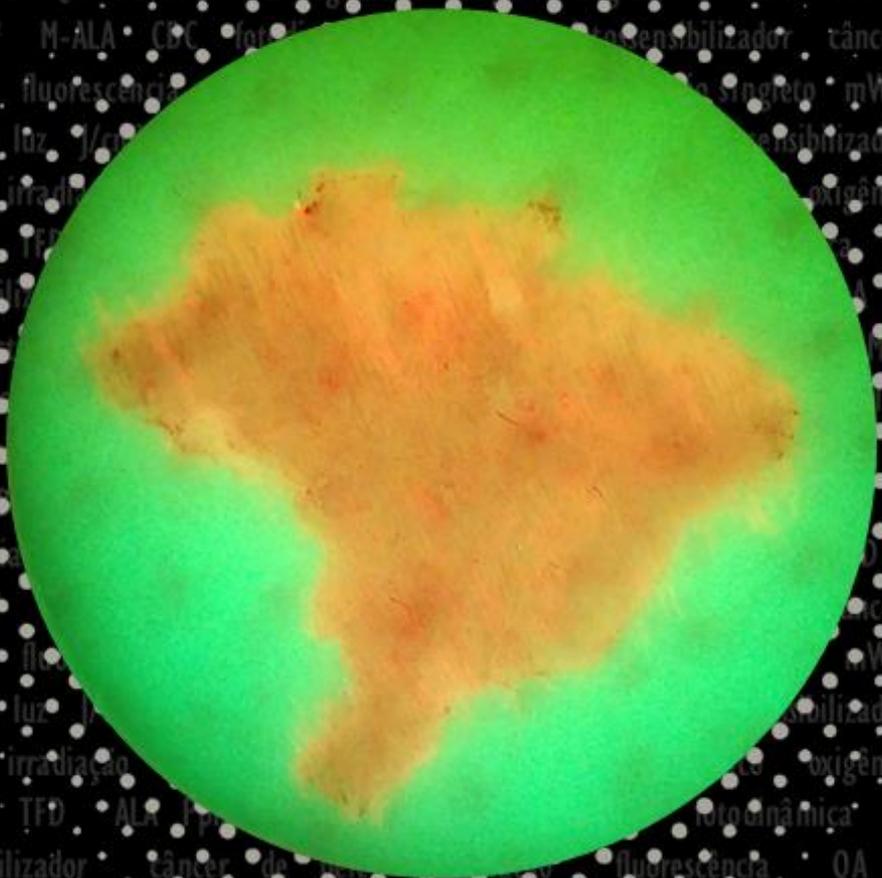


TERAPIA FOTODINÂMICA DERMATOLÓGICA

PROGRAMA TFD BRASIL

VOLUME 2
1ª EDIÇÃO



VANDERLEI S. BAGNATO
MICHELLE B. REQUENA
ORGANIZADORES

Copyright© dos autores

Todos os direitos garantidos. Qualquer parte desta obra pode ser reproduzida, transmitida ou arquivada desde que levados em conta os direitos dos autores.

Vanderlei S. Bagnato e Michelle B. Requena [Organizadores]

Terapia fotodinâmica. São Carlos: Even3 Publicações Editora, 2023. 312 p.

ISBN 978-85-5722-550-3

1. Terapia fotodinâmica. 2. Câncer de pele não melanoma. 3. Lesões pré-malignas. 4. Estudo clínico. 5. Autores. I. Terapia fotodinâmica dermatológica: Programa TFD Brasil

CDD - 610

Capa: Michelle B. Requena. Mirian D. Stringasci, Lilian T. Moriyama e Dianeth Sara L. Bejar

Editor: Michelle Barreto Requena

Editora do e-book: Even3 Publicações

doi: 10.29327/terapia-fotodinamica-dermatologica-programa-tfd-brasil-309087

A terapia sonofotodinâmica na oncologia

Erika T. P. Ayala, Fernanda A. D. de Sousa e Sebastião Pratavieira

Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, SP, Brasil

Neste capítulo apresentamos os fundamentos de uma técnica terapêutica relativamente nova e promissora para o tratamento do câncer que vem sendo estudada com grande interesse, se trata da terapia sonofotodinâmica (TSFD). A TSFD está baseada na combinação da terapia fotodinâmica (TFD), uma técnica já bem-sucedida e estabelecida no tratamento de câncer, e a terapia sonodinâmica (TSD), uma técnica não invasiva que envolve o uso do ultrassom de baixa intensidade e uma droga sonoativa chamada de sonosensibilizador. Esta terapia combinada visa melhorar a efetividade e a taxa de cura da TFD em casos em que a baixa penetração da luz através do tecido biológico e a presença de melanina nas lesões são uma importante limitação para a TFD. Finalmente, os resultados mais destacados da aplicação da TSFD *in vitro*, *in vivo* e em estudos clínicos em diversos casos de câncer serão resumidos.

doi: 10.29327/terapia-fotodinamica-dermatologica-programa-tfd-brasil-309087.605432

1 Introdução

O câncer é uma doença com alta prevalência mundial e já está entre as quatro principais causas de morte prematura (antes dos 70 anos de idade) na maioria dos países. [1] Os tratamentos convencionais são a cirurgia, radioterapia, quimioterapia e imunoterapia. Estes tratamentos têm efeitos benéficos na luta contra o câncer, contudo, eles podem gerar efeitos colaterais e psicológicos em pacientes, além de ter suas próprias limitações terapêuticas. Em caso do tratamento cirúrgico tem se a dificuldade de eliminar completamente as células cancerosas, e não pode curar o tumor metastatizado. Longos períodos de quimioterapia e radioterapia podem fazer com que as células exerçam tolerância ao tratamento, e em caso da imunoterapia, pode se desencadear uma tempestade de citocinas, além do alto custo deste tratamento. [2] Por outro lado, existem casos de tumores refratários que não respondem ao tratamento padrão. Neste sentido, a pesquisa de terapias alternativas se torna extremamente necessária.

