

## REGRESSÃO COMPLETA DA INFECÇÃO POR HPV E DA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL GRAU III EM ESPÉCIME CIRÚRGICO APÓS TRATAMENTO COM TERAPIA FOTODINÂMICA (TFD)

### COMPLETE REGRESSION OF HPV INFECTION AND GRADE III CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA IN A SURGICAL SPECIMEN AFTER TREATMENT WITH PHOTODYNAMIC THERAPY (PDT)

Welington Lombardi<sup>1</sup>; Cynthia Aparecida de Castro<sup>2</sup>; Flávia Vicentin Silva<sup>3</sup>; Marina Abud Ferreira<sup>3</sup>; Gustavo Rosa Ferreira<sup>4</sup>; Vanderlei Salvador Bagnato<sup>5</sup>; Natalia Mayumi Inada<sup>5</sup>.

#### RESUMO

**Introdução:** A neoplasia intraepitelial cervical de alto grau (NIC) é o precursor do câncer cervical. A infecção pelo papiloma vírus humano (HPV) é fortemente presente nessa neoplasia. O tratamento da NIC é geralmente realizado pela excisão da zona de transformação (EZT). A terapia fotodinâmica (TFD) tem se mostrado também como um tratamento promissor. **Relato do caso:** Relatamos um caso de uma paciente jovem, de 20 anos, com NIC de alto grau (NIC III) tratada com TFD mediada pelo ácido metil aminolevulinato (MAL). Foi aplicado 2,5 g de MAL, em forma de creme a 20% (w/w) na noite anterior ao tratamento e realizado a iluminação do colo uterino em duas sessões, com um intervalo de 2 semanas, usando um probe com LEDs emitindo 630 nm, com uma fluência de 120 W/cm<sup>2</sup>. A NIC III e a presença do HPV de alto risco foram eliminados 120 dias após a segunda sessão. Não houve recorrência após 10 meses de seguimento. **Conclusão:** Este relato de caso usando TFD mediada pelo MAL mostra a cura completa da paciente com NIC III e a eliminação do HPV de baixo e de alto grau com apenas duas sessões de TFD.

**Palavras chave:** Neoplasia Intraepitelial Cervical. Infecções por Papillomavirus. Colo do Útero.

#### ABSTRACT

**Introduction:** High-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN) is the precursor to cervical cancer. HPV (human papillomavirus) infection is strongly related with this disease. The CIN treatment is generally excision of the transformation zone (ETZ). Photodynamic therapy (PDT) has also shown to be a promising treatment. **Case report:** We are reporting a case of a young patient, 20-years-old, with high-grade CIN III treated with topical MAL (methyl aminolevulinato) PDT. Was applied 2,5 g of 20 % (w/w) MAL cream-overnight and the cervix was illuminated twice, with three weeks apart, using a probe with LEDs emitting at 630 nm, with a fluency of 150 J/cm<sup>3</sup>. CIN III and the presence of high-risk HPV virus was eliminated 120 days after the second procedure. There was no recurrence at 10 months follow-up. **Conclusion:** This case report using MAL-PTD cured the patient with CIN III and eliminated low and high-risk HPV in just two PDT sessions.

**Keywords:** Cervical Intraepithelial Neoplasia. Papillomavirus Infections. Cervix Uteri.

#### INTRODUÇÃO

O câncer de colo de útero origina-se, na maioria das vezes, do epitélio escamoso, normalmente causado pelo Papilomavírus Humano (HPV). Esta neoplasia é a quarta causa de morte por câncer em mulheres e o quarto tipo de câncer mais comum no sexo

feminino<sup>1</sup>. Este vírus é comumente transmitido por via sexual e estima-se que cerca de 75% das mulheres sexualmente ativas irão adquiri-lo em algum momento de suas vidas. O HPV pode ser classificado de acordo com o seu potencial oncogênico, como de alto risco (tipos 16,18,31, 33, 35, 39, 45,

<sup>1</sup>Universidade de Araraquara (UNIARA), Faculdade de Medicina, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia - Araraquara - SP - Brasil

<sup>2</sup>Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), Departamento de Morfologia e Patologia - São Carlos - SP - Brasil

<sup>3</sup>Universidade de Araraquara (UNIARA), Faculdade de Medicina, Programa de Residência em Ginecologia e Obstetrícia - Araraquara - SP - Brasil

<sup>4</sup>Universidade de Araraquara (UNIARA), Faculdade de Medicina, Curso de Medicina - Araraquara - SP - Brasil

<sup>5</sup>Universidade de São Paulo (USP), Instituto de Física de São Carlos - São Carlos - SP - Brasil

51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82) ou de baixo risco (6, 11, 42, 43 e 44)<sup>2</sup>.

