

Utilização do Ácido 5-aminolevulínico na Terapia Fotodinâmica em Carcinoma Espinocelular Felino

Emilio, C. R.^a; Vituri, F.^b; Daggi, M. L. Z.^b; Dutra, F.^c; Bechara, E. J. H.^d; Gioso, M. A.^b; Pinotti, M.^e; Bagnato, V. S.^f; Zetzell, D. M.^g

^aInstituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN/CNEN/SP); ^bFaculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da USP; ^cUniversidade Cruzeiro do Sul; ^dInstituto de Química da USP; ^eEscola de Engenharia da UFMG; ^fInstituto de Física de São Carlos (USP)

Introdução

O ácido 5-aminolevulínico (ALA), um precursor natural da síntese do heme, é um agente comumente utilizado na terapia fotodinâmica (PDT). A administração exógena do ALA, seja topicamente ou sistemicamente, causa um acúmulo rápido e altamente seletivo da protoporfirina IX (PPIX), um potente fotossensibilizador, nas células cancerosas¹. A PDT com ALA tornou-se um campo promissor na pesquisa dessa modalidade de tratamento de câncer, apresentando como maior vantagem a meia-vida curta dos efeitos fotossensibilizadores, que não duram mais do que 48 horas².

Durante os últimos anos a PDT tem sido clinicamente estudada como uma modalidade local de tratamento para uma variedade de alterações cutâneas, como a queratose actínica, a doença de Bowen, o carcinoma espinocelular (CEC) e o carcinoma de células basais (CBC)³. O CEC é uma neoplasia da pele comum em gatos com pouca pigmentação cutânea e é relacionado com a exposição crônica à radiação ultravioleta⁴.

Na prática clínica, o CEC felino é tradicionalmente tratado pela cirurgia, crioterapia, quimioterapia intralésional e/ou radioterapia. Apesar das taxas de sucesso desses tratamentos serem relativamente altas, elas envolvem um grande número de desvantagens, apresentando um alto custo e possíveis efeitos colaterais, como formação de cicatrizes, hipó ou hiperpigmentação da pele, dor, inflamação severa, irritação, entre outros. A procura de um tratamento com maior capacidade de matar células cancerosas de forma mais seletiva levou ao surgimento da PDT⁵.

O presente trabalho tem por objetivo avaliar a eficácia da terapia fotodinâmica no tratamento de CEC cutâneo em felinos utilizando-se o ALA em baixa concentração aplicado topicamente.

Materiais e Métodos:

Foram selecionados cinco gatos castrados, sem raça definida, com idades entre 7 e 13 anos, afetados por carcinoma espinocelular. Esses animais foram trazidos para atendimento no Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São

Paulo ou encaminhados por colegas veterinários de clínicas particulares.

A pomada à base de ALA a 5% foi aplicada por sobre as lesões com uma margem adicional de, aproximadamente, 5mm considerando o tecido aparentemente normal, quatro horas antes da irradiação. Os animais foram mantidos em gaiolas individuais durante esse período, com colar elizabetano, sendo monitoradas para evitar que removessero, por lambidura ou coçadura, o produto aplicado na área.

Para a realização da técnica foi utilizado um protótipo composto por um cluster de 30 LEDs (figura 1) com as seguintes especificações: potência de 180 mW, intensidade de 5 mW/cm² e comprimento de onda de 630nm, sendo a dose utilizada de 12 J/cm² e o tempo de irradiação calculado para essa dose de 40 minutos.

O acompanhamento dos animais após o tratamento foi de 90 dias e a avaliação da resposta à terapia foi classificada clinicamente como: resposta clínica completa (desaparecimento total da lesão crustosa e reepitelização, caracterizando pele lisa), resposta parcial (melhora do aspecto e/ou redução tumoral) e ausência de resposta (nenhuma alteração das características tumorais).



Figura 1 – PDT utilizando-se ALA e LEDs no tratamento de CEC felino em pavilhões auriculares.

Resultados e Discussão

Os cinco animais selecionados apresentaram um total de seis lesões, sendo uma lesão localizada em

plano nasal e cinco localizadas em pavilhões auriculares. Todos os animais apresentaram resposta parcial ao tratamento. Três animais apresentaram progressão do carcinoma após um período de tempo, sendo dessa forma encaminhados ao tratamento cirúrgico.