Uma terapia alternativa amplamente estudada e que vem conquistando espaço dentre as modalidades de tratamento do câncer a partir do século XX, e nos últimos 25 anos no Brasil, é a terapia fotodinâmica (TFD). [3–5] A TFD apresenta poucos efeitos colaterais e resultados cosméticos excelentes. No entanto, uma limitação desta técnica é a baixa penetração da luz visível no tecido biológico, conseguindo atingir 1 cm de profundidade no corpo de forma não invasiva (i.e., sem o uso de fibras óticas). Este fato é devido à presença da melanina, pigmento que determina a cor de nossa pele, a qual é um agente absorvedor e espalhador da luz. Portanto, a TFD não invasiva é aplicada para o tratamento de lesões cancerosas mais superficiais, principalmente para o câncer de pele não melanoma. [6]

A terapia sonofotodinâmica (TSFD) é uma abordagem relativamente nova e promissora para o tratamento do câncer, baseada na combinação da TFD e a terapia sonodinâmica (TSD). [7,8] A TSD é uma técnica

anticâncer não invasiva, baseada nos efeitos sinérgicos do ultrassom e de uma molécula sonoativa chamada de sonossensibilizador (SS). Ao contrário da luz, o ultrassom é uma onda mecânica com excelente penetração no tecido biológico.[9] Tanto a TFD quanto a TSD isoladas têm sido utilizadas no tratamento do câncer, com sucesso variável.[10] Contudo, diversas pesquisas têm mostrado resultados promissores da combinação de as ambas as técnicas no tratamento de alguns tumores profundos (e.g., câncer de intestino e ovário), pigmentados (e.g., carcinoma basocelular pigmentado e melanoma) e metastáticos.[11–19] É por isso a TSFD vem sendo estudada com grande interesse visando melhorar a efetividade da TFD em casos em que a baixa penetração da luz no meio e o pigmento das lesões são uma limitação.

2 O ultrassom

Na TSFD, juntamente com a luz, o ultrassom desempenha um papel muito importante, por isso é necessário começarmos nos perguntando: o que é o ultrassom? Como é produzido? Em que difere da luz?

O ultrassom (US) é uma onda mecânica, mais especificamente, acústica, com frequência superior a 20 kHz, ou seja, fora da faixa audível ao homem. Este tipo de onda acústica é utilizado na natureza por alguns animais (e.g., morcegos, golfinhos, baleias) capazes de emitir e detectar ondas ultrassônicas (Figura 1).[20]

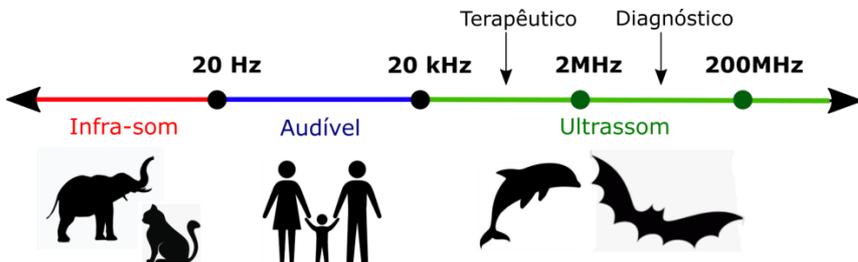


Figura 1. Faixas de frequência da onda acústica.

Na medicina, o ultrassom terapêutico é gerado por um dispositivo

chamado transdutor ultrassônico, por meio do fenômeno conhecido como efeito piezoelétrico reverso. Este efeito ocorre quando uma corrente alternada é aplicada em um cristal piezoelétrico alojado no transdutor, originando a vibração do cristal que resulta em ondas de ultrassom que são repassadas ao alvo terapêutico, transmitindo energia mecânica/acústica (Figura 2). [20]

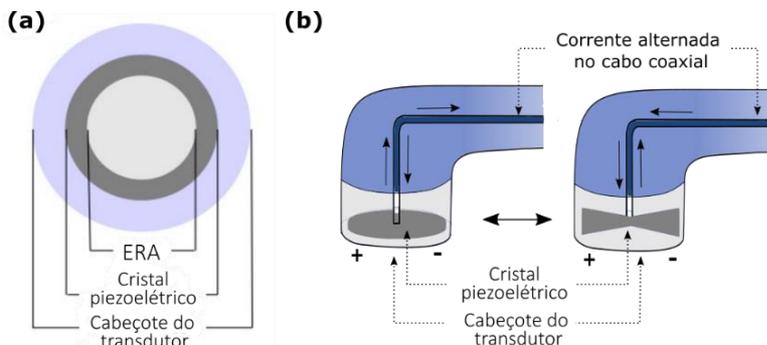


Figura 2. A vista (a) facial e (b) lateral do transdutor e suas componentes. ERA: A área efetiva de radiação que corresponde à área do cristal onde há a maior parte da emissão de radiação ultrassônica. O efeito piezoelétrico reverso faz com que o cristal piezoelétrico se expanda e se contraia, produzindo dipolos elétricos.

