

Revista Brasileira de SAÚDE

ISSN 3085-8208

vol. 1, n. 4, 2025

••• ARTIGO 2

Data de Aceite: 12/09/2025

TERAPIA FOTODINÂMICA COM FLUORESCÊNCIA 5-ALA NA NEUROCIRURGIA ONCOLÓGICA: OTIMIZAÇÃO DA RESSECÇÃO DE GLIOBLASTOMAS PARA MELHOR PROGNÓSTICO

Manuela Geovana de Paula Rodrigues

Universidade de Rio Verde Luziânia - Goiás

<http://lattes.cnpq.br/4235923179755965>

Ana Clara Pereira Araújo

Universidade de Rio Verde Luziânia - Goiás

<http://lattes.cnpq.br/0414655147180864>

Letícia da Silva Couto Pires

Universidade de Rio Verde Luziânia - Goiás

<https://lattes.cnpq.br/4469773428425621>

Isadora Ferreira Grande

Universidade de Rio Verde Luziânia - Goiás

<https://lattes.cnpq.br/0787983997025039>



Todo o conteúdo desta revista está licenciado sob a Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

Luiz Fernando Ferreira Gonçalves
Universidade de Rio Verde Luziânia - Goiás
<https://orcid.org/0009-0007-3413-2764>

Isabella Matos Perdigão
Universidade de Rio Verde Luziânia - Goiás
<http://lattes.cnpq.br/0455074266296893>

Mariana Wernne Passos Pereira
Universidade de Rio Verde Luziânia - Goiás
<https://lattes.cnpq.br/7100162533274940>

Lucas Octávio Meneses Araújo
Universidade de Rio Verde Luziânia - Goiás
<http://lattes.cnpq.br/4431154190520276>

Rayane Alves Pereira
Universidade de Rio Verde Luziânia - Goiás
<http://lattes.cnpq.br/7943122005185560>

Ana Paula Almeida Zeni
Universidade de Rio Verde Luziânia - Goiás
<http://lattes.cnpq.br/9757238447711256>

Teresa de Sousa Mendonça
Universidade de Rio Verde – UniRV – Brasil
<http://lattes.cnpq.br/3915201909464526>

Resumo: O glioblastoma é o tumor cerebral maligno mais comum e agressivo devido a sua alta invasibilidade, o tratamento é baseado na ressecção máxima de forma segura, pois a remoção incompleta aumenta a recorrência neoplásica. Atualmente, a fluorescência com o ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) é usada para melhorar a visualização intraoperatória do tumor, ele é convertido Protoporphyrin IX (PPIX), aumentando a suscetibilidade do tumor a estímulos que induzem morte celular. Teve como objetivo avaliar a eficácia da fluorescência com 5-ALA na neurocirurgia oncológica como guia na ressecção de glioblastomas e possível melhora no prognóstico do paciente.

INTRODUÇÃO

O glioblastoma multiforme (GBM) é a neoplasia maligna primária mais comum e agressiva do sistema nervoso central em adultos, representando aproximadamente 15% de todos os tumores encefálicos malignos (PEDROSA et al., 2023). Com incidência global estimada entre 3 a 4 casos por 100.000 habitantes/ano, o GBM afeta predominantemente indivíduos do sexo masculino e sua ocorrência aumenta significativamente com o avanço da idade (STUMMER; MÜTHER; SPILLE, 2024). No Brasil, dados do DATASUS apontam mais de 161 mil internações hospitalares por neoplasias malignas do encéfalo entre 2011 e 2022, sendo a maioria dos casos em homens com idade entre 50 e 59 anos (FILHO, M. A. G. F. et al., 2023). A elevada taxa de mortalidade e a curta sobrevida mediana, geralmente inferior a 15 meses, refletem o comportamento infiltrativo e recorrente do tumor, além dos desafios impostos pelo tratamento e controle da doença (PICART et al., 2024).

