

Autores
ANTONIO EDUARDO DE AQUINO JUNIOR
VANDERLEI SALVADOR BAGNATO
FERNANDA MANSANO CARBINATTO



SIMPLIFICANDO A TERAPIA FOTODINÂMICA

PARA PROFISSIONAIS DA SAÚDE

INSTITUTO DE FÍSICA DE SÃO CARLOS
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

**Antonio Eduardo de Aquino Junior
Fernanda Mansano Carbinatto
Vanderlei Salvador Bagnato**

**SIMPLIFICANDO A
TERAPIA FOTODINÂMICA**

PARA PROFISSIONAIS DA SAÚDE

**INSTITUTO DE FÍSICA DE SÃO CARLOS
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

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.

Antonio Eduardo de Aquino Junior; Fernanda Mansano Carbinatto; Vanderlei Salvador Bagnato

Simplificando a Terapia Fotodinâmica para profissionais de saúde. São Carlos: Gráfica IFSC/USP, 2023. P76

ISBN 978-65-00-74246-6

Capa: Antonio Eduardo de Aquino Junior

Editor: Antonio Eduardo de Aquino Junior

Revisor Técnico: Bruno Pereira de Oliveira

Impressão e Acabamento: Gráfica Pró Cultural

5. Fotossensibilizadores

Prof. Dr. Fernanda Mansano Carbinatto
Instituto de Física de São Carlos
Universidade de São Paulo

Introdução

Para a realização da Terapia Fotodinâmica (TFD) é necessário a presença de três elementos, o oxigênio, uma fonte de luz e o fotossensibilizador.

O fotossensibilizador é uma molécula que quando submetido a uma fonte de luz, pode absorver energia transferindo elétrons ou hidrogênio para moléculas vizinhas levando a produção de radicais livres como, radical hidroxila, ânio superóxido e peróxido de hidrogênio, ou o fotossensibilizador excitado pode transferir energia para o oxigênio molecular gerando o oxigênio singleto. Ambos os caminhos podem causar a oxidação de diversos componentes celulares resultando na morte celular. (KONOPKA, GOSLINSKI, 2007; BUYTAERT et al., 2007, PAVARINA et al., 2012).

Há vários fotossensibilizadores que tem demonstrado excelentes resultados na terapia fotodinâmica, sendo alguns disponíveis comercialmente, enquanto outros encontram-se em nível de ensaios clínicos, sendo os fotossensibilizadores fundamentais para a realização da TFD. (PINHEIRO et al., 2017)

Os fotossensibilizadores podem ser categorizados por algumas estruturas básicas (Figura 1), tais como porfirina, clorinas e ftalocianina, e os fotossensibilizadores também podem ser divididos em diferentes

gerações de acordo com as suas capacidades funcionais, sendo primeira, segunda e terceira geração (BASKARAN et al., 2018).

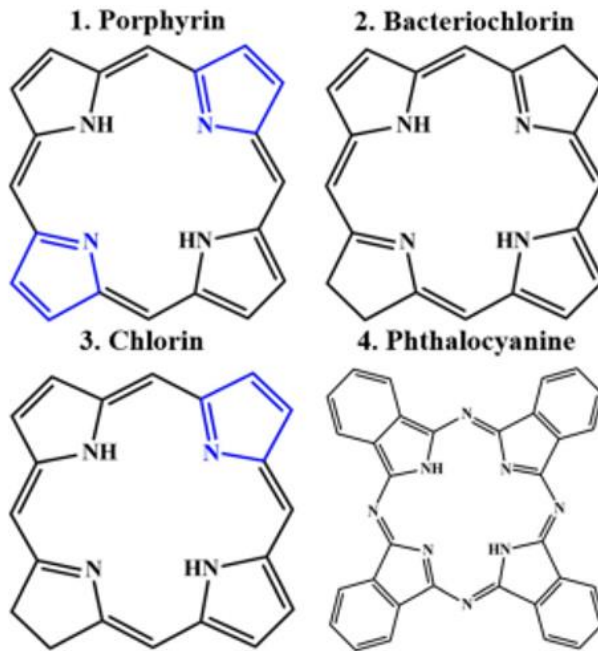


Figura 1: Estrutura básica dos fotossensibilizadores 1. Porfirina, 2. Bacterioclorina, 3. Clorina, 4. Ftalocianina (Fonte: BASKARAN et al., 2018)

Devido a importância dos fotossensibilizadores no sucesso da TFD muitos estudos têm sido realizados para desenvolver um fotossensibilizador ideal.

Para ser um fotossensibilizador ideal, algumas características são desejáveis tais como: (SIMPLICIO et al., 2002; PINHEIRO et al., 2017; KWIATKOWSKI et al., 2018; SANTOS, 2020)

- Alta seletividade e penetração no tecido-alvo, o fotossensibilizador deve ser retirado lentamente das áreas afetadas, mas deve ser

eliminado rapidamente dos tecidos saudáveis, minimizando assim os efeitos colaterais fototóxicos da terapia;

- Capacidade de formar espécie citotóxicas;
- Pureza e estabilidade química;
- Absorver a luz em comprimentos de ondas mais longos (λ 600 nm a 850 nm) para maior penetração da luz nos tecidos;
- Elevado rendimento quântico tripleto, de oxigênio singleto, e tais espécies reativas devem apresentar um tempo de vida útil relativamente elevado;
- Não deve apresentar toxicidade no escuro nem provocar efeitos mutagênicos e carcinogênicos;
- Simplicidade na formulação, boa reprodutibilidade e alta estabilidade;
- Farmacocinética favorável (ou seja, que seja capaz de ser rapidamente eliminado do organismo);
- Facilidade de manuseio sintético que possibilite a realização de modificações para otimizar as propriedades desejáveis;
- Alta solubilidade nos sistemas fisiológicos.

Atualmente há diversos tipos de fotossensibilizadores, classificados em fotossensibilizadores de primeira, segunda e terceira geração.

Fotossensibilizadores de Primeira Geração

Os fotossensibilizadores de primeira geração, incluem os fotossensibilizadores derivados de porfirinas, que foram utilizados para tratamento em escala comercial na década de 1970 (KWIAŦKOWSKI et al., 2018; SANTOS, 2020). Estes fotossensibilizadores apresentam um espectro de absorção eletrônica contendo cinco bandas de absorção, sendo a banda de maior intensidade na região de 400nm, chamada de banda de Soret e quatro de menor intensidade em maiores comprimentos

de ondas (500-650nm), conhecidas como bandas-Q (Figura 2) (REGO, 2012; DE OLIVEIRA et al., 2015).

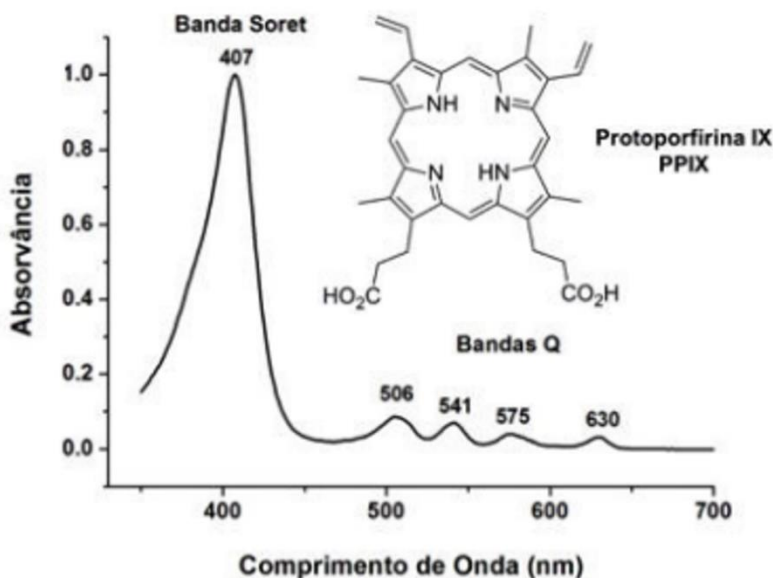


Figura 2: Exemplo de um espectro de absorção de uma porfirina da região do visível (Fonte: DE OLIVEIRA et al., 2015)

