

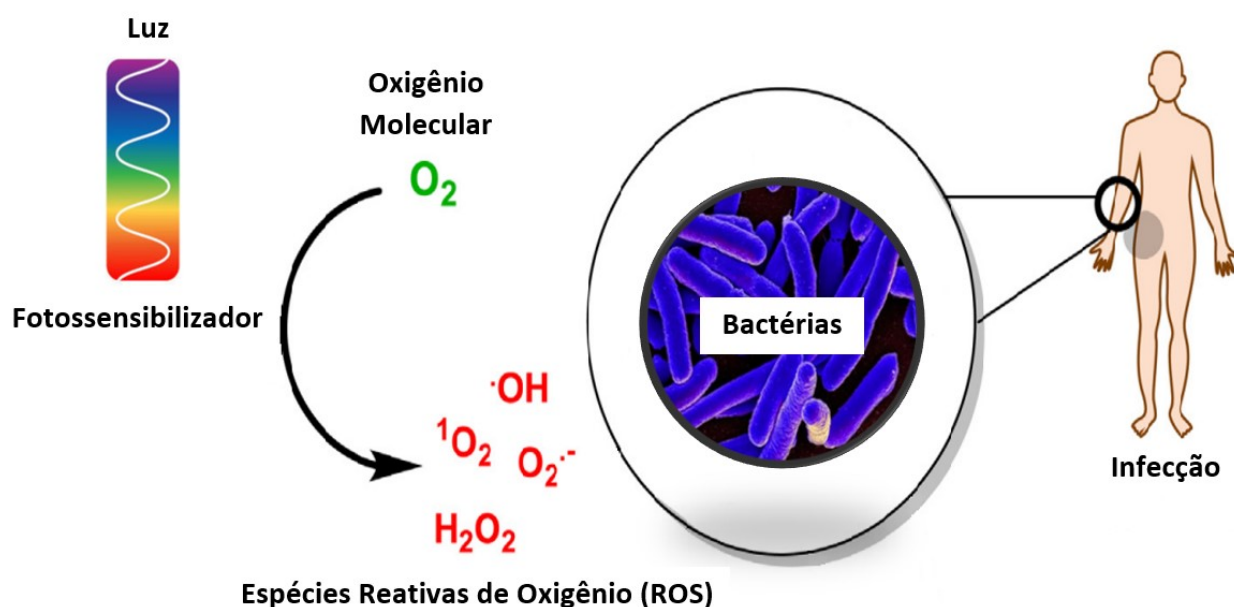
1 de março de 2021

TERAPIA FOTODINÂMICA: TECNOLOGIA ÓPTICA NO COMBATE DE INFECÇÕES BACTERIANAS MULTIRESISTENTES

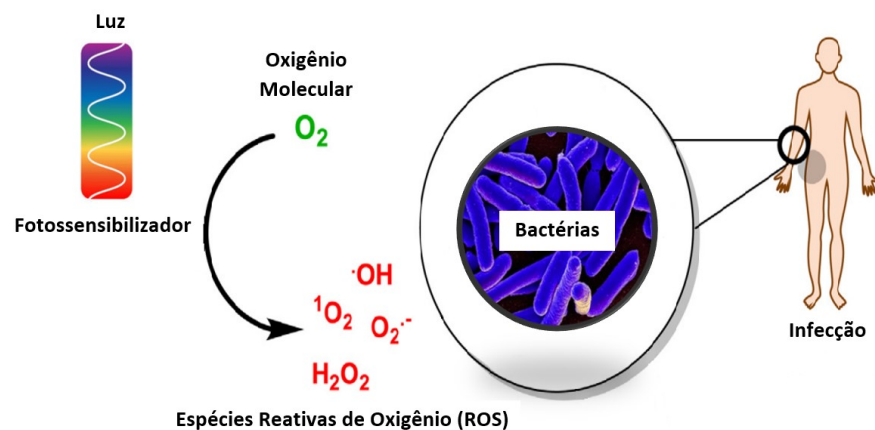


Sociedade

TERAPIA FOTODINÂMICA: TECNOLOGIA ÓPTICA NO COMBATE DE INFECÇÕES BACTERIANAS MULTIRESISTENTES

Marcello R. B. Júnior¹, Northon O. R. Brito² e Lucas D. Dias^{3*}¹ Centro Universitário de Mineiros, Campus Trindade, 75380-307, Trindade-GO, Brasil² Centro Universitário UniEvangélica, 75083-515, Anápolis-GO, Brasil³ Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, 13566-590, São Carlos-SP, Brasil

Edição Vol. 8, N. 3, 01 de Março de 2021



Fonte: Figura adaptada de Dias LD, Blanco KC, Mfouo-Tynga IS, Inada NM, Bagnato VS. Curcumin as a photosensitizer: From molecular structure to recent advances in antimicrobial photodynamic therapy. *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews*. 2020;45:100384

Atualmente, sabe-se que as doenças infectocontagiosas são notoriamente um dos principais desafios para humanidade devido ao seu potencial pandêmico e a suas consequências trágicas, tanto na saúde quanto na economia (1). Nesse sentido, é necessário compreender a conjuntura histórica, o panorama atual, bem como as suas tendências.

