitrogênio líquido pode ser direcionado para qualquer lesão de pele, benigna ou maligna. Técnicas diferentes (pulso, spray contínuo, espiral, pincel) podem ser usadas para adequar o congelamento (figura 16). O spray é direcionado sob ângulo de 90° com a pele e a 1-2cm de distância da lesão.

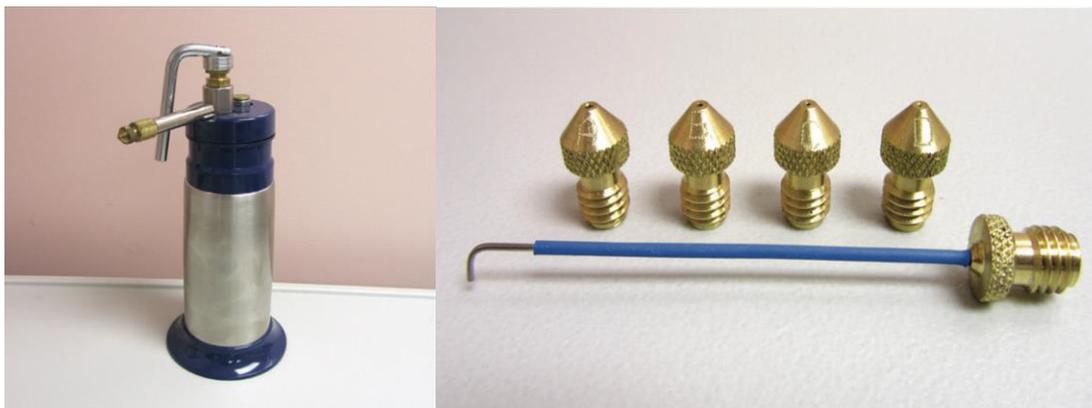


Figura 13: Exemplos de equipamentos de criocirurgia incluem (A) garrafa de nitrogênio líquido e (B) ponteiros dependendo do tamanho e largura do jato desejado ⁽¹¹⁾

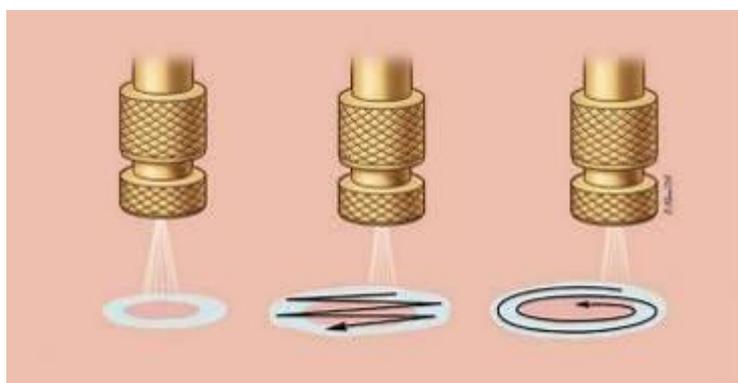


Figura 14: Padrões de jato de nitrogênio líquido⁽¹¹⁾

Cone

É utilizado quando há presença de estruturas sensíveis adjacentes ao congelamento. O cone direciona o criógeno para a pele (figura 17).

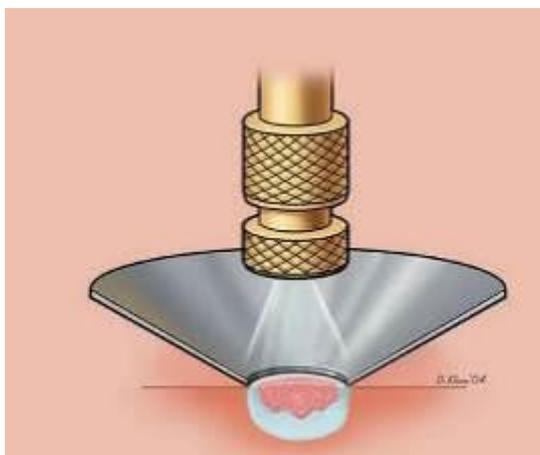


Figura 15: Técnica com cone, direcionando o nitrogênio líquido na lesão. O spray é posicionado aproximadamente 1 a 1.5 cm acima da lesão⁽¹¹⁾.

Cryoprobe (Sonda fechada)

Aplicação de um metal previamente congelado, ou probe congelado, contra a lesão é útil para alguns tipos de lesões cutâneas.

Os gases mais utilizados, atualmente, para o tratamento das lesões malignas cutâneas têm o sido nitrogênio líquido, dióxido de carbono solidificado, óxido nitroso, freon e hélio.

Desde sua introdução na dermatologia, um amplo espectro de doenças tem sido tratado com criocirurgia, e na prática ganhou reconhecimento a utilização do NL, que ficou estabelecido como o melhor criógeno da atualidade. Os equipamentos tornaram sua utilização prática, e é possível observar implementos novos adaptados aos mais variados tipos de lesões e às condições individuais. O NL pode ser colocado em containers menores, permitindo ser estocado em volumes pequenos, como 20 litros. Os equipamentos de aplicação também podem ser pequenos, e neles se coloca o líquido que, sob pressão, se volatiliza, e esse gás é aplicado sobre as lesões. As formas de aplicação do NL podem ser por jato aberto, quando o spray é aplicado livre sobre a pele, através de sondas fechadas, pontas fechadas que, estando congeladas, são comprimidas sobre as lesões, ou através de sticks, que são aplicadores de contato. A forma de aplicação depende da origem e da forma da lesão a ser tratada, além do manejo e da experiência do cirurgião.

3.3 Preparo das lesões da pele

Para tratamento de lesões hiperqueratóticas, a curetagem ou *debulking* pode ser realizado para melhor eficácia na administração do nitrogênio líquido. Para pequenas lesões, a anestesia local pode ser mais dolorosa que a CR propriamente e pode ser abolida. Geralmente, a CR em pequenas lesões é bem tolerada. Para áreas maiores, anestésico tópico pode ser aplicado algumas horas antes do procedimento para diminuir a dor durante o congelamento. Lesões extensas ou profundas poderão ser anestesiadas.

3.4 Aplicações clínicas

Devido às múltiplas possibilidades de tratamento das lesões cutâneas, fatores individuais devem ser considerados na escolha do tratamento. Por exemplo, paciente com aversão a dor, ou com grande área de pele acometida deve ser

preferencialmente submetido a tratamento com medicamento tópico ao invés de criocirurgia. No entanto, vários fatores pode tornar a criocirurgia melhor opção que a cirurgia convencional: dificuldade de cicatrização, uso de anticoagulante, uso de marca-passo ou presença de múltiplas cicatrizes. Algumas vantagens da criocirurgia estão demonstradas na tabela 3.

Tabela 3: Vantagens da criocirurgia *versus* exérese cirúrgica convencional. ⁽¹²⁾

Anestesia opcional
Resultados cosméticos excelentes
Baixo custo
Baixo risco de infecção
Sem necessidade de remoção de pontos de sutura
Procedimento seguro de ser realizado em pacientes com comorbidades
Sem necessidade de preparação pré-operatória
Possível na gestação

Contraindicações a criocirurgia são raras, mas há algumas situações que ela deve ser utilizada com cautela (Tabela4). Deve-se evita-la em pacientes com sensibilidade comprovada ao frio e em lesões de diagnóstico incerto. A criocirurgia não deve ser realizada em crianças menores de sete anos devido a dor associada ao procedimento e áreas em desenvolvimento como articulações. Algumas crianças podem ser relutantes ao tratamento, portanto anestésicos tópicos podem ser aplicados para melhor tolerância.⁽¹²⁾

Tabela 4: Contraindicações à criocirurgia⁽¹²⁾

Agamaglobulinemia
Intolerância ao frio
Urticária do frio
Crioglobulinemia
Imunossupressão
Discrasias sanguíneas
Cuidados na indicação:
Uso de anticoagulantes Pele negra
Idosos
Perda de sensibilidade
Áreas de radioterapia prévia
Membros inferiores
Terapia sobre proeminência óssea

Lesões Benignas

Com a experiência dos cirurgiões dermatológicos ampliam-se progressivamente as dermatoses que têm indicação para a CR, como tratamento único ou como adjuvante aos tratamentos medicamentosos ou cirúrgicos convencionais.

A criocirurgia para verrugas genitais e em outros locais do corpo tem taxas de cura de 60 a 86%. Podem ser necessárias várias sessões dependendo da extensão e localização. Também pode ser utilizada para tratamento de molusco contagioso. As lesões cicatriciais como dermatofibromas, quadros infecciosos e inflamatórios como exemplificados na tabela X podem ser indicados à crioterapia.

Quadro 1: Condições benignas tratáveis com a criocirurgia ⁽¹²⁾

Acne vulgar, cístico	Líquen escleroso e atrófico da vulva
Acne queiloideana	Lúpus eritematoso
Adenoma sebáceo	Linfo-hemangioma
Alopecia Areata	Linfocitoma cútis
Angioqueratoma	Molusco contagioso
Angioqueratoma de Fordyce	Mucocele
Fibroxantoma atípico	Cisto mixóide
Angiomas rubi	Nódulo de ordenhadores
Condrodermatite nodular da hélice	Poroqueratose plantar
Cromoblastomicose	Poroqueratose de Mibelli
Acantoma de células claras	Prurigo nodular
Condiloma acuminado	Prurido anal
Dermatofibroma	Psoríase
Poroqueratose actínica superficial disseminada	Rinofima
Elastose perforante disseminada	Rosácea
Nevo epidérmico	Sarcoidose
Adenomatose erosiva do mamilo	Hiperplasia sebácea
Foliculite queloidiana	Queratose seborreica
Granuloma anular	Lentigo solar
Granuloma facial	Triquíase
Granuloma piogênico	Tricoepitelioma
Hemangioma	Veias varicosas
Herpes simples labial	Lagos venosos
Hipomelanose gutata idiopática	Verruga – periungueal, plana, vulgar, filiforme, plantar
Doença de Kyrle	Xantoma
Leishmaniose	Hidradenite supurativa
Lentiginose	Tatuagem
Lentigo simples	Xantelasma

Lesões pré-malignas

CR é o método preferido e mais efetivo no tratamento de todas as formas de queratose actínica. As lesões podem ser espessas ou finas, bem ou mal delimitadas. O tempo de congelamento é muito variável e depende da extensão da lesão, mas na maioria das vezes as taxas de cura são excelentes (perto de 99%).

Outras condições pré-malignas como doença de Bowen, carcinoma espinocelular superficial e queratoacantoma podem ser tratados com CR.⁽¹¹⁾

Em relação ao lentigo maligno, a excisão cirúrgica é o tratamento recomendado. Porém em situações de impossibilidade cirúrgica, a CR pode atingir até 90% de taxa de cura ^(11, 12).

Quadro 2: Lesões pré-malignas tratáveis com a criocirurgia ⁽¹²⁾.

• Queilite actínica (leucoplasia)
• Queratose actínica
• Doença de Bowen
• Eritroplasia de Queyrat
• Queratoacantoma
• Lentigo maligno
• Papulose bowenóide
• Radiodermite

Lesões malignas

A CR com nitrogênio líquido (-196.5°C) é usado para o tratamento de CPNM desde de 1960.⁽¹¹⁾ Trata-se de método de tratamento bem estabelecido para CBCs primários, pequenos, sem padrões esclerosantes ou infiltrativos. A localização abaixo dos joelhos é uma contraindicação relativa devido ao longo tempo de cicatrização.

A taxa de cura é de 97-99% em cinco anos de *follow-up*. A maioria dos estudos em criocirurgia envolve a curetagem prévia das lesões tratadas, sendo necessária para delimitar a extensão e profundidade do tumor, e também diminuir a massa tumoral que deve ser congelada. A temperatura a ser atingida dentro do tecido é de -50°C a -60°C , com margem lateral de congelamento de 5mm para estes tumores. ⁽¹²⁾

A comparação entre estudos envolvendo criocirurgia é difícil, pois há diferentes técnicas e protocolos utilizados para o tratamento de CBC. Três estudos prospectivos utilizando curetagem prévia e protocolo de criocirurgia demonstraram altas taxas de cura superiores à 98% para CBCs localizados na face e couro cabeludo, especialmente na região nasal e auricular. O protocolo nos três estudos

envolve curetagem seguida de dois ciclos de congelamento. A curetagem com diferentes tamanhos de curetas é usado para debulking do tumor e para identificar sua extensão lateral e profunda. Após hemostasia, é colocado o cone de neoprene ao redor da área ulcerada. Subsequentemente, o congelamento é realizado com jato contínuo de nitrogênio líquido sob a ponteira B, numa distância de 1cm da área tratada. O congelamento é interrompido quando o halo de congelamento atinge o mínimo de 5mm da borda do tumor ou 1 a 1.5mm fora o halo do cone de neoprene. O tempo de descongelamento deve durar pelo menos sessenta segundos. Após o descongelamento completo, um novo ciclo de congelamento é realizado ^(11,12, 15).