Quando uma onda ultrassônica se propaga dentro de um material, o tipo de onda é classificado como onda longitudinal ou transversal (Figura 3). O ultrassom se propaga nos tecidos moles como uma onda longitudinal, porém quando atinge tecidos biológicos mais duros, como o osso, ele se torna uma onda transversal. [20]

Ao contrário da luz, a onda acústica não é uma onda eletromagnética, mas uma onda mecânica, portanto requer um meio físico para se propagar. O som audível (e.g., a voz humana) pode ser transmitido no ar, no entanto, a alta frequência do ultrassom requer um meio mais denso (e.g., água) para ser transmitido com maior velocidade de propagação. [20]

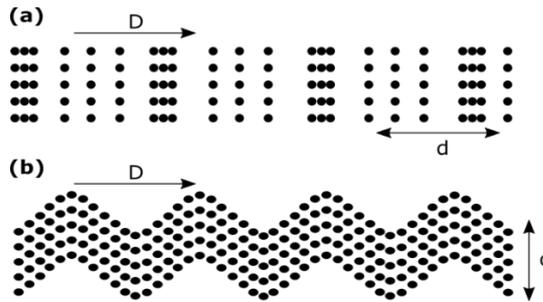


Figura 3. (a) Representação de uma onda longitudinal e (b) transversal ou de cisalhamento, onde o deslocamento da molécula (d) ocorre de forma paralela e perpendicular à direção de propagação (D) do som, respectivamente.

3 Cavitação acústica

Durante a irradiação ultrassônica de fluidos, o ultrassom se propaga no meio gerando pulsos alternados de pressão: o pulso de alta pressão ou pressão positiva ($+\Delta P$) é chamado de compressão, enquanto o pulso de baixa pressão ou pressão negativa ($-\Delta P$) é chamado de rarefação (Figura 4). [20]

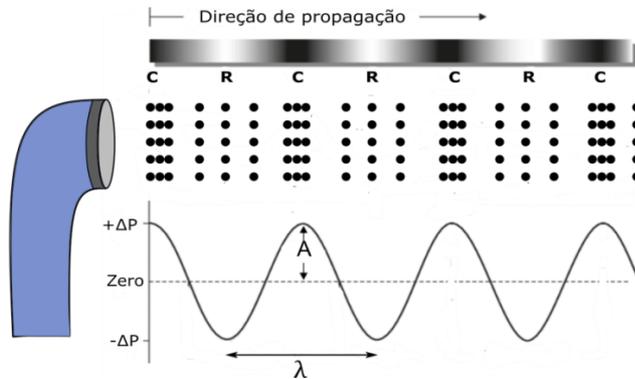


Figura 4. Representação esquemática de uma onda acústica de forma sinusoidal. C: Fase de compressão, R: Fase de rarefação, A: Amplitude, ΔP : Variação de pressão, λ : Comprimento de onda.

Quando a pressão negativa é suficientemente grande, a distância entre as moléculas de um fluido excede a distância molecular crítica necessária para manter o fluido intacto, portanto o líquido se quebra e

Estudos pré-clínicos

espaços vazios são criados, formando microbolhas (MBs). Este fenômeno induzido pelo ultrassom, que envolve a formação, crescimento e colapso de microbolhas (MBs), é conhecido como **cavitação acústica**. Existem dois tipos de cavitação: cavitação não inercial ou estável e cavitação inercial ou transitória (Figura 5).[21,22]

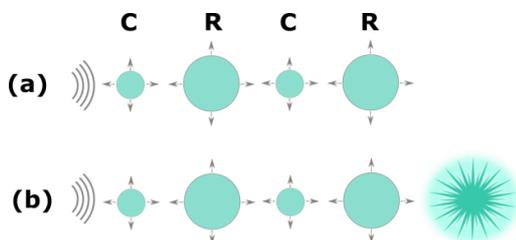


Figura 5. Tipos de cavitação acústica: (a) Cavitação não inercial ou estável e (b) cavitação inercial ou transitória. C: Fase de compressão, R: Fase de rarefação. Fonte: Pratavieira *et al.* [9]

A cavitação estável refere-se às microbolhas que oscilam continuamente, se contraindo e se expandindo de forma estável com uma vida útil de muitos ciclos acústicos. A cavitação inercial envolve o crescimento muito rápido de MBs até atingir um tamanho crítico superior, em que a bolha não pode absorver a energia das ondas sonoras, portanto não consegue mais sustentar sua estrutura, implodindo fortemente em sua vizinhança imediata. [21] Enquanto ambos os tipos de cavitação são capazes de gerar efeitos sonomecânicos como ondas de choque, *microstreaming* e microjatos; apenas a cavitação inercial pode produzir efeitos sonoquímicos (e.g., pirólise da água, geração de EROs), fruto dos altos pontos de temperatura e pressão (4000-25000 K, ~800 atm), e o fenômeno de sonoluminescência (SL) (i.e., o som transduzido em luz) que acontece durante a forte implosão das microbolhas.[22–25] A frequência do ultrassom tem efeito significativo no processo de cavitação. O ultrassom com frequência mais baixa induz MBs de maior diâmetro, levando a uma cavitação mais violenta com temperaturas e pressões localizadas mais altas. [21, 22]