A neoplasia intraepitelial cervical (NIC) pode ser classificada em displasia leve, como NIC I; displasia moderada, NIC II e displasia grave, NIC III ou carcinoma “in situ”<sup>3</sup>. A NIC precede o carcinoma cervical e sua principal causa tem sido a infecção persistente ou crônica pelo HPV de alto risco<sup>4,5</sup>. Os NICs de alto grau são comumente tratados por procedimentos invasivos como a excisão da zona de transformação (EZT) por Cirurgia de Alta Frequência (CAF) ou conização por bisturi a frio (traquelectomia).

Essas terapias excisionais são eficazes, porém podem gerar grande destruição ou remoção do colo do útero causando trauma aos tecidos subjacentes, levando a fibroses e até estenoses do canal cervical. Essas alterações estruturais são capazes de ocasionar riscos para a mulher, como dificuldades para uma futura gestação, podendo ocorrer, por exemplo, atresias do canal endocervical e até incompetência istmo cervical<sup>4</sup>. O desenvolvimento de estratégias não invasivas no tratamento dessas patologias seria, sem dúvida, um ganho imenso para essas mulheres. Neste contexto, novas terapias não invasivas estão sendo estudadas, como a Terapia Fotodinâmica (TFD) mediada pelo ácido metil aminolevulinato (MAL) a qual vem se mostrando capaz de reduzir fortemente a carga viral, ou até mesmo eliminá-la. Esta terapia tem evidenciado resultados promissores no tratamento do HPV e das doenças por ele induzidas, como o condiloma acuminado e as lesões de baixo e alto grau<sup>3,6,7</sup>.

A TFD é uma reação fotoquímica usada para a destruição seletiva de células infectadas, usando três componentes: um fotossensibilizador, uma fonte de luz e o oxigênio. Estes elementos juntos, desencadeiam reações que destroem as células anormais. Além disso, essas reações têm demonstrado estimular fortemente a eliminação e/ou redução da carga viral. A TFD mediada por MAL mostrou ser uma ferramenta terapêutica promissora no tratamento das doenças relacionadas ao HPV ou por ele induzidas<sup>7</sup>.

Esse caso é parte de um grande ensaio clínico aprovado pelo Comitê de Ética (Protocolo CEP/UNIARA – CAAE n.

03465812.6.1001.5283 no dia 27 de abril de 2015).

## RELATO DO CASO

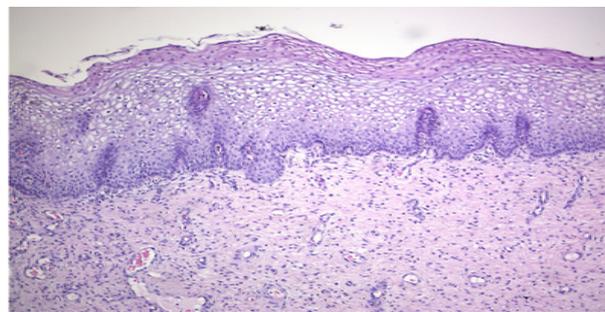
Apresentamos o caso da paciente B.R.Z, 20 anos, branca, nuligesta, diagnosticada com NIC III em exame de citologia oncológica e confirmada por colposcopia com biópsia dirigida. A paciente foi selecionada para o tratamento com TFD, sendo submetida a duas sessões, com um intervalo de 21 dias entre elas.