Tabela 5: Características do CEC e CBC passíveis de criocirurgia ⁽¹²⁾

Profundidade < 3mm
Diâmetro < 2cm
Baixo risco (tronco, extremidades, malar, fronte, pescoço, couro cabeludo)
CBC Nodular ou superficial
Lesão primária (não recorrente)
Margens bem delimitadas
CEC bem diferenciado

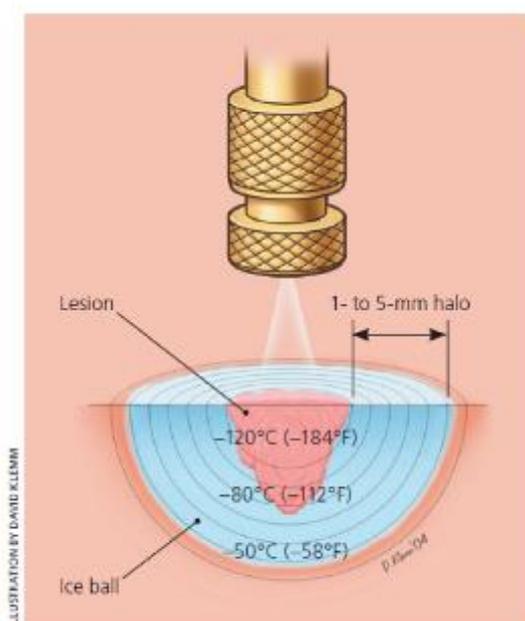


Figura 16: Halo de congelamento e técnica utilizada para tratar lesões malignas demonstrando a formação da bola de gelo e a margem de 5mm necessária para atingir a temperatura de -50°C (-58°F), e a profundidade necessária de 4 a 5mm ⁽¹¹⁾.

Outras lesões malignas tratáveis com CR são demonstradas no quadro 3.

Quadro 3: Lesões malignas tratáveis com a criocirurgia ⁽¹²⁾

Carcinoma basocelular
Carcinoma espinocelular
Sarcoma de Kaposi
Metástase de melanoma (paliativo)
Lentigo maligno

3.5 Técnica

As técnicas de CR variam bastante de acordo com o tipo de lesão a ser tratada. Lesões benignas podem ser tratadas com ciclo único de congelamento, com temperatura de -25°C para tumores queratinocíticos e -5°C para lesões pigmentadas. Enquanto lesões malignas são tipicamente tratadas com dois ciclos de congelamento e temperatura alvo no tecido de -50°C .⁽¹²⁾ O descongelamento não está completo enquanto a lesão não estiver retornado à sua cor original e não é mais observado sinais de *frost*. Permitir que a lesão descongele completamente produz o máximo de destruição tissular.

Lesões benignas devem ser congeladas até o halo esbranquiçado se estender 1 a 2mm além da borda da lesão. A duração do congelamento para lentigo solar é de cerca de 3 a 4 segundos uma vez que os melanócitos são mais sensíveis ao congelamento, enquanto o restante das lesões benignas são congeladas tipicamente por 5 a 10 segundos. ^(11,12)

Apesar da CR ser o tratamento de escolha para queratoses actínicas, CR não é a terapia de primeira linha para lesões malignas. Para o tratamento das queratoses actínicas ou lesões malignas, são realizados dois ciclos de congelamento com a margem de acordo com a malignidade da lesão. A queratose actínica é congelada por aproximadamente 10 a 15 segundos com 2mm de margem. A temperatura alvo para lesões malignas é de -50°C para cada ciclo, sendo no total dois ciclos. Esta temperatura é atingida cerca de 40 a 90 segundos após o congelamento. Geralmente, CPNM devem ter pelo menos 5mm de margem de congelamento. Como geralmente não há biopsia de controle após o tratamento, não

há como para assegurar margens livres da neoplasia, o que pode abrir possibilidades de recorrência. Dessa maneira, estes pacientes devem ser acompanhados para monitorar sinais de recidiva ^(3, 5, 11).

3.6 Tratamento e complicações

O tempo de cicatrização é diretamente relacionado com a profundidade do congelamento.⁽¹²⁾ A dor é esperada após o procedimento, mas geralmente dura pouco tempo. As lesões evoluem após com eritema, edema, vesiculações durante alguns dias. Para cicatrização completa é geralmente esperada cerca de duas semanas.

Complicações como despigmentação, alopecia, hiperplasia pseudoepiteliomatosa e cicatrizes atróficas podem ocorrer.^(3,11) A despigmentação é a complicação mais frequente, pela destruição dos melanócitos.

1. Comparação entre técnicas no tratamento do CBC

Há poucos estudos de comparação entre o uso da TFD e a CR no tratamento das lesões cutâneas malignas. Existem muitos estudos de comparação principalmente para lesões pré-malignas como queratoses actínicas e campo cancerizado.

Em 2018, Tchanque-Fossuo et al realizaram estudo de revisão sistemática avaliando as técnicas de tratamento do CBC nodular e superficial. A CR e a TFD tiveram eficácia similar, sem diferença no follow-up em cinco anos para recorrência tumoral. No entanto, a TFD demonstrou resultados cosméticos mais favoráveis. Até o momento não há estudo brasileiro comparativo o tratamento com TFD plataforma LINCE versus CR no tratamento do carcinoma basocelular de baixo risco ⁽⁷⁾.

O câncer de pele no Brasil é um problema de saúde pública, econômico e social. Com o aumento da expectativa de vida, a incidência do câncer de pele aumenta de forma proporcional. No entanto a facilidade para lidar com o problema não tem crescido no mesmo ritmo de da doença e novas alternativas se tornam

necessárias. Aumentar e melhorar o atendimento a estes indivíduos é de extrema importância. Os cuidados e informações de prevenção procuram ser eficientes, porém novas terapêuticas devem ser desenvolvidas como alternativas aos inúmeros pacientes com câncer de pele, às longas filas de espera de cirurgia, principalmente no serviço público e para abordar várias lesões em um mesmo paciente.

2. OBJETIVOS

Objetivo geral deste estudo é comparar a eficácia da criocirurgia em relação à terapia fotodinâmica com ácido 5-aminolevulínico, utilizando a Plataforma Lince no tratamento do carcinoma basocelular de baixo risco, de até 10mm de diâmetro.

Objetivos secundários

- Relacionar o tipo de tratamento e o tipo de lesão com a presença ou não de recidiva.
- Relacionar o subtipo histológico com a presença de recidiva
- Avaliação da dor nos procedimentos
- Comparar resultados estéticos subjetivos reportados pelo pesquisador e pelo paciente
- Avaliar a técnica terapêutica preferida pelo paciente.

3. PACIENTES E MÉTODOS

3.1 Pacientes

3.1.1 Pacientes

Fizeram parte do estudo 17 pacientes com 100 lesões, do ambulatório de Dermatologia do Hospital de Clínicas, UNICAMP, localizado na cidade de Campinas, São Paulo. Do total, nove (56%) pacientes foram do sexo masculino e sete (44%) do sexo feminino. As idades variam entre 44 a 88 anos.

Após triagem, realizada de acordo com os critérios de inclusão deste protocolo clínico, os mesmos foram cadastrados e convidados a participar deste estudo.

A pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética do Hospital de Clínicas Unicamp, número do parecer: 95488618.8.0000.5404, sendo que todos os participantes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Os pacientes foram incorporados aos grupos segundo ordem de chegada ao serviço. Como as técnicas de tratamento apresentam taxas de cura muito semelhantes na literatura, estipulamos um número estatístico adequado à realidade do nosso serviço e passível de ser realizado no tempo da pós-graduação (24 meses).

- Critérios de Inclusão:
 - Pacientes de ambos os sexos;
 - Maiores de 18 anos;
 - Com lesões malignas do tipo CBC clinicamente com subtipo superficial ou nodular com diâmetro máximo de 1 (um) centímetro;
 - Pacientes com múltiplas lesões também foram incluídos, desde que cada lesão se enquadre nas características descritas no item anterior.

- Critérios de Exclusão:

- Pacientes com alergia a qualquer um dos excipientes presente na fórmula do creme metilavulinato de metila.
- Pacientes com carcinoma basocelular infiltrativo subtipo histológico micro-infiltrativo, esclerodermiforme, assim como carcinoma espinocelular ou epidermóide, e melanoma;
- Pacientes com porfiria
- Menores de 18 anos
- Mulheres grávidas
- Doenças fotossensíveis, por exemplo, lúpus.

3.1.2 Equipamento

O equipamento usado nesta pesquisa foi um sistema de iluminação à base de diodos emissores de luz (LEDs), disponível no mercado como LINCE® (MMOptics, Brasil). Este equipamento possui duas ponteiros. A primeira usada para visualizar a fluorescência que emite num comprimento de onda $400\pm 10\text{nm}$ e potencia máxima de saída de $50 \pm 10 \text{ mW/ cm}^2$. A outra ponteira usada para iluminação da lesão, possui 5 LEDs e sua potencia pode ser ajustada entre 50 e 150 J/cm^2 . Esta ponteira emite num comprimento de onda de $630\pm 10\text{nm}$ (Figura 14).



Figura 17: Equipamento LINCE® . A ponteira da esquerda emite luz num comprimento de onda de $630\pm 10\text{nm}$. A ponteira da direita emite luz num comprimento de onda de $400\pm 10\text{nm}$ (7). 

3.1.3 Medicamento

O fármaco utilizado foi MAL creme, na concentração de 20% (200 mg/g) produzido pela PDT- Pharma, Cravinhos, SP, Brasil.

3.2 MÉTODOS

3.2.1 Registro Fotográfico

- Após a inclusão do paciente, as lesões foram submetidas ao registro fotográfico com luz convencional com o intuito de assinalar a localização e tamanho para posterior acompanhamento.
- Realizou-se registro fotográfico da dermatoscopia da lesão antes e após o tratamento.
- Também foi realizado um registro fotográfico usando um visor de fluorescência (LINCE®, MMOptics, Brasil) que emite luz no comprimento de onda $400\pm 10\text{nm}$ com o intuito de visualizar a produção da PpIX e o consumo da mesma após a irradiação nas duas etapas do protocolo.

3.2.2 Protocolo de tratamento

- As lesões foram randomizadas entre os dois grupos terapêuticos.
- O paciente com mais de um tumor a ser tratado pôde ser incluído nos dois grupos de tratamento, contanto que os tratamentos tenham sido realizados em membros ou áreas diferentes ou em sessões separadas.
- A biópsia prévia, indicando o diagnóstico, foi realizada no ponto ativo da lesão, colhendo-se fragmento de dois a três milímetros de diâmetro, utilizando o instrumento *punch* e anestesia local infiltrativa com lidocaína a 2% após assepsia prévia. Se a úlcera gerada pela retirada da amostra foi significativa para o paciente ou se ocorreu sangramento, foi feito ponto de sutura hemostático com fio de *nylon monofilamentar* 5.0 ou 6.0. Pacientes com múltiplas lesões de carcinoma basocelular, como nos casos das síndromes do nevo basocelular ou portadores de forte dano solar crônico e que tiveram análise histopatológica de lesão semelhante, pode-se dispensar a biópsia da lesão escolhida para o protocolo.
- A biópsia após tratamento será realizada nos casos apenas de dermatoscopia inconclusiva, presença de recidiva clínica ou pacientes com lesões únicas tratadas. Como foram incluídos no estudo pacientes com múltiplas lesões, considerou-se refazer todas as biópsias invasivo e doloroso.

Grupo TFD - Protocolo de uso do aparelho

- Antes do procedimento, foi realizado um preparo da lesão que consistiu em limpeza com solução alcoólica de cloroexidine 0,5% e uma curetagem. Realizou-se curetagem das crostas, hiperqueratose, massa tumoral e produtos de inflamação. A remoção do material retira o obstáculo para penetração do fotossensibilizador e da luz, no leito da lesão, durante o tratamento. Estudos quanto à diferença na produção da Protoporfirina IX (PpIX) com a presença e ausência de

curetagem, mostraram que esse procedimento pré-tratamento é fundamental para maior produção de fotossensibilizador e, portanto, para a eficiência da TFD ⁽⁷⁾.

- Após curetagem, foi aplicado creme com metil-ALA (MAL), na concentração de 20mg/g cobrindo toda a região, o leito e a margem de 5 a 10mm em torno da lesão. Após, a área foi ocluída com filme plástico e papel alumínio, a fim de evitar a fotoestimulação precoce.
- Aguardou-se três horas para acúmulo da protoporfirina IX no local a ser tratado. Após este tempo, a lesão é limpa com soro fisiológico.
- A presença da PpIX pode ser confirmada com a espectroscopia por fluorescência do aparelho LINCE e então o procedimento de iluminação se iniciou ⁽⁷⁾.
- Seguindo o protocolo clínico TFD-Brasil, utilizou-se uma irradiância de 125mW/cm², aplicada durante 20 minutos. O LINCE possui uma ponteira de iluminação à base de LEDs com comprimento de onda 630nm ⁽⁷⁾. O paciente era informado quanto a dor e possíveis efeitos do tratamento.
- Uma segunda sessão foi realizada em sete dias, seguindo os mesmos passos da primeira.
- O retorno era em 90 dias para acompanhamento do tratamento iniciado, com avaliação clínica e em 6 meses para avaliação clínica e histopatológica (biopsia), para os casos incluídos nos critérios supracitados e para a observação da evolução.

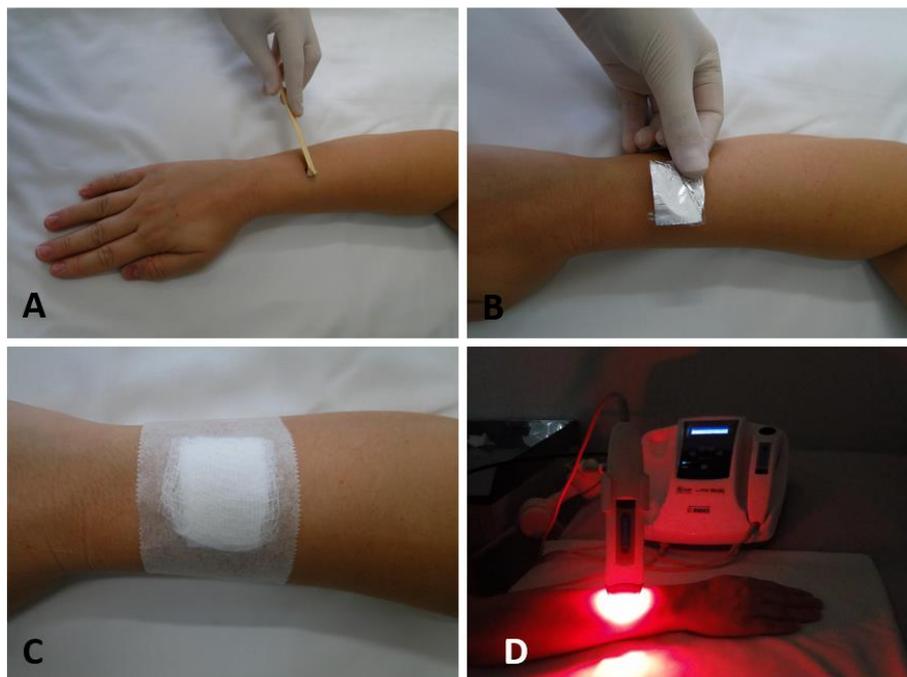


Figura 18: Aplicação do protocolo de TFD A) aplicação do creme MAL 20% após o preparo da lesão; B - C) posicionamento do curativo para evitar a exposição solar do creme MAL 20%; D) Iluminação da lesão com uma dose de 150 J/cm², uma intensidade de 125mW/cm² e um tempo de 20 minutos ⁽⁷⁾.

