



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

PROCESSO-CONSULTA CFM nº 21/2020 – PARECER CFM nº 7/2021

INTERESSADO:	Núcleo de Saúde do TRT da 10ª região Dra. L.C.M.B.
ASSUNTO:	Uso da terapia fotodinâmica em câncer ocular, mais especificamente no melanoma amelanótico
RELATOR:	Cons. Maria Teresa Renó Gonçalves

EMENTA: O tratamento a ser utilizado para o melanoma de coroide (MC) depende do tamanho e da localização do tumor. Para os tumores pequenos e posteriores, conforme a classificação do Collaborative Ocular Melanoma Study Group (COMS), a braquiterapia é a mais indicada. A terapia fotodinâmica (PDT) com verteporfirina pode ser utilizada para o tratamento do melanoma de coroide amelanótico pequeno do polo posterior, e é considerada *off label*, devendo ser acompanhada do consentimento livre e esclarecido do paciente.

DA CONSULTA

O Núcleo de Atenção à Saúde do Tribunal Regional do Trabalho solicita esclarecimento do Conselho Federal de Medicina (CFM) a respeito da terapia fotodinâmica com a infusão de verteporfirina e aplicação de laser infravermelho para tratamento de melanoma amelanótico próximo ao polo posterior.

A solicitante faz os seguintes questionamentos:

1. A terapia fotodinâmica com infusão de verteporfirina para tratamento de melanoma amelanótico é reconhecida por esse Conselho ou há algum processo de regulamentação em andamento?
2. Qual o posicionamento do CFM em relação à terapia citada, visto que os tratamentos tradicionais apresentam grande potencial de perda visual?
3. Os tratamentos que estão sendo realizados com esses procedimentos por clínicas de oftalmologia podem ser considerados experimentais?

DO PARECER

O melanoma é o câncer que se origina dos melanócitos e é um dos que menos responde às terapias conhecidas.¹ O melanoma de coroide (MC) é o tumor intraocular primário mais frequente em adultos, sendo o seu tratamento controverso. Para as lesões grandes, com mais de 10 mm de altura e/ou 20 a 25 mm no maior diâmetro da base, o tratamento usual é a enucleação. A radioterapia externa parece não ter nenhum impacto nos resultados quanto à sobrevida, como demonstrado pela publicação do Collaborative Ocular Melanoma Study Group (COMS), em que mais de mil pacientes, cujos olhos continham MC classificados como grandes,

¹ Baldea I, Filip A. G.: *Photodynamic therapy in melanoma--an update*; *Physiol Pharmacol.* 2012 Apr;63(2):109-18. PMID: 22653896



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

eram sorteados para tratamento com enucleação ou enucleação precedida por radioterapia externa. Não se observou efeito negativo ou positivo nas taxas de mortalidade após cinco e oito anos do tratamento.²

Para os MC de médio e pequeno porte há outras técnicas, além da enucleação, como a fotocoagulação, a termoterapia, a irradiação com partículas, a radioterapia convencional e a braquiterapia com uso de placas episclerais, que são utilizadas na tentativa de preservação do olho e de sua função.²

O iodo-125 e rutênio-106 são os isótopos preferenciais na realização da braquiterapia oftalmológica, em virtude de sua energia mais baixa, permitindo melhor proteção radiológica, tanto para a equipe quanto para os tecidos perilesionais.

Um outro estudo randomizado do COMS avaliou mais de 1.300 pacientes portadores de lesões pequenas e médias, sorteados para receberem tratamento com braquiterapia utilizando iodo-125 ou enucleação. As taxas de mortalidade em até 12 anos não diferiram entre os dois subgrupos, fazendo da braquiterapia com iodo-125 o procedimento mais frequentemente indicado para os MC de pequeno e médio porte, e do iodo-125 o isótopo mais comumente utilizado na América do Norte.³

A terapia fotodinâmica (*photodynamic therapy* – PDT) se refere ao uso terapêutico de reações fotoquímicas. Envolve o uso de uma droga fotossensibilizante, no caso a verteporfirina (Visudyne®), injetada por via endovenosa, que, ao impregnar o tecido, capta a irradiação de uma luz concentrada (laser) direcionada para a área a ser tratada, nela provocando, especificamente, a destruição de tecido patológico, sem lesões térmicas nos tecidos adjacentes. Assim, diferentemente do laser térmico isolado, procura-se fazer um tratamento seletivo, poupando o tecido neurosensorial da retina adjacente.