4 Interação do ultrassom com o tecido biológico

Quando o feixe de ultrassom atinge uma interface acústica, isto é uma superfície onde dois materiais de diferentes densidades se encontram, por exemplo, diferentes camadas de tecido, o curso do ultrassom é influenciado pelo grau de mudança na densidade entre ambos os tecidos. Portanto, o ultrassom sofre fenômenos de reflexão (e.g., um eco) e refração (e.g., tecido mole/ar é uma interface altamente reflexiva). Além disso, o ultrassom pode sofrer espalhamento devido a sua interação com células e tecidos que são menores que o comprimento de onda, e absorção ao longo de sua propagação devido ao atrito interno intrínseco do meio no qual está se propagando. Cada vez que as ondas de ultrassom sofrem esses fenômenos físicos ao longo de sua propagação através de diferentes interfaces de tecidos, a energia ultrassônica diminui, o que é chamado de atenuação. [23] A profundidade de penetração do ultrassom dentro de um tecido biológico é afetada pela atenuação do ultrassom, tendo uma relação inversa com a frequência do ultrassom (Figura 6). Quanto mais baixa for a frequência de saída, mais profunda será a penetração nos tecidos. [20]

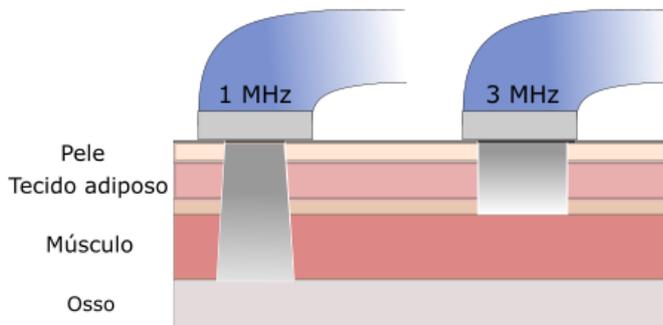


Figura 6. Profundidade de penetração do ultrassom de acordo com a frequência do ultrassom.

De acordo com a frequência e amplitude das ondas de ultrassom, elas são aplicadas na medicina para aplicações diagnósticas (2,5-15 MHz, baixa amplitude) como a ultrassonografia; ou aplicações terapêuticas (0,75-3,3

MHz, alta amplitude) como a terapia sonodinâmica. [20]

5 Terapia sonodinâmica

A TSD é outra abordagem promissora para o tratamento do câncer, com base nos efeitos sinérgicos do ultrassom de baixa intensidade e uma droga sonoativa chamada de sonossensibilizador (SS) (Figura 7).

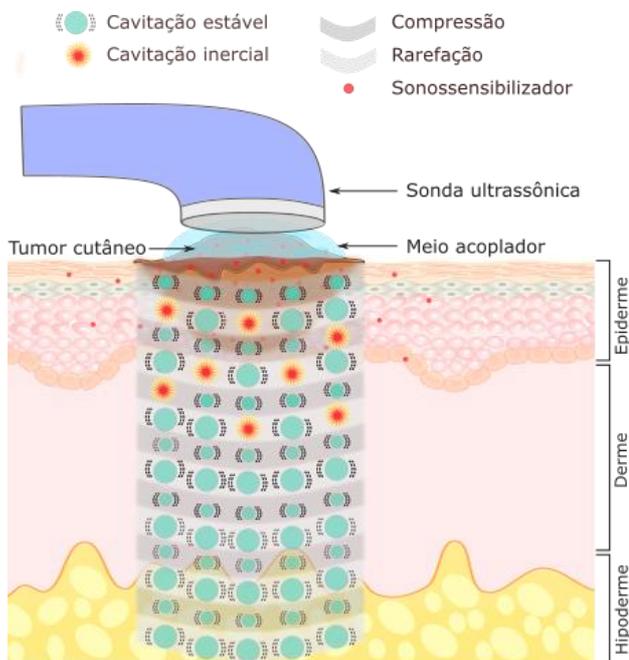


Figura 7. Tratamento de um tumor de pele por terapia sonodinâmica. O fenômeno de cavitação acústica gerado pelo ultrassom terapêutico se propaga no tecido biológico até certa profundidade de acordo com o parâmetro de frequência do ultrassom aplicado. Os efeitos sonodinâmicos ocorrerão na região com alta concentração de SS (i.e., na região tumoral), induzindo a morte das células alvo.