Grupo Criocirurgia

- Os pacientes submetidos à criocirurgia obedeceram aos ciclos de congelamento pré-determinados para lesões malignas.
- Foram realizadas biopsias prévia da lesão tumoral, e dois ciclos de congelamento de 45 segundos, com margem de 5mm ⁽¹¹⁾. Esperou-se obter tempo de descongelamento de, no mínimo 90 segundos. Se não fosse atingido este tempo, outro ciclo de congelamento seria realizado.
- O retorno foi em 90 dias para a avaliação clínica e em seis meses para avaliação clínica e histopatológica (casos estipulados), com intuito de verificar a resposta ao tratamento.

3.2.3 Estudo Histopatológico

O estudo histopatológico foi realizado pelo Departamento de Anatomia Patológica, grupo de Dermatopatologia, do Hospital de Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, com sigilo em relação aos grupos de tratamento

durante avaliação. As lâminas e o bloco de parafina do produto histológico foram armazenados em biorrepositório.

3.2.4 Avaliação da dor

Durante o tratamento, os pacientes submetidos a TFD foram questionados para avaliarem a intensidade da dor, através de uma escala análoga, considerando-se 0 como ausência de dor e 10 como dor mais intensa. E esta avaliação foi feita de três em três minutos realizando-se o registro da informação. O método de avaliação foi baseado na media da dor referida pelos participantes, segundo BLANCO et al., 2016.

O grupo submetido à Criocirurgia não foi incluído nesta análise, uma vez que as lesões eram anestesiadas antes dos ciclos de congelamento.

3.2.5 Avaliação 90 dias após o tratamento

A avaliação clínica e dermatoscopia da lesão tratada foi realizada 90 dias após o tratamento. Caso houvesse a presença de lesão residual ou recidiva (LR), é realizado biópsia com punch 2 ou 3mm na localização da recidiva e caso confirmado presença do tumor, enviado para exérese cirúrgica. Caso mantivesse resposta completa (RC), sem sinais clínicos de recidiva, seria feita reavaliação em 180 dias após o tratamento.

3.2.6 Avaliação 180 dias após o tratamento.

Realizou-se nova avaliação clínica e dermatoscopia da área 180 dias após o tratamento. Nesta consulta examinava-se a presença ou ausência da lesão. Caso presença de LR, paciente era submetido a biópsia com *punch* 2 ou 3mm na localização da recidiva. Se fosse confirmada a presença do tumor, ele era enviado para exérese cirúrgica. Se ausente clinicamente, o paciente era dispensado da biópsia caso múltiplas lesões tratadas ou lesões tratadas na face.

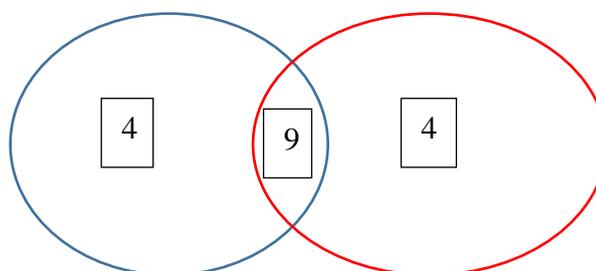
4. RESULTADOS

Neste estudo foram incluídos 17 pacientes com 100 lesões de CBC procedentes do Departamento de Dermatologia do Hospital de Clínicas UNICAMP. A idade média foi de 64.3 anos, com predomínio do sexo masculino 64,7% sobre o feminino 35,2%. O subtipo de CBC mais frequentemente tratado neste estudo foi o superficial sendo 41% (41 lesões) e menos frequente o CBC nodular com 39% (39 lesões). Os pacientes selecionados não tinham síndromes como Gorling-Goltz e xeroderma pigmentoso. Não foram incluídos pacientes com imunossupressão.

A localização predominante das lesões foi: tronco 45% (45 lesões), seguido da região de cabeça e pescoço 41% (41 lesões) e membro superior 14% (14 lesões). Não foram realizadas lesões nos membros inferiores.

A maioria dos pacientes foi submetida às duas terapias, tanto fotodinâmica como criocirurgia. Apenas oito pacientes foram submetidos a uma única terapia. Isto se justifica pela randomização dos tumores e não do paciente. A possibilidade dos dois tratamentos no mesmo paciente permitiu comparar a eficácia dos procedimentos excluindo vieses como resposta imunológica individual, tempo de cicatrização, agressividade dos tumores e sensibilidade individual a dor. Não foram realizados dois tratamentos de forma concomitante e também não foram realizados no mesmo membro.

No grupo da TFD, participaram 13 pacientes, totalizando 50 lesões tratadas. No grupo da Criocirurgia, participaram 13 pacientes totalizando 50 lesões tratadas.



No grupo TFD foram tratados 50 tumores dentre eles seis CBCs superficial e nodular, 19 CBCs superficiais, 15 CBCs nodulares, quatro CBCs esclerosantes, três CBCs nodulares e pigmentados, um CBC nodular cístico, dois

CBCs nodulares e esclerosantes. Dentre eles recidivaram um CBC superficial, tres nodulares, um nodular e pigmentado, um nodular cístico e um nodular esclerosante.

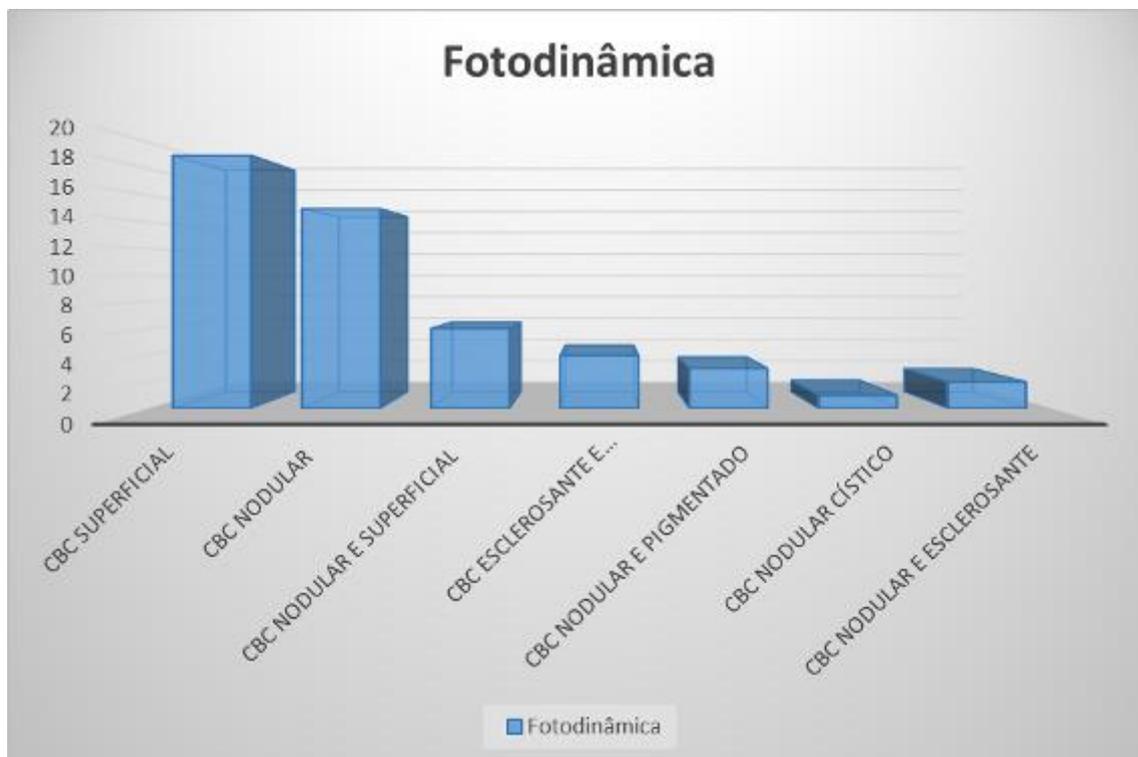


Gráfico 1: Distribuição dos tipos de lesões no grupo TFD.

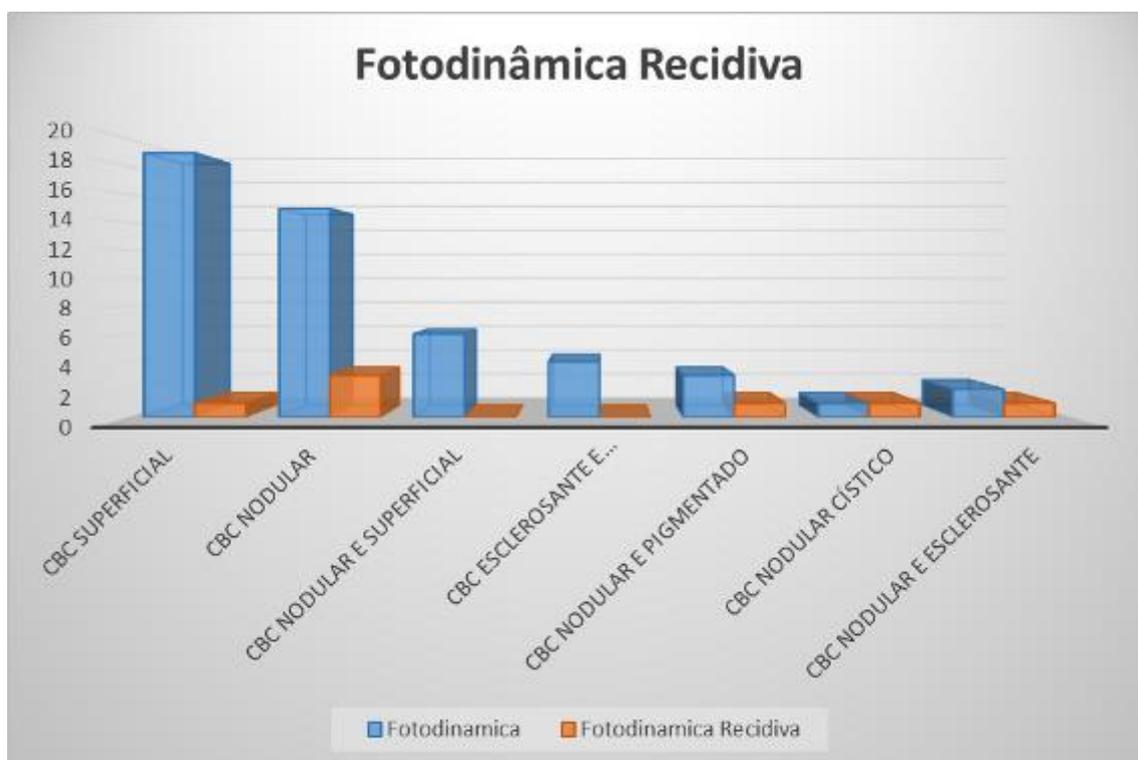


Gráfico 2: Distribuição dos tipos de lesões recidivadas no grupo TFD.

No grupo de Criocirurgia foram tratados 50 tumores dentre eles dois CBCs superficial e nodular, 37 CBCs superficiais, oito CBCs nodulares, dois CBCs superficiais micronodular pigmentado e um CBC nodular esclerosante. Dentre eles um CBC nodular apresentou recidiva.

