

Emilio C.R., Vituri F., Gioso M.A., Dagli M.L.Z., Dutra F., Bechara E.J.H., Pinotti M., Zezell D.M. **Terapia fotodinâmica com ácido aminolevulínico a 5% em carcinoma felino - Relato de caso.** Centro de Lasers e Aplicações, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN-CNEN/SP. Av. Professor Lineu Prestes, 2242. CEP: 05508-000 São Paulo, Brasil. E-mail: clauvet@usp.br

Introdução: A terapia fotodinâmica (*Photodynamic Therapy* - PDT, do Inglês) é uma modalidade terapêutica que envolve o uso de um agente fotossensibilizador, luz e oxigênio para destruir células cancerosas (Zeitouni et al. 2003, Marmur et al. 2004). As primeiras aplicações terapêuticas da PDT, apesar de terem sido efetivas, usavam drogas fotossensibilizadoras sistêmicas e eram severamente limitadas pela fototoxicidade prolongada (Marmur et al. 2004).

O ácido 5-aminolevulínico (ALA) é um aminoácido precursor natural de porfirinas endógenas, sendo um agente comumente utilizado topicamente na PDT dermatológica. Modelos de estudo *in vitro* e *in vivo* já demonstraram que sua administração exógena resulta no estímulo da via biossintética do heme (Orenstein et al. 1997). Através de uma série de reações enzimáticas realizadas entre a mitocôndria e o citosol, o ALA é finalmente convertido, nas células cancerosas, em protoporfirina IX (Kormeili et al. 2004), um potente fotossensibilizador (Donnelly et al. 2006).

A ativação da protoporfirina IX (PPIX) por luz de comprimento de onda apropriado, leva à formação de espécies reativas do oxigênio, principalmente o oxigênio singlete, provocando a destruição das células-alvo (Gold & Goldman 2004). A PPIX é então fotodegradada na área tratada, não havendo, dessa forma, fototoxicidade significativa posteriormente (Marmur et al. 2004).

Durante os últimos anos, a PDT vem sendo clinicamente investigada como uma modalidade de tratamento local para uma variedade de doenças cutâneas, como a queratose actínica, a doença de Bowen, o carcinoma de células basais (Choudry et al. 2003, Clark et al. 2004) e o carcinoma espinocelular (Lopez et al. 2004, Emilio et al. 2007).

O carcinoma espinocelular (CEC) é uma das neoplasias cutâneas mais comuns em gatos (Lana et al. 1997), acometendo geralmente felinos com idade ao redor de 9-12 anos, sem predileção racial ou sexual (Fox 1995). Ocorre principalmente em gatos com pouca pigmentação cutânea, sendo relacionado com sua exposição crônica à radiação ultravioleta (Peterson & Couto 2003).

O CEC felino é tradicionalmente tratado pela cirurgia, crioterapia, quimioterapia intralesional e/ou radioterapia. As taxas de sucesso desses tratamentos são relativamente altas, porém, envolvem um grande número de desvantagens, como custo alto e possíveis efeitos colaterais - formação de cicatrizes, hipo ou hiperpigmentação cutânea, dor, inflamação severa, irritação etc (Vinck et al. 2004). A PDT tem como vantagens o fato de ser um método de tratamento não invasivo e apresentar excelentes resultados estéticos (Babilas et al. 2005).

O presente trabalho tem por objetivo avaliar a eficácia da terapia fotodinâmica no tratamento de CEC cutâneo felino utilizando-se o ALA a 5% aplicado topicamente nas lesões.

Material e método: Um animal da espécie felina, SRD, fêmea, castrada, de oito anos de idade, foi atendido no Laboratório de Odontologia Comparada (LOC), da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo. A gata, de pelagem branca e histórico de exposição solar rotineira, apresentava lesões alopecias, eritematosas e crostosas em ambos os pavilhões auriculares. Em pavilhão auricular esquerdo, havia lesões ulceradas e uma pequena formação nodular de

aproximadamente 0,5 cm de diâmetro. Após a realização de biópsia e exame histopatológico, confirmou-se o diagnóstico de carcinoma espinocelular.