Alguns derivados da porfirina têm sido aplicados na Terapia Fotodinâmica em diferentes tipos de patologias, em especial o Photofrin® (EUA), Photogem® (Rússia) e o Photosan® (Alemanha). Esses fotossensibilizadores são de primeira geração e são compostos por uma mistura complexa de derivados de hematoporfirina com até oito unidades de porfirina unidas por ligações de éter ou éster, formando monômeros, dímeros e oligômeros. (DE OLIVEIRA, et al., 2015)

O primeiro fotossensibilizador aprovado para tratamento de câncer através da TFD foi o Photofrin® (Figura 3) aprovado em 1993 para

uso clínico no Canadá para o tratamento de câncer de bexiga e pelo FDA (Food and Drug Administration) dos EUA para tratamento de câncer de esôfago em 1995 e atualmente esse fotossensibilizador é aprovado para uso em mais de 40 países. As aplicações clínicas desse fotossensibilizador foram expandidas para os mais diversos tipos de tratamento, desde em tratamentos profiláticos de diversos tipos de câncer, tais como de esôfago (fase inicial), gástrico, cervical e pulmonar, além de ser o fotossensibilizador mais utilizado em tratamentos ginecológicos na atualidade (ORMOND, FREEMAN, 2013; DE OLIVEIRA et al., 2015; DOS SANTOS, 2020).

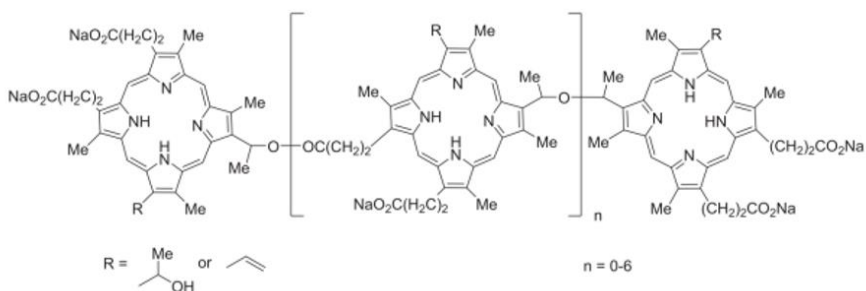


Figura 3: Estrutura do Photofrin® (Fonte: DOS SANTOS 2020).

O Photofrin® por estar a mais tempo no mercado, apresenta um número elevado de aplicações em TFD, com bons resultados terapêuticos em diversos casos estudados, porém apresenta algumas desvantagens, tais como (DE OLIVEIRA et al., 2015, DOS SANTOS, 2020):

- Baixa absorção de energia na região de 630 nm
- Tempo de meia vida elevado, ou seja, sua permanência é elevada em alguns tecidos, principalmente na pele, deixando o paciente sensível à luz visível por até 6 semanas, o que significa que a luz

solar e a forte exposição à luz artificial devem ser evitadas durante este período.

Embora Photofrin® tenha essas desvantagens, ele possui um alto rendimento quântico de oxigênio singlete. (ORMOND, FREEMAN, 2013).

O Photogem® (Figura 4) é um fotossensibilizador de origem Russa, que é aprovado pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) para aplicação em TFD. Esse fotossensibilizador tem sido amplamente utilizado no campo da ginecologia em tratamentos de displasia e carcinoma do colo uterino, além de demonstrar bons resultados em tratamentos por TFD da candidíase oral, causada em geral por *Candida albicans* (NATAL, 2006; DE OLIVEIRA et al., 2015).

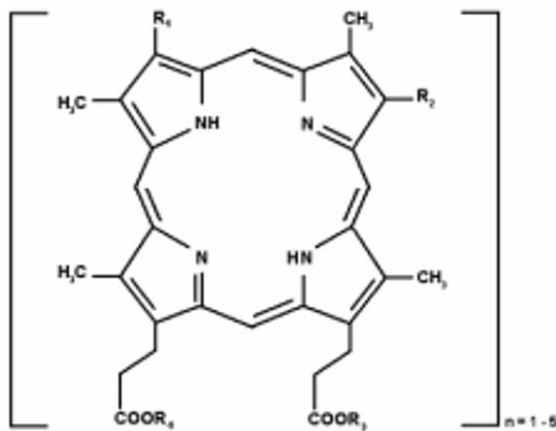


Figura 4: Estrutura monomérica do Photogem®, onde os radicais R₁ e R₂ podem ser – CH(OH)CH₃ – CH=CH₂ ou a própria estrutura monomérica da porfirina e os radicais R₃ e R₄, H ou a própria estrutura monomérica da porfirina, podendo formar dímeros, trímeros e oligômeros (Fonte: MENEZES, 2006).

O Photosan® (Figura 5), de origem alemã, é aprovado para uso clínico em TFD pela União Europeia desde agosto de 2002, sendo utilizado em diferentes tipos de câncer, como de pele e mucosa, câncer de cabeça e pescoço, porém, este fotossensibilizador tem apresentado fotossensibilidade cutânea prolongada de até três meses, o que restringe bastante o uso. Algumas tentativas de formulação do Photosan® visando minimizar estes problemas foram realizadas com avanços na penetração e farmacocinética, entretanto, certas restrições ainda persistem (NATAL, 2006; DE OLIVEIRA et al., 2015).

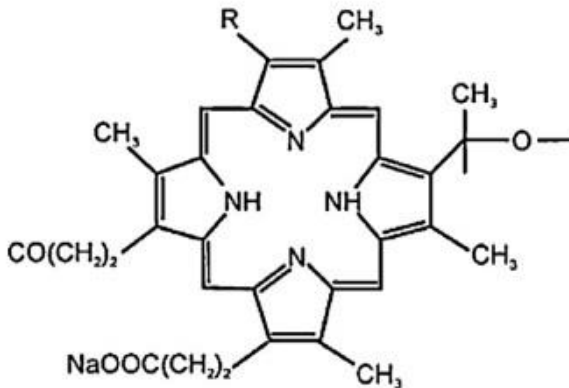


Figura 5: Estrutura do Photosan-II (Fonte: DENG et al., 2013)

Devido as desvantagens dos fotossensibilizadores de primeira geração houve a necessidade de investigação de novos compostos e iniciaram o desenvolvimento dos fotossensibilizadores de segunda geração (KWIATKOWSKI et al., 2018).

Fotossensibilizadores de Segunda Geração

Com intuito de superar as desvantagens dos fotossensibilizadores de primeira geração, no final da década de 80, foram desenvolvidas novos fotossensibilizadores. Esses novos fotossensibilizadores apresentam como característica um menor período de fotossensibilização, forte banda de absorção na região do vermelho, ou seja, em comprimentos de onda superiores a 600nm, e dessa forma apresenta um melhor efeito de penetração na pele e maior eficiência na produção do oxigênio singlete, com melhor seletividade tumoral. Nos fotossensibilizadores de segunda geração incluem as clorinas, ftalocianinas, xantenos, fenotiazínicos, entre outros, sendo as substâncias mais estudadas os precursores de porfirinas, os derivados de clorofila e as ftalocianinas (HOPPER, 2000; NYMAN, HYNNIEN, 2004; DOS SANTOS, 2020)

Por volta dos anos 90 foi descrito por Kennedy e Pottier, a utilização de um precursor da protoporfirina IX (PpIX) endógena na via de biossíntese do heme (Figura 6), o ácido 5-aminolevulínico (ALA) (Figura 6), o qual, vem sendo estudado para aplicação tópica, como um pró-fármaco associado à TFD (KENNEDY, POTTIER 1990; LOPEZ et al., 2004; MACCORMACK, 2008).