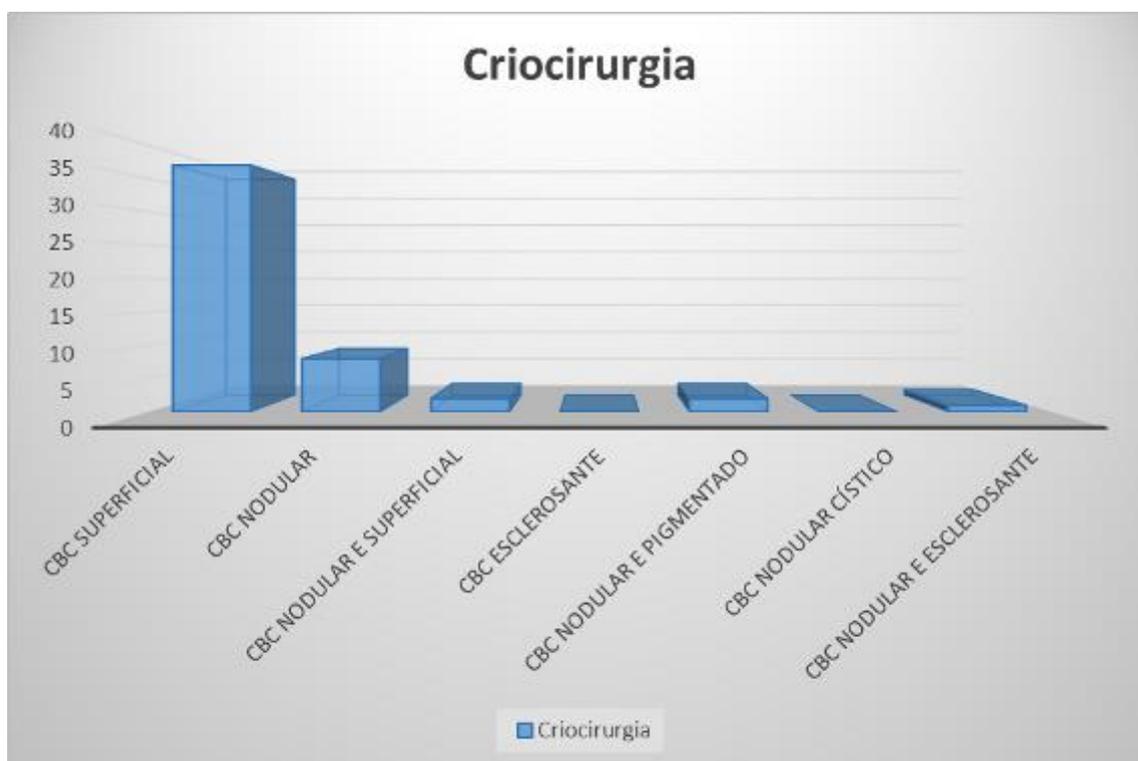


Gráfico 3: Distribuição dos tipos de lesões no grupo Criocirurgia.

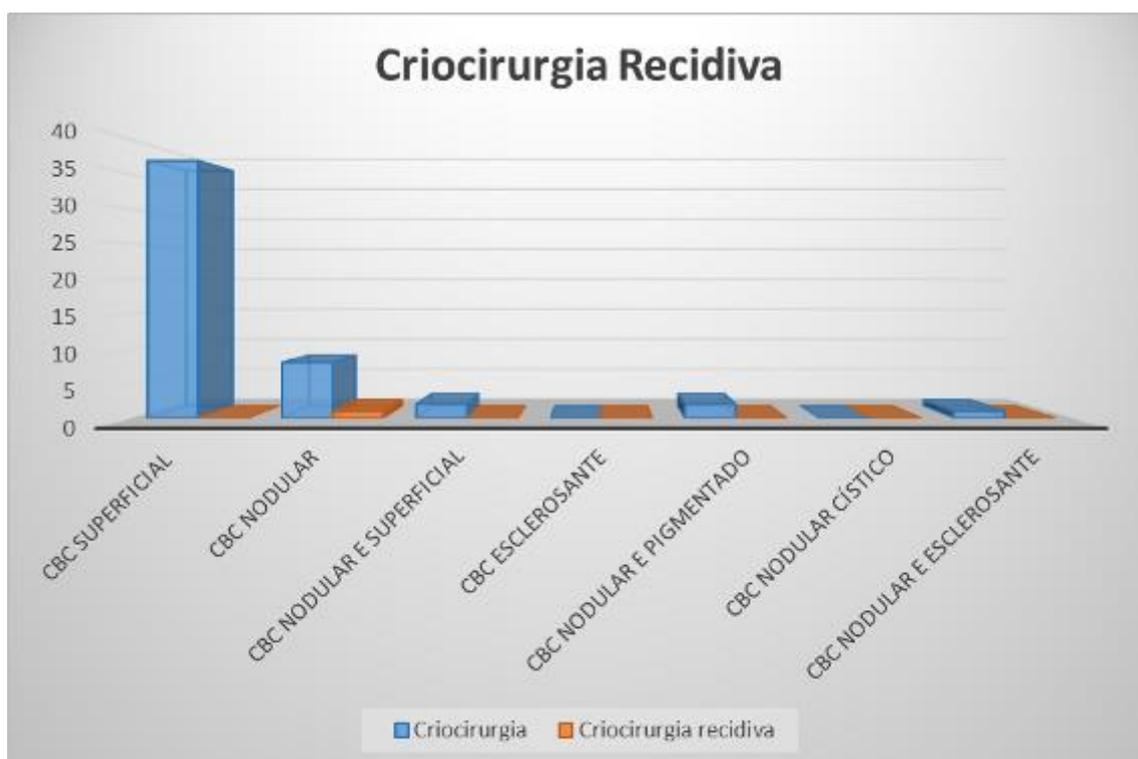


Gráfico 4: Distribuição dos tipos de lesões recidivadas no grupo Criocirurgia.

Todas as lesões foram fotografadas e realizou-se dermatoscopia antes e após o tratamento. O subtipo nodular teve maior recidiva nos dois grupos tratados.

Somente um paciente teve apenas uma lesão tratada. Pelo comprometimento ético do estudo, a submissão dos pacientes à biópsia de todas as lesões tratadas apenas para comprovação acadêmica foi dispensada. Todos os pacientes seguirão em acompanhamento no ambulatório de Dermatologia do Hospital de Clínicas da Unicamp.

As figuras abaixo apresentam alguns dos resultados obtidos pela Terapia Fotodinâmica e Criocirurgia:



Figura 19: A. CBC nodular apontado pela seta, prévia ao tratamento. B. Após 3 meses de TFD. C. Após 6 meses de TFD.



Figura 20: A. CBC nodular apontado pela seta, prévia ao tratamento. B. Após 3 meses de TFD. C. Após 6 meses de TFD.

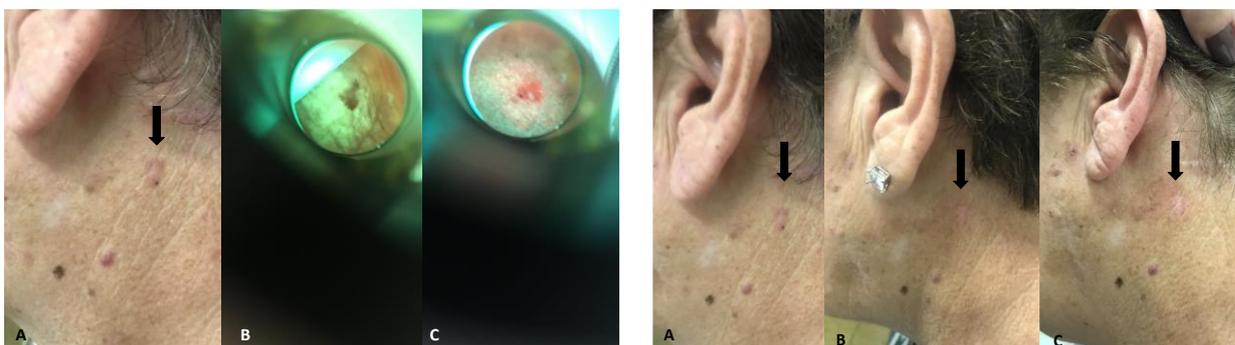


Figura 21: A: CBC nodular antes do tratamento. B: Espectroscopia prévia a PPIX. C: Espectroscopia após 3 horas e antes da TFD. Demais figuras correspondem ao pós 3 meses e 6 meses de tratamento respectivamente.



Figura 22: A. CBC nodular antes do tratamento, com sua respectiva espectroscopia e após 3 horas de oclusão para produção de PPIX. B. C. e D. Lesões tratadas, reavaliação após 3 meses e então 6 meses.



Figura 23: A. CBC nodular esclerosante antes do tratamento. B. Após 3 meses da TFD. C. Após 6 meses da TFD.

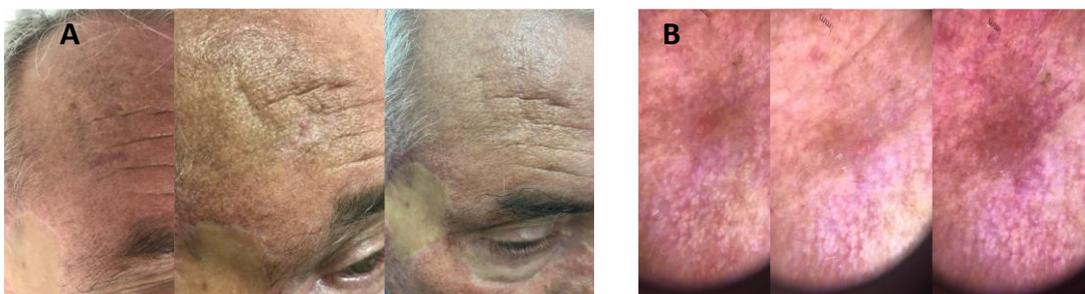


Figura 24: A. CBC nodular antes do tratamento, 3 meses após e 6 meses após. B. Dermatoscopia comprovando ausência de lesão residual.

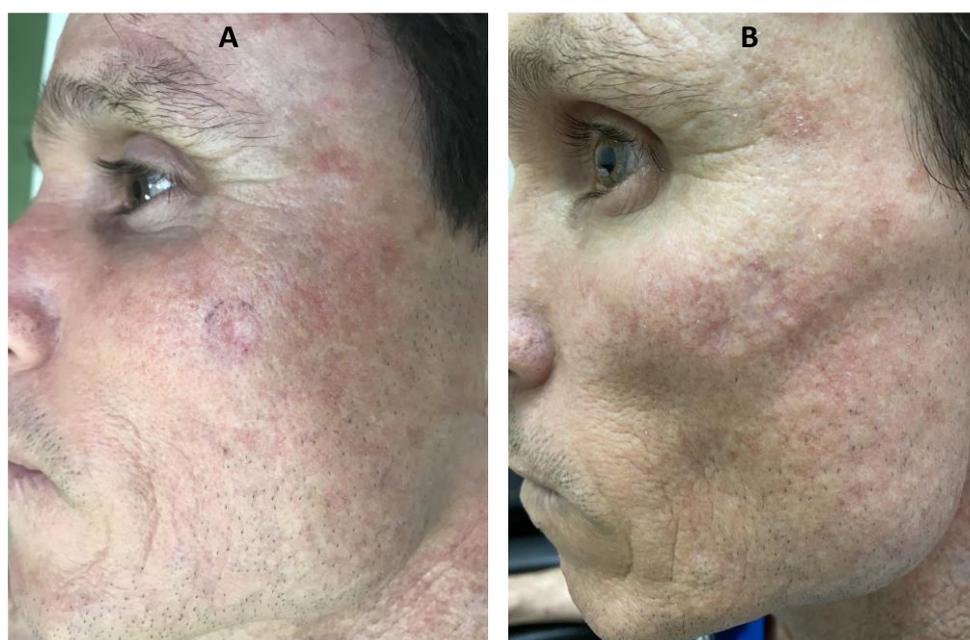


Figura 25: A. CBC nodular antes do tratamento (paciente com cicatriz de biópsia prévia). B. CBC tratado após 6 meses da sessão de TFD.

Foram tratados pacientes com múltiplas lesões. As próximas imagens correspondem a um dos pacientes submetido ao estudo com 23 CBCs superficiais tratados. Paciente foi submetido a 2 lesões com TFD e as demais com Criocirurgia. Sem recidivas para ambas as técnicas e todas as lesões de subtipo histológico CBC superficial.

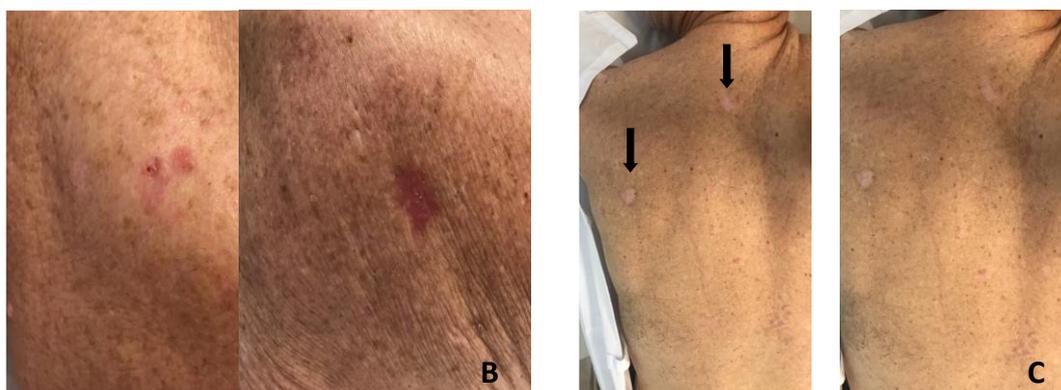


Figura 26: Tratamento de múltiplas lesões com criocirurgia. A. Foto em maior aumento das lesões do paciente. B. 2 lesões tratadas com TFD. C. 6 meses após tratamento com TFD.

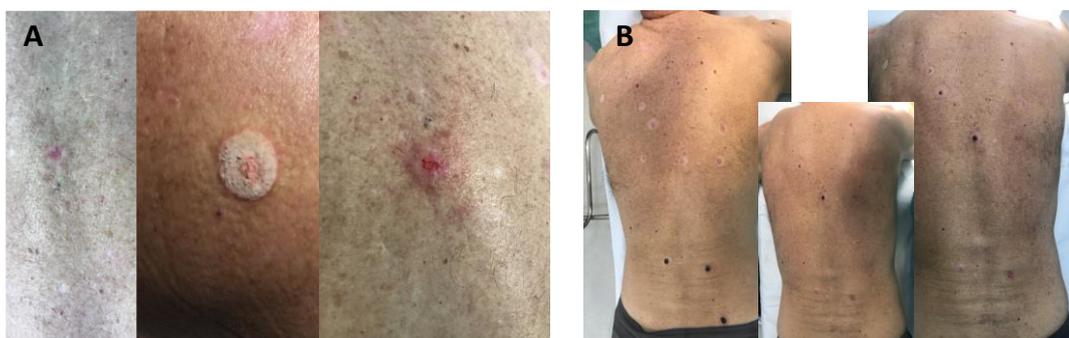


Figura 27: Tratamento com criocirurgia. A. Tratamento criocirurgia, ciclo de congelamento. B. Visão do tronco com os tumores tratados com criocirurgia.

