

# ciência

TERAPIA FOTODINÂMICA DESENVOLVIDA NO BRASIL TRATA COM SUCESSO  
LESÕES PRÉ-MALIGNAS DO COLO DO ÚTERO

## Tratamento iluminado

Uma nova proposta para o tratamento de lesões pré-malignas no colo do útero causadas pelo papilomavírus humano (HPV) recebeu, em junho, o Prêmio Mercosul de Ciência e Tecnologia 2015 (categoria “Integração”), promovido pelo Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações. A técnica, uma modalidade de terapia fotodinâmica, consiste na aplicação, na área afetada, de um creme que reage quimicamente após determinado tempo e quando exposto à luz de LED (diodo emissor de luz, na sigla em inglês), destruindo as células da lesão. Todas as 70 pacientes tratadas com o método, entre 2012 e 2014, foram curadas. As mulheres tinham entre 14 e 58 anos e diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical grau 1 (NIC 1), estágio da lesão no colo do útero que pode tanto regredir naturalmente (o que acontece, em média, em 57% dos casos) como evoluir para as lesões de alto grau (NICs 2 e 3), até o câncer.

O creme e o aparelho que emite a iluminação foram desenvolvidos por empresas parceiras do Grupo de Óptica do Instituto de Física de São Carlos (IFSC/USP), formado por físicos, farmacêuticos, médicos e engenheiros. A pesquisa, conduzida pela equipe sob coordenação do professor e físico Vanderlei Salvador Bagnato, teve início em 2011 e recebeu apoio da Financiadora de Estudos e Projetos (Finep), da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp) e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Inicialmente, em 2008, a pesquisa abrangeu as lesões do tipo condiloma (verrugas benignas

em áreas externas), manifestações de subtipos de HPV que não causam câncer, mas que, se não forem removidas, podem alcançar grandes extensões, provocando alterações anatômicas na região afetada, dor e incômodo. Nessa fase, participaram 60 pacientes de duas unidades públicas municipais do interior paulista: o ambulatório da Unidade de Ginecologia e Obstetria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP/USP), sob responsabilidade da ginecologista Silvana Quintana, e o Ambulatório

Saúde da Mulher, de Araraquara, com o também ginecologista Wellington Lombardi. A técnica proposta teve êxito em todos os casos e se mostrou uma boa alternativa para prevenir a evolução da lesão.

“Os condilomas podem ser facilmente tratados se identificados em estágio inicial. Mas muitas mulheres, principalmente as que têm menos acesso aos tratamentos, já chegam para o atendimento médico em estágio avançado, e a cirurgia se faz necessária. Nossas pacientes apresentavam condilomas extensos, e fazer a excisão [remoção cirúrgica] por laser ou bisturi causaria severas alterações anatômicas e muita dor. Com a terapia fotodinâmica, evitamos esse transtorno”, explica a farmacêutica Natalia Mayumi Inada, responsável pelo estudo.

As mulheres que participaram da investigação tiveram acompanhamento clínico durante 36 meses, quando pôde ser confirmada a eficácia do tratamento. A equipe de pesquisadores constatou que as lesões não só regrediram, como também não retornaram.

## METADE DO CUSTO DA CIRURGIA

O custo do novo procedimento também se mostrou um ponto favorável para o avanço da pesquisa. A economia estimada seria de aproximadamente 50% em relação à cirurgia invasiva, facilitando sua aplicação no sistema público de saúde.

Os pesquisadores passaram, então, a aplicar a técnica em lesões de baixo grau do colo do útero, a NIC 1. Foi desenvolvido um novo protótipo do

“Nossas pacientes apresentavam condilomas extensos, e fazer a excisão [remoção cirúrgica] por laser ou bisturi causaria severas alterações anatômicas e muita dor. Com a terapia fotodinâmica, evitamos esse transtorno”

**NATALIA MAYUMI INADA**, farmacêutica responsável pelo estudo

equipamento, além de um protocolo clínico para o tratamento de 70 pacientes de Araraquara. Essa fase do estudo aconteceu entre 2012 e 2014, novamente com sucesso na totalidade dos casos.

“Nosso objetivo foi o desenvolvimento de equipamento e protocolo seguros, atuando, inicialmente, na prevenção, para que a NIC 1 não se transformasse em lesões de graus 2 ou 3, que têm grandes chances de virar câncer”, ressalta Natalia.