SIMPLIFICANDO A TERAPIA FOTODINÂMICA PARA PROFISSIONAIS DA SAÚDE

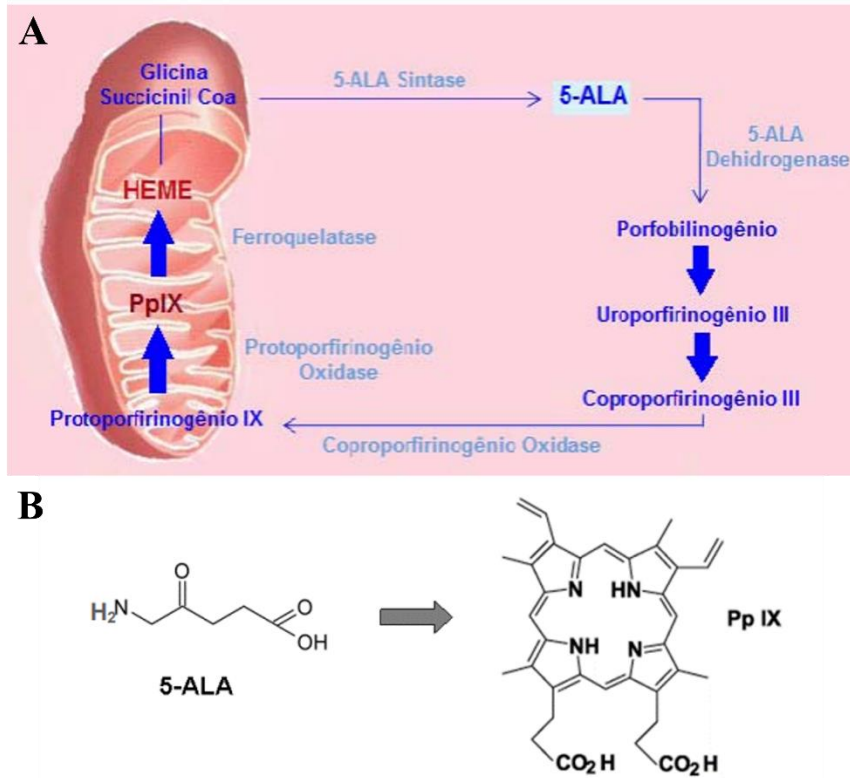


Figura 6: 5-ALA: (A) Biossíntese do Heme e formação da PpIX. (B) Estrutura química do ALA e da PpIX.

O ALA é o primeiro intermediário na via de biossíntese do grupo Heme, sendo sintetizado a partir da glicina e succinil – Coa, no interior da mitocôndria (Figura 6), sendo essa reação catalisada pela enzima ALA sintetase, que no citoplasma da célula, 2 moléculas de ALA formam o porfobilinogênio (PBG) e 4 moléculas de PBG formam o uroporfirinogênio III, que é convertido em coproporfirinogênio III e, novamente no interior da mitocôndria, em protoporfirinogênio IX, que é

convertido em PpIX, pela ação da protoporfirinogênio oxidase. (TOREZAN et al., 2009)

Em condições normais, não há acúmulo de PpIX nas células, pois existe um mecanismo de *feedback*, e em caso de excesso natural de ALA o organismo para de sintetizá-lo. No entanto, se um excesso de ALA exógeno for aplicado topicamente, ocorrerá rápida passagem através da epiderme anormal e ocorrerá a conversão à PpIX no interior da mitocôndria, como a conversão da PpIX para Heme é uma reação lenta, as células tendem a acumular grande concentração de PpIX. (TOREZAN et al., 2009)

Dessa forma, o princípio da TFD utilizando o ALA é pelo fato desse pró-fármaco resultar no acúmulo das porfirinas intracelulares, principalmente a PpIX em células cancerígenas sendo possível a irradiação local com luz em 630nm (luz vermelha) e efetuar os tratamentos por via TFD. A aplicação tópica de ALA é um procedimento não invasivo e que possibilita a restrição da fototoxicidade apenas ao local de aplicação, diferente dos derivados porfirínicos sistêmicos, que podem causar fotossensibilidade geral e prolongada. O ALA é comercializado como Levulan[®] (Dusa Pharmaceuticals) e é muito utilizado para doenças dermatológicas, com resultados excelentes. (DE OLIVEIRA et al., 2015; ALMEIDA, 2014)

O ALA é um composto hidrofílico e essa característica reduz a sua distribuição tecidual limitando algumas aplicações clínicas. Visando melhorar essa limitação compostos como o cloridrato do 5-aminolevulinato de metila (Metil-ALA (Figura 7), comercializado pelo nome de Metvix[®]) e o cloridrato do 5-aminolevulinato de hexila (H-ALA (Figura 7), comercializado pelo nome de Hexvix[®]), foram desenvolvidos e demonstraram bons resultados terapêuticos. Em relação ao ALA apresentaram maior permeabilidade e redução da sensação de dor ao aplicar a TFD (DE OLIVEIRA et al., 2015).

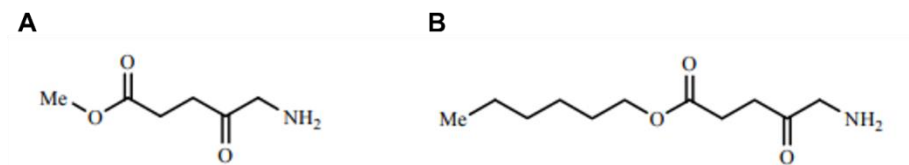


Figura 7: Estruturas do (A) Metil ALA e do (B) H-ALA (Fonte: ORMOND, FREEMAN, 2013).

A aplicação tópica do ALA e seus derivados têm sido bastante utilizada em tratamento oncológicos como para os tratamentos de ceratose actínica, carcinoma basocelular, doença de Bowen, carcinoma cervical, todos com elevada taxa de sucesso terapêutico. O ALA e seus derivados também demonstraram bons resultados em outras aplicações na TFD tais como: acne vulgar, candidíase, verrugas vírais, verrugas vulgar, verrugas genitais, fotorrejuvenescimento, morfêia, micose fúngica e Sarkoma de Kaposi. (TOREZAN et al., 2009)

As clorinas são outra classe de fotossensibilizadores muito utilizados na TFD, que apresentam estrutura molecular com quatro anéis pirrólicos ligados por pontes de carbono, porém com a saturação de uma ligação dupla na periferia do anel macrocíclico, Figura 8. Esta redução do anel pirrólico resulta na diminuição da conjugação de ligações duplas e da simetria da molécula, conferindo às clorinas características fotofísicas e fotoquímicas favoráveis como fotossensibilizador. (CALVETE, et al., 2009; BJÖRN et al., 2009; T DE OLIVEIRA et al, 2014)

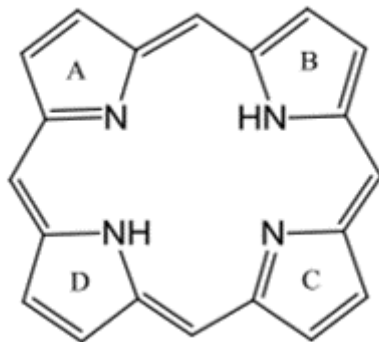


Figura 8: Estrutura geral das clorinas (Fonte: Adaptado de T DE OLIVEIRA et al., 2014).

As clorinas são derivadas de um composto natural, a clorofila e ocupam destaque entre os fotossensibilizadores comerciais utilizados nos tratamentos para tratamento de TFD. As clorinas apresentam absorções relativamente intensas na região de 630-680 nm e alto rendimento quântico, razão pela qual são conhecidos como fotossensibilizadores de segunda geração. As bandas de absorção em maior comprimento de onda possibilitam o tratamento de lesões mais profundas devido à alta penetração da luz vermelha, sendo que as clorinas vem sendo aplicadas em TFD principalmente em tratamentos oncológicos de cabeça e pescoço. (DE OLIVEIRA et al., 2015, ALLISON, MOGHISSI, 2013; GYENGE et al., 2011).