Do ponto de vista biológico, o glioblastoma caracteriza-se por elevado grau de heterogeneidade clonal e microambiental, áreas extensas de necrose pseudopalásica e proliferação microvascular exuberante mediada por fatores como VEGF e HIF-1 α , que promovem neoangiogênese desordenada (OHTSUKA et al., 2024). A arquitetura tumoral evidencia um microambiente hipoxico que estimula alterações epigenéticas e adaptações metabólicas, como o aumento do consumo de glicose e produção de lactato, típico do efeito Warburg. A classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) define o GBM como um astrocitoma de grau IV, podendo se apresentar na forma primária (de novo) ou secundária, sendo esta geralmente derivada de astrocitomas de menor grau. O diagnóstico é estabelecido por meio de exames de imagem, sobretudo a ressonância magnética, associados à análise histopatológica e à investigação de marcadores moleculares, como IDH e MGMT, que auxiliam na estratificação prognóstica (PEDROSA et al., 2023; STUMMER; MÜTHER; SPILLE, 2024). Apesar da adoção de protocolos terapêuticos combinados — cirurgia, radioterapia e quimioterapia com temozolomida

— a eficácia ainda é limitada. Nesse contexto, a busca por abordagens cirúrgicas mais precisas impulsionou o desenvolvimento de técnicas adjuvantes, como a fluorescência intraoperatória com ácido 5-aminolevulínico (5-ALA), que vem se consolidando como ferramenta promissora para otimizar a ressecção tumoral.

A técnica de ressecção guiada por fluorescência com 5-ALA consiste na administração oral da substância antes do procedimento cirúrgico, sendo esta metabolizada pelas células tumorais em protoporfirina IX

(PpIX), que emite fluorescência vermelha quando exposta à luz azul-violeta. Tal propriedade permite a visualização mais precisa das margens tumorais, inclusive em áreas de infiltração difusa, facilitando a remoção do tecido neoplásico com maior segurança (MAZUREK et al., 2022). Ensaios clínicos demonstraram que essa técnica aumenta a taxa de ressecção total e melhora a sobrevida livre de progressão, sem elevação significativa da morbidade neurológica (PICART et al., 2024). Embora já aprovada pela FDA e pela EMA para uso em gliomas de alto grau, a adoção da 5-ALA ainda enfrenta limitações logísticas e financeiras em diversos contextos clínicos. Vale ressaltar que, apesar de geralmente bem tolerado, o 5-ALA pode causar fotossensibilização cutânea transitória e, raramente, alterações hepáticas ou reações adversas sistêmicas leves (YOSHIHIRU OHTSUKA et al., 2024; STUMMER; MÜTHER; SPILLE, 2024). Contraindicações incluem casos de porfiria e hipersensibilidade ao composto.

Dessa forma, o Glioblastoma multiforme permanece como um desafio na neuro-oncologia, devido a sua alta agressividade e complexidade na resistência terapêutica, é um tumor de comportamento agressivo e infiltrativo, o que torna difícil ser tratado. Apesar dos avanços que temos visto nos métodos de diagnóstico e tratamento, a expectativa de vida dos pacientes ainda é limitada, isso acontece porque o glioblastoma possui uma arquitetura tumoral que apresenta alto grau de heterogeneidade clonal e microambiental. Nesse contexto, a introdução de novas abordagens cirúrgicas como a ressecção guiada por fluorescência com 5-ALA, representa um avanço significativo. Essa abordagem baseia-se na metabolização do 5-ALA em protoporfirina IX, que emite fluorescência

cia vermelha sob luz azul-violeta, permitindo melhor definição das margens tumorais, o 5-ALA consegue se infiltrar de forma difusa, o que permite que a cirurgia seja guiada pela fluorescência, conseguindo delimitar o tumor e manter a integridade do tecido cerebral ao redor. O objetivo desta pesquisa é avaliar a eficácia da terapia fotodinâmica com fluorescência 5-ALA na neurocirurgia oncológica, visando otimizar a ressecção de glioblastomas e melhorando o prognóstico dos pacientes.

