

FOTOSENSIBILIZADORES UTILIZADOS EM TERAPIA FOTODINÂMICA

Leonardo Marmo Moreira, Fábio Vieira dos Santos, Juliana Pereira Lyon, Maira Maftoum-Costa, Vanessa Jaqueline da Silva Vieira dos Santos, Cristina Pacheco-Soares, Newton Soares da Silva

Universidade do Vale do Paraíba; Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento

Resumo: A terapia fotodinâmica (TFD) consiste em um tratamento promissor para diversos tumores e doenças não-malignas. A técnica consiste na aplicação de um agente fotossensibilizador e luz para a geração de oxigênio molecular. Observa-se um empenho para o desenvolvimento de novos agentes fotossensibilizadores com melhores propriedades farmacocinéticas e maior seletividade tumoral. No presente trabalho são discutidos os agentes fotossensibilizadores mais utilizados em TFD e novos agentes que vêm sendo testados.

Palavras-chave: TFD, Fotossensibilizadores, Photophrym, fotossensibilizadores de segunda geração

Área do Conhecimento: Saúde

Introdução

A terapia fotodinâmica (TFD) consiste em um tratamento promissor para diversos tumores e doenças não-malignas. A técnica requer a presença de um corante, preferencialmente localizado no tecido alvo a ser tratado, uma fonte de luz e oxigênio molecular. Apesar de muitas moléculas fotossensibilizadoras estarem naturalmente presentes como constituintes das células e tecidos, na TFD elas devem primeiramente ser introduzidas dentro do organismo. Num segundo passo, o tecido onde o fotossensibilizador está localizado é exposto à luz em um comprimento de onda adequado, levando a uma seqüência de processos biológicos através de vias fotofísicas diferentes. O mecanismo envolve a produção de oxigênio molecular e morte celular (FERREIRA et al., 2004).

Este método tem sido empregado como terapia contra diferentes tipos de neoplasias malignas, como câncer de pele, bexiga, da cavidade oral, entre outros (NAKAGAWA et al., 2007). De fato, a TFD é uma modalidade de tratamento aprovada pela Food and Drug Administration que elimina tumores locais rapidamente, resultando em cura de doenças em fase inicial ou com efeito paliativo em casos mais avançados, sendo associada ao aumento da imunidade anti-tumoral (KABINGU et al., 2007). A TFD possui muitas vantagens sobre outras modalidades de tratamento do câncer, como cirurgia, rádio e quimioterapia. Devido ao seu potencial para atuar seletivamente em células

malignas, a técnica diminui o dano aos tecidos saudáveis (SIBRIAN-VASQUEZ et al., 2007).

Dessa forma, percebe-se que a TFD é uma terapia promissora cada vez mais difundida para o tratamento de doenças e que a busca por agentes fotossensibilizadores com melhores propriedades farmacocinéticas é de grande relevância.

Metodologia

Foi realizada uma revisão da literatura baseada em artigos internacionais de alta qualidade focalizando os principais fotossensibilizadores utilizados em TFD. Os bancos de dados utilizados para a seleção dos artigos foram Pubmed e o Web of science

Resultados e Discussão

Em 1912, Meyer-Betz demonstrou que a Hematoporfirina (Hp), um composto isolado da hemoglobina, era extremamente poderoso com fotossensibilizador, com propriedades de localização tumoral (JUZENIENE et al., 2007). A purificação da Hp levou a preparação do Derivado de Hematoporfirina (DHP), uma mistura complexa de componentes com melhor localização tumoral do que a Hp (LIPSON et al., 1961). HpD foi purificada adicionalmente por Dougherty (Dougherty et al., 1984), o que permitiu a preparação do porfimer sodium (Photofrin®). HpD e Photofrin® foram os primeiros fotossensibilizadores a serem sistematicamente

estudados para a aplicação clínica em TFD (CALZAVARA-PINTON et al., 2007).

Photofrin® não é um composto quimicamente definido, mas sim uma mistura complexa de porfirinas, monômeros, dímeros e oligômeros, que apresenta impurezas. Este fotossensibilizador é empregado no tratamento de um grande número de tumores sólidos, incluindo tumores de pulmão, estômago, esôfago e colo de útero (BANFI et al., 2007). O principal fator negativo para o uso de Photofrin® é o fato de esta substância causar fotossensibilização prolongada da pele, podendo durar de 4 a 6 semanas após o término do tratamento. Além disso, o seu comprimento de ativação (630 nm) corresponde a um perfil de baixa absorção do fotossensibilizador, resultando em baixa penetração nos tecidos. Este ponto deve ser enfatizado, pois uma das características de um fotossensibilizador ideal para aplicação “in vivo” é possuir uma absorção máxima de luz na região do vermelho do espectro de luz visível (650 a 780 nm). Esta característica é desejável, pois assim é possível evitar a absorção de luz por pigmentos endógenos como a hemoglobina, que é fortemente absorvida entre 400 e 600 nm (42). Por outro lado, é importante notar que a energia do oxigênio singlet $O_2 (^1\Delta_g)$ é aproximadamente 94 kJ.mol^{-1} , o que corresponde à energia de 1270 nm. Entretanto, comprimentos de onda maiores que 800 nm raramente são utilizados em TFD devido ao alto grau de espalhamento nos tecidos e ausência de um fotossensibilizador que absorva nessa região do espectro.