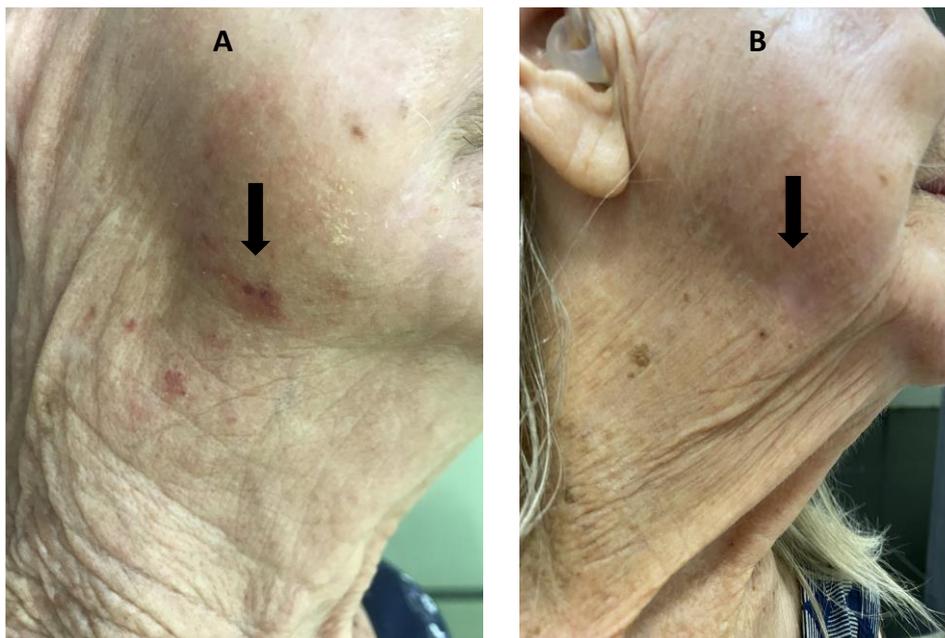


Figura 28: Tratamento com criocirurgia. A. CBC superficial antes da criocirurgia. B. CBC superficial 6 meses após a criocirurgia.

As próximas imagens correspondem aos casos de recidiva do tumor.



Figura 29: Recidiva CBC nodular com Fotodinâmica. A. CBC nodular antes da TFD. B. CBC nodular recidivado após 6 meses da TFD. C. Pós cirurgia convencional.



Figura 30: Recidiva CBC nodular com Fotodinâmica. A. CBC nodular cístico antes da TFD. B. CBC nodular recidivado após 6 meses de TFD. C. CBC após cirurgia convencional.

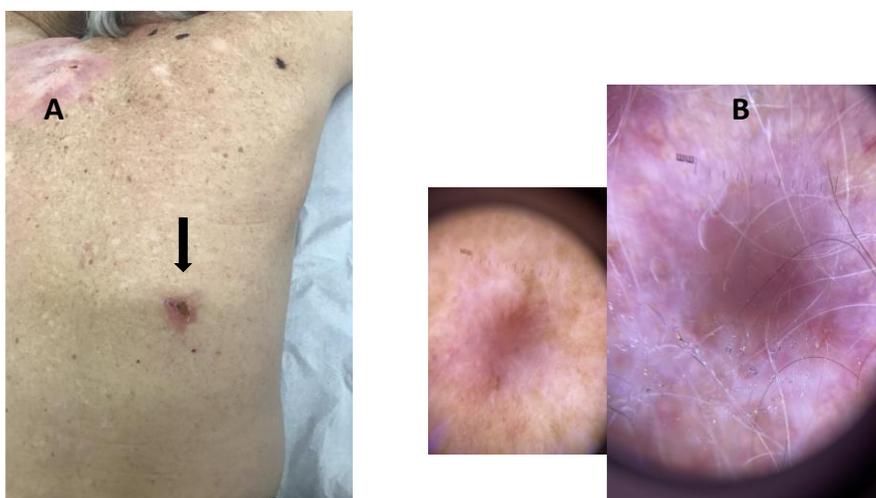


Figura 31: Recidiva CBC nodular com Fotodinâmica. A. CBC nodular com recidiva após 3 meses de TFD. B. Dermatoscopia da recidiva do tumor.

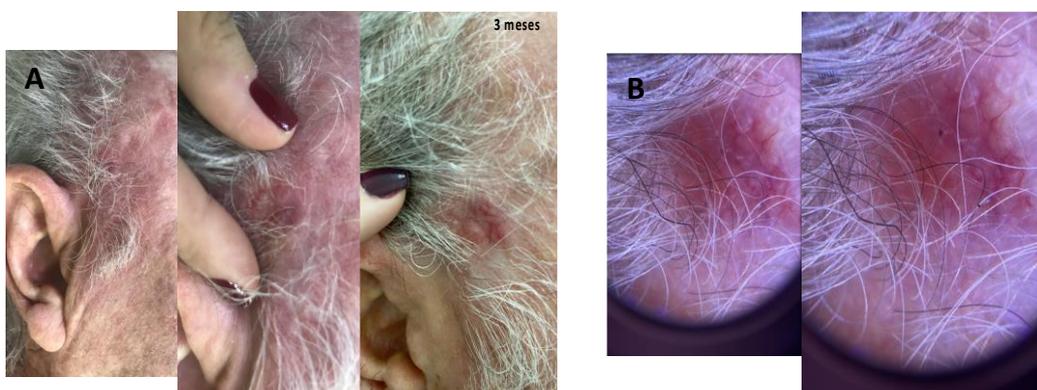


Figura 32: Recidiva CBC nodular com Fotodinâmica. A. CBC nodular pré-auricular direita, 3 meses após TFD com recidiva do tumor. B. Dermatoscopia do tumor recidivado.

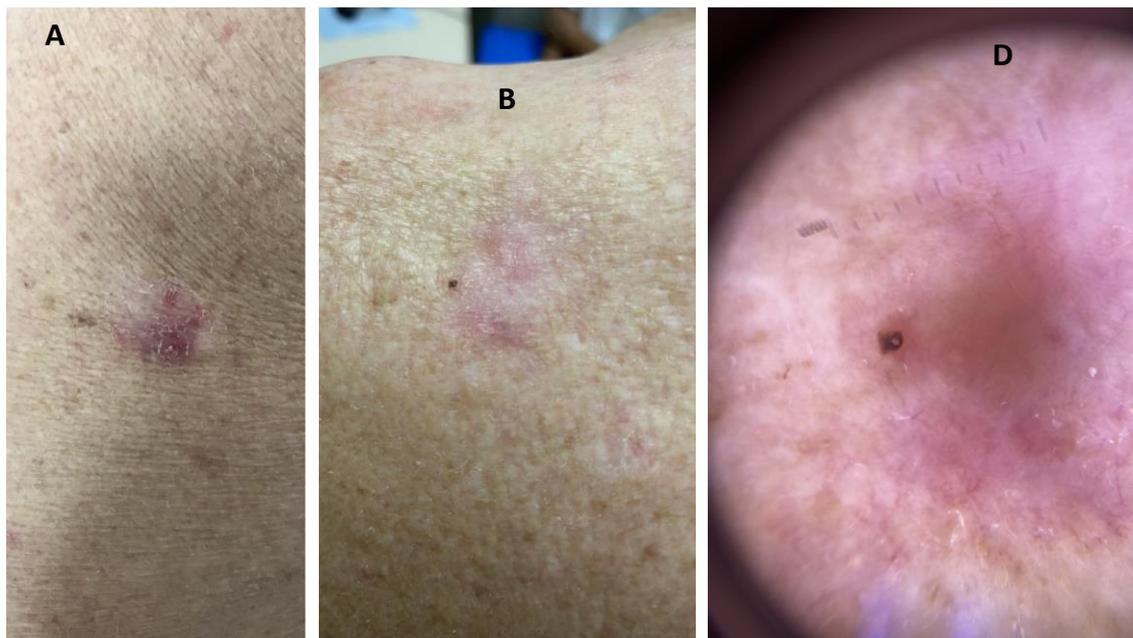


Figura 33: Recidiva CBC nodular com Fotodinâmica. A. CBC nodular antes do tratamento com Criocirurgia. B. CBC recidivado após 6 meses de criocirurgia. C. Dermatoscopia CBC superficial recidiva.

Paciente com múltiplos CBCs superficiais e nodulares pigmentados. Foram tratadas 14 lesões ao todo. Apenas uma recidiva em região cervical direita, CBC nodular pigmentado.

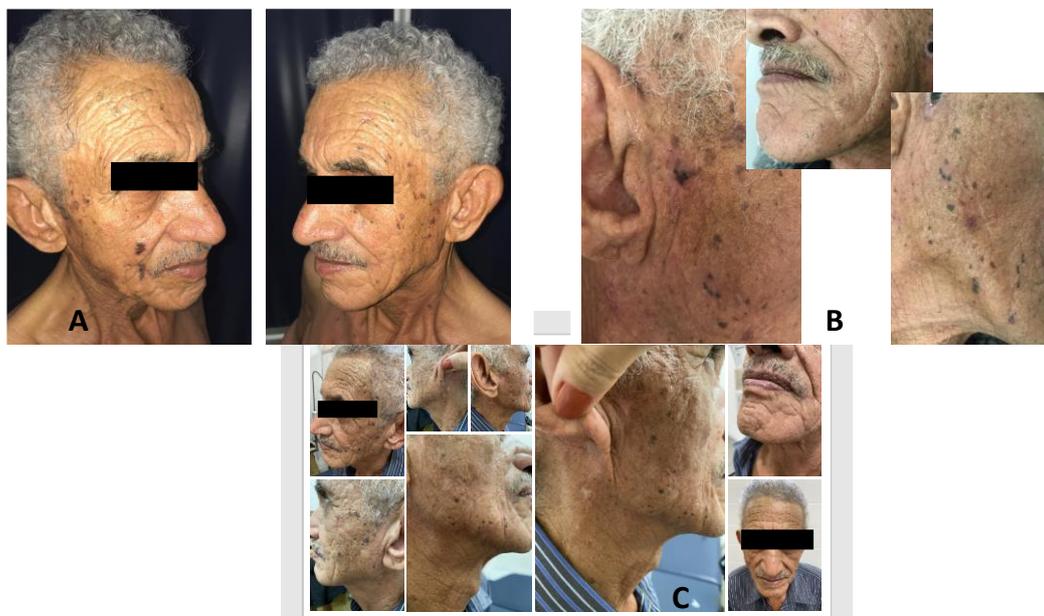


Figura 34: A e B paciente com múltiplos tumores pigmentados. C. Após tratamento de 14 lesões.

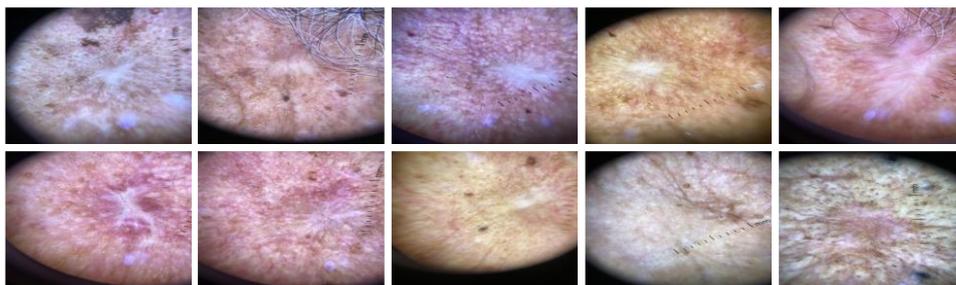


Figura 35: Dermatoscopia de alguns padrões observados após tratamento.

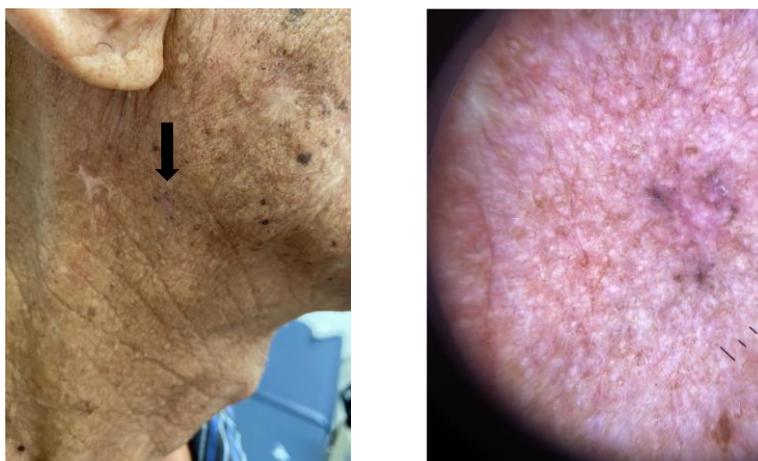


Figura 36: CBC nodular pigmentado recidivado após 6 meses do tratamento com TFD.

Foi realizada análise descritiva com apresentação de medidas de posição e dispersão para variáveis numéricas e tabelas de frequência absoluta e relativa para variáveis categóricas. Para avaliar a relação entre o número de lesões e a escala de dor foi utilizado o coeficiente de correlação linear de Spearman. Para comparação do número de lesões e escala de dor entre preferência do paciente foi utilizado o teste de Mann-Whitney.

Para comparação da recidiva entre tratamento e tipo de lesão foi utilizado o método das Equações de Estimação Generalizadas-EEG (*Generalized Estimating Equations-GEE*). As estimativas foram calculadas por máxima verossimilhança visando ponderar a diferença do número de repetições de cada paciente. As razões de chances (*odds ratio*) e intervalos de 95% de confiança foram apresentadas, quando necessário. O nível de significância adotado foi 5%.