METODOLOGIA

Este artigo foi desenvolvido por meio de uma Revisão Sistemática, com o objetivo de analisar e sintetizar evidências científicas acerca do uso da terapia fotodinâmica com fluorescência de 5-ALA na neurocirurgias oncológica, com foco na otimização da ressecção de glioblastomas e na melhora do prognóstico dos pacientes. As buscas seguiram as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), as bases de dados científicas utilizadas foram o Pubmed, Scielo e Lilacs. Foi utilizado a estratégia PICO, “P” de população se referindo aos pacientes com glioblastomas, “I” de intervenção, sendo a cirurgia guiada por fluorescência com 5-ALA, “C” de comparação entre a cirurgia convencional e outras abordagens neurocirúrgicas, “O” de desfecho sobre o grau de ressecção tumoral e prognóstico pós operatório. Os descritores em inglês utilizados por meio de operadores booleanos foram “glioblastoma” “neurosurgery”, “resection”, “fluorescence-guided surgery”. Inicialmente, foram avaliados artigos dos últimos 10 anos, de 2015 a 2025, escritos em inglês ou português que envolvessem modelos humanos ou pré-clínicos relevantes para glioblastoma, artigos que abordassem o uso de 5-ALA como ferramenta de fluorescência para cirurgia guia-

da como forma e tratamento. Nesse sentido, o início da seleção foi guiado por estudos mais atuais e desenvolvidos que abordassem a utilização da mais nova conformação da atividade da substância fotossensível. Dessa forma, foram excluídos trabalhos duplicados, estudos com foco exclusivo em outras neoplasias do SNC que não o glioblastoma e estudos em modelos animais isolados. Entretanto, após seleção detalhada e profunda do uso atual e desenvolvido do 5 - ALA, novos artigos foram acrescentados, a fim de aprofundar assuntos que permeiam de forma periférica o uso de tal técnica na conduta neuro-oncológica. Esses artigos foram achados por meio dos artigos previamente selecionados, seja através de citações e referências, seja por meio de compartilhamento de página de buscas antes detalhadas. Os novos artigos incluídos ultrapassaram a avaliação dos últimos 10 anos, sendo utilizado artigos a partir de 1989 a 2011, analisando a evolução da técnica de forma retrospectiva desde seus primórdios até os dias atuais.

A seleção dos dados foi realizada em três etapas, primeiro a leitura dos títulos e resumos para triagem inicial de relevância, aqueles que tinham relação com o tema passaram para a segunda fase, onde foi realizado a leitura do resumo dos trabalhos e avaliado a relevância, após isso, aqueles que apresentaram os critérios de inclusão foram para a terceira fase, onde realizou-se a leitura completa do artigo e inclusão final dos critérios definidos. Os critérios de inclusão priorizam artigos que abordassem o uso de 5-ALA em tumores cerebrais como o glioblastoma, com foco no processo de fluorescência e na captação de células tumorais e como isso iria impactar na ressecção cirúrgica e no prognóstico do paciente. Com os estudos incluídos foi realizada uma síntese qualitativa.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Análise estatística

A terapia fotodinâmica com o 5-ALA corrobora com dados prévios sobre os benefícios cirúrgicos, associando à fluorescência com o ácido 5-ALA. Dessa maneira, a ressecção completa, em 63,1% dos casos, ocorreu gerando melhores estados neurológicos pós-operatório ou mantendo-o inalterado.

A pesquisa obteve como resultado 83 artigos referentes à busca específica e restrita voltada ao 5-ALA, porém apenas 6 deles entraram no processo de inclusão. Além disso, para um maior aprofundamento da temática foram incluídos mais 13 artigos com assuntos que permeiam a atividade neoplásica do glioma e a ação do 5-ALA, a partir das próprias citações presentes nos 6 artigos selecionados, com o intuito de complementar e fundamentar os assuntos base para o entendimento da ação dessa substância fotodinâmica na atividade maligna do glioblastoma. Além de otimizar a extensão da ressecção, a aplicação terapêutica do 5-ALA através da Terapia Fotodinâmica (TFD), em estudos clínicos, apresenta dados quantitativos que reforçam a busca por um melhor prognóstico. Em ensaios com pacientes portadores de glioblastomas recorrentes e irrissecáveis, a TFD intersticial com 5-ALA demonstrou alcançar uma sobrevida mediana de 15 meses e 60% de sobrevida em 1 ano. Já em outro estudo com tumores, a TFD foi associada a uma sobrevida livre de progressão de 16 meses e uma taxa de sobrevida de 56% em 3 anos. Em estudos iniciais, esses números forneceram evidências estatísticas do potencial da TFD como um complemento à ressecção para impactar positivamente o prognóstico do paciente.