Para a realização da terapia fotodinâmica, aplicou-se pomada à base de ALA a 5% sobre as lesões a cada trinta minutos, por quatro horas. Após esse período, o animal foi submetido à anestesia geral inalatória com isoflurano. Durante o procedimento de irradiação, que durou 40 minutos, utilizou-se um protótipo composto por 30 diodos emissores de luz (LEDs) de 630 nm de comprimento de onda. A dose de luz utilizada foi de 12 J/cm².

Após 15 dias do tratamento, havia formação de crostas nas lesões, sendo relatado pela proprietária que essas crostas costumavam a cair e a se formar novamente. O animal foi mantido com colar elizabetano para evitar que coçasse os pavilhões auriculares. Trinta dias após o tratamento, havia ainda a presença de crostas, porém em menor quantidade. Com noventa dias, foi possível observar o desaparecimento das lesões ulceradas e da lesão nodular em pavilhão auricular esquerdo. Poucas e pequenas crostas ainda podiam ser observadas.

Apesar da boa resposta ao tratamento, houve surgimento de uma nova lesão nodular em pavilhão esquerdo. A resposta ao tratamento foi considerada então parcial, já que não houve desaparecimento total do carcinoma. O animal foi encaminhado para o tratamento cirúrgico, onde foi realizada a conchectomia bilateral.

Discussão e Conclusão: Poucos estudos utilizando a terapia fotodinâmica com o ácido 5-aminolevulínico em carcinoma espinocelular felino são encontrados na literatura.

Stell et al. (2001) utilizaram o ALA na PDT em CEC de gatos, obtendo bons resultados com apenas um tratamento. Treze lesões superficiais localizadas em plano nasal, pálpebra e pavilhões auriculares foram tratadas com ALA tópico a 20% e LEDs de 635 nm de comprimento de onda. A taxa de resposta completa à terapia foi de 85%. Houve recidiva da neoplasia após um período de, em média, seis meses em 63,6% dos animais.

Em outro estudo realizado por Vinck et al. (2004) utilizou-se LEDs de 660nm e ALA a 20% em um caso de CEC superficial felino localizado em plano nasal. A recuperação do epitélio normal da pele ocorreu dois meses após o tratamento. Não houve recidiva do tumor durante um período de dois anos de acompanhamento.

Friemberger et al. (1998) utilizaram o fotossensibilizador *5-Ethylamino-9-diethylaminobenzol [a] phenothiazinium chloride* aplicado por via intravenosa e laser de diodo de 652 nm no tratamento de diversos tipos de neoplasias em cães e gatos. De seis CECs faciais tratados em pacientes felinos, foram obtidas duas respostas parciais e quatro respostas completas duradouras.

O fotossensibilizador ftalocianina alumínio tetrassulfonada foi utilizado sistemicamente no estudo de Peaston et al. (1993), também em CEC de gatos. Para o procedimento fotodinâmico, dezenove lesões foram irradiadas com laser de argônio. Bons resultados foram obtidos em 10 tumores após um único tratamento. Em dois tumores foram necessários um ou dois tratamentos adicionais. Respostas parciais foram obtidas em cinco tumores. Apesar dos resultados, efeitos tóxicos foram observados, como fotossensibilização, vômito, hepatotoxicidade e morte. Os autores observaram que a fotossensibilização podia ser evitada mantendo-se o animal fora da luz por duas semanas.

Vários trabalhos podem ser encontrados na literatura médica humana envolvendo o uso da PDT com ALA a 20% no tratamento de CEC de pele. Taxas de resposta completa ao redor de 89% após a PDT de CEC superficial ou de CEC *in situ* (doença de Bowen) foram observadas em estudos de diferentes autores. Uma comparação da terapia

fotodinâmica com a crioterapia concluiu que as duas modalidades de tratamento apresentam resultados semelhantes, mas a PDT apresenta menos efeitos colaterais (Marmur et al.2004).

No presente estudo, realizado com ALA a 5%, não foi observado efeito tóxico no animal tratado. Por ser aplicado por via tópica e por sua meia-vida mais curta (Casas et al. 2001), o ALA não causou fotossensibilização após a PDT. Também não foi obtida resposta completa nas lesões de CEC tratadas com protocolo estabelecido, já que houve surgimento de uma lesão nodular em pavilhão auricular esquerdo, o que significa que não havia o desaparecimento total do carcinoma espinocelular após o tratamento. Isso pode ter acontecido devido à baixa concentração de ALA utilizada na formulação da pomada aplicada nas lesões. Dessa forma, conclui-se que a PDT com ALA é uma escolha promissora no tratamento de CEC em felinos, porém, deve-se avaliar a repetição do tratamento e o aumento da dose para que se obtenham os resultados desejados.