Quadro 4: Análise descritiva dos pacientes.

Variáveis numéricas						
Variável	n	média	desvio padrão	mínimo	mediana	máximo
número de lesões						
nLESOES	17	5.9	6.2	1.0	3.0	22.0
escala de dor						
DOR	17	4.9	2.7	0.0	5.0	10.0

Figura 1 - Distribuição do número de lesões. As linhas horizontais representam a mediana e o intervalo interquartil.

Figura 2 - Distribuição da escala de dor. As linhas horizontais representam a mediana e o intervalo interquartil.

Preferência do paciente			Resposta geral		
Cumulative PREFPACIENTE Frequency	Frequency	Percent	Cumulative resposta_geral Frequency	Frequency	Percent
-----			-----		
CRIO	8	47.06	RECIDIVA CRIO	1	5.88
8			RECIDIVA FOTODINAMICA	4	23.53
Cirurgia	2	11.76	SEM RECIDIVA	12	70.59
10					
FOTOD	7	41.18			
17					

Quadro 5: coeficientes de correlação linear de Spearman entre número de lesões e escala de dor.

Número de lesões - Coeficiente de correlação (ρ)=-0.11973, valor-p= 0.6472

Figura 3 - Dispersão da escala de dor em função do número de lesões. Não houve correlação significativa entre as medidas, (ρ)=-0.11973, valor-p= 0.6472.

O coeficiente de correlação (ρ) pode variar de -1 (indicando forte correlação negativa entre as duas variáveis, ou seja, quando uma cresce a outra decresce) a 1 (indicando forte correlação positiva entre as duas variáveis). Quando o ρ está próximo de 0 conclui-se que não existe correlação linear entre as duas variáveis.

Quadro 6: Análise descritiva e comparação da escala de dor e número de lesões tratadas entre a preferência do paciente.

PREFPACIENTE	Variável	n	média	dp	mínimo	mediana	máximo	valor-p*
CRIO	nLESOES	8	6.4	8.3	1.0	2.5	22.0	0.4124
	DOR	8	5.5	2.8	0.0	5.5	10.0	0.0773
FOTOD	nLESOES	7	6.3	4.3	1.0	6.0	14.0	
	DOR	7	3.6	2.4	0.0	5.0	5.0	
Cirurgia	nLESOES	2	2.5	0.7	2.0	2.5	3.0	
	DOR	2	7.0	0.0	7.0	7.0	7.0	

*referente ao teste de Mann-Whitney comparando CRIO e FOTOD

Sem diferenças significativas entre o número de lesões tratadas e a escala da dor entre os tratamentos preferidos pelo paciente (crio e fotod apenas)

Quadro 7: Análise descritiva das lesões tratadas.

Cumulative tipo	Frequency	Percent	Cumulative tratamento	Frequency	Percent
Frequency			Frequency		
-----			-----		
-----			-----		
esclerosante	3	3.75	Crio	50	50.00
3			50		
nodular	36	45.00	Fotodinamica	50	50.00
39			100		
superficial	41	51.25			
80					
Frequency Missing = 20					
recidiva	Frequency	Percent	Cumulative		
			Frequency		
-----			-----		
SIM	8	8.00	8		
não	92	92.00	100		

Quadro 8: Análise descritiva e comparação da recidiva entre tratamento e tipo de lesão.

tipo	recidiva			Total	tratamento	recidiva			Total
	Frequency					Frequency			
	Percent	SIM	não			Percent	SIM	não	
Col Pct				Col Pct					
esclerosante	0	3	3	3.75	1	49	50	50.00	
	0.00	3.75			12.50	53.26			
nodular	7	29	36	45.00	7	43	50	50.00	
	8.75	36.25			87.50	46.74			
superficial	1	40	41	51.25	7	43	50	50.00	
	1.25	50.00			87.50	46.74			
	12.50	55.56							
Total	8	72	80	100.00	8	92	100	100.00	
	10.00	90.00			8.00	92.00			

Valor-p=**0.0229** (EEG) excluindo esclerosante

OR(nodular x superf)= 9.9158 IC95%(1.3741;71.5554)

Houve diferença significativa para o tipo de lesão (p=0.0229 EEG). Lesões nodulares apresentaram chance 9.9 vezes maior de recidiva quando comparadas às lesões superficiais.

Valor-p=0.0727 (EEG)

OR(Fotod x Crio)= 8.3874 IC95%(0.8221;85.5735)

Sem diferença significativa para o tratamento (p=0.0727 EEG).

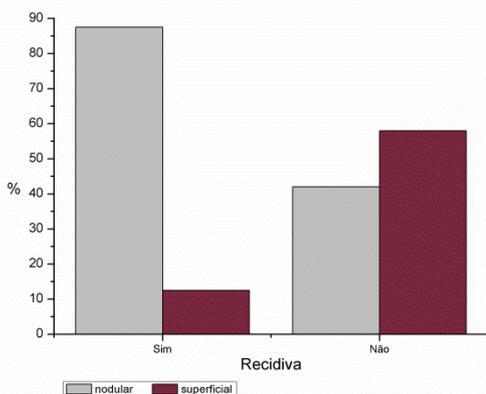


Figura 4 - Distribuição percentual da presença ou não de recidiva em cada tipo de tumor. Houve diferença significativa, p=0.0229 EEG). Lesões nodulares apresentaram chance 9.9 vezes maior de recidiva quando comparadas às lesões superficiais.

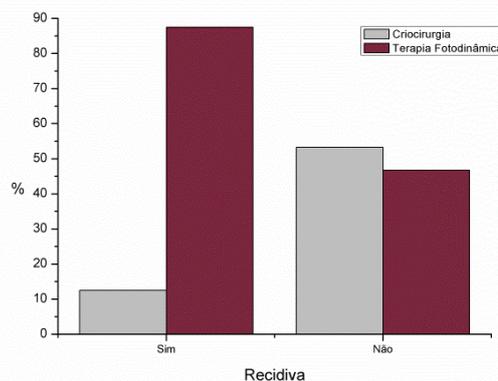


Figura 5 - Distribuição percentual da presença ou não de recidiva por tipo de tratamento. Não houve diferença significativa, p=0.0727 EEG).

Quadro 9: Análise descritiva e comparação da recidiva entre padrão e tipo de lesão.

tipo	recidiva			padrao	recidiva		
Frequency				Frequency			
Percent				Percent			
Col Pct	SIM	não	Total	Col Pct	SIM	não	Total
esclerosante	0	1	1	misto	3	17	20
	0.00	1.00	1.00		3.00	17.00	20.00
	0.00	1.09			37.50	18.48	
esclerosante e e sclerodermiforme	0	2	2	único	5	75	80
	0.00	2.00	2.00		5.00	75.00	80.00
	0.00	2.17			62.50	81.52	
nodular	4	20	24	Total	8	92	100
	4.00	20.00	24.00		8.00	92.00	100.00
	50.00	21.74					
nodular cistico	1	0	1	Valor-p=0.2754 (EEG)			
	1.00	0.00	1.00	OR(misto x unico)= 2.6297 IC95%(
	12.50	0.00		0.4628;14.9438)			
nodular e esclerosante	1	3	4	Sem diferença significativa para o padrão			
	1.00	3.00	4.00	(p=0.2754 EEG).			
	12.50	3.26		OR=razão de chances não significativa			
nodular pigmentado	1	2	3				
	1.00	2.00	3.00				
	12.50	2.17					
superficial	1	54	55				
	1.00	54.00	55.00				
	12.50	58.70					
superficial e micronodular pigmentado	0	2	2				
	0.00	2.00	2.00				
	0.00	2.17					
superficial e nodular	0	8	8				
	0.00	8.00	8.00				
	0.00	8.70					
Total	8	92	100				
	8.00	92.00	100.00				

Muitos tipos com baixa frequência para comparação

5. DISCUSSÃO

O câncer de pele ocupa prevalência destacada na população mundial e a procura de métodos alternativos de tratamento é tarefa importante entre os dermatologistas e oncologistas ^(14, 15, 16). Ainda, os pacientes com múltiplas lesões, os fotoexpostos graves e os portadores de síndromes como do “nevo basocelular” necessitam métodos não cirúrgicos. É possível, pelo exame clínico, detectar-se lesões pequenas, passíveis de tratamentos que não resultem em cicatrizes marcantes e perdas teciduais relevantes como na face. As perdas, ao longo da vida, determinarão resistências sociais e memória dolorosa pelas múltiplas cirurgias.

O CBC é o tumor de pele mais comum, representando 80% dos tumores de pele não melanoma. O tratamento padrão ouro para o CBC é a cirurgia excisional, que atinge alta taxa de cura tumoral com controle histopatológico das margens. Devido aos riscos relacionados a anestesia, sangramento, infecções e cicatrizes inestéticas, outras opções terapêuticas podem ser preferidas ^(14, 15, 16).

Entre as terapias não cirúrgicas usadas para o tratamento do CBC se encontram radioterapia, terapia fotodinâmica, criocirurgia, fluorouracil e imiquimode e, mais recentemente, o uso de inibidores do receptor “Smoothened” (SMO) na via “Hedgehog” ⁽¹⁴⁾, assim como a TFD ^(13, 14, 15, 16, 17, 18).

A radioterapia é usada especialmente em situações onde a cirurgia é contraindicada ou não viável. Diferentes técnicas e formas de radiação são usados nesses casos mas o pobre resultado estético, e as múltiplas sessões necessárias para o tratamento e o risco de lesões malignas secundárias limitam seu uso ^(3, 14, 15).

O fluorouracil e imunomoduladores tópicos são usados como terapia antineoplásica especialmente em CBC de baixo risco, em diferentes protocolos, com taxas de cura inferiores às da cirurgia ^(1, 15, 16), e reações inflamatórias importantes que limitam seu uso, mas com algumas vantagens como facilidade de aplicação e resultado estético.

O vismodegib e sonidegib são medicamentos que inibem o receptor SMO. Este último quando ativado participa na transcrição do fator Gli que leva sinais ao núcleo da célula iniciando assim a transcrição de genes que controlam a proliferação celular ^(13, 14, 15). Estes dois medicamentos, para o tratamento de CBC

metastático ou localmente avançado, tem demonstrado taxas de cura entre 43-60%. Os principais feitos adversos reportados são formação de tumores adicionais (especialmente CEC) e resistência ao medicamento ^(16, 17) fato que poderia limitar futuramente seu uso.

O uso da TFD no tratamento do CNPNM vem crescendo substancialmente, e é usada tanto para CBC superficial como nodular, e foi recentemente aprovada na maioria dos países da Europa ^(18, 19, 20, 21, 22). A eficácia da TFD no tratamento do CBC é suportada por ensaios clínicos e anos de pesquisa. A equipe TFD- Brasil conta com experiência e estudos desde 2004 ⁽⁷⁾.

A criocirurgia por sua vez, é considerada método já consagrado no tratamento dos tumores cutâneos. Da mesma forma que a TFD, é possível o tratamento de múltiplas lesões de forma simultânea ^(11, 21, 22).

Em 2007, foi publicado um consenso internacional do uso da TFD para tratamento de CPNM. O documento foi elaborado com base na literatura científica publicada até o momento da revisão. O grau de recomendação para o tratamento de CBCs e CBCn (lesões até 2 mm de profundidade) foi A1 (forte recomendação) e para lesões de CEC foi de C2 (mínimas evidências a favor)^(23, 24) .

Um grupo norueguês de TFD, em 2010, publicou as diretrizes para o uso prático da TFD, propondo o protocolo convencional que consiste na aplicação da técnica para lesões do tipo Queratose Actínica (QA), Doença de Bowen (DB), CBCs e CBCn, usando MAL creme, com três horas de espera entre a aplicação do creme e a irradiação e duas sessões com um intervalo de tempo entre cada de 7 a 15 dias ⁽¹⁹⁾.

Diferentes publicações tem mostrado resposta completa entre 73-100% quando tratadas lesões de CBC com TFD em 2 sessões ⁽¹⁸⁻²⁶⁾ .

A TFD para o tratamento do CBC é atualmente realizada com a aplicação da terapia em duas sessões com um intervalo de 7 dias. O creme de MAL a 16- 20% é aplicado sobre a lesão e incubado por 3 horas. Ao final desse período, a lesão e os tecidos adjacentes são irradiados entregando uma dose de energia de 80 a 150 J/cm² ⁽²⁶⁻²⁸⁾.

A técnica de aplicação é fácil, entretanto exige equipamento especializado e disponibilidade do medicamento, hoje, sem produção industrial no Brasil. A aquisição do tópico é fator limitante.

Os pesquisadores dispuseram dos equipamentos cedidos pelo Departamento de Física da Universidade de São Paulo, USP, orientados segundo protocolo de uso. Já o medicamento fotossensibilizador foi produzido pela farmácia PDT-Pharma, de confiabilidade pelo Departamento de Física, mas que hoje no Brasil, é uma limitação à realização em escala do procedimento.

O procedimento também exige a permanência do paciente em uma unidade de observação para que o fármaco impregne o leito a ser tratado. Este tempo é de três horas e poderá corresponder a uma limitação se não bem aplicado (29, 30, 32).

A visualização da irradiância é um dado importante para se adequar a radiação terapêutica, considerando que fatores do indivíduo ou do produto podem não produzir a uma reação satisfatória (32, 33).

Os resultados reportados na literatura e aqueles obtidos pelo grupo TFDBRASIL quando usada a TFD atingem taxas de cura ao redor de 90% (18, 19, 21, 22, 24-26). As taxas de cura são satisfatórias, ainda um pouco inferiores aos da ressecção cirúrgica (95%) (3, 27, 32) mas apresentando melhor resposta cosmética, assim como a não necessidade de infraestrutura complexa e pessoal especializado. Com estas taxas, a TFD apresenta-se como alternativa segura ao tratamento não cirúrgico do CBC de baixo risco, se equiparando às outras alternativas não cirúrgicas para estes tipos de lesões.