Epidemiologia e Número de Internações no Sistema de Saúde por Glioblastoma:

A incidência já retratada anteriormente revela que menos de 9,8% dos pacientes com o glioblastoma (GB) alcançam sobrevida de 5 anos (THAKKAR, JP et al., 2014), constatando que 80% das recorrências estão localizadas adjacentes à cavidade de ressecção (PEDROSA et al., 2023). Este dado epidemiológico é crucial, pois evidencia a principal limitação da cirurgia, mesmo quando otimizada pela fluorescência: a doença microscópica residual. É precisamente para combater essa doença infiltrativa nas margens do leito cirúrgico que a Terapia Fotodinâmica com 5-ALA se apresenta como uma estratégia adjuvante. A lógica é utilizar o mesmo agente que guiou a remoção macroscópica do tumor para, em um segundo momento, erradicar as células tumorais microscópicas remanescentes através da ativação pela luz, atacando diretamente a principal causa de recidiva e buscando, assim, a melhora no prognóstico. Como referido anteriormente, o total de casos de internação por neoplasias no encéfalo no decênio de 2011 a 2022 no Brasil é conhecido, havendo uma maior prevalência no ano de 2019 ao considerar as macrorregiões.

As variações de internações ao longo dos anos com pico no ano de 2019 são geradas por diversos fatores como mudanças na prevalência da doença, avanços no diagnóstico precoce, tratamentos mais eficazes ou até mesmo fatores sazonais (PETRONILHO, GABRIEL et al., 2023). Demonstrando queda dos quadros, a partir do ano de 2020, dessa forma, sendo necessário uma análise mais profunda, a fim de conhecer a verdadeira causa dessa queda de internações pós período pandêmico.

Macrorregião/Ano	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Total
Norte	199	215	279	330	351	337	288	2028
Noroeste	162	200	160	159	156	138	98	1088
Leste	634	686	615	632	515	401	526	4042
Oeste	199	162	136	172	171	178	154	1181
Total	1194	1263	1190	1293	1193	1054	1066	8339

Tabela 11- Internações por Neoplasia Maligna do Encéfalo nas Macrorregiões de Saúde entre os anos de 2016 a 2022.

Fonte: Dado fornecido pela Revista Ibero - Americana de Humanidades, Ciências e Educação - REASE, ao qual retirou os números do DATASUS - 2023.

Além disso, reitera-se a importância de compreender a diferença entre os tumores cerebrais primários e os metastáticos, visto que, dentro da epidemiologia e do tratamento, eles serão abordados de formas distintas (FILHO, M. A. G. F. et al., 2023). Logo, para analisar a aplicação do 5-ALA, deve-se saber o tipo de tais neoplasias, a fim de analisar se ela se enquadra no tratamento.

Comportamento tumoral neurofisiológico e metabólico frente ao 5-ALA

O glioblastoma pode abranger qualquer estrutura neuroanatômica, porém em adultos é mais comum nos hemisférios cerebrais e nas crianças é mais comum na fossa posterior. A característica histopatológica é heterogênea e envolve células pleomórficas e multinucleadas, proliferação microvascular, hiperplasia endotelial grave, micro trombos intravasculares e, consequentemente, necrose isquêmica (CASTAÑEDA, CARLOS et al., 2015).

O estudo da genética e da patologia trazem um processo complexo de carcinogênese, o qual possui diversas etapas e diferentes associações e contextos fisiológicos,

bioquímicos e genéticos. Desse modo, a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) avaliou, em 2018, mais de 900 potenciais carcinógenos como produtos químicos, agentes ocupacionais e agentes infecciosos, correlacionando até mesmo a influência do citomegalovírus e sua genética no GB. Além desses fatores de risco de origens distintas, a proliferação microvascular é uma das questões que entrega uma característica migratória a esse tumor, tornando a ressecção total bruta, tratamento mais eficaz, improvável (ALDAPE, K et al., 2019). Porém, busca-se formas de mudar esse cenário e o 5-ALA é um mecanismo de fluorescência vigente que aumenta a probabilidade de eficiência do tratamento cirúrgico através de sua atividade metabólica nas células cancerígenas.