A PDT tem sido usada para tratamento de membranas neovasculares de coroide, degeneração macular exsudativa e outros tumores oculares, como hemangiomas de coroide, tumores vasoproliferativos e osteoma de coroide. Sua utilização é aprovada pela Food and Drug Administration e amplamente divulgada no mundo inteiro há mais de vinte anos.

No Processo-Consulta CFM nº 21/2020, que se refere ao uso da terapia fotodinâmica com verteporfirina no melanoma amelanótico de polo posterior, a Câmara Técnica de Oftalmologia assim se manifestou:

² Pellizzon A. C. A et all: *Tratamento conservador ocular dos melanomas de coróide com braquiterapia utilizando placas de iodo-125*; Radiol Bras 37 (4), Ago 2004. Disponível em < <https://doi.org/10.1590/S0100-39842004000400008> >

³ Pellizzon A. C. A et all: *Tratamento conservador ocular dos melanomas de coróide com braquiterapia utilizando placas de iodo-125*; Radiol Bras 37 (4), Ago 2004. Disponível em < <https://doi.org/10.1590/S0100-39842004000400008> >



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

A braquiterapia é a modalidade de tratamento mais frequentemente utilizado para o tratamento do melanoma de coroide. Este tipo de tratamento traz risco de complicações como a neuropatia ou a retinopatia secundária a radiação. No melanoma de coroide amelanótico, há ainda a dificuldade do posicionamento preciso da placa radioativa pela falta da referência visual que o pigmento do melanoma traria. Nestes casos, a termoterapia transpupilar com laser de diodo infravermelho é usualmente utilizado, mas pode também ter impacto visual negativo quando o tumor se apresenta no polo posterior, além da menor eficácia do tratamento justamente pela falta de pigmento do tumor que é importante para a absorção da energia do laser.

Apesar desta indicação não estar incluída na bula da Verteporfirina (Visudyne), existem estudos clínicos com o uso da terapia fotodinâmica, para o tratamento do melanoma de coroide amelanótico, que é muito menos frequente que o melanoma melanótico.

Uma revisão recente da literatura (Surv Ophthalmol 2015;60(6):557-74) encontrou 6 relatos de série de casos com um total de 38 pacientes que utilizaram a terapia fotodinâmica como primeira escolha com 80% de sucesso sendo altamente efetivo pois não apresentaram complicações, como baixa de acuidade visual em lesões no polo posterior. Estes trabalhos sugerem que a presença de pigmento é um critério de exclusão para a terapia fotodinâmica pois ele bloqueia a penetração da luz no tumor. A média de acompanhamento destes casos foi de 31 meses e ainda há incertezas em relação a total destruição do tumor e sua eficácia a longo prazo.

Uma coorte retrospectiva que avaliou a acuidade visual e que fez controles anatômicos de melanomas de coroide pequenos com o mérito de acompanhamento por um período largo (média de 60 meses) mostrou que a terapia fotodinâmica tem algum papel no tratamento dos melanomas de coroide, mas com ressalvas. Este trabalho mostrou que 55% dos casos tiveram regressão completa (através de ultrassonografia B-scan), 25% com regressão parcial, 20% manteve-se inalterado e 10% teve progressão do crescimento (Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 2017;20:175-181). No geral, houve degradação leve da acuidade visual corrigida de 20/25 na média pré-tratamento, para média de 20/50 após a terapia fotodinâmica. Este coorte mostrou que 35% dos casos inicialmente tratados com terapia fotodinâmica, necessitaram de outras modalidades de radioterapia para o controle da progressão dos tumores.

Assim, a terapia em discussão trouxe o benefício de não comprometer profundamente a acuidade visual, mas teve desempenho menos confiável que outras modalidades de tratamento. Este trabalho mostrou que a resposta a terapia fotodinâmica não teve correlação com o tamanho do tumor, sua pigmentação, localização ou outro padrão.