Similar ao protocolo clínico da TFD, a TSD baseia-se na administração sistêmica ou tópica do SS no tecido tumoral, seguido da irradiação do ultrassom. Finalmente, produto da interação ultrassom-SS são gerados efeitos sonoquímicos e sonofísicos, descritos na Figura 8, que levam à erradicação das células tumorais. O ultrassom, ao contrário da

luz, tem uma excelente penetração nos tecidos biológicos, o que permite a indução de dano nas células tumorais em camadas mais profundas. [8, 26]

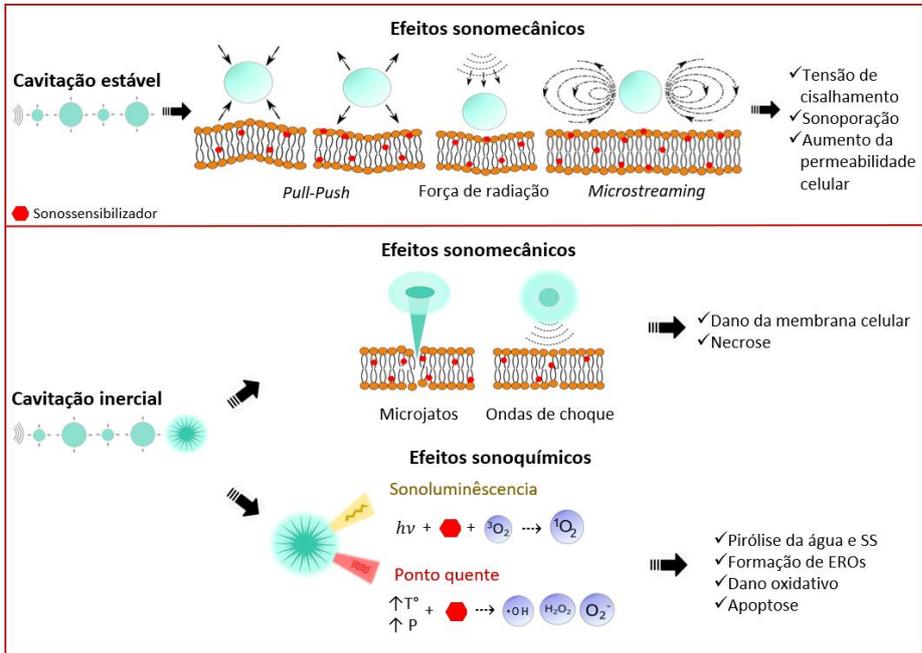


Figura 8. Efeitos sonomecânicos e sonoquímicos induzidos pela cavitação acústica durante a terapia sonodinâmica aplicando ultrassom de baixa intensidade. Os efeitos sonomecânicos ocorrem na membrana celular desestabilizada pela absorção do SS. Os efeitos sonoquímicos ocorrem produto da interação da cavitação com o SS. ${}^3\text{O}_2$: oxigênio molecular. Fonte: Adaptada de Alves *et al.* [32]

Embora os mecanismos de ação por trás dos efeitos citotóxicos da TSD ainda não sejam totalmente compreendidos, existem três potenciais mecanismos de ação que poderiam explicar tais efeitos, os quais estão baseados no fenômeno da cavitação acústica. O primeiro mecanismo envolve a ação das forças mecânicas severas (i.e., ondas de choque, *microstreaming* e microjatos) sobre a membrana celular desestabilizada pela absorção do SS, induzindo a lise celular. O segundo mecanismo proposto é baseado no fenômeno da SL. Dessa forma, a emissão de luz sonoluminescente fotoativa o SS seguindo o mesmo mecanismo da TFD

para a geração de espécies altamente citotóxicas. O terceiro mecanismo envolve a ação dos altos pontos de temperatura e pressão gerados durante a cavitação inercial. Essas condições extremas geram a pirólise do SS e a formação de EROs altamente citotóxicos e de curta duração, predominantemente radicais hidroxila ($\bullet\text{OH}$), superóxidos (O_2^-) e peróxido de hidrogênio (H_2O_2). [8, 26]

6 Terapia sonofotodinâmica

A TSFD é uma técnica terapêutica anticâncer que se baseia no efeito sinérgico da combinação da TFD e TSD. Assim, a TSFD usa o ultrassom de baixa intensidade e a luz visível como gatilhos externos para estimular uma molécula sensibilizadora sonofotoativa (chamada de sonofotossensibilizador), em um meio oxigenado (Figura 9)

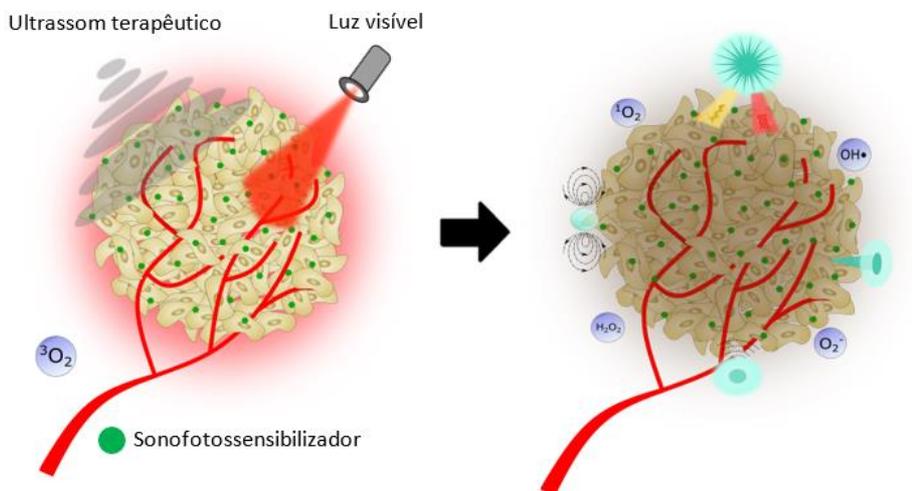


Figura 9. Terapia Sonofotodinâmica. Após a irradiação luminosa e ultrassônica do alvo previamente sensibilizado com um agente sono-fotoativo, efeitos sonodinâmicos e fotodinâmicos são desencadeados, levando a célula tumoral à morte.