Diversos fotossensibilizadores estudados que apresentam resultados eficazes em TFD são da família das clorinas e incluem: BPD-MA, composto também é conhecido como Verteporfin ou Visudyne® (Figura 9) e é comercializado pela Novartis Pharmaceuticals, meso-tetra(3-hidroxifenil) clorina (mTHPC) uma outra clorina comercializada como Foscan® ou Temoporfin®, (Biolitec Pharma, Irlanda, Figura 9). Outra clorina usada em tratamento de TFD é a SnET2 (Figura 9), comercializada

SIMPLIFICANDO A TERAPIA FOTODINÂMICA
PARA PROFISSIONAIS DA SAÚDE

como PurlytinTM e a clorina e6 N-Aspartil (NPe6) (Figura 9), que é derivada da clorofila a, e conhecida por diversos nomes comerciais, tais como: MACE, Laser-phyrin, LitxTM, Photolon, ApoptosinTM. (ORMOND, FREEMAN, 2013, DE OLIVEIRA et al., 2015)

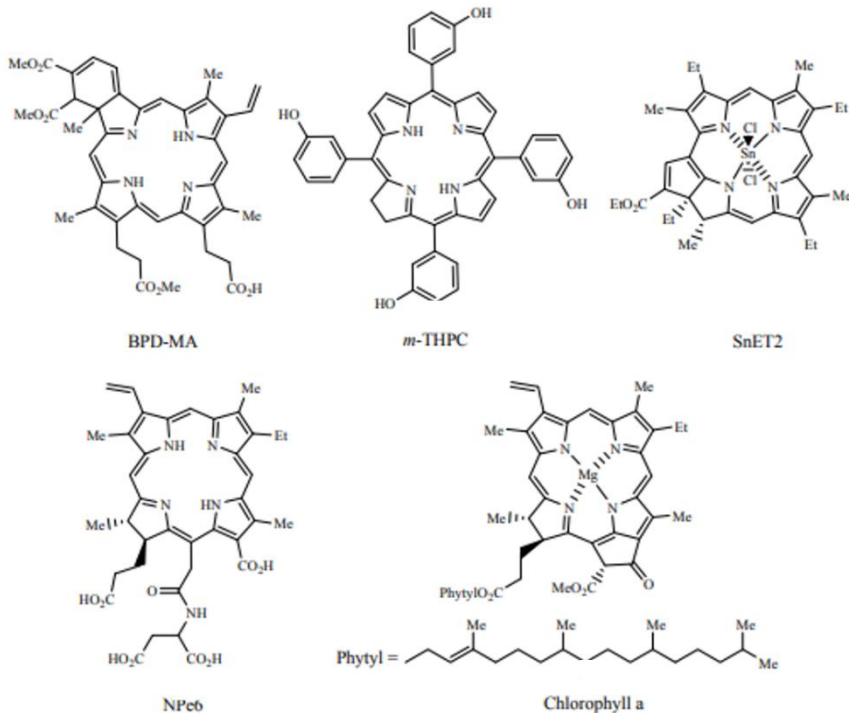


Figura 9: Exemplo das clorinas usadas em TFD (Fonte: ORMOND, FREEMAN, 2013).

BPD-MA é ativado pela luz em 689 nm, e foi aprovado em 1999 pelo FDA dos EUA como Visudyne[®] para degeneração macular em oftalmologia. Além disso, para tratamento em TFD para câncer de pele (com exceção de melanomas) e outras doenças oftalmológicas (ORMOND, FREEMAN, 2013, DE OLIVEIRA et al., 2015)

O mTHPC é ativado pela luz em 652nm, e foi aprovado na Europa para tratamento de câncer de pescoço e do couro cabeludo, com bons resultados no tratamento de câncer de mama, próstata e pâncreas, porém apresenta como desvantagens que, em alguns pacientes, pode causar uma fotossensibilidade prolongada da pele. (JERJES et al., 2017).

Outra clorina que apresenta fotossensibilidade prolongada é SnET2, aprovada nos estudos de fases I e II para tratar doenças como: sarcoma de Kaposi e adenocarcinomas de mama. (ORMOND, FREEMAN, 2013, DE OLIVEIRA et al., 2015)

NPe6 é outro fotossensibilizador da classe das clorinas, que pode ser irradiado a 664 nm e utilizado para tratamentos de TFD para fibrossarcoma, câncer de fígado, cérebro e boca, e foi aprovado no Japão em 2003 para tratar câncer de pulmão. Semelhante ao BPD-MA, o NPe6 causa pouca fotossensibilidade cutânea (ORMOND, FREEMAN, 2013, DE OLIVEIRA et al., 2015)

Outro composto pertencente a classe das clorinas é o HPPH (Figura 10), que pode ser irradiado em um comprimento de onda de 665 nm, conhecido comercialmente como Photochlor[®], seu uso está em na fase de testes clínicos para tratamento de câncer de esôfago, câncer de pele basal e para câncer de pulmão e pâncreas. (ORMOND, FREEMAN, 2013, DE OLIVEIRA et al., 2015)

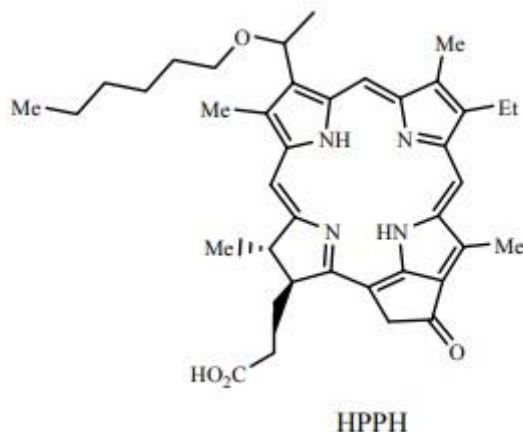


Figura 10: Estrutura molecular do HPPH (Fonte: ORMOND, FREEMAN, 2013)

Outra classe de fotossensibilizadores de segunda geração são as ftalocianinas, compostos formados por quatro unidades de benzopirrol ligadas a quatro átomos de nitrogênio (Figura 11), permitindo a absorção de luz em comprimentos de ondas mais longos em relação as porfirinas (670-680nm) o que pode contribuir para a melhora nas propriedades fotofísicas, fotoquímicas e aumentar a penetração tecidual (KOLAROVA et al. 2007; TAPAJÓS et al, 2008; LONGO et al., 2009; GOSLINSKI et al., 2011)

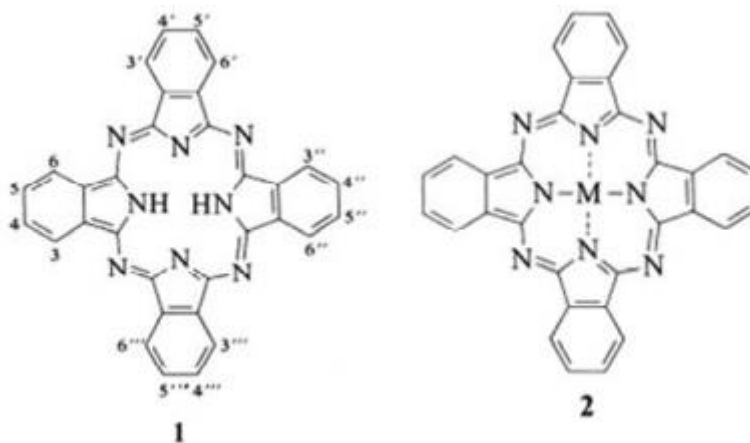


Figura 11: Estrutura da molecular das ftalocianinas: 1) Não metalizadas. 2) metalizadas (Fonte: STAICU et al., 2013).

