

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE FÍSICA
GRADUAÇÃO EM FÍSICA MÉDICA

BEATRIZ NATIELLI FERNANDES BEATA

**INFLUÊNCIA DO PH DA SOLUÇÃO PRECURSORA NA AGREGAÇÃO
MACROMOLECULAR E NA FOTODEGRADAÇÃO DE NANOCOMPÓSITOS DE
PROTOPORFIRINA IX SAL DISSÓDICO/HALOISITA**

Uberlândia

2024

BEATRIZ NATIELLI FERNANDES BEATA

**INFLUÊNCIA DO PH DA SOLUÇÃO PRECURSORA NA AGREGAÇÃO
MACROMOLECULAR E NA FOTODEGRADAÇÃO DE NANOCOMPÓSITOS DE
PROTOPORFIRINA IX SAL DISSÓDICO/HALOISITA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Física da Universidade Federal de Uberlândia como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Física Médica.

Orientador: Prof. Dr. José Roberto Tozoni

Uberlândia

2024

BