

COMPARAÇÃO DA EFICÁCIA DO ÁCIDO 5-AMINOLEVULÍNICO COM A DO METIL AMINOLEVULINATO NA TERAPIA FOTODINÂMICA EM CARCINOMA ESPINOCELULAR DE GATOS

Emilio, C.R.^{*1}; Dagli, M.L.Z.²; Gioso, M.A.²; Dutra, F.³; Bechara, E.J.H.⁴; Pinotti, M.⁵; Zezell, D.M.¹

¹Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN-CNEN/SP, ²Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, ³Universidade Cruzeiro do Sul; ⁴Instituto de Química da USP, ⁵Escola de Engenharia da Universidade Federal de Minas Gerais.

INTRODUÇÃO

A terapia fotodinâmica (PDT) envolve a administração de um fotossensibilizador (ou precursor) que é subsequente ativado por luz, na presença de oxigênio, resultando na produção de espécies reativas de oxigênio e consequente destruição celular¹ (figura 1).

Durante os últimos anos, a PDT tópica com ácido 5-aminolevulínico (ALA) e seus ésteres, como o metil aminolevulinato (MEALA), tem sido clinicamente estudada como uma modalidade local de tratamento de uma variedade de alterações cutâneas, dentre elas o carcinoma espinocelular (CEC)². O ALA e o MEALA são precursores da protoporfirina IX (PPIX), um eficiente fotossensibilizador, na via biossintética do grupo heme³, como esquematizado na figura 2.

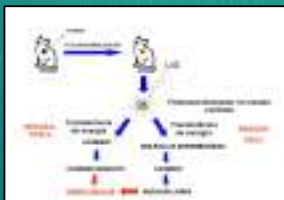


Figura 1. Esquema representativo da PDT em gatos.



Figura 2. Via biossintética do heme.

O CEC é uma neoplasia cutânea comum em gatos e geralmente decorre da exposição crônica do animal à radiação ultravioleta⁴. Pelo fato da PDT ser considerada uma técnica promissora no tratamento de lesões de CEC, o presente trabalho tem como objetivo comparar dois protocolos de terapia com precursores de protoporfirina IX, o ácido 5-aminolevulínico (ALA) e o metil aminolevulinato (MEALA).

MATERIAL E MÉTODOS

Foram selecionados 19 gatos acometidos por carcinoma espinocelular e trazidos para atendimento no Hospital Veterinário da FMVZ-USP. Os animais foram divididos em dois grupos, sendo que o grupo 1 utilizou-se de pomada a base de MEALA, enquanto que os animais do grupo 2 receberam a pomada a base de ácido 5-aminolevulínico. A pomada foi aplicada por sobre as lesões em intervalos de 30 minutos, totalizando 4 horas antes da irradiação.

Para a realização da técnica foi utilizado um protótipo composto por um cluster de 30 diodos emissores de luz (LEDs), com potência de 180 mW, intensidade de 5 mW/cm² e comprimento de onda de 630nm. A dose de luz utilizada foi de 12 J/cm², sendo o tempo de irradiação de 40 minutos.

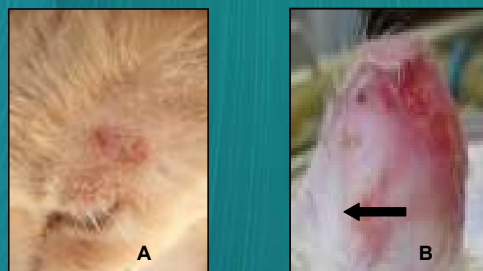


Figura 3. A) Lesão alopecica, crostosa e eritematosa em região temporal esquerda. B) Presença de úlceras e nódulo (seta) em pavilhão auricular direito.

Após um período de três meses, o resultado do tratamento foi avaliado pela observação clínica, sendo classificado em: resposta completa (desaparecimento total da lesão crostosa, reepitelização, caracterizando pele lúcida), resposta parcial (redução tumoral em mais de 50%), resposta mínima (redução tumoral em menos de 50%) ou ausência de resposta (nenhuma alteração das características e tamanho do tumor).

RESULTADOS

No grupo 1, de 10 lesões tratadas, 30% apresentaram resposta completa, 30% apresentaram resposta parcial, 20% apresentaram resposta mínima e em 20% casos não houve resposta ao tratamento. Já no grupo 2 foram tratadas 14 lesões de CEC. Nenhum animal apresentou resposta completa ao tratamento. Cinqüenta por cento apresentaram resposta mínima, 28,57% resposta parcial e em 21,43% das lesões não houve resposta. A figura 4 apresenta dois animais submetidos à PDT, o primeiro com MEALA e o segundo com ALA.