Hoje, a recomendação do Ministério da Saúde é fazer o acompanhamento e monitorar se haverá regressão espontânea ou evolução para NICs de alto grau (2 ou 3). Após 24 meses de acompanhamento, sem regressão ou evolução para formas mais graves, a conduta tanto pode ser continuar seguindo quanto optar pelo procedimento cirúrgico, a depender da conversa entre médico e paciente. No caso de evolução para NICs 2 ou 3, a cirurgia tradicional (conização) é indicada, mas, em muitos casos, ela também é realizada para NIC 1. “Isso nos preocupa, pois é uma conduta que vai de encontro às recomendações do Ministério da Saúde”, observa Natalia.

## ESTUDO ESTENDIDO PARA NIC 2

A terapia fotodinâmica é um procedimento simples, realizado no consultório ginecológico. Não causa dor e evita que parte do útero seja removida, o que poderia prejudicar mulheres que desejam engravidar. “A cirurgia remove, em média, 1,5 cm do colo do útero, o equivalente a um terço do órgão. No caso de uma gravidez após a excisão, é necessário

realizar um acompanhamento mais cuidadoso”, esclarece Natalia.

Para essa fase do estudo, o critério de seleção das pacientes foi o diagnóstico de NIC 1 pelo exame Papanicolaou. Foram excluídas as grávidas e HIV-positivas. Todas as mulheres selecionadas aderiram ao novo tratamento e não houve relatos de desconforto durante a terapia, a não ser, em alguns casos, uma leve cólica, típica de qualquer manipulação realizada no colo do útero e que também acontece em exames simples, como o preventivo.

No momento, o estudo está sendo ampliado para o tratamento de NIC 2. Os testes foram iniciados em 2014 pela farmacêutica Fernanda Carbinatto, pós-doutoranda do Grupo de Óptica, sob responsabilidade da ginecologista Renata Belotto, do hospital paulistano Pérola Byington, e de Welington Lombardi, em Araraquara. Até o fechamento desta edição, 21 pacientes haviam sido submetidas ao

tratamento e, em 70% dos casos, houve regressão das lesões.

Dois protocolos clínicos estão sendo testados. Um preconiza que a paciente aplique o creme que contém a substância precursora do fotossensibilizador em casa, antes de dormir, e realize a terapia fotodinâmica durante 20 minutos, pela manhã, logo ao chegar ao ambulatório. No outro, o creme é aplicado no ambulatório, três horas antes da terapia, e o procedimento é repetido uma semana depois. Nesse caso, o tempo de exposição ao LED é de 25 minutos, proporcionando maior dose de luz. Para efeito de comparação, um terceiro grupo está sendo submetido à cirurgia.

“Só teremos uma análise mais precisa dos testes com NIC 2 em dezembro, seis meses após a realização do tratamento utilizando a terapia fotodinâmica. Até agora os resultados têm sido promissores”, diz Fernanda, acrescentando que as pacientes serão acompanhadas por um período de dois anos.

Outro aspecto ainda em fase de desenvolvimento é a adaptação do equipamento, para que possa tratar tanto condilomas como NICs, já que hoje existem aparelhos com desenhos anatômicos diferentes para cada caso. ■



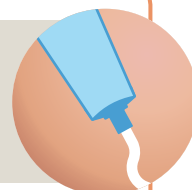
## COMO FUNCIONA A TERAPIA FOTODINÂMICA

*O tratamento das lesões de condiloma e NIC 1 acontece em ambulatório, não exige anestesia e não gera dor. A técnica já é estabelecida nos Estados Unidos e em alguns países da Europa.*

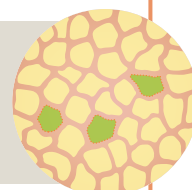
*O equipamento, chamado CerCa 150 System, o protocolo clínico e o creme utilizados neste estudo foram desenvolvidos integralmente no Brasil.*

*O CerCa 150 System já possui certificação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e foi patenteado internacionalmente. O creme encontra-se em fase de aprovação para tratamento do câncer de pele do tipo não melanoma. Até o momento, a licença para uso ginecológico foi concedida apenas para pesquisas clínicas.*

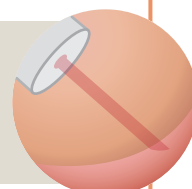
**1** Na região afetada pela lesão, é aplicado um creme que contém a substância aminolevulinato de metila (MAL-PDTPharma).



**2** Ao entrar em contato com as células do organismo, ela é convertida em outra substância fotossensibilizadora, a protoporfirina IX.



**3** Antes de iniciar o tratamento com LED, o profissional verifica se o creme foi aplicado com precisão no local lesionado. Para isso, é utilizada uma ponteira de laser, que faz parte do equipamento.



**4** Após a confirmação de que a aplicação do creme foi adequada, o local é iluminado com a ponteira de LED, que induz a geração de espécies reativas de oxigênio, responsáveis por destruir as células lesionadas.