Em um contexto histórico, evidencia-se que com o passar do tempo, e pelo respectivo desenvolvimento científico nesse período, descobriu-se a existência de agentes patogênicos e suas vias de transmissão. Um exemplo disso ocorreu nas pesquisas de Alexandre Yersin em 1894, levando a identificação do agente etiológico da Peste Negra, bacilo Gram negativo *Yersinia pestis*, o qual foi responsável pela morte de cerca de um terço da população da Europa entre os anos de 1346 a 1353 D.C (2).

Com o avanço dos estudos, em 1945, a penicilina, antibiótico descoberto por Alexander Fleming, salvou milhões de vidas acometidas com infecções bacterianas, principalmente durante a Segunda Guerra Mundial (3). Ademais, outros antibióticos como as cefalosporina, a carbapenema e a monociclina foram descobertos e se tornaram indispensáveis em procedimentos médicos de linha de frente, como cirurgia, transplante de órgãos e tratamento de várias infecções bacterianas, o que resultou na redução drástica, em um primeiro momento, das contaminações e mortes causadas por patógenos (4).

No entanto, surtos como o de SARS (Síndrome Respiratória Aguda Grave), uma pneumonia atípica grave, em 2001 e 2002, associados às epidemias, como a do Ebola na África Ocidental em 2013 e atual (2020) pandemia COVID-19, certificaram os riscos de doenças infecciosas (5). Por conseguinte, no ano de 2015, a OMS (Organização Mundial da Saúde) criou um Plano de Ação Global para enfrentamento aos organismos multirresistentes (6). Em confirmação ao alerta da OMS, no ano de 2016 foram registradas 700.000 mortes associada às infecções bacterianas em todo o planeta e espera-se que esse número aumente significativamente até 2050 (7).

As bactérias, parcela dos agentes multirresistentes citados pela OMS, são descritas como microrganismos capazes de coibir a ação de antibióticos que já foram eficazes contra suas respectivas infecções. Esses ameaçadores mecanismos de resistência são decorrentes de mutações que resultam na inativação de fármacos, modificações de vias biosintéticas, ou ainda na expulsão dos medicamentos da célula (efluxo) (8). Logo, a versatilidade adaptativa desses microrganismos contra a ação dos antibióticos, antes mesmo de se tornarem comerciais, desestimula financeiramente as empresas farmacêuticas a investirem no processo de desenvolvimento de novos antibióticos (9).

Frente a esta ameaça pandêmica silenciosa, nos últimos 6 anos, a comunidade científica tem advertido, veementemente, sobre a necessidade de vigilância, conscientização, redução do consumo de antibióticos e a necessidade de incentivo para pesquisa de novos fármacos, tudo isso com a finalidade de reduzir a taxa de disseminação das bactérias multirresistentes (6,7). No final do ano de 2020 a OMS reiterou a necessidade imediata não só de antibióticos inéditos, mas também do desenvolvimento de técnicas para o combate às bactérias, especialmente as Gram-negativas críticas, como é o caso das *Acinetobacter baumannii* e *Enterobacteriaceae* (6). Portanto, é urgente a necessidade de estratégias inovadoras para o enfrentamento desta iminente ameaça à vida humana.

Nesse sentido, a Terapia Fotodinâmica (TFD) surgiu como uma promissora ferramenta tecnológica de combate às bactérias multirresistentes. Esta técnica óptica foi descoberta em 1903 pelo cientista Niels Ryberg Finsen, o qual notou que emissores de luz na região vermelha do espectro visível promovia a cicatrização lesões de pacientes com varíola. Pela descoberta, Niels recebeu o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina, sendo então considerado o pioneiro na utilização da fototerapia na prática clínica (10).