O protocolo convencional de TFD (18, 34) é realizado em duas sessões clínicas, sendo uma desvantagem em comparação à criocirurgia (31, 33) Diferentes protocolos clínicos de TFD tem sido aplicados usando ALA e especialmente MAL para tratamento do CBC principalmente dos subtipos superficial (CBCs) e nodular (CBCn). Porém, o protocolo mais amplamente usado consiste de duas sessões de TFD separadas por sete dias, com porcentagem de resposta completa de 76.5% (27, 35, 36, 37)

O grupo TFD BRASIL ⁽²⁷⁾, tratou 1647 CBCs, com 80.18% de cura em 5 anos. O projeto ainda continua em andamento, com centros ativos com propósito de tratamento das lesões tumorais.

Cabe ressaltar sobre os subtipos histológicos encontrados nas análises histopatológicas, uma vez que variantes mistas com subtipos esclerosantes foram achados. A obtenção do resultado final histopatológico na instituição ocorreu após a execução do tratamento (criocirurgia ou TFD) e os critérios de inclusão foram definidos para subtipos clínicos. Apesar disso, os achados de tipos histopatológicos esclerosantes não foram destacadamente os que mais recidivaram. Ainda, consideramos que o exame histopatológico corresponde a uma pequena amostra que pode não representar a totalidade da lesão e tumores de subtipos mistos.

Uma limitação deste protocolo é o custo mais elevado da técnica, produto da segunda sessão, tanto por investimento de tempo como de operações logísticas. Outro fator está associado à dor e desconforto experimentado pelos pacientes ^(38, 39, 40) durante a segunda sessão, devido ao estado mais friável do tecido em cicatrização, produto da primeira sessão. É condição importante que contribui para a desistência ou descontinuidade do tratamento, resultante dos deslocamentos que muitos pacientes se submetem para encontrar assistência especializada. No presente estudo, no entanto, não houve desistência ou abandono dos tratamentos.

Angarita P. *et al*, 2017 publicou novo protocolo “single visit” no tratamento do CBC de baixo risco, com fracionamento do tempo de luz para otimizar o tempo de aplicação da TFD ⁽³⁰⁾.

Por outro lado, a criocirurgia como método consagrado no tratamento do CPNM, promove a destruição tumoral por mecanismos de cristalização da água intra e extracelular que conduz a morte da célula e trombose vascular gerada pelo congelamento dos vasos da região que complementam a necrose tissular ⁽¹¹⁾. Produz uma destruição seletiva do tecido, e o estroma promove trama para reparação posterior da ferida. O protocolo de dois ciclos de congelamento de 45 a 50 segundos para o CPNM permite com quem múltiplas lesões sejam tratadas simultaneamente, porém com limitantes como tempo longo de cicatrização (cerca de 14 a 21 dias) e cicatriz hipocômica inestética ⁽³¹⁾. É queixa frequente a hipocromia residual.

Os resultados obtidos no estudo mostram eficácia similar em seis meses para a TFD e a criocirurgia no tratamento do CBC superficial de baixo risco. Szeimies et al., 2008, reportaram eficácia similar em 3 meses para TFD e exérese cirúrgica no manejo do CBC superficial em estudo multicêntrico (92.2% resposta TFD vs. 99.2% no grupo de cirurgia convencional) ^(9, 30). Após, outro estudo multicêntrico comparativo entre TFD-MAL e criocirurgia para CBC primário superficial foi realizado. A recorrência comparável em cinco anos entre as duas técnicas, porém resultado cosmético superior no grupo TFD ^(22,23). Neste estudo, apenas 1 sessão de TFD foi realizada, o que difere dos protocolos atuais.

Outros autores realizaram outro estudo comparativo entre imiquimod e TFD-MAL, demonstrando superioridade do imiquimod em relação a TFD e equivalência em relação ao 5-fluoracil. O protocolo do estudo foi realizado com creme MAL-PDT a 16%, 2 sessões de TFD, comprimento de onda 630nm, porém com potência $37\text{J}/\text{cm}^2$ e por 7 minutos ^(16, 21). A baixa potência e o tempo de irradiância inferior ao protocolo TFD Brasil podem explicar os resultados obtidos. A grande maioria dos estudos comparativos utilizaram creme MAL 16%, 2 sessões com irradiação de $37\text{J}/\text{cm}^2$. Os protocolos do programa de TFD Brasil são realizados com creme MAL 20g/g e irradiância $125\text{j}/\text{cm}^2$, o que otimiza a potência de destruição tumoral.

Fiechter *et al*, 2012 ⁽²⁸⁾, relatou maior agressividade do CBC após mutações genéticas que conferem resistência a apoptose, após tratamento com TFD. O estudo relatou transformação do padrão histológico CBC superficial para CBC nodular, alguns casos de padrão superficial ou nodular para padrão infiltrativo micronodular e esclerodermiforme. No entanto não houve grupo controle para comparação da histopatologia das recidivas tumorais (por exemplo, com a cirurgia convencional).

Apesar de não haver diferença significativa entre os grupos tratados TFD vs Criocirurgia, houve relevância para o tipo de lesão ($p=0.0229$ EEG). Lesões nodulares apresentaram chance 9.9 vezes maior de recidiva quando comparadas às lesões superficiais. Respostas variadas ao CBC nodular foram reportadas em alguns estudos. TFD-MAL apresentou resposta histológica superior ao placebo em 6 meses; com 73% a 78% de resposta completa, comparado com 27-33% no grupo

placebo respectivamente em dois estudos multicêntricos, duplo-cego, randomizado (23, 31).

Rhodes et al, 2004, observaram respostas comparativas para o CBC nodular primário tratado com TFD-MAL e exérese cirúrgica em três meses (91% e 98% respectivamente), com maior recorrência porém melhor resposta cosmética no grupo TFD (35). O estudo não contempla avaliação oncológica por longo tempo, o que seria necessário para resultado de cura.

Resposta sustentada durante cinco anos para exérese cirúrgica do CBC nodular, comparada com a TFD-MAL foram reportados em estudo randomizado em 2008 por Morton et al (96% e 76% respectivamente). A TFD apresentou resultados cosméticos superiores (21).

Em contraste, o estudo multicêntrico de Fantini et al, 2011 (34), reportou resposta completa apenas em 33% dos CBCs nodulares seguindo duas sessões de TFD-MAL, comparado com 82% de cura no CBC superficial em um *follow-up* de 23.5 meses. A espessura tumoral, ulceração e localização foram identificados como indicadores prognósticos, com altas taxas de cura no tronco comparados com tumores nos membros (22). A presente pesquisa também encontrou resultados melhores na eliminação dos CBC superficiais. Ponto interessante seria também avaliar estas características de ulceração e localização, o que não foi objeto do estudo.

Soler et al 2001 (20), observaram melhores respostas com duas sessões de PDT-ALA para CBC nodular e superficial, com respostas clínicas comparáveis à cirurgia convencional (95.83% vs 95.65% respectivamente). A recorrência foi também similar (4.16% vs. 4.34%) (34). A recorrência após longo tempo pode limitar o uso da TFD para CBC nodular portanto, mas pode ser indicado nos casos de impossibilidade de excisão cirúrgica.

A dificuldade de penetração dos fotossensibilizadores, em média até 1-2mm, reduz a eficácia da TFD em tumores espessos. Não foi descrita nenhuma associação entre a espessura do CBC superficial (acima de 1mm) com eficácia da TFD. Porém a curetagem ou *debulking* é sempre indicado antes do tratamento. Além disso, neste estudo houve diferença entre a porcentagem de subtipos nodulares em

cada grupo tratado. A maior frequência de lesões de CBC nodulares no grupo de TFD pode justificar a maior ocorrência de casos de recidiva.

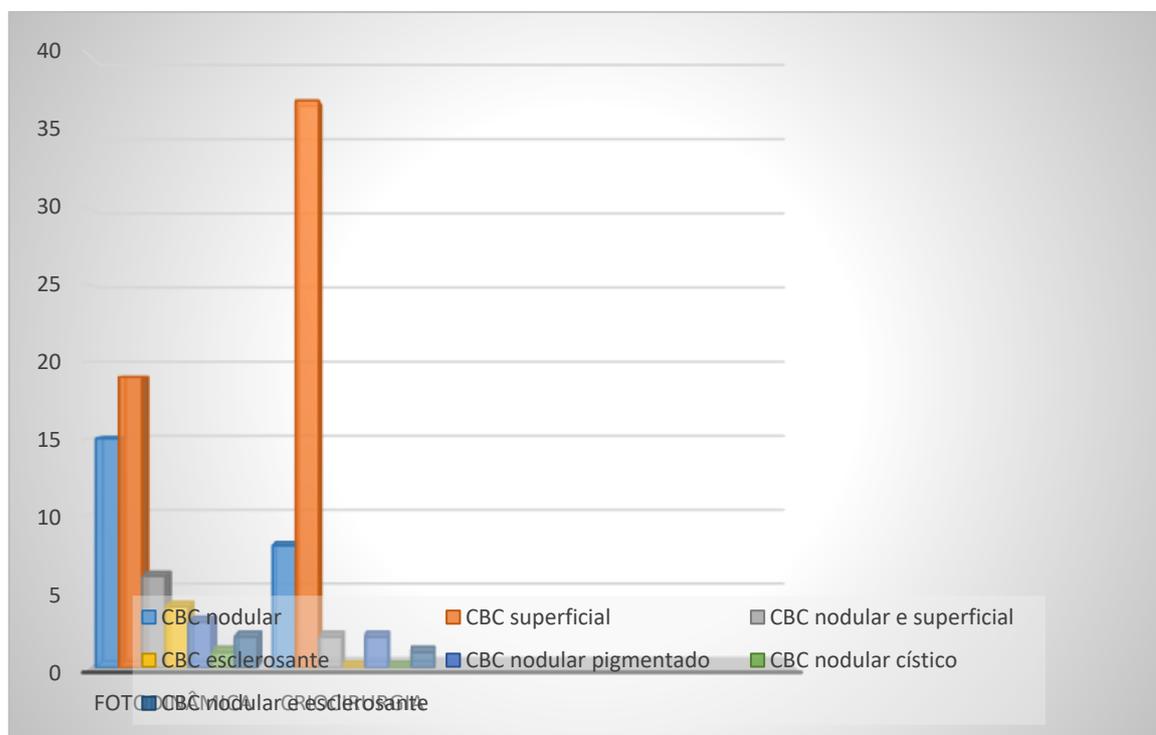


Gráfico 5: Comparação entre as recidivas nos dois grupos tratados. Presença de maior número de CBCs superficiais tratados no grupo de criocirurgia.

Apesar do maior risco de recidiva para os tumores nodulares, os quadros recidivados não apresentaram alteração histológica após o tratamento da TFD. Alguns estudos apontam que os quadros recidivantes retornam com subtipos histológicos mais agressivos: 62,5% dos CBCs primários superficiais ou nodulares mostraram recidiva com quadro histológico mais agressivo ^(6, 36). Embora essa mudança possa refletir o curso natural de progressão do tumor, os dados do estudo sugeriram que o CBC pós TFD apresentava um risco desconhecido de transformação. Em analogia a outros tratamentos destrutivos não controlados por histologia (por exemplo, radioterapia, crioterapia, imiquimod tópico), pouco se sabe sobre a agressividade histológica do tumor recidivado. Alguns CBCs que receberam dose de TFD subletal poderiam ter acumulado danos suficientes ao DNA celular para ser mais agressivo. Por outro lado, alguns CBCs podem carregar alterações genéticas pre-existentes que os fazem resistentes a apoptose desencadeada pela TFD.

A literatura relata que a recidiva é mais agressiva e indica tratamentos cirúrgicos controlados. Desta forma, supõe-se alterações celulares e na matriz do tumor que induz às alterações nas formas clinicohistopatológicas ⁽³⁷⁾.

Neste estudo, os subtipos nodulares se mantiveram com as mesmas características histológicas após recidiva e um dos casos de CBC nodular, o tipo histológico em seis meses foi como CBC superficial.

Um dos casos tratados com TFD na região temporal direita foi considerado não respondedor, pois em três meses de avaliação havia permanência do tumor. Os demais foram recidivados após seis meses, com clareamento total na dermatoscopia no início do seguimento e então ocorreu o reaparecimento do tumor.

Quadro 10: Tipos histológicos das recidivas para os dois grupos de tratamento.

Lesão Inicial Criocirurgia	Recidiva Criocirurgia
CBC nodular	CBC superficial
Lesão Inicial Fotodinâmica	Recidiva Fotodinâmica
CBC nodular	CBC nodular
CBC nodular e pigmentado	CBC superficial
CBC nodular cístico	CBC nodular
CBC nodular esclerosante	CBC nodular

Em relação ao subtipo histológico, não foi possível avaliar risco de recidiva com tumores de comportamento misto. A grande variabilidade e baixa frequência que foram presentes no estudo impediu uma análise estatística significativa para confirmar esta relação. É necessário aumentar o número de lesões tratadas para avaliar essa relação de risco.

Além disso, a dor têm sido um dos maiores limitantes da técnica TFD. Na literatura encontramos relatos das principais reações adversas à TFD, sendo que dor, alterações na cicatrização e mudanças na pigmentação são as mais frequentes. A dor durante e depois do tratamento é uns dos maiores limitantes da técnica ^(38, 40).