Estudos utilizando o ALA na PDT em CEC superficial de felinos obtiveram altas taxas de resposta completa em um único tratamento. Stell et al. trataram 13 lesões de CEC superficiais localizadas em plano nasal, pálpebra e pavilhões auriculares, com ALA tópico a 20%. A taxa de resposta completa após um único tratamento foi de 85%. Durante um período de, em média, seis meses, 63,6% desses animais apresentaram recidiva da neoplasia⁵.

Vinck et al. utilizaram LEDs 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 após um período de dois anos de acompanhamento⁶.

Friembérger et al. utilizaram o *5-Ethylamino-9-diethylaminobenzol [a] phenothiazinium chloride* aplicada por via intravenosa e laser de diodo de 652 nm no tratamento de vários tipos tumorais em cães e gatos. De seis CECs faciais tratados em felinos, foram obtidas duas respostas parciais e quatro respostas completas duradouras⁷.

Utilizando-se a fialocianina alumínio tetrasulfonada, aplicada por via intravenosa e um laser de argônio, Peaston et al. trataram 19 lesões de carcinoma espinocelular em gatos. 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 bons 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 semanas⁸.

Na Medicina humana, vários trabalhos já foram realizados utilizando-se a PDT com ALA no tratamento de CEC de pele. Um trabalho de Cairnduff et al. com ALA a 20% em CEC superficial mostrou taxas de resposta completa de 89% com acompanhamento dos pacientes por 18 meses. Diferentes trabalhos conduzidos por Morton et al. em CEC *in situ* (doença de Bowen) com ALA tópico a 20% e luz de 630 nm concluíram que a PDT apresenta resultados semelhantes à crioterapia, mas com menos efeitos colaterais. Em lesões únicas e em lesões múltiplas, os autores obtiveram taxas de resposta completa de 79% e 89%, respectivamente⁹.

No presente estudo não foram observados efeitos tóxicos em nenhum dos animais tratados. Por ser aplicado por via tópica e por sua meia-vida mais curta, o ALA não causou fotossensibilização após a PDT. Também não foram obtidas respostas completas nas lesões de CEC tratadas com o presente protocolo. Isso pode ter acontecido devido à baixa dosagem de ALA utilizada na formulação da pomada aplicada nas lesões. Possivelmente melhores resultados seriam observados com o aumento dessa dose ou repetindo-se o tratamento.

Conclusões

A PDT com ALA é uma escolha promissora no tratamento de CEC em felinos. Porém, a concentração de ALA utilizada no presente estudo não foi suficiente para causar resposta completa em uma única aplicação, como aos resultados observados em outros trabalhos semelhantes. Deve-se avaliar a repetição do tratamento e o aumento da dose para que se obtenha os resultados desejados.

Agradecimentos

Agradecemos o apoio financeiro à Fapeop, CAPES e CNPq.

Referências

- 1 - R.F. Donnelly, L. Ma, P. Juzenas, V. Imani, P.A. McCarron, A.D. Woolfson e J. Moan, *Photochemistry and Photobiology*, 82, 670-675 (2006)
- 2 - A. Casas, H. Fukuda e A. Batlo, *British Journal of Cancer*, 85(2), 279-284 (2001)
- 3 - R.F.V. Lopez, N. Lange, R. Cuy e M.V.L.B. Bentley, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56, 77-94 (2004)
- 4 - S.J. Withrow e E.G. MacEwen, *Small Animal Clinical Oncology*, 2ª edição, Filadélfia, W.H.Saunders Company (1999)
- 5 - E. Vinck, H. Vincky, B. Cagnie e D. Cumbier, *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 73, 424-428 (2004)
- 6 - A.J. Stell, J.M. Dobson, *Journal of Small Animal Practice*, 42, 164-169 (2001)
- 7 - A.E. Friembérger, A.S. Moore, L. Cincotta, S.M. Coxter e J.W. Foley, *Clinical Cancer Research*, 4, 2207-2218 (1998)
- 8 - A.F. Peaston, M.W. Leach e R.J. Higgins, *Journal of the Veterinary Medical Association*, 8, 1261-1265 (1993)
- 9 - E.S. Marnett, C.D. Schmults e D.J. Goldberg, *Dermatologic Surgery*, 30, 264-271 (2004)