Referências bibliográficas: Babilas P., Karrer S., Sidoroff A., Landthaler M., Szeimies. 2005. Photodynamic therapy in dermatology – an update. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, 21: 142 -149 - Casas A., Fukuda H., Di Venosa G., Battle A. 2001. Photosensitization and mechanism of cytotoxicity induced by the use of ALA derivatives in photodynamic therapy. *British Journal of Cancer*, 85 (2): 279-284 - Choudry K., Brooke R.C.C., Farrar W., Rhodes L.E. 2003. The effect of an iron chelating agent on protoporphyrin IX levels and phototoxicity in topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy. *British Journal of Dermatology*, 149: 124-130 - Clark C., Dawe R.S., Moseley H., Ferguson J., Ibbotson S.H. 2004. The characteristics of erythema induced by topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, 20: 105 – 107 - Donnelly R.F., Ma L., Juzenas P., Iani V., McCarron P.A., Woolfson A.D., Moan J. 2006. Topical bioadhesive patch systems enhance selectivity of protoporphyrin IX accumulation. *Photochemistry and Photobiology*, 82: 670-675 – Frimberger A.E., Moore A.S., Cincotta L., Cotter S.M., Foley J.W. 1998. Photodynamic therapy of naturally occurring tumors in animals using a novel benzophenothiazine photosensitizer. *Clinical Cancer Research*, 4: 2207 -2218 - Gold M.H. & Goldman M.P. 2004. 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy: where we have been and where we are going. *Dermatologic Surgery*, 30: 1077 – 1083 – Emilio C.R., Vituri F., Dagli M.L.Z., Dutra F., Bechara E.J.H., Gioso M., Pinotti M., Bagnato V.S. 2007. Utilização do ácido 5-aminolevulínico na terapia fotodinâmica em carcinoma espinocelular felino. *Anais do Simpósio de Terapia Fotodinâmica (PDT 2007): Integração dos Aspectos Moleculares, Tecnológicos e Aplicações na Área de Saúde*, 43-44 - Fox L.E. 1995. Feline Cutaneous and subcutaneous neoplasms. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 25: 961 – 979 – Lana S.E., Ogilvie G.K., Withrow S.J., Straw R.C., Rogers K.S. 1997. Feline cutaneous squamous cell carcinoma of the nasal planum and the pinnae: 61 cases. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 33: 329 – 332 - Lopez R.F.V., Lange N., Guy R., Bentley M.V.B.L.B. 2004. Photodynamic therapy of skin cancer: controlled drug delivery of 5-ALA and its esters. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56: 77-94 – Marmur E.S., Schmults C.D., Goldberg D.J. 2004. A review of laser and photodynamic therapy for the treatment of nonmelanoma skin cancer. *Dermatologic Surgery*, 30: 264 -271 – Peaston A.E., Leach M.W., Higgins R.J. 1993. Photodynamic therapy for nasal and aural squamous cell carcinoma in cats. *Journal of the Veterinary Medical Association*, 8: 1261-1265 - Peterson J.L. & Couto C.G. 2003. Tumores cutâneos e subcutaneous. *In: Birchard S.J. & Sherding R.G. Manual Saunders: Clínica de Pequenos Animais. 2a.Ed. São Paulo. Roca. 251-260 –*

Stell A.J., Dobson J.M. 2001. Photodynamic therapy of feline superficial squamous cell carcinoma using topical 5-aminolaevulinic acid. *Journal of Small Animal Practice*, 42: 164 -169 - Vinck E., Vinck H., Cagnie B., Cambier D. 2004. Photodynamic therapy of feline superficial squamous cell carcinoma of the nasal planum. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 73: 424-428 - Zeitouni N.C., Oseroff A.R., Shieh S. 2003. Photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancers: current review and update. *Molecular Immunology*, 39: 1133-1136.

PALAVRAS - CHAVE: carcinoma espinocelular, terapia fotodinâmica, ácido 5-aminolevulínico, felino