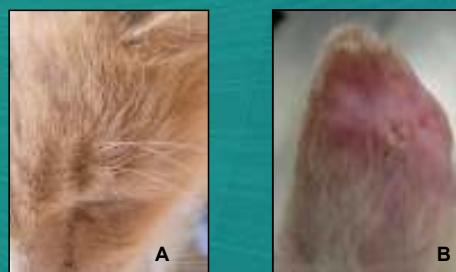


Figura 4 - A) Aspecto da lesão em região temporal esquerda 90 dias após a PDT com MEALA – desaparecimento da lesão e repilação local. B) Pavilhão auricular direito 90 dias após a PDT com ALA – desaparecimento das úlceras e da lesão nodular.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Nenhum trabalho com MEALA e poucos trabalhos envolvendo o ALA na PDT de CEC em felinos são encontrados atualmente na literatura. Em estudo realizado em pacientes humanos com carcinoma de células basais de difícil tratamento, cento e quarenta e oito lesões foram tratadas e a porcentagem de resposta completa após três meses foi de 89%. O tratamento foi considerado uma boa opção para carcinoma de células basais, com excelentes resultados cosméticos⁵.

Em estudo realizado por Stell et al. (2001), foram tratadas 13 lesões superficiais de CEC 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%. Após um período de, em média, seis meses, 63,6% desses animais apresentaram recidiva da neoplasia⁶.

No presente estudo, o composto a base de MEALA apresentou melhores resultados quando utilizado na PDT de CEC de felinos. Diferenças nas respostas entre os dois grupos se devem a diversos fatores como: grande capacidade que alguns tipos celulares, como as células epidérmicas e as unidades pilosebáceas, apresentam de sintetizar a PPIX quando expostos a uma concentração adequada de ALA exógeno, enquanto que nas células da derme, nos vasos sanguíneos e na cartilagem da orelha isso não ocorre⁷; comportamento dos animais durante a aplicação da pomada fotossensibilizadora - dois animais que não apresentaram resposta ao tratamento ficavam extremamente agitados durante esse procedimento, dificultando-o; utilização do mesmo protocolo para os animais de cada grupo, com mesma dose de luz e tempo de irradiação, além de mesmo tempo de aplicação da pomada e mesma concentração - o estabelecimento de um protocolo individual, levando-se em conta as características macro e microscópicas das lesões, poderia trazer melhores resultados.

Os resultados positivos observados no presente estudo envolvendo a PDT com precursores da PPIX em CEC felino comprovam que o método é promissor no tratamento desse tipo de neoplasia cutânea, com bons resultados estéticos e boa aceitação pelos proprietários.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Zaitouni, N.C., Overhol, A.R., Shieh, S. Photodynamic therapy for non-melanoma skin cancers - current review and update. *Molecular Immunology* v.39, p.1133-1136, 2003.
- De Rosa, F.S., Tedesco, A.C., Lopez, R.F.V., Pierre, M.B.R., Lange, N., Marchetti, J.M., Rotta, J.C.G., Bentley, M.V.L.B. In vitro skin permeation and retention of 5-aminolevulinic acid ester derivatives for photodynamic therapy. *Journal of Controlled Release* v.89, p.261-269, 2003.
- Kennedy, J.C., Potter, R.H., Pross, R.H. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* v.46, p.143-148, 1999.
- Birchard, S.J., Sherding, R.G. Manual of Small Animal Medicine, 2a. ed., Editora Roca Ltda., 2003, p.251-256.
- Vinciguerra, C., Elliott, T., Francis, D., Gebauer, K., Spelman, L., Nguyen, R., Weightman, W., Sheridan, A., Reid, C., Czarneck, D., Murrell, D. Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinato for 'difficult-to-treat' basal cell carcinoma. *British Journal of Dermatology* v.152, p.765-772, 2005.
- Stell, A.J., Dobson, J.M., Langmack, K. Photodynamic therapy of feline superficial squamous cell carcinoma using topical 5-aminolevulinic acid. *Journal of Small Animal Practice* v.42, n.4, p.164-169, 2001.
- Donnelly, R.F., Juzenas, P., McCarron, P.A., Ma, L., Woolfson, A.D., Moan, J. Influence of formulation factors on methyl-ALA-induced protoporphyrin IX accumulation in vivo. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* v.3, p.199-201, 2006.