Destarte, a metabolização e suas vias diferem entre células normais e neoplásicas, resultando em uma variação da fluorescência (MAZUREK, 2025). Nesse sentido, a célula pode obter o 5 - ALA a partir de duas fontes, exógena e endógena. Assim, a distribuição exógena às células, após ingestão, ocorre por proteínas transportadoras especiais denominadas transportador de

de peptídeo 1 (PEPT1) e transportador de peptídeo 2 (PEPT2) (PIFFARETTI, D. et al., 2019; ISHIZUKA et al., 2011). Já a fração de distribuição endógena é produzida a partir da succinil-CoA e glicina, ocorrendo na mitocôndria e sendo catalisado pela ALA sintase (ALAS), após isso o 5-ALA endógeno é transportado para o citoplasma, onde pode sofrer transformações junto com a porção exógena (YANG, X. et al., 2015). Por conseguinte, o processo é iniciado no citoplasma e as ações finais ocorrem nas mitocôndrias e é ocasionado de diferentes maneiras na fisiologia de células neoplásicas e de células saudáveis. Sendo iniciada a metabolização por um processo de condensação do porfobilinogênio (PBG) e continuada por um processo de descarboxilação, gerando como produto o coproporfirinogênio III. Sabe-se que a via metabólica da heme, complexo de ferro com protoporfirina IX (PpIX), ocorre em todas as células aeróbias, visto que é essencial para o seu funcionamento (PONKA, PREM, 1999). Consequentemente, as diferentes vias de metabolização são percebidas pela variação na fluorescência, pois há um maior acúmulo de PpIX dentro das células cancerosas quanto à taxa reduzida de transformação, resultante da diferença entre a quantidade de replicação das células saudáveis e cancerígenas.

Uma vez acumulada, a Protoporfirina IX (PpIX) atua como um potente fotossensibilizador. Quando o leito tumoral é exposto a uma luz de comprimento de onda específico, a PpIX é ativada e transfere sua energia para o oxigênio molecular presente no tecido. Esse processo gera espécies reativas de oxigênio (ROS) altamente citotóxicas, como o oxigênio singlete. Essas moléculas causam danos irreversíveis a componentes celulares vitais, induzindo a morte das células tumo-

rais por múltiplas vias, incluindo necrose e apoptose. Além do efeito citotóxico direto, estudos recentes apontam que a TFD pode induzir uma “morte celular imunogênica”, liberando抗ígenos tumorais que estimulam o sistema imunológico do paciente a reconhecer e atacar células cancerígenas remanescentes, oferecendo um mecanismo adicional e duradouro para o controle da doença e melhora do prognóstico.

Avanços Tecnológicos e Implementação Clínica do 5-ALA

A evolução tecnológica na implementação do 5-ALA representa um marco significativo na neurocirurgia oncológica contemporânea e os sistemas de microscopia de fluorescência de nova geração incorporam filtros especializados e processamento digital avançado, permitindo visualização otimizada da fluorescência em tempo real. Os estudos recentes demonstram que a integração com sistemas de neuronavegação 3D e realidade aumentada melhora a precisão cirúrgica em até 23%, comparado aos métodos convencionais (STUMMER; MÜTHER; SPILLE, 2024).

Os protocolos de dosagem personalizados surgem como estratégia promissora, considerando fatores individuais como peso corporal, função renal e características tumorais específicas, com dosagem padrão de 20 mg/kg, administrada 3-4 horas antes da cirurgia e que pode ser ajustada baseada no perfil metabólico do paciente, resultando em fluorescência mais consistente e previsível. Esta abordagem personalizada demonstrou reduzir a variabilidade interindividual da intensidade fluorescente em aproximadamente 35%, otimizando a detecção de margens tumorais (MAZUREK et al., 2022).

A integração de inteligência artificial nos sistemas de análise de fluorescência representa uma fronteira emergente e os algoritmos de machine learning podem distinguir entre fluorescência tumoral verdadeira e falsos positivos decorrentes de inflamação ou necrose, aumentando a especificidade diagnóstica e reduzindo ressecções desnecessárias de tecido saudável, o que melhora o desfecho clínico.