A TSFD surgiu em 1995 com as descobertas de Kessel et al. sobre os efeitos citotóxicos em células de leucemia murina quando tratadas com mesoporfirina exposta à luz e ao ultrassom. [27] Estudos in vitro e in vivo, bem como alguns ensaios clínicos, têm sido cada vez mais relatados, mostrando que esta técnica combinada pode inibir a migração celular por ativação imune, conduzir ao dano na vasculatura tumoral, diminuir o potencial de membrana mitocondrial, e induzir necroses, apoptose e autofagia. [33] Portanto, com a finalidade de melhorar os resultados clínicos da TFD no tratamento de lesões de maior espessura ou pigmentados, a TSFD começou a ser estudada no Instituto de Física de São Carlos (IFSC). [9,34] Nas tabelas 1 e 2 mostramos os resultados mais destacados de estudos de TSFD encontrados na literatura até o momento.

Estudos pré-clínicos

Tabela 1. Estudos *in vitro* e *in vivo* aplicando a TSFD.

Autor	Linhagem celular/ animal	Droga (Dose/tempo de encubação)	Propriedades luz/ultrassom	Eficácia
Kessel <i>et al.</i>, 1995 [27]	Células de leucemia murino L1210	-Mesoporfirina -5 µM -30 min	-630 nm, 5 mW/cm ² , 0- 0,36 J/cm ² -1,94 MHz, 7,5 W/cm ² , 10 min	Efeitos na eliminação imediata de células. -TFD: 5% -TSD: 50% -TSD+PDT: 50% -PDT+SDT: 85%
Jin <i>et al.</i>, 2000 [18]	Carcinoma de células escamosas Camundongo C3H/HeN	- Derivado de feoforbide-a (PH- 1126) -5 e 10 mg/kg.bw -36 h - Análogo de gálio porfirina (ATX-70) -5 e 10 mg/kg.bw -24 h	-650 nm, 44 J/cm ² -1MHz, 0,51 W/cm ² , 10 min -575 nm, 88 J/cm ² -1MHz, 0,51 W/cm ² , 10 min	Inibição do crescimento do tumor: -TFD: 27%(ATX), 76%(PH) -TSD: 77%(ATX), 43%(PH) -TSFD:92%(ATX), 98%(PH) A TSFD pode induzir necrose tumoral 2 a 3 vezes mais profunda do que a TSD e TFD.
Tserkovsky <i>et al.</i>, 2012 [28]	Glioma C6 Rato branco	-Fotolon -2.5 mg/kg.bw -2 h	-661 nm, 0,17 W/cm ² , 50, 100 J/cm ² -1 MHz, 0,4, 0,7 e 1 W/cm ² , 10 min	Área de necroses: -US: 45% (0,4 W/cm ²), 54% (0,7), 66% (1); -TSD: 61% (0.4 W/cm ²), 83% (0,7), 78% (1); -TFD: 61% (50 J/cm ²), 86% (100); -TSD+PDT: 86% (0,7 W/cm ² +50 J/cm ²), 100% (0,7 W/cm ² +100 J/cm ²)

Wang P. et al., 2015 [29]	Câncer de mama humano MDA-MB-231 e MCF-7	-Chlorin e6 -1 µg/mL	-650 nm, 10,4 mW/cm ² , 1,2 J/cm ²	Citotoxicidade: -TFD: 30.89%, 25.60%, 28.21%; -TFD+TSD: 55.71%, 48.80%, 53.62%; -TSD+TFD: 52.17%, 55%, 44.34%; para 4T1, MDA-MB-231 e MCF-7 respectivamente.
	Carcinoma mamário murino 4T1	-4h	-1 MHz, 0,36 W/cm ² , 1 min	
	Carcinoma mamário murino 4T1	-Chlorin e6 -10 mg/kg.bw	-650 nm, 10,4 mW/cm ² , 120 J/cm ²	A taxa de inibição do crescimento do tumor no 22 ^o dia após o tratamento: -TFD: 24,22%; -TSD: 25,87%; -PDT+SDT: 47,48%; -SDT+PDT: 52,2%
Jasim et al., 2019 [30]	Camundongos Balb/c		-1 MHz, 1,6 W/cm ² , 3 min	
	Carcinoma de ascite de Ehrlich Camundongos albinos suíços	- Nano-5-ALA -Injeção IP -18-20 h	-904 nm (4 e 7 kHz) -0,8 MHz, 3 W/cm ² , 3 min	% Área de necroses: -TFD: 65% (4 KHz), 75% (7 kHz); -TSD: 74% (Pulsado), 79% (Contínuo); -TSFD: 95% (pulsado, 7 kHz)
Zhu J. et al., 2021 [31]	Células cancerosas do fígado HepG2	-CUR, CUR-MBs, and GPC3-CUR-MBs -30 min	-445 nm, 500 mW, 20 J/cm ²	Taxas de viabilidade celular: -TSD: 94,66%, 87,44%, 68,94%; -TFD: 86,71%, 61,41%, 43,57%; -TSFD: 75,84%, 56,37%, 34,20%; para CUR, CUR-MBs e GPC3-CUR-MBs, respectivamente. No grupo GPC3-CUR-MBs-SPDT in vivo, o dano ao tecido foi o mais extenso com maior número de células tumorais necróticas.
	Células cancerosas do fígado HepG2	-CUR, CUR-MBs, and GPC3-CUR-MBs	-3 MHz, 60%, 2 W/cm ² , 5 min	
	Camundongos nus BALB/c machos	-10 mg/kg, 1×10 ⁸ /mL.		