Alguns compostos da classe das ftalocianinas estão sendo pesquisadas para aplicações principalmente em pacientes com diferentes tipos de câncer. Apenas a Rússia aprovou uma ftalocianina para uso em TFD, conhecida comercialmente como Photosen[®], um fotossensibilizador que tem como princípio ativo uma mistura de ftalocianinas de Alumínio sulfonadas substituídas em diversas posições, outras ftalocianinas conhecidas são as complexadas com zinco (CGP55847) e com silício (Pc4), complexos com cobre, zinco e retênio estão em estudos. (Figura 12) (BRILIKINA et al., 2019)

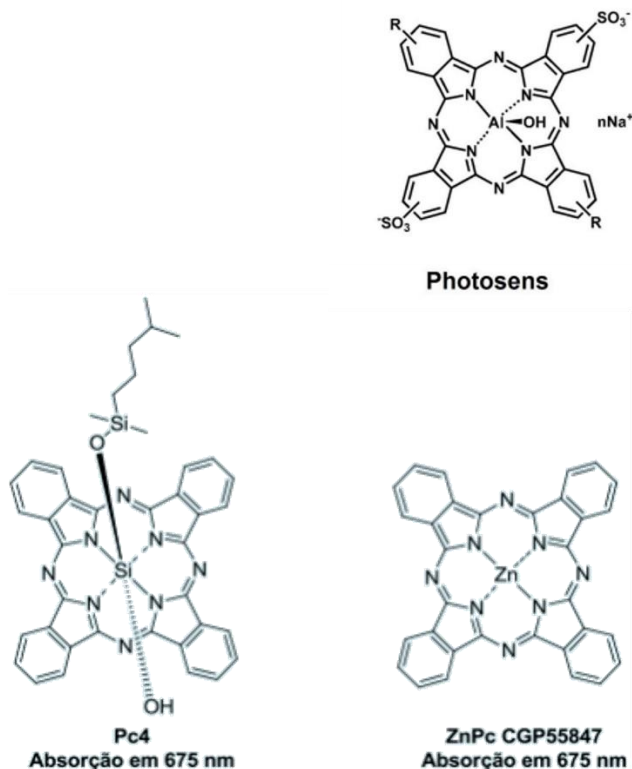


Figura 12: Estrutura de algumas ftalocianinas (Fonte: Adaptada de DE OLIVEIRA et al, 2015; BRILIKINA et al., 2019)

A possibilidade de modificação da ftalocianina permite variar a carga e hidrofobicidade da molécula, possibilita sintetizar fotossensibilizadores com diferentes formas de captação celular, localização intracelular, taxa de penetração e excreção e atividade fotodinâmica. (BRILIKINA et al., 2019) Embora as estruturas porfirinóides compreendam a maioria dos fotossensibilizadores, vários cromógenos não porfirínicos exibem atividades fotodinâmica, e entre esses compostos podemos destacar: as antraquinonas, fenotiazinas, xantenos e curcuminóides. (ORMOND, FREEMAN, 2013)

A hipericina (Figura 13) é um derivado natural da antraquinona, estudada como potente fármaco para uso dermatológico na TFD (BOIY et al., 2010; ROOK et al., 2010). A hipericina é extraída da planta chamada erva de São João, conhecida por gerar espécies reativas de oxigênio (ROS) que têm como alvo as células cancerígenas. A hipericina absorve a 590 nm e tem apresentado atividade fotocitotóxica tanto *in vitro* quanto *in vivo*. (ŠEMELÁKOVÁ et al., 2012; ORMOND, FREEMAN, 2013).

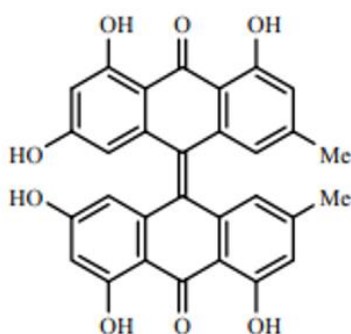


Figura 13: Estrutura da hipericina (Fonte ORMOND, FREEMAN, 2013)

Os fotossensibilizadores fenotiazínicos são estruturas tricíclicas simples e planas com nitrogênio e enxofre em sua composição. Dentre os compostos fenotiazínicos mais utilizados em TFD estão o azul de metileno (AM), azul de toluidina (AT) (Figura 14). Esses compostos apresentam boa eficiência na produção de espécies reativas de oxigênio e tem absorção máxima 625nm à 660nm (DONNELLY et al., 2008)

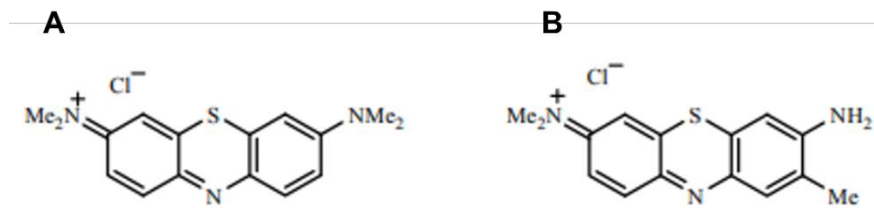


Figura 14: Exemplo de compostos fenotiazínicos. A) Azul de Metileno. B) Azul de Toluidina. (Fonte: ORMOND, FREEMAN, 2013)

O AM tem sido utilizado há mais de um século em histologia, porém em 1930 que surgiram os primeiros relatos da ação fotodinâmica em bacteriófagos. Atualmente o AM é bastante utilizado em TFD em solução aquosa e tem demonstrado ser eficaz na inativação de micro-organismos, tais como, *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina, e ao tratamento de infecções cutâneas causadas por *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Corynebacterium minutissimum*, *Propionibacterium acnes* e *Escherichia coli*, sua eficácia também foi obtida no controle da sepse devido a queimaduras (PELOI et al., 2008; JUNQUEIRA et al., 2016)

Estudos clínicos com AM em TFD incluem carcinoma basocelular e sarcoma de Kaposi, testes *in vitro* incluem: adenocarcinoma, carcinoma de bexiga e células HeLa de tumor cervical e ensaios clínicos envolvendo periodontite crônica também foram concluídos. (ORMOND, FREEMAN, 2013)

O AM e o AT apresentam efeito fungicida e têm sido utilizados em TFD para tratamentos orais causados por *Candida albicans* (DE CARVALHO LEONEL et al., 2019)

Os fotossensibilizadores fenotiazínicos, apresentam várias características que os tornam interessante para a utilização em TFD, tais como, grande capacidade de causar estresse oxidativo, boa afinidade e seletividade pela superfície negativamente carregada das células de fungos

e bactérias. Além disso, tanto o AM quanto o AT são compostos muito mais baratos do que a maioria dos fungicidas e antibióticos utilizados atualmente e podem ser facilmente sintetizados em grande quantidade. (WAINWRIGHT, 1998; DE MENEZES et al., 2014; GONZALES et al., 2017; BARBOSA et al., 2020)

Os corantes xantenos são compostos aniônicos cíclicos com três anéis aromáticos em arranjo linear com um átomo de oxigênio no anel central, e um exemplo de fotossensibilizador pertencente a essa classe é o Rose Bengal (RB) (Figura 15). Esses compostos apresentam propriedades satisfatórias para TFD, com bom rendimento quântico de oxigênio singleto, baixo custo e intensa absorção de luz na faixa de 500-570nm, sendo utilizados em TFD para tratamento de lesões superficiais. (DIWU, LOWN, 1994; WANG et al., 2006; UESUGI et al., 2006)

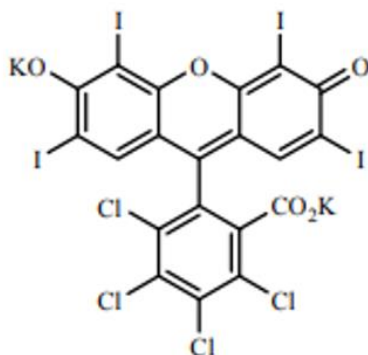


Figura 15: Exemplo de xanteno (Fonte: ORMOND, FREEMAN, 2013)

O RB tem sido usado na área de oftalmologia como corante para diagnóstico de várias doenças externas do globo ocular, e como agente fotossensibilizador, o RB absorve luz em 549nm e apresenta alto rendimento quântico, demonstrando capacidade para matar micro-organismos, tais como vírus, bactérias e protozoários (PERUSSI, 2007; ORMOND, FREEMAN, 2013). No entanto, a aplicação clínica do RB é

limitada, pois quando administrado de maneira sistêmica é rapidamente acumulado no fígado e excretado antes que possa se acumular no tecido tumoral. (TSENG et al., 1994; SUGITA et al., 2007; CHANG et al., 2008) Outro composto usado como fotossensibilizador são os curcuminóides (Figura 16), pigmento amarelo de origem natural, isolado a partir do rizoma da *Curcuma Longa* (DOVIGO et al., 2011).