Esta sensação, que é subjetiva, tem sido amplamente estudada na TFD. Fatores como intensidade de irradiação (maior de 150mW/cm²), localização (face), tamanho e quantidade das lesões, prévias aplicações do procedimento, etnia, gênero e idade estão associados com maior percepção de dor ^(37, 38, 40)

Esta reação esperada durante a iluminação é mensurada e relatada como sendo leve, moderada ou intensa dependendo da localização da lesão, área de tratamento, intensidade da irradiação, fototipo de pele, sexo, entre outros fatores.

Blanco *et al.*, 2016 ⁽²⁴⁾, no estudo realizado em 728 pacientes e 866 lesões observou que a intensidade da dor depende da região anatômica, tempo de iluminação e número de sessões durante a TFD. A severidade da sensação é maior na segunda sessão do tratamento, diminuindo após 10 minutos de iluminação. Por outro lado, lesões localizadas em membros superiores e tronco são menos dolorosas ao tratamento quando comparadas com lesões localizadas em face

A maior intensidade da dor, na segunda sessão, pode estar relacionada à fragilidade do tecido e maior sensibilidade do mesmo, produto do processo inflamatório gerado na primeira sessão ^(24, 39, 40).

Pela análise estatística deste estudo não houve diferença estatística entre a dor e o tipo de tratamento realizado, mesmo quando múltiplas lesões são tratadas de forma concomitante ou seriada. Apenas um paciente solicitou interrupção da irradiação por queixa de dor intensa e necessário complemento anestésico com lidocaína a 2% sem vasoconstrictor local para término da sessão. Vale ressaltar que a comparação da dor entre as duas técnicas pode ser questionada, uma vez que o congelamento é extremamente doloroso sem bloqueio anestésico. No tratamento de criocirurgia é realizado de forma convencional anestesia com lidocaína sem vasoconstrictor prévio aos ciclos de congelamento. Para a TFD, a presença da lidocaína pode interferir na produção do PPIX e com isso na eficácia do tratamento. Mesmo sem bloqueio anestésico, os pacientes que foram submetidos às duas terapias não apontaram a dor como limitante à TFD.

Deve-se considerar o perfil dos pacientes deste estudo. Eram pacientes de hospital público, de nível sócio-econômico menos diferenciado o que os torna mais resistentes à dor dos procedimentos médicos, em geral.

Porém, a possibilidade de não haver incisões cirúrgicas, em um primeiro momento, faz os pacientes aderirem mais à alternativa terapêutica e talvez, suportem melhor procedimento.

Em relação a preferência de tratamento, oito pacientes deram preferência a criocirurgia e a maioria deles apontou a rapidez do tratamento como responsável por esta escolha. Dois pacientes ainda preferiram o método cirúrgico pela segurança do tratamento e o restante (7) apontaram sua preferência pela TFD quando comparados a criocirurgia e a cirurgia convencional.

Muitos dos pacientes selecionados para o estudo apresentavam múltiplas lesões a serem tratadas, e muitos já tinham sido submetido a inúmeros tratamentos prévios (com criocirurgia e exérese convencional). Estes, apontaram a necessidade de tratamentos alternativos, que deixassem resultados cosméticos mais favoráveis e que não precisassem de cortes. A TFD é considerada uma técnica que, além de eficiente para CBC não infiltrativo apresenta resultado estético superior a outros tratamentos. Neste estudo, aplicando TFD observou-se resultados estéticos excelentes comparáveis aos observados em outros estudos desenvolvidos pelo grupo TFD Brasil ⁽²⁶⁾.

Uma das limitações do nosso estudo é a falta de confirmação histológica após tratamento dos casos de CBC. Decidiu-se por evitar novas biópsias após o tratamento considerando que cada paciente apresentava múltiplas lesões tratadas e muitas colheitas seriam realizadas novamente.

No entanto, um estudo prospectivo de 3.500 CBCs suporta a veracidade do nosso estudo, demonstrando que a dermatoscopia tem alta sensibilidade (93.3%) e especificidade (91.8%) na detecção do tipo de CBC, como reportado nos guidelines para CBCs cutâneos publicados em Janeiro de 2019 por Lang et al. Além disso, nosso período de seguimento (média de 6 meses) pode não ser longo o suficiente para assegurar possíveis recidivas dos CBCs, uma vez que eles podem ocorrer nos primeiros três anos após tratamento. Ademais, os casos de recidiva não apontaram maior agressividade histológica como é a grande preocupação nestes tumores ⁽⁸⁾.

Nesse sentido, este estudo teve como objetivo principal avaliar a resposta da TFD (Protocolo TFD Brasil) em comparação com a criocirurgia no tratamento do

CBC de baixo risco. Não há estudos brasileiros até o momento comparando as duas técnicas e incluindo o protocolo TFD brasileiro.

Por fim, a TFD protocolo TFD Brasil apresenta-se como tratamento promissor e seguro no tratamento do CBC de baixo risco. Apontamos a necessidade de mais estudos desta categoria com *follow up* mais longo e maior número de lesões tratadas.

6. CONCLUSÕES

Esta pesquisa permitiu as seguintes conclusões:

1. Houve resultados semelhantes no tratamento do CBC superficial e nodular, com TFD e criocirurgia;
2. Os índices de recidiva foram maiores para o CBC nodular, tratado com TFD;
3. Não foi possível relacionar o subtipo histológico e a recidiva;
4. Houve boa tolerância à dor no grupo tratado com TFD ; não foi possível comparar a dor da TFD em relação à da criocirurgia, considerando que neste último procedimento houve anestesia local infiltrativa;
5. Os resultados estéticos da TFD foram preferíveis aos da criocirurgia;
6. Houve discreta preferência dos pacientes pela Criocirurgia quando o mesmo paciente experimentou os dois procedimentos, devido a rapidez da técnica.

7. REFERÊNCIAS

1. WHO - World Health Organization. 2018 [cited 15 fev 2021]. Available from: <https://www.who.int>.
2. INCA - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Câncer de pele não melanoma São Paulo 2018 [cited 20 jun 2021]. Available from: <https://www.inca.gov.br/tiposde-cancer/cancer-de-pele-nao-melanoma>.
3. Ho C, Argáez C. CADTH Rapid Response Reports. Mohs Surgery for the Treatment of Skin Cancer: A Review of Guidelines. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Copyright © 2019 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.; 2019.
4. Pasquali P, Segurado-Miravalles G, Castillo M, Fortuño Á, Puig S, González S. Use of Cytology in the Diagnosis of Basal Cell Carcinoma Subtypes. *J Clin Med*. 2020;9(3).
5. Paoli J, Gyllencreutz JD, Fougelberg J, Backman EJ, Modin M, Polesie S, et al. Nonsurgical Options for the Treatment of Basal Cell Carcinoma. *Dermatol Pract Concept*. 2019;9(2):75-81.
6. Mendez BM, Thornton JF. Current Basal and Squamous Cell Skin Cancer Management. *Plast Reconstr Surg*. 2018;142(3):373e-87e.
7. Bagnato VS. Terapia Fotodinâmica Dermatológica: Programa TFD Brasil São Carlos: Compacta Gráfica e Editora; 2015.
8. Yélamos O, Braun RP, Liopyris K, Wolner ZJ, Kerl K, Gerami P, et al. Dermoscopy and dermatopathology correlates of cutaneous neoplasms. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;80(2):341-63.
9. Ibanez S, Maionchi F, Hioka N. Terapia fotodinâmica: aspectos farmacológicos, aplicações e avanços recentes no desenvolvimento de medicamentos. *Química Nova*. 2002;25(5):801-7. 87
10. Taylor EL, Brown SB. The advantages of aminolevulinic acid photodynamic therapy in dermatology. *The Journal of dermatological treatment*. 2002;13 Suppl 1:S3-11.
11. Kuflik EG. Cryosurgery update. *J Am Ac Dermatol*. 1994; 31(6): 925-44.
12. de Moraes AM, Ferreira Velho PEN, Magalhães RF. Criocirurgia com nitrogênio líquido e as dermatoses infecciosas. *An Bras Dermatol*. 2008;83(4):285-98.
13. Bath-Hextall FJ, Perkins W, Bong J, Williams HC. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007;24(1):Cd003412.
14. Danhof R, Lewis K, Brown M. Small Molecule Inhibitors of the Hedgehog Pathway in the Treatment of Basal Cell Carcinoma of the Skin. *American journal of clinical dermatology*. 2018;19(2):195-207.
15. Kim JYS, Kozlow JH, Mittal B, Moyer J, Olencki T, Rodgers P. Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;78(3):540-59.
16. Bath-Hextall F, Ozolins M, Armstrong SJ, Colver GB, Perkins W, Miller PS, et al. Surgical excision versus imiquimod 5% cream for nodular and superficial basal cell carcinoma (SINS): a multicentre, non-inferiority, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(1):96-105.
17. South AP, Purdie KJ, Watt SA, Haldenby S, den Breems N, Dimon M, et al. NOTCH1 mutations occur early during cutaneous squamous cell carcinogenesis. *J Invest Dermatol*. 2014;134(10):2630-8.
18. 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. International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology, 2005. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007;56(1):125-43. 88
19. Christensen E, Warloe T, Kroon S, Funk J, Helsing P, Soler AM, et al. Guidelines for practical use of MAL-PDT in non-melanoma skin cancer. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2010; 24(5):505- 12.
20. Soler AM, Warloe T, Berner A, Giercksky KE. A follow-up study of recurrence and cosmesis in completely responding superficial and nodular basal cell carcinomas treated with methyl 5-aminolaevulinate-based photodynamic therapy alone and with prior curettage. *The British journal of dermatology*. 2001;145(3):467-71.
21. Morton C, Horn M, Leman J, Tack B, Bedane C, Tjioe M, et al. Comparison of Topical Methyl Aminolevulinate Photodynamic Therapy With Cryotherapy or Fluorouracil for Treatment of Squamous Cell Carcinoma In Situ: Results of a Multicenter Randomized Trial. *Archives of Dermatology*. 2006;142(6):729-35.
22. Vinciullo C, Elliott T, Francis D, Gebauer K, Spelman L, Nguyen R, et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolaevulinate for 'difficult-to-treat' basal cell carcinoma. *The British journal of dermatology*. 2005;152(4):765-72.
23. Foley P, Freeman M, Menter A, Siller G, El-Azhary RA, Gebauer K, et al. Photodynamic therapy with methyl aminolevulinate for primary nodular basal cell carcinoma: results of two randomized studies. *Int J Dermatol*. 2009;48(11):1236- 45.
24. Blanco KC, Inada NM, Salvio AG, Vollet-Filho JD, Bagnato VS. Clinical photodynamic therapy review and the brazilian experience. *Journal of Tumor*. 2016;4(2):386-92.
25. Marzuka AG, Book SE. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *The Yale journal of biology and medicine*. 2015;88(2):167-79.
26. Ramirez DP, Kurachi C, Inada NM, Moriyama LT, Salvio AG, Vollet Filho JD, et al. Experience and BCC subtypes as determinants of MAL-PDT response: preliminary results of a national Brazilian project. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2014;11(1):22-6. 89
27. Salvio AG, Inada NM, Oliveira ERd, Vollet-Filho JD, Kurachi C, Bagnato VS. PDT Brazil - Comparison of response according two clinical trials for basal cell carcinoma treatment with MAL-PDT: the beginning of PDT Brazil project. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2015;12(3):372.
28. Fiechter S, Skaria A, Nievergelt H, Anex R, Borradori L, Parmentier L. Facial basal cell carcinomas recurring after photodynamic therapy: a retrospective analysis of histological subtypes. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2012;224(4):346-51.
29. Cosgarea R, Susan M, Crisan M, Senila S. Photodynamic therapy using topical 5-aminolaevulinic acid vs. surgery for basal cell carcinoma. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2013;27(8):980- 4.
30. Ramirez Angarita DP. *Otimização da terapia fotodinâmica através do método fracionado no tratamento de carcinoma basocelular [DOUTORADO]*. São Carlos, SP: Universidade Federal de São Carlos; 2017.
31. Farhangian ME, Snyder A, Huang KE, Doerfler L, Huang WW, Feldman SR. Cutaneous cryosurgery in the United States. *The Journal of dermatological treatment*. 2016;27(1):91-4.
32. Roozeboom MH, Arits AH, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NW. Overall treatment success after treatment of primary superficial basal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials. *The British journal of dermatology*. 2012;167(4):733-56.
33. Basset-Seguín N, Ibbotson SH, Emtestam L, Tarstedt M, Morton C, Maroti M, et al. Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy versus cryotherapy for superficial basal cell carcinoma: a 5 year randomized trial. *European journal of dermatology : EJD*. 2008;18(5):547-53.

34. Fantini F, Greco A, Del Giovane C, Cesinaro AM, Venturini M, Zane C, et al. Photodynamic therapy for basal cell carcinoma: clinical and pathological determinants of response. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2011;25(8):896-901.
35. Rhodes LE, de Rie M, Enström Y, Groves R, Morken T, Goulden V, et al. Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate vs surgery for nodular basal cell carcinoma: results of a multicenter randomized prospective trial. *Arch Dermatol*. 2004;140(1):17-23.
36. Yu X, Zheng H, Chan MTV, Wu WKK. Immune consequences induced by photodynamic therapy in non-melanoma skin cancers: a review. *Environmental science and pollution research international*. 2018;25(21):20569-74.
37. Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J. *Dermatologia*. Tradução da 3a. ed: Guanabara Koogan; 2015.
38. Gholam P, Denk K, Sehr T, Enk A, Hartmann M. Factors influencing pain intensity during topical photodynamic therapy of complete cosmetic units for actinic keratoses. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010;63(2):213-8.
39. Ibbotson SH. Adverse effects of topical photodynamic therapy. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*. 2011;27(3):116-30.
40. Lindeburg KE, Brogaard HM, Jemec GB. Pain and photodynamic therapy. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2007;215(3):206-8.