Estudos pré-clínicos

Tabela 2. Ensaios clínicos aplicando a TSFD.

Autor	Tumor	Droga (Dose/tempo de encubação)	Propriedades luz/ultrassom	Reporte
Wang <i>et al.</i>, 2009 (14)	Carcinoma de mama refratário avançado 3 pacientes	-Sonoflora I -Sublingual (por 2 dias) -24h após a última dose	-630 nm, 20 mW/cm ² , 30 min -1MHz, 2 W/cm ² , 20 min -Tratamento por 3 dias. Repetido 1 ou 2 semanas depois, com base na situação de cada paciente.	A TSFD foi bem tolerada nos 3 casos, quase não gerou efeitos tóxicos nem danificou órgãos importantes. Dor nas regiões tumorais foi o principal efeito colateral da TSFD, porém os pacientes melhoraram em poucos dias. Os 3 pacientes apresentavam metástases na coluna vertebral e, para o caso 1, o tumor no pescoço havia reduzido de 13×6 cm ² para 5×3 cm ² e conseguia respirar sem respirador, os casos 2 e 3 tiveram respostas parciais significativas.
Kenyon <i>et al.</i>, 2009 (13)	Câncer de mama, cérebro, bexiga, etc. 115 pacientes	-Sonnellux-1 -Sublingual -2-5h após a última dose	-660, 940 nm -1 MHz, 1 W/cm ² -Tratamento por 3 dias. Repetido 1 semana depois.	Alta tolerabilidade do método e a ausência de eventos adversos graves. Vários pacientes com extensão significativa no tempo médio de sobrevivência, mostrando redução da massa tumoral e doença estável tanto clinicamente quanto em imagens radiográficas.

D.A. Tzerkovsky et al., 2016 (16)	Glioblastoma recorrente grau IV. 15 pacientes	- Fotolon -Intravenosa -2-2.5 mg/kg -30 min	-660 nm, 100 mW/cm ² , 50 J/cm ² , 27 min -1.04 MHz, 1 W/cm ² , 10 min	As reações adversas não excederam o grau I / II e foram facilmente interrompidas. Boa segurança e tolerabilidade do método. O controle de RMI em 3 e 6 meses revelou a possibilidade de estabilização do crescimento tumoral.
Zhang W et al., 2017 (17)	Câncer de mama avançado 12 pacientes	-Derivados de clorofila Sonoflora-1, SFa e UF -Sublingual durante 2 dias. -4-6 dias	-554 nm, 45 mW/cm ² , 30 min -1 MHz, 2 W/cm ² , 20-40 min -Tratamento por 3 dias. Repetido 1 semana depois, seguido por 1 semana de descanso (um ciclo). Aplicaram de 1-4 ciclos	O tempo médio de acompanhamento foi de 34 meses. A resposta terapêutica foi observada em 75% dos casos, a taxa de regressão completa foi de 16,7%, a taxa de regressão parcial foi de 58,3% e a estabilização foi observada em 25% dos casos. Os resultados mostraram que a TSFD foi bem tolerada e não foi associada a efeitos colaterais graves.

Referências bibliográficas

- [1] INCA. *Incidência de Câncer no Brasil*. [sl:sn]. E-book;2020.
- [2] Wan GY, Liu Y, Chen BW, *et al.* Recent advances of sonodynamic therapy in cancer treatment. *Cancer Biology and Medicine*. 2016; 13: 325–38.
- [3] Kwiatkowski S, Knap B, Przystupski D, *et al.* Photodynamic therapy – mechanisms, photosensitizers and combinations. *Biomed Pharmacother* 2018; 106: 1098–1107.
- [4] Henderson BW, Dougherty TJ. How Does Photodynamic Therapy Work? *Photochem Photobiol* 1992; 55: 145–157.
- [5] Bagnato VS, Kurachi C, Mayumi N, *et al.* *Photodynamic Reactions: Cancer and Microbiological Control*. AND GENETICS, 2018.
- [6] Bagnato VS. *Terapia Fotodinâmica Dermatológica: Programa TFD Brasil*. São Carlos: Compacta grafica e editora, 2015.
- [7] Tzerkovsky D, Protopovich E. SONODYNAMIC AND SONOPHOTODYNAMIC THERAPY IN ONCOLOGY. *Biomed Photonics* 2019; 8: 31–46.
- [8] Yang Y, Tu J, Yang D, *et al.* Photo- and Sono-Dynamic Therapy: A Review of Mechanisms and Considerations for Pharmacological Agents Used in Therapy Incorporating Light and Sound. *Curr Pharm Des* 2019; 25: 401–412.
- [9] Pratavieira S, Requena MB, Stringasci MD, *et al.* The Physics of Light and Sound in the Fight Against Skin Cancer. *Brazilian Journal of Physics* 2022; 52: 106.
- [10] Su X, Li L WP. Research progress of the anti-tumor effect of sonodynamic and photodynamic therapy. *J Biomed Eng* 2012; 29: 583–587.
- [11] Huang Z. A review of progress in clinical photodynamic therapy. *Technol Cancer Res Treat* 2005; 4: 283–293.
- [12] Kenyon J, Fulle R, Lewis T. Activated Cancer Therapy Using Light and Ultrasound - A Case Series of Sonodynamic Photodynamic Therapy in 115 Patients Over a 4 Year Period. *Curr Drug ther* 2009; 4: 179–193.
- [13] Wang X, Zhang W, Xu Z, *et al.* Sonodynamic and Photodynamic Therapy in Advanced Breast Carcinoma: A Report of 3 Cases. *Integr Cancer Ther* 2009; 8: 283–287.