A composição química do turmerico é bastante variada, apresentando como principais classes de compostos os terpenos voláteis, presentes no óleo essencial de diferentes partes do vegetal e a fração não volátil, os curcuminóides. Os curcuminóides apresentam em maior proporção nos rizomas da planta, com destaque para curcumina (60-70%), desmetoxicurcumina (20-30%) e bisdesmetoxicurcumina (10-15%), além de curcuminóides minoritários (PRIYADARSINI, 2014, SUETH-SANTIAGO et al., 2015; SUN et al., 2018). A estrutura química dos curcuminóides é apresentada na Figura 16.

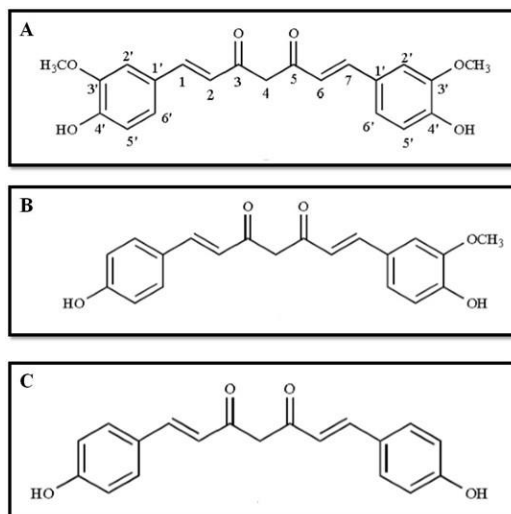


Figura 16: Estrutura química dos curcuminóides. (A) curcumina, (B) desmetoxicurcumina e (C) bisdesmetoxicurcumina. (Fonte: SUN et al., 2018)

Os curcuminoides apresentam várias propriedades farmacológicas, como atividade antioxidante, antiprotozoário, antimicrobiana, antimalárica, antiinflamatório, antiangiogénica, antineoplásica, antienvhecimento, e a aplicação em feridas tem demonstrado melhora na regeneração epitelial e aumenta a proliferação de fibroblastos e densidade vascular. (AKBIK et al. 2014; KRAUSZ, et al., 2015, AMALRAJ et al., 2017).

Os curcuminoides podem ser usados na TFD, com absorção de luz em 420nm e são utilizados como fotossensibilizadores para tratamentos de infeções superficiais localizadas. Estudos apontam seu uso como fotossensibilizador na inativação de cepas metilina-resistentes de *Staphylococcus aureus*, na inativação de espécies do fungo *Candida*, na inativação de fungos causadores da onicomicose, na inativação de bactérias Gram-negativas e Gram-positivas. (HAUKVIK et al., 2009; RIBEIRO et al., 2013; SILVA, 2013, ORMOND, FREEMAN, 2013)

Os fotossensibilizadores de segunda geração apresentam como principal desvantagem a baixa solubilidade em água, sendo um fator limitante para a administração intravenosa o que acarreta a busca por novos métodos de administração e novas moléculas de fotossensibilizadores. (KWIATKOWSKI et al., 2018)

Fotossensibilizadores de Terceira Geração

A terceira geração de fotossensibilizadores incluem os fotossensibilizadores de segunda geração modificados e vinculados a carreadores de fármacos, como lipossomas, anticorpos monoclonais (mAbs), monossacarídeos, lipoproteínas de baixa densidade (LDLs), peptídeos, polímeros e nanopartículas (NPs), que permitem aumentar a especificidade ao tumor, visando atingir apenas as células cancerígenas. (MOKWENA et al., 2018).

Referências

1. AKBIK, DANIA ET AL. CURCUMIN AS A WOUND HEALING AGENT. **LIFE SCIENCES**, V. 116, N. 1, P. 1-7, 2014.
2. ALLISON, RON R.; MOGHISSI, KEYVAN. PHOTODYNAMIC THERAPY (PDT): PDT MECHANISMS. **CLINICAL ENDOSCOPY**, V. 46, N. 1, P. 24-29, 2013.
3. ALMEIDA, ELLEN DENISE PRADO ET AL. DESENVOLVIMENTO DE PARTÍCULAS LIPÍDICAS CONTENDO ALUMÍNIO-CLORO FTALOCIANINA PARA APLICAÇÃO NA TERAPIA FOTODINÂMICA DO CÂNCER DE PELE. 2014.
4. AMALRAJ, AUGUSTINE ET AL. BIOLOGICAL ACTIVITIES OF CURCUMINOIDS, OTHER BIOMOLECULES FROM TURMERIC AND THEIR DERIVATIVES—A REVIEW. **JOURNAL OF TRADITIONAL AND COMPLEMENTARY MEDICINE**, V. 7, N. 2, P. 205-233, 2017.
5. BARBOSA, ARTUR FS ET AL. ANTI-TRYPANOSOMA CRUZI EFFECT OF THE PHOTODYNAMIC ANTIPARASITIC CHEMOTHERAPY USING PHENOTHIAZINE DERIVATIVES AS PHOTSENSITIZERS. **LASERS IN MEDICAL SCIENCE**, V. 35, P. 79-85, 2020.
6. BASKARAN, RENGARAJAN; LEE, JUNGHAN; YANG, SU-GEUN. CLINICAL DEVELOPMENT OF PHOTODYNAMIC AGENTS AND THERAPEUTIC APPLICATIONS. **BIOMATERIALS RESEARCH**, V. 22, N. 1, P.

- 1-8, 2018.
7. BJÖRN, LARS OLOF ET AL. A VIEWPOINT: WHY CHLOROPHYLL A?. **PHOTOSYNTHESIS RESEARCH**, v. 99, p. 85-98, 2009.
 8. BOIY, ANNELIES; DE WITTE, PETER AM; ROELANDTS, RIK. TOPICAL TREATMENT OF DISSEMINATED SUPERFICIAL ACTINIC POROKERATOSIS WITH HYPERICIN—PHOTODYNAMIC THERAPY: A CASE REPORT. **PHOTODIAGNOSIS AND PHOTODYNAMIC THERAPY**, v. 7, N. 2, p. 123-125, 2010.
 9. BRILKINA, ANNA A. ET AL. PHOTOBIOLOGICAL PROPERTIES OF PHTHALOCYANINE PHOTSENSITIZERS PHOTSENS, HOLOSENS AND PHTHALOSENS: A COMPARATIVE IN VITRO ANALYSIS. **JOURNAL OF PHOTOCHEMISTRY AND PHOTOBIOLOGY B: BIOLOGY**, v. 191, p. 128-134, 2019.
 10. BUYTAERT E, ET AL. MOLECULAR EFFECTORS OF MULTIPLE CELL DEATH PATHWAYS INITIATED BY PHOTODYNAMIC THERAPY. **BIOCHIMICA BIOPHYSICA ACTA**, v.1776, N.1, p.86-107, 2007.
 11. CALVETE, MÁRIO JOSÉ F.; GOMES, ANA TERESA PC; MOURA, NUNO MM. CLORINAS EM TERAPIA FOTODINÂMICA—SÍNTESE E APLICAÇÕES. **REVISTA VIRTUAL DE QUÍMICA**, v. 1, N. 2, p. 92-103, 2009.
 12. CHANG, CHENG-CHUNG ET AL. ABSORPTION AND EMISSION SPECTRAL SHIFTS OF ROSE BENGAL ASSOCIATED WITH DMPC LIPOSOMES. **DYES AND PIGMENTS**, V. 79, N. 2, P. 170-175, 2008.