Um ensaio clínico não aleatorizado comparou a braquiterapia com a braquiterapia precedida de terapia fotodinâmica em melanoma de coroide amelanótico. Este estudo mostrou que o tratamento adjunto com terapia fotodinâmica diminuiu a espessura do tumor em 73,4% comparado com o tratamento isolado da braquiterapia



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

abrindo a possibilidade do uso de menor carga radioativa com menor efeito adverso. (Retina 2016;36(11):2205-12).

DA CONCLUSÃO:

O MC é o tumor ocular primário mais frequente em adultos e é um dos que menos responde às terapias conhecidas. Para as lesões grandes, com mais de 10 mm de altura e/ou 20 a 25 mm no maior diâmetro da base, o tratamento usual é a enucleação. Para os MC de médio e pequeno porte há outras técnicas além da enucleação, como a fotocoagulação e a braquiterapia, que são utilizadas na tentativa de preservação do olho e de sua função.

A PDT pode regredir significativamente os melanomas pequenos posteriores e tem o benefício de não comprometer profundamente a acuidade visual, mas tem desempenho menos confiável do que outras modalidades de tratamento.

Há trabalhos que sugerem que a presença de pigmento é um critério de exclusão para a terapia fotodinâmica, pois ele bloqueia a penetração da luz no tumor.

Apesar de não estar incluída na bula da verteporfirina (Visudyne®), existem estudos clínicos com o uso da PDT para o tratamento do melanoma de coróide amelanótico. No entanto, ainda há incertezas em relação à total destruição do tumor e sua eficácia a longo prazo, podendo ser necessárias outras modalidades de radioterapia para o controle da progressão dos tumores.

O tratamento adjunto com a PDT e a braquiterapia podem diminuir a espessura do tumor, em comparação com o tratamento isolado com a braquiterapia, possibilitando também o uso de menor carga radioativa com menor efeito adverso.

Em relação aos quesitos formulados pelo Núcleo de Atenção à Saúde do Tribunal Regional do Trabalho da 10ª Região, seguem as respostas:

1) A terapia fotodinâmica com infusão de verteporfirina para tratamento de melanoma amelanótico é reconhecida por esse Conselho ou há algum processo de regulamentação em andamento?

Resposta: A terapia fotodinâmica com infusão de verteporfirina para o tratamento de melanoma amelanótico é procedimento médico *off label* e não existe até este momento regulamentação em andamento para o uso como aqui questionado. Não se vê como infração ética a prática de tratamento fora de bula, conforme o Parecer CFM nº 2/2016 sobre procedimentos ou medicamentos *off label*.

2) Qual o posicionamento do CFM em relação à terapia citada, visto que os tratamentos tradicionais apresentam grande potencial de perda visual?

Resposta: A primeira preocupação ética no tratamento de um câncer com alta taxa de mortalidade é evitar a evolução fatal, mesmo que seu tratamento seja acompanhado de comprometimento visual severo. Ainda, a preocupação da perda visual fica atenuada, já



CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

que o comprometimento ocular primário na vasta maioria é monocular. Portanto, sua indicação deve ser criteriosa e analisada caso a caso.

3) Os tratamentos que estão sendo realizados com esses procedimentos por clínicas de oftalmologia podem ser considerados experimentais?

Resposta: A utilização da terapia fotodinâmica como primeira escolha para o tratamento de melanoma de coróide é *off label*, devendo ser consideradas as seguintes situações:

1. Que o melanoma seja considerado pequeno (baseado na classificação do Collaborative Ocular Melanoma Study Group);
2. Que o melanoma seja justafoveal ou justapapilar;
3. Que outros tratamentos usuais possam trazer comprometimento visual severo, considerando a visão binocular (isto é, considerando inclusive a visão do olho contralateral), e levando em conta preocupação com a qualidade de vida do paciente;
4. Que o olho a ser tratado ainda mantenha boa visão;
5. Que o paciente deve compreender que a terapia fotodinâmica não é tão eficaz quanto a radioterapia no controle local do tumor;
6. Que o paciente deve compreender e se comprometer a ter um monitoramento próximo e frequente após o tratamento;
7. E que o paciente deve compreender que outras modalidades de tratamento, como a radioterapia, podem ser necessárias após o uso da terapia fotodinâmica.

Esse é o parecer, S.M.J.

Brasília, DF, 24 de junho de 2021.

MARIA TERESA RENÓ GONÇALVES

Conselheira relatora