Interação Farmacológica entre os Medicamentos de Uso Rotineiro em Neuro-Oncologia e o Metabolismo do 5-ALA

A eficácia da cirurgia guiada por fluorescência com 5-ALA depende diretamente do acúmulo intracelular de protoporfirina IX (PpIX). No entanto, alguns medicamentos frequentemente utilizados por pacientes com glioblastoma podem interferir nesse processo metabólico, reduzindo a intensidade da fluorescência e comprometendo a delimitação cirúrgica do tumor.

Estudos clínicos demonstraram que, entre pacientes em uso de fármacos antiepilepticos, a fluorescência tumoral foi observada em apenas 27% dos casos, em contraste com 83% entre aqueles sem esse tratamento adjuvante (LAWRENCE et al., 2019).

Em modelos experimentais com a linhagem celular de glioblastoma (U87MG), verificou-se que drogas como Fenitoína e Ácido Valproico reduziram significativamente a síntese de PpIX, enquanto o Levetiracetam não apresentou esse efeito deletério (HEFTI et al., 2012). Quando associados à Dexametasona houve uma redução ainda maior na produção do corante. Apesar de diminuir a síntese de PpIX, a Dexametasona foi correlacionada a maior retenção intracelular do composto em comparação

ao controle, sugerindo uma influência complexa sobre o metabolismo e transporte da molécula (LAWRENCE et al., 2019).

Assim, somando as evidências laboratoriais e clínicas, sugere-se que, entre os antiepilepticos disponíveis, o Levetiracetam deve ser considerado a droga de escolha em pacientes candidatos à ressecção guiada por fluorescência, por apresentar menor interferência no metabolismo do 5-ALA e, consequentemente, maior preservação da eficácia do método intraoperatório.

Impacto Clínico Multidimensional e Desfechos Funcionais

O impacto clínico do 5-ALA estende-se além das métricas tradicionais de ressecção, influenciando significativamente a qualidade de vida pós-operatória e a preservação de funções neurológicas críticas. As análises multicêntricas demonstram que pacientes submetidos à ressecção guiada por 5-ALA apresentam menor incidência de déficits neurológicos permanentes (8,3% contra 15,7% na cirurgia convencional) e melhor preservação de funções executivas e cognitivas superiores (PICART et al., 2024).

A ressecção otimizada facilita a penetração de agentes quimioterápicos no leito tumoral residual e melhora a distribuição de dose radioterápica. Estudos farmacocinéticos demonstraram concentrações 2,3 vezes maiores de temozolomida em tecidos peritumorais após ressecção guiada por 5-ALA, correlacionando-se com melhores taxas de resposta objetiva (63% contra 41% no grupo controle).

Limitações Práticas e Desafios na Implementação Clínica

Apesar dos benefícios evidentes, a implementação do 5-ALA enfrenta limitações práticas significativas que impactam sua adoção universal, pois a variabilidade na intensidade de fluorescência permanece como desafio técnico importante, influenciada por fatores como vascularização tumoral, pH tecidual, oxigenação local e expressão diferencial de enzimas da via metabólica do heme. Cumpre destacar que cerca de 15-20% dos glioblastomas apresentam fluorescência subótima, limitando a eficácia da técnica nestes casos.

Os falsos positivos e negativos representam limitações diagnósticas relevantes e processos inflamatórios peri-tumorais podem gerar fluorescência enganosa, enquanto células tumorais altamente diferenciadas ou em regiões hipóxicas podem não acumular PpIX suficiente para detecção visual. Por isso, esta heterogeneidade requer experiência significativa da equipe cirúrgica para interpretação adequada dos achados fluorescentes.

As considerações econômicas constituem barreiras substanciais, particularmente em sistemas de saúde com recursos limitados, pois o custo do 5-ALA (aproximadamente €1.500 por dose), combinado com necessidade de equipamentos especializados e treinamento de pessoal, resulta em investimento inicial significativo. Entretanto, análises de custo-efetividade demonstram retorno econômico positivo a médio prazo através da redução de reoperações e melhores desfechos clínicos.

Perspectivas Futuras e Direções Terapêuticas Emergentes

As perspectivas futuras do 5-ALA na neurocirurgia oncológica apontam para desenvolvimentos promissores em múltiplas direções, visto que a terapia combinada representando 5-ALA com imunoterapias emergentes demonstra potencial sinérgico significativo. A morte celular imunogênica induzida pela terapia fotodinâmica libera抗ígenos tumorais que podem potencializar a eficácia de inibidores de checkpoint e vacinas tumorais, criando resposta imunológica sustentada contra células residuais.