13. DENG, XIAOFENG ET AL. PHOTOSAN-II LOADED HOLLOW SILICA NANOPARTICLES: PREPARATION AND ITS EFFECT IN KILLING FOR QBC939 CELLS. *PHOTODIAGNOSIS AND PHOTODYNAMIC THERAPY*, V. 10, N. 4, P. 460-469, 2013.
14. DONNELLY, RYAN F. ET AL. POTENTIAL OF PHOTODYNAMIC THERAPY IN TREATMENT OF FUNGAL INFECTIONS OF THE MOUTH. DESIGN AND CHARACTERISATION OF A MUCOADHESIVE PATCH CONTAINING TOLUIDINE BLUE O. *JOURNAL OF PHOTOCHEMISTRY AND PHOTOBIOLOGY B: BIOLOGY*, V. 86, N. 1, P. 59-69, 2007.
15. DE CARVALHO LEONEL, LEONARDO ET AL. PHOTODYNAMIC ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY (PACT) USING METHYLENE BLUE INHIBITS THE VIABILITY OF THE BIOFILM PRODUCED BY CANDIDA ALBICANS. **PHOTODIAGNOSIS AND PHOTODYNAMIC THERAPY**, V. 26, P. 316-323, 2019.
16. DE OLIVEIRA, KLEBER THIAGO ET AL. CONCEITOS FUNDAMENTAIS E APLICAÇÕES DE FOTOSSENSIBILIZADORES DO TIPO PORFIRINAS, CLORINAS E FTALOCIANINAS EM TERAPIAS FOTÔNICAS. **REVISTA VIRTUAL DE QUÍMICA**, V. 7, N. 1, P. 310-335, 2015.
17. DE MENEZES, HENRIQUE D. ET AL. IN VITRO PHOTODYNAMIC INACTIVATION OF PLANT-

- PATHOGENIC FUNGI COLLETOTRICHUM ACUTATUM AND COLLETOTRICHUM GLOEOSPORIOIDES WITH NOVEL PHENOTHIAZINIUM PHOTSENSITIZERS. **APPLIED AND ENVIRONMENTAL MICROBIOLOGY**, V. 80, N. 5, P. 1623-1632, 2014.
18. DIWU, ZHENJUN; LOWN, J. WILLIAM. PHOTOTHERAPEUTIC POTENTIAL OF ALTERNATIVE PHOTSENSITIZERS TO PORPHYRINS. **PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS**, V. 63, N. 1, P. 1-35, 1994.
19. DOVIGO, L.N.; ET AL. INVESTIGATION OF THE PHOTODYNAMIC EFFECTS OF CURCUMIN AGAINST CANDIDA ALBICANS. **PHOTOCHEMISTRY AND PHOTOBIOLOGY**, V.87, P. 895-903, 2011
20. GONZALES, JULIA C. ET AL. PHOTODYNAMIC INACTIVATION OF CONIDIA OF THE FUNGUS COLLETOTRICHUM ABCISSUM ON CITRUS SINENSIS PLANTS WITH METHYLENE BLUE UNDER SOLAR RADIATION. **JOURNAL OF PHOTOCHEMISTRY AND PHOTOBIOLOGY B: BIOLOGY**, V. 176, P. 54-61, 2017.
21. GOSLINSKI, TOMASZ ET AL. PHOTOPHYSICAL PROPERTIES AND PHOTOCYTOTOXICITY OF NOVEL PHTHALOCYANINES–POTENTIALLY USEFUL FOR THEIR APPLICATION IN PHOTODYNAMIC THERAPY. **POLYHEDRON**, V. 30, N. 9, P. 1538-1546, 2011.
22. GYENGÉ, EMINA BEŠIĆ ET AL. CELLULAR AND MOLECULAR EFFECTS OF THE LIPOSOMAL MTHPC

- DERIVATIVE FOSLIPOS IN PROSTATE CARCINOMA CELLS IN VITRO. **PHOTODIAGNOSIS AND PHOTODYNAMIC THERAPY**, V. 8, N. 2, P. 86-96, 2011.
23. HAUKVIK, T. ET AL. PHOTOKILLING OF BACTERIA BY CURCUMIN IN DIFFERENT AQUEOUS PREPARATIONS. STUDIES ON CURCUMIN AND CURCUMINOIDS XXXVII. **DIE PHARMAZIE-AN INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES**, V. 64, N. 10, P. 666-673, 2009.
24. HOPPER C. PHOTODYNAMIC THERAPY: A CLINICAL REALITY IN THE TREATMENT OF CÂNCER. **LANCET ONCOL.** 2000; 1: 212-219
25. JERJES, W.; HAMDOON, Z.; HOPPER, C. PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE MANAGEMENT OF BASAL CELL CARCINOMA: RETROSPECTIVE EVALUATION OF OUTCOME. **PHOTODIAGNOSIS AND PHOTODYNAMIC THERAPY**, V. 19, P. 22-27, 2017.
26. JUNQUEIRA, M.V. ET AL. FUNCTIONAL POLYMERIC SYSTEMS AS DELIVERY VEHICLES FOR METHYLENE BLUE IN PHOTODYNAMIC THERAPY. **LANGMUIR**, V. 32, N. 1, P. 19-27, 2016.
27. KENNEDY, JC1; POTTIER, R. H.; PROSS, D. C. PHOTODYNAMIC THERAPY WITH ENDOGENOUS PROTOPORPHYRIN: IX: BASIC PRINCIPLES AND PRESENT CLINICAL EXPERIENCE. **JOURNAL OF**

- PHOTOCHEMISTRY AND PHOTOBIOLOGY B: BIOLOGY**, V. 6, N. 1-2, P. 143-148, 1990.
28. KOLAROVA, H. ET AL. SENSITIVITY OF DIFFERENT CELL LINES TO PHOTOTOXIC EFFECT OF DISULFONATED CHLOROALUMINIUM PHTHALOCYANINE. **TOXICOLOGY IN VITRO**, V. 21, N. 7, P. 1304-1306, 2007.
29. KONOPKA, K., GOSLINSKI, T. PHOTODYNAMIC THERAPY IN DENTISTRY. JOURNAL OF DENTAL RESEARCH, V.86, N.8, P.694-707, 2007.
30. KRAUSZ, A. E ET AL. CURCUMIN-ENCAPSULATED NANOPARTICLES AS INNOVATIVE ANTIMICROBIAL AND WOUND HEALING AGENTE. **NANOMEDICINE: NANOTECHNOLOGY, BIOLOGY, AND MEDICINE**, V. 11, P.195-206, 2015
31. KWIATKOWSKI, STANISŁAW ET AL. PHOTODYNAMIC THERAPY–MECHANISMS, PHOTOSENSITIZERS AND COMBINATIONS. **BIOMEDICINE & PHARMACOTHERAPY**, V. 106, P. 1098-1107, 2018.
32. LONGO, JOÃO PAULO FIGUEIRÓ ET AL. PHOTODYNAMIC THERAPY WITH ALUMINUM-CHLORO-PHTHALOCYANINE INDUCES NECROSIS AND VASCULAR DAMAGE IN MICE TONGUE TUMORS. **JOURNAL OF PHOTOCHEMISTRY AND PHOTOBIOLOGY B: BIOLOGY**, V. 94, N. 2, P. 143-146, 2009.
33. LOPEZ, RENATA FONSECA VIANNA ET AL. PHOTODYNAMIC THERAPY OF SKIN CANCER:

- CONTROLLED DRUG DELIVERY OF 5-ALA AND ITS ESTERS. **ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS**, V. 56, N. 1, P. 77-94, 2004.
34. MACCORMACK, M. A. PHOTODYNAMIC THERAPY IN DERMATOLOGY: AN UPDATE ON APPLICATIONS AND OUTCOMES. **SEMINARS IN CUTANEOUS MEDICINE AND SURGERY**, V. 27, N. 1, P. 52–62, 2008.
35. MENEZES, PRISCILA FERNANDA CAMPOS DE. **ESTUDOS ESPECTROSCÓPICOS E CITOTÓXICOS DO PHOTOGEM® FOTODEGRADADO E DOS FOTOPRODUTOS FORMADOS PELA IRRADIAÇÃO COM LASER**. 2006. TESE DE DOUTORADO. UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO.
36. MOKWENA, MPHOTO GIFT ET AL. A REVIEW OF NANOPARTICLE PHOTSENSITIZER DRUG DELIVERY UPTAKE SYSTEMS FOR PHOTODYNAMIC TREATMENT OF LUNG CANCER. **PHOTODIAGNOSIS AND PHOTODYNAMIC THERAPY**, V. 22, P. 147-154, 2018.
37. NATAL, ALINE MARTINS DUBOC. **INFLUÊNCIA DO PH NA INTERAÇÃO DO PHOTOFRIN®, PHOTOGEM® E PHOTOSAN® COM DMPC E LIPOPROTEÍNA DE BAIXA DENSIDADE**. 2006. TESE DE DOUTORADO. UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO.
38. NYMAN E. S.; HYNNIEN P. H. RESEARCH ADVANCES IN THE USE OF TETRAPYRROLIC PHOTSENSITIZERS FOR