A lesão, portanto, foi diagnosticada por citologia oncológica, confirmada por colposcopia e pelo exame histopatológico, através da biópsia. Imediatamente antes da primeira sessão de TFD foi colhido uma amostra cervical em meio líquido para análise de DNA do HPV de baixo e de alto risco. A paciente, então, foi tratada com duas sessões tópicas de TFD com um intervalo de 21 dias. O creme de aminolevulinato de metila 20% (MAL) (TFD Pharma, Cravinhos - São Paulo, Brasil) foi administrado pela própria paciente no colo do útero na noite anterior ao TFD (10 horas antes). Para a iluminação do colo do útero foi utilizado o aparelho CerCa 150 System® (MMOptics, São Carlos - São Paulo, Brasil). Este equipamento é constituído a base de LEDs (diodos emissores de luz) que emitem 630 nm e que podem ser anatomicamente posicionados para iluminar todo o ectocérvix. As iluminações foram realizadas aplicando 120 W/cm<sup>2</sup> por 21 minutos, correspondendo a uma taxa de fluência de 150 J/cm<sup>2</sup> em todo o ectocérvix.

Após quatro meses da TFD, a paciente foi submetida novamente a coleta de amostra cervical em meio líquido para nova análise de DNA do HPV e submetida à tratamento cirúrgico convencional para a excisão da zona de transformação (EZT) por Cirurgia de Alta Frequência (CAF) sendo, a espécime cirúrgica, enviada para exame histopatológico.

A análise do resultado, quatro meses após o tratamento por TFD, mostrou citologia oncológica negativa para células neoplásicas e a captura híbrida mostrou negativação completa da presença do DNA viral, tanto para HPV de baixo como para HPV de alto risco oncogênico. O mais intrigante foi que o resultado do exame anatomo-patológico do espécime da CAF também

mostrou ausência de atipias celulares ou alterações citopáticas virais viáveis na amostra após a TFD, evidenciando apenas cervicite crônica ativa inespecífica leve (Figura 1). Portanto, a paciente apresentou remissão completa da infecção viral e da NIC III induzida pelo HPV, confirmado tanto na captura híbrida como na histologia (Tabela 1).



**Figura 1.** Fotomicrografia do espécime de CAF, mostrando epitélio escamoso ectocervical sem atipias ou sinais de efeitos citopáticos virais.

**Tabela 1: Resultados pré TFD, 4 meses após TFD e 10 meses após TFD**

<b>Antes da TFD</b>	<b>4 Meses após TFD</b>	<b>10 Meses após TFD</b>
Citologia oncótica (+) <sup>1</sup>	Citologia oncótica (-) <sup>3</sup>	Citologia oncótica (-) <sup>3</sup>
<u>Colposcopia</u> (+) <sup>1</sup>	<u>Colposcopia</u> (-) <sup>3</sup>	<u>Colposcopia</u> (-) <sup>3</sup>
Histopatológico (+) <sup>1</sup>	Histopatológico (-) <sup>3</sup>	
Captura Híbrida DNA-HPV (+) <sup>2</sup>	Captura Híbrida DNA-HPV (-)	
HPV baixo risco RLU/PC: 2,89	HPV baixo risco RLU/PC: 0,08	
HPV alto risco RLU/PC: 2,48	HPV alto risco RLU/PC: 0,90	

<sup>1</sup> Positivo para NIC III

<sup>2</sup> Positivo para HPV baixo e alto risco

<sup>3</sup> Negativo para NIC III

Valores de referência Captura Híbrida

DNA-HPV:

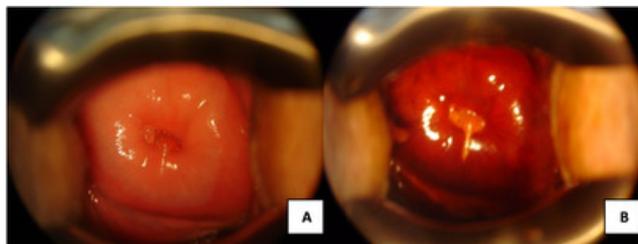
RLU/PC menor que 1,0: Negativo

RLU/PC maior ou igual a 1,0: Positivo

## DISCUSSÃO

Uma paciente jovem com NIC III foi tratada com duas sessões de TFD e quatro meses após a última sessão foi submetida à EZT por CAF, sendo o material biológico enviado para exame histopatológico. A amostra do cone revelou apenas uma cervicite crônica ativa, leve e inespecífica, ausência de atipias celulares ou alterações citopáticas virais viáveis na amostra, ausência de sinais de displasia e/ou malignidade, com margens cirúrgicas endo e ectocervical livres de lesões. Após seis meses de acompanhamento, a paciente não mostrou mais sinais de recorrência em ambos os exames, citologia e colposcopia. A detecção do DNA viral pela captura híbrida foi realizada em dois momentos, no diagnóstico da NIC III, antes da TFD e, quatro meses após