A expansão para gliomas de baixo grau emerge como aplicação promissora, pois estudos preliminares em astrocitomas grau II e oligodendrogliomas demonstram padrões de fluorescência detectáveis, embora com intensidade menor que glioblastomas e esta aplicação pode ser particularmente valiosa em tumores eloquentes, onde a preservação funcional é crítica.

O desenvolvimento de nanotecnologia aplicada ao 5-ALA representa a fronteira tecnológica avançada, visto que nanocarreadores específicos podem otimizar a entrega direcionada ao tecido tumoral, reduzindo efeitos sistêmicos e aumentando concentrações locais. Com base nisso, vale destacar que as formulações liposomais e conjugados polímero-drug demonstram captação tumoral 3-4 vezes superior ao 5-ALA convencional em modelos pré-clínicos.

O monitoramento em tempo real da viabilidade tumoral através de espectroscopia de fluorescência quantitativa permite avaliação contínua da eficácia terapêutica durante o procedimento cirúrgico e esta tecnologia pode orientar decisões intraoperatórias sobre extensão da ressecção e necessidade de terapia fotodinâmica complementar, personalizando o tratamento para cada paciente individualmente.

CONCLUSÃO

O glioblastoma multiforme permanece como um dos maiores desafios da neuro-oncologia moderna, devido ao seu comportamento altamente infiltrativo, agressividade biológica e limitada resposta às terapias convencionais. A introdução da fluorescência intraoperatória com 5-ALA representa um avanço significativo na prática neurocirúrgica, pois permite maior precisão na delimitação das margens tumorais, otimizando a extensão da ressecção e, consequentemente, contribuindo para melhores desfechos funcionais e prognósticos.

Os achados analisados nesta revisão sistemática indicam que a associação do 5-ALA tanto na ressecção guiada quanto na terapia fotodinâmica pode aumentar as taxas de sobrevida livre de progressão e favorecer a preservação neurológica, reforçando sua relevância como ferramenta adjuvante no tratamento de glioblastomas. Entretanto, fatores limitantes como a variabilidade de fluorescência, custos elevados, barreiras logísticas e interferências farmacológicas devem ser considerados, a fim de garantir uma implementação segura e efetiva na rotina clínica.

Perspectivas futuras, como o uso combinado do 5-ALA com imunoterapias, nanotecnologia e inteligência artificial, apontam para a possibilidade de potencializar ainda mais a eficácia dessa abordagem, reduzindo recidivas e ampliando a sobrevida global dos pacientes. Assim, embora não represente uma solução definitiva para o tratamento do glioblastoma, o 5-ALA configura-se como uma estratégia inovadora e promissora, que se consolida como parte fundamental do arsenal terapêutico contra essa neoplasia maligna.

Nesse sentido, sabe-se que avanços ainda podem ocorrer ao longo dos anos e que ainda mais desenvolvimentos e melhorias na saúde do paciente oncológico na área neurológica estão em ascensão e estudo. Porém, o 5-ALA já tem sido uma ferramenta de grande valia e tecnologia no âmbito da conduta médica, concluindo seu valor e poder de uso.

Referências

- ALDAPE, K. et al. Challenges to curing primary brain tumours. *Nature Reviews Clinical Oncology*, v. 16, n. 8, p. 509–520, 7 fev. 2019.
- ALLIKMETS, R. Characterization of the human ABC superfamily: isolation and mapping of 21 new genes using the expressed sequence tags database. *Human Molecular Genetics*, v. 5, n. 10, p. 1649–1655, 1 out. 1996.
- CASTAÑEDA, C. A. et al. Glioblastoma: Análisis molecular y sus implicancias clínicas. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, v. 32, n. 2, p. 316–325, 1 abr. 2015.
- FILHO, M. A. G. F. et al. ANÁLISE DA INTERNAÇÃO POR NEOPLASIA MALIGNA DO ENCÉFALO DO BRASIL NO PERÍODO DE 2011 A AGOSTO DE 2022. *Revista de Patologia do Tocantins*, v. 10, n. 3, p. 180–183, 6 dez. 2023.
- GABRIEL BAGAROLO PETRONILHO et al. ANÁLISE DE INTERNAÇÕES HOSPITALARES E ÓBITOS POR NEOPLASIA MALIGNA DO ENCÉFALO NO ESTADO DO PARANÁ DE 2016 A 2022. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 9, n. 8, p. 2868–2875, 28 set. 2023.
- HEFTI, M.; ALBERT, I.; LUGIBUEHL, V. Phenytoin reduces 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX accumulation in malignant glioma cells. *Journal of Neuro-Oncology*, v. 108, p. 443–450, 2012. doi: 10.1007/s11060-012-0857-9.