Desde então, a TFD vem sendo aprimorada e testada em diversas áreas da Ciência, por exemplo no combate ao câncer e doenças de Parkinson (11). O princípio desta técnica envolve a ação conjunta de três componentes fundamentais: i) uma molécula fotossensibilizadora (fotossensibilizador); ii) luz com comprimento de onda adequado (de acordo com o espectro de absorção do fotossensibilizador); iii) oxigênio molecular ($^3\text{O}_2$). O mecanismo de ação da TFD é caracterizado pela absorção de um fóton de luz pelo fotossensibilizador, levando à sua passagem ao seu estado eletrônico singlete excitado. Nessa etapa, o fotossensibilizador pode atuar por duas vias, através do mecanismo de fluorescência (emissão de luz) e/ou sofrer transição eletrônica para um

estado tripleto excitado. Este último estado eletrônico, é mais estável e permite a reação com o $^3\text{O}_2$ por duas rotas fotoquímicas, chamadas de Tipo 1 e Tipo 2. O Tipo 1 envolve uma transferência de elétrons e/ou abstração de prótons para produzir radicais superóxido ($\text{O}_2^{\cdot-}$), hidroxila ($\text{HO}\cdot$) e/ou peróxido de hidrogênio (H_2O_2), enquanto o Tipo 2 envolve a transferência de energia para o $^3\text{O}_2$ produzindo o oxigênio singleto ($^1\text{O}_2$). Todas estas espécies reativas de oxigênio (ROS) formadas, causam estresse oxidativo em microrganismos sensíveis, com efeito letal e irreversível, inibindo seu crescimento e multiplicação, ou mesmo causando destruição das bactérias (12).

É importante salientar que, o conhecimento das propriedades de absorção óptica dos tecidos é fundamental para o sucesso das aplicações terapêuticas, pois é necessário que chegue luz suficiente para atingir todos os alvos e/ou tecidos infectados. Outrossim, a penetração de luz é um critério relevante para evitar danos aos tecidos tratados (13).

Desse modo, é evidente as vantagens da Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana frente aos antibióticos, uma vez que, de modo geral, possui baixa toxicidade, irradiação restrita ao local da área infectada e, principalmente, possui uma menor probabilidade de desenvolvimento de mecanismos de sobrevivência adaptativos, devido a sua atuação em diversos alvos celulares. Nesse sentido, esta tecnologia é uma ferramenta poderosa e efetiva contra uma ampla gama de bactérias resistentes aos antibióticos e espera-se, em breve, estar disponível para toda a sociedade.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelos projetos (CEPOF 2013/07276-1, INCT (FAPESP 2014/50857-8), CNPq pelo projeto 465360/2014-9. L. D. Dias agradece a FAPESP pela bolsa de Pós-doutorado (2019/13569-8).

REFERÊNCIAS

1. Huigang L, Xiaowei X, Cui H, Haixia M, Zhiming Y. A brief history of the development of infectious disease prevention, control, and biosafety programs in China. *Journal of Biosafety and Biosecurity*. 2020;2(1):23–26.
2. Chugh TD. Commemorating Alexandre Emile Jean Yersin: History of the plague. *Current Medicine Research and Practice*. 2018;8(4):142–143.
3. Fred van Raaij W. The Life and Work of Flemming Hansen. *Journal of Economic Psychology*. 2010;31(5):757–763.
4. Williams JD. β -Lactam antibiotics in respiratory tract infections. *International Journal of Antimicrobial Agents* 1993;3(1):21–30.
5. Maves RC, Jamros CM, Smith AG. Intensive Care Unit Preparedness During Pandemics and Other Biological Threats. 2019;35(4):609–618.
6. Laxminarayan R, Van Boeckel T, Frost I, Kariuki S, Khan EA, Limmathurotsakul D, et al. The Lancet Infectious Diseases Commission on antimicrobial resistance: 6 years later. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):51–60.
7. Jasovský D, Littmann J, Zorzet A, Cars O. Antimicrobial resistance—a threat to the world’s sustainable development. *Ups J Med Sci*. 2016;121(3):159–164.
8. Morris S, Cerceo E. Trends, epidemiology, and management of multi-drug resistant gram-negative bacterial infections in the hospitalized setting. *Antibiotics*. 2020;9:196.
9. Dias LD, Blanco KC, Mfouo-Tynga IS, Inada NM, Bagnato VS. Curcumin as a photosensitizer: From molecular structure to recent advances in antimicrobial photodynamic therapy. *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews*. 2020;45:100384.
10. Finsen NR. The red-ligth treatment of small-pox. *Br Med J*. 1895;2(1823):1412.
11. Mfouo-Tynga IS, Dias LD, Inada NM, Kurachi C. Biophysical and Biological Features of Third Generation Photosensitizers Used in Anticancer Photodynamic Therapy: Review. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2021;34:102091.
12. Spikes JD. News and Views The origin and meaning of the term “photodynamic” (as used in “photodynamic therapy”, for example). *Photochemistry and Photobiology*. 1991;9(3):369–371.
13. Jacques SL. Optical properties of biological tissues: a review. *Physics in Medicine and Biology*. 2013;58(11):5007–5008.