o tratamento por TFD, mostrando o clareamento da infecção. A diminuição da carga viral a níveis menores de 1,0 RLU/PC, pode ser um indicador da eficácia da TFD, corroborando como uma possível estratégia terapêutica. Estudos tem mostrado que a dinâmica da carga viral do HPV pode refletir o progresso das doenças por ele induzidas e prever a possibilidade de eliminação da infecção<sup>6</sup>. Além disso, também há evidências de que a TFD pode aumentar a resposta imunológica da paciente contra o HPV, o que pode ter contribuído para a não recorrência da lesão<sup>3</sup>. O exame de colposcopia, realizado seis meses após a CAF, evidenciou uma excelente cicatrização do colo uterino, contribuindo para a preservação da fertilidade da paciente (Figura 2).



**Figura 2.** Fotografia da colposcopia do colo uterino após 06 meses da CAF, mostrando colo epiteliado com zona de transformação normal e junção escamo-colunar (0,0), após aplicação do ácido acético (A) e após aplicação da solução de lugol (B).

O procedimento de EZT por CAF realizado quatro meses após a TFD, pôde mostrar várias vantagens, como a redução do tamanho da amostra do colo excisado, uma menor profundidade da excisão, possibilitar a excisão em uma única peça sem necessidade de complementação cirúrgica, facilitando, desse modo, o procedimento. Em adição, sabe-se que a TFD tem uma conhecida ação em reduzir a carga viral, reduzir a extensão da lesão e diminuir as chances de recorrência, ajudando a recuperar a saúde do cérvix uterino<sup>3,8</sup>.

A TFD aplicada às NICs, pode ser realizada a nível ambulatorial, proporcionando economia ao sistema de saúde pública e agilizando o tratamento das pacientes que apresentem injúrias no cérvix uterino. Considerando a possibilidade de tratamento e não somente de monitorizar as lesões HPV induzidas, estima-se um importante ganho psicológico para essas pacientes, amenizando o estresse envolvido em saber que a lesão pode ou não evoluir para uma desordem potencialmente maligna ou até para o câncer de colo<sup>7</sup>.

Até o momento, não existe um tratamento específico para o HPV. As vacinas aprovadas clinicamente conferem proteção somente contra alguns tipos de HPVs (tipos 6, 11, 16 e 18), porém não são efetivas no tratamento das infecções já estabelecidas. Outra questão é que as vacinas não conferem proteção contra os outros tipos de HPVs que também podem causar o câncer do colo uterino<sup>9</sup>. Portanto, para as infecções já estabelecidas, os resultados mostram a TFD como um tratamento alternativo, especialmente para aquelas pacientes que não costumam retornar à consulta médica, garantindo o cuidado das lesões, reduzindo a chance de aumento do grau da lesão e evi-

tando a progressão para o câncer cervical<sup>7</sup>.

Vale ressaltar que, no presente estudo, a TFD foi aplicada em duas sessões, com um intervalo de 21 dias, permitindo que o tecido recupere sua tensão inicial de oxigênio para uma melhor normalização do aporte de sangue, sendo capaz de regenerar o tecido, o que pode ter aumentado a eficácia da terapia.

É importante mencionar que em um estudo piloto de nosso grupo (dados não publicados) mostraram que o tempo de incubação do creme contendo MAL por 8 a 10 horas, precedendo a irradiação, foram satisfatórios em termos de produção de Protoporfirina IX e confortáveis para a paciente, que já chega a unidade pronta para receber a iluminação.