As considerações acima levaram à busca por um novo fotossensibilizador, quimicamente definido e com melhores propriedades biológicas, incluindo melhores características ópticas e farmacocinéticas. Estes compostos são comumente chamados “Fotossensibilizadores de segunda geração”.

A maioria dos “Fotossensibilizadores de segunda geração” são moléculas semelhantes à porfirina, como benzoporfirinas, clorinas, texapirinas, ftalocianinas e naftalocianinas. Fotossensibilizadores de segunda geração possuem algumas características: i) altos coeficientes de absorção e geração de energia; ii) Penetração profunda em tecidos de mamíferos devido a seus comprimentos de absorção (660-700nm “far red” e 700-850 nm “near infrared”); (iii) meia vida curta no soro e acúmulo seletivo nos tecidos; (iv) toxicidade mínima na ausência de luz; (v) correspondem a compostos puros (CALZAVARA-PINTON 2007).

Meta-tetra(hidroxyfenil) clorina (mTHPC ou Foscan) é um fotossensibilizador de segunda geração que media o dano celular via formação de oxigênio singlet^[69]. Estudos envolvendo microscopia de fluorescência em monoculturas de

células demonstraram que este fotossensibilizador se acumula na região perinuclear, retículo endoplasmático e aparelho de Golgi (TEITEN et al., 2003; FOSTER et al., 2005). Esta droga é aprovada na Europa para o tratamento de neoplasias de cabeça e pescoço.

Mono-L-aspartil clorina e6 (NPe6) é uma clorina hidrofílica derivada da clorofila, com excelentes propriedades fotossensibilizantes. NPe6 é quimicamente puro e demonstra absorção significativa a 664 nm. O composto tende a se localizar nos compartimentos lisossomais da célula e apresenta propriedades de distribuição semelhantes a do porfimer sódio em tecidos vivos (CHAN et al., 2005).

O Anel monoácido A derivado da Benzoporfirina (BPD-MA, Verteporfirin) é um fotossensibilizador de segunda geração com rápida absorção, rápida metabolização e que é acumulado seletivamente por células endoteliais. Este agente tem sido utilizado no tratamento da degeneração macular relacionada à idade (CALZAVARA-PINTON et al., 2007).

Alguns dos fotossensibilizadores disponíveis atualmente são compostos altamente hidrofóbicos, frequentemente com longo tempo de retenção nos tecidos. Várias estratégias vêm sendo desenvolvidas para melhorar a solubilidade e a especificidade tumoral destes agentes, incluindo a sua conjugação com proteínas carreadoras, oligonucleotídeos, anticorpos monoclonais, carboidratos e polímeros hidrofílicos (SIBRIAN-VAZQUES et al., 2007).

Conclusão

A Terapia fotodinâmica tem sido cada vez mais difundida como tratamento para neoplasias malignas. Dessa forma, observa-se um empenho para o desenvolvimento de novos agentes fotossensibilizadores com melhores propriedades farmacocinéticas e maior seletividade tumoral.

Referências

- [1] S.D.R.M. Ferreira, A.C. Tedesco, G. Souza, R.A. Zângaro, N.S. Silva, M.T.T. Pacheco, C. Pacheco-Soares, *Laser. Med. Sci.* **2004**, 18, 207.
- [2] H. Nakagawa, T. Matsumiya, H. Sakaki, T. Imaizumi, K. Kubota, A. Kusumi, W. Kobayashi, H. Kimura, *Oral oncol.* **2007**, 43, 544-.
- [3] E. Kabingu, L. Vaughan, B. Owczarczak, K.D. Ramsey, S.O. Gollnick, *Brit. J. Cancer* **2007**, 96, 1839-1848.
- [4] M. Sibrian-Vazquez, M.J. Jensen, G.H. Vicente, Synthesis and cellular studies of PEG-functionalized *meso*-tetraphenylporphyrins, *J. Photochem. Photobiol. B* **2007**, 86, 9.

- [5] A. Juzeniene, J. Moan, *Photodiag. Photodyn. Ther.* **2007**, 4, 3.
- [6] R.L. Lipson, E.J. Baldes, A.M. Olsen. *Natl. Cancer Inst.* **1961**, 26, 1.
- [7] T.J. Dougherty, W.R. Potter, K.R. Weishaupt. *Prog. Clin. Biol. Res.* **1984**, 170, 301.
- [8] P.G. Calzavara-Pinton, M. Venturini, R. Sala. Photodynamic therapy: update 2006 – Part , *J. Eur. Acad dermatol Venereol.* **2007**, 21, 293-302.
- [9] S. Banfi, E. Caruso, L. Buccafurni, R. Ravizza, M. Gariboldi, E. Monti, *J. Organometallic Chem.* **2007**, 692, 1269.
- [10] S. Sasnouski S, E. Pic, D. Dumas, V. Zorin, M.A. D'Hallewin, F. Guillemina, L. Bezdetsnaya. *Rad. Res.* **2007**; 168: 209.
- [11] M.H. Teiten, S. Marchal, M.A. D'Hallewin, F. Guillemmin, L. Bezdetsnaya L. *Photochem. Photobiol.* **2003**, 78, 9-14.
- [12] T.H. Foster, B.D. Pearson, S. Mitra, C.E. Bigelow. *Photochem. Photobiol.* **2005**, 81, 1544-1547.
- [13] A.L. Chan, M. Juarez, R. Allen, W. Volz, T. Albertson, *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* **2005**, 21, 72–78
- [14] A. Juzeniene, J. Moan. *Photodiag. Photodyn. Ther.* **2007**, 4, 3.