- PHOTODYNAMIC THERAPY. J PHOTOCHEM PHOTOBIOLOG, B, BIOL, 2004; 73: 1-28
39. ORMOND, A. B.; FREEMAN, H. S. DYE SENSITIZERS FOR PHOTODYNAMIC THERAPY. MATERIALS 6: 817–840. **DOI: [HTTPS://DOI.ORG/10.3390/MA6030817](https://doi.org/10.3390/MA6030817)**, V. 24, 2013.
40. PAVARINA, A.C. ET AL. METABOLISM-CELL HOMEOSTASIS AND STRESS RESPONSE, 2012, CHAPTER 7, P.149-162
41. PELOI, L.S. ET AL. PHOTODYNAMIC EFFECT OF LIGHT-EMITTING DIODE LIGHT ON CELL GROWTH INHIBITION INDUCED BY METHYLENE BLUE. J. BIOSCI., V. 33, P. 231–237, 2008.
42. PERUSSI, JANICE RODRIGUES. INATIVAÇÃO FOTODINÂMICA DE MICRORGANISMOS. **QUÍMICA NOVA**, V. 30, P. 988-994, 2007.
43. PINHEIRO, ANTONIO LUIZ BARBOSA; DE ALMEIDA, PAULO FERNANDO; SOARES, LUIZ GUILHERME PINHEIRO. PRINCÍPIOS FUNDAMENTAIS DOS LASERS E SUAS APLICAÇÕES. **PRINCÍPIOS FUNDAMENTAIS DOS LASERS E SUAS APLICAÇÕES**, 2017.
44. PRIYADARSINI, K.I. THE CHEMISTRY OF CURCUMIN: FROM EXTRACTION TO THERAPEUTIC AGENT. **MOLECULES**, V. 19, N. 12, P. 20091-20112, 2014.
45. REGO, RAQUEL FERREIRA. ESTUDO HISTOMORFOMÉTRICO DA NECROSE EM TECIDO HEPÁTICO DE RATOS: TERAPIA FOTODINÂMICA

- COMBINADA COM ABLAÇÃO A LASER E TERAPIA FOTODINÂMICA COM O FOTOSSENSIBILIZADOR LUZITIN®. 2012.
46. RIBEIRO, ANA PAULA DIAS ET AL. PHOTOTOXIC EFFECT OF CURCUMIN ON METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS AND L929 FIBROBLASTS. **LASERS IN MEDICAL SCIENCE**, V. 28, P. 391-398, 2013.
47. ROOK, ALAIN H. ET AL. A PHASE II PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF PHOTODYNAMIC THERAPY WITH TOPICAL HYPERICIN AND VISIBLE LIGHT IRRADIATION IN THE TREATMENT OF CUTANEOUS T-CELL LYMPHOMA AND PSORIASIS. **JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY**, V. 63, N. 6, P. 984-990, 2010.
48. SANTOS, THIAGO VIEIRA SOARES DOS. TERAPIA FOTODINÂMICA: UMA REVISÃO DOS CONCEITOS GERAIS E DOS AVANÇOS DE NOVOS SISTEMAS CARREADORES DESENVOLVIDOS COM BASE NA NANOTECNOLOGIA. 2020.
49. ŠEMELÁKOVÁ, MARTINA ET AL. THE PRO-APOPTOTIC AND ANTI-INVASIVE EFFECTS OF HYPERICIN-MEDIATED PHOTODYNAMIC THERAPY ARE ENHANCED BY HYPERFORIN OR ARISTOFORIN IN HT-29 COLON ADENOCARCINOMA CELLS. **JOURNAL OF**

- PHOTOCHEMISTRY AND PHOTOBIOLOGY B: BIOLOGY**, V. 117, P. 115-125, 2012.
50. SILVA, ANA PAULA DA. **INATIVAÇÃO DOS MICRO-ORGANISMOS CAUSADORES DA ONICOMICOSE POR TERAPIA FOTODINÂMICA-ESTUDO IN VITRO E CLÍNICO**. 2013. TESE DE DOUTORADO. UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO.
51. SIMPLICIO, FERNANDA IBANEZ; MAIONCHI, FLORÂNGELA; HIOKA, NOBORU. **TERAPIA FOTODINÂMICA: ASPECTOS FARMACOLÓGICOS, APLICAÇÕES E AVANÇOS RECENTES NO DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS. QUÍMICA NOVA**, V. 25, P. 801-807, 2002.
52. STAICU, A. ET AL. **STUDIES ABOUT PHTHALOCYANINE PHOTOSENSITIZERS TO BE USED IN PHOTODYNAMIC THERAPY. ROMANIAN REPORTS IN PHYSICS**, V. 65, N. 3, P. 1032-1051, 2013.
53. SUETH-SANTIAGO, A., ET AL. **CURCUMINA, O PÓ DOURADO DO AÇAFRÃO-DA-TERRA: INTROSPECÇÕES SOBRE QUÍMICA E ATIVIDADES BIOLÓGICAS. QUIM. NOVA**, V.38, N. 4, P.538-552, 2015
54. SUGITA, NAMI ET AL. **SYNTHESIS OF AMPHIPHILIC DERIVATIVES OF ROSE BENGAL AND THEIR TUMOR ACCUMULATION. BIOCONJUGATE CHEMISTRY**, V. 18, N. 3, P. 866-873, 2007.

55. SUN, JIA ET AL. ROLE OF CURCUMIN IN THE MANAGEMENT OF PATHOLOGICAL PAIN. **PHYTOMEDICINE**, 2018.
56. T DE OLIVEIRA, KLEBER ET AL. CHLORINS: NATURAL SOURCES, SYNTHETIC DEVELOPMENTS AND MAIN APPLICATIONS. **CURRENT ORGANIC SYNTHESIS**, V. 11, N. 1, P. 42-58, 2014.
57. TAPAJÓS, E. C. C. ET AL. IN VITRO PHOTODYNAMIC THERAPY ON HUMAN ORAL KERATINOCYTES USING CHLOROALUMINUM-PHTHALOCYANINE. **ORAL ONCOLOGY**, V. 44, N. 11, P. 1073-1079, 2008.
58. TOREZAN, LUÍS; NIWA, ANE BEATRIZ MAUTARI; FESTA NETO, CYRO. TERAPIA FOTODINÂMICA EM DERMATOLOGIA: PRINCÍPIOS BÁSICOS E APLICAÇÕES. **ANAIS BRASILEIROS DE DERMATOLOGIA**, V. 84, P. 445-459, 2009.
59. TSENG, S. C.; FEENSTRA, R. P.; WATSON, BRANT D. CHARACTERIZATION OF PHOTODYNAMIC ACTIONS OF ROSE BENGAL ON CULTURED CELLS. **INVESTIGATIVE OPHTHALMOLOGY & VISUAL SCIENCE**, V. 35, N. 8, P. 3295-3307, 1994.
60. UESUGI, NORIKO; FURUMIYA, KENJI; MIZUTANI, TAKAHARU. INHIBITION MECHANISM OF UDP-GLUCURONOSYLTRANSFERASE 1A6 BY XANTHENE FOOD DYES. **JOURNAL OF HEALTH SCIENCE**, V. 52, N. 5, P. 549-557, 2006.

61. WAINWRIGHT, MARK. PHOTODYNAMIC ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY (PACT). THE JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY, V. 42, N. 1, P. 13-28, 1998.
62. WANG, HONG ET AL. THE PHOTOTOXICITY OF XANTHENE DERIVATIVES AGAINST ESCHERICHIA COLI, STAPHYLOCOCCUS AUREUS, AND SACCHAROMYCES CEREVISIAE. CURRENT MICROBIOLOGY, V. 52, P. 1-5, 2006.