Comparando a TFD com outras modalidades tradicionais, verificamos que a mesma, usando MAL tópico, ofereceu uma possibilidade de direcionar sua aplicação de forma seletiva e eficaz, não apresentando efeitos colaterais indesejáveis<sup>4,7</sup>. Esta técnica apresenta várias vantagens, entre elas, a possibilidade de ser aplicada em regime ambulatorial, sem a necessidade de anestesia e sem necessidades de cuidados pós-cirúrgicos. Tal possibilidade seria de grande valia para as pacientes menores de 25 anos cujo protocolo assistencial do Ministério da Saúde (MS/INCA) preconiza apenas tratamento expectante<sup>10</sup>.

O tratamento com TFD mostrou-se eficaz para o tratamento desta paciente com NIC III, eliminando a infecção do HPV, tanto de baixo quanto de alto risco, com apenas duas sessões. Dessa forma, este estudo evidenciou possibilidade do uso do MAL-TFD no tratamento para NIC de alto grau. Talvez, em um futuro não distante, com mais pesquisas e ampliando o estudo para mais paciente, a fim de buscar maior eficácia e segurança, pode ser o método de escolha para as NICs, objetivando preservar o colo do útero e a fertilidade da paciente.

## REFERÊNCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>

2. Jemal A, Bray F, Ferlay J. Global Cancer Statistics: 2011. *CA Cancer J Clin.* 1999;49:1,33-64. <https://doi.org/10.3322/caac.20107>.
  3. Xie J, Wang S, Li Z, Ao C, Wang J, Wang L, et al. 5- aminolevulinic acid photodynamic therapy reduces HPV viral load via autophagy and apoptosis by modulating Ras/Raf/MEK/ERK and PI3K/AKT pathways in HeLa cells. *J Photochem Photobiol B Biol.* 2019;194:46–55. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2019.03.012>.
  4. Hillemanns P, Petry KU, Soergel P, Collinet P, Ardaens K, Gallwas J, et al. Efficacy and safety of hexaminolevulinate photodynamic therapy in patients with low-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Lasers Surg Med.* 2014;46:456–61. <https://doi.org/10.1002/lsm.22255>.
  5. Adiloğlu S, I, Yu C, Chen R, Li JJ, Li JJ, Drahansky M, Paridah M., Moradbak A, Mohamed A, Owolabi, FolaLi H abdulwahab taiwo, Asniza M, Abdul Khalid SH, Sharma T, Dohare N, Kumari M, Singh UK, Khan AB, Borse MS, Patel R, Paez A, Howe A, Goldschmidt D, Corporation C, Coates J, Reading F. We are IntechOpen, the world's leading publisher of Open Access books Built by scientists, for scientists TOP 1%. *Intech.* 2012;i:13. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2011.12.014>.
  6. Wang J, Li S, Li Z, Li J, Peng X, Li S, et al. Human papillomavirus DNA detection-guided ALA-photodynamic therapy for anogenital condyloma acuminata: A report of two cases. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2019; 25:460–2. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.02.003>.
  7. Inada NM, Buzzá HH, Leite MFM, Kurachi C, Trujillo JR, de Castro CA, et al. Long Term Effectiveness of Photodynamic Therapy for CIN Treatment. *Pharmaceuticals (Basel).* 2019;12 (3): 107. <https://doi.org/10.3390/ph1203010>
  8. De Miranda Lima MI, Melo VH, Tafuri A, Labanca AC, De Miranda Lima I. Fatores de risco de recidiva de lesões intraepiteliais cervicais após conização por cirurgia de alta frequência em mulheres portadoras e não portadoras do vírus da imunodeficiência humana. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007;28(9):536-44. [doi.org/10.1590/S0100-72032006000900006](https://doi.org/10.1590/S0100-72032006000900006)
  9. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures. Cancer Facts Fig 2015, 2017. Available from: <https://www.cancer.org/research/cancer-factsstatistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2017.html>
  10. Instituto Nacional de Câncer José De Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. Diretrizes Brasileiras Para o Rastreamento do Câncer de Colo do Útero/ 2ª ed. rev. atual. – Rio de Janeiro: INCa, 2016.
- Fonte de financiamento: Não  
Conflito de interesses: Não  
Data de Submissão: 20 Agosto 2020  
Decisão final: 07 Março 2021
- Contato do Autor:**  
Flávia Vicentin Silva  
E-mail: [flavia\\_fvs@hotmail.com](mailto:flavia_fvs@hotmail.com)  
[wellom@terra.com.br](mailto:wellom@terra.com.br)