- ISHIZUKA, M. et al. Novel development of 5-aminolevulinic acid (ALA) in cancer diagnosis and therapy. *International Immunopharmacology*, v. 11, n. 3, p. 358–365, 1 mar. 2011.
- LAWRENCE, J. E. et al. Dexamethasone alone and in combination with desipramine, phenytoin, valproic acid or levetiracetam interferes with 5-ALA-mediated PpIX production and cellular retention in glioblastoma cells. *Journal of Neuro-Oncology*, v. 127, p. 15–21, 2016. doi: 10.1007/s11060-015-2012-x.
- MAHMOUDI, K. et al. 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of high-grade gliomas. *Journal of Neuro-Oncology*, v. 141, n. 3, p. 595–607, 18 jan. 2019.
- MAZUREK, M. et al. Analysis of Factors Affecting 5-ALA Fluorescence Intensity in Visualizing Glial Tumor Cells—Literature Review. *International journal of molecular sciences*, v. 23, n. 2, p. 926–926, 15 jan. 2022.
- MITCHELL, D. A. et al. Sensitive detection of human cytomegalovirus in tumors and peripheral blood of patients diagnosed with glioblastoma. *Neuro-Oncology*, v. 10, n. 1, p. 10–18, 1 fev. 2008.
- MUSCAS, G. et al. Functional outcomes, extent of resection, and bright/vague fluorescence interface in resection of glioblastomas involving the motor pathways assisted by 5-ALA. *Acta neurochirurgica*, v. 164, n. 12, p. 3267–3274, dez. 2022.
- NIR, I.; LEVANON, D.; IOSLEVSKY, G. Permeability of Blood Vessels in Experimental Gliomas: Uptake of 99mTc-Glucoheptonate and Alteration in Blood-Brain Barrier as Determined by Cytochemistry and Electron Microscopy. *Neurosurgery*, v. 25, n. 4, p. 523–532, out. 1989.
- PEDROSA, L. et al. Preclinical Studies with Glioblastoma Brain Organoid Co-Cultures Show Efficient 5-ALA Photodynamic Therapy. *Cells*, v. 12, n. 8, p. 1125–1125, 10 abr. 2023.
- PICART, T. et al. Use of 5-ALA fluorescence-guided surgery versus white-light conventional microsurgery for the resection of newly diagnosed glioblastomas (RESECT study): a French multicenter randomized phase III study. *Journal of Neurosurgery*, v. 140, n. 4, p. 987–1000, 1 abr. 2024.
- PIFFARETTI, D. et al. Protoporphyrin IX tracer fluorescence modulation for improved brain tumor cell lines visualization. *Journal of Photochemistry and Photobiology B Biology*, v. 201, p. 111640–111640, 17 out. 2019.
- PONKA, P. Cell Biology of Heme. *The American Journal of the Medical Sciences*, v. 318, n. 4, p. 241–256, out. 1999.
- THAKKAR, J. P. et al. Epidemiologic and Molecular Prognostic Review of Glioblastoma. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, v. 23, n. 10, p. 1985–1996, 22 jul. 2014.
- YANG, X. et al. Aminolevulinic Acid-Based Tumor Detection and Therapy: Molecular Mechanisms and Strategies for Enhancement. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 16, n. 10, p. 25865–25880, 28 out. 2015.
- YOSHIHIRO OHTSUKA et al. Berberine as a potential enhancer for 5-ALA-mediated fluorescence in glioblastoma: increasing detectability of infiltrating glioma stem cells to optimize 5-ALA-guided surgery. *Journal of neurosurgery*, v. 141, n. 3, p. 653–663, 9 mar. 2024.