- [14] Norman Kenyon J, James Fuller R. Outcome Measures Following Sonodynamic Photodynamic Therapy – A Case Series. *Curr Drug ther* 2010; 6: 12–16.
- [15] Tzerkovsky DA, Istomin YP, Artemieva TP, *et al.* Sono-photodynamic therapy with photolon for recurrence glioblastoma grade IV: Case report and review of experimental studies. *J Anal Oncol* 2016; 5: 62–66.
- [16] W Z. Sonodynamic and Photodynamic Therapy in Breast Cancer - A Pilot Study. *Int J Complement Altern Med* 2017; 9: 1–5.
- [17] Soratijahromi E, Mohammadi S, Dehdari Vais R, Azarpira N, Sattarahmady N. Photothermal/sonodynamic therapy of melanoma tumor by a gold/manganese dioxide nanocomposite: In vitro and in vivo studies. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2020; 31: 101846.
- [18] Jin ZH, Miyoshi N, Ishiguro K, *et al.* Combination effect of photodynamic and sonodynamic therapy on experimental skin squamous cell carcinoma in C3H/HeN mice. *J Dermatol* 2000; 27: 294–306.
- [19] Xu M, Zhou L, Zheng L, *et al.* Sonodynamic therapy-derived multimodal synergistic cancer therapy. *Cancer Lett* 2021; 497: 229–242.
- [20] Starkey C, Professor Coordinator F, Davis FA, *et al.* *Therapeutic Modalities Fourth Edition Library of Congress Cataloging-in-Publication Data.* 2013.
- [21] Yasui K. *Acoustic cavitation and bubble dynamics.* Cham: Springer International Publishing., 2018.
- [22] Suslick KS, Nyborg WL. ULTRASOUND: Its Chemical, Physical and Biological Effects. *J Acoust Soc Am* 1990; 87: 919–920.
- [23] Flannigan DJ, Suslick KS. Plasma formation and temperature measurement during single-bubble cavitation. *Nature* 2005; 434: 52–55.
- [24] Putterman SJ, Weninger KR. Sonoluminescence: How bubbles turn sound into light. *Annu Rev Fluid Mech* 2000; 32: 445–476.
- [25] Crum LA, Roy RA. Sonoluminescence. *Science (80-)* 1994; 266: 233–234.
- [26] Choi V, Rajora MA, Zheng G. Activating Drugs with Sound: Mechanisms behind Sonodynamic Therapy and the Role of Nanomedicine. *Bioconjug Chem* 2020; 31: 967–989.
- [27] Kessel D, Lo J, Jeffers R, *et al.* Modes of photodynamic vs. sonodynamic cytotoxicity. *J Photochem Photobiol B Biol* 1995; 28: 219–221.

Estudos pré-clínicos

- [28] Tserkovsky DA, Alexandrova EN, Chalau VN, *et al.* Effects of combined sonodynamic and photodynamic therapies with photolon on a glioma C6 tumor model. *Exp Oncol* 2012; 34: 332–335.
- [29] Wang P, Li C, Wang X, *et al.* Anti-metastatic and pro-apoptotic effects elicited by combination photodynamic therapy with sonodynamic therapy on breast cancer both in vitro and in vivo. *Ultrason Sonochem* 2015; 23: 116–127.
- [30] Jasim A, Abdulrahman J, Abd El-kaream S, *et al.* Biochemical and pathological evaluation of the effectiveness of nano-targeted sono-photodynamic therapy in breast cancer. *J Biosci Appl Res* 2019; 5: 18–31.
- [31] Zhu J, Wang Y, Yang P, *et al.* GPC3-targeted and curcumin-loaded phospholipid microbubbles for sono-photodynamic therapy in liver cancer cells. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* 2021; 197: 111358.
- [32] Alves F, Ayala ETP, Pratavieira S. Sonophotodynamic Inactivation: The power of light and ultrasound in the battle against microorganisms. *Journal of Photochemistry and Photobiology* 2021; 7: 100039.
- [33] Ponce Ayala ET, Alves Dias de Sousa F, Vollet-Filho JD, *et al.* Photodynamic and Sonodynamic Therapy with Protoporphyrin IX: In Vitro and In Vivo Studies. *Ultrasound Med Biol.* 2021;47(4):1032–44.
- [34] Zheng Y, Ye J, Li Z, *et al.* Recent progress in sono-photodynamic cancer therapy: From developed new sensitizers to nanotechnology-based efficacy-enhancing strategies. *Acta Pharm Sin B.* 2021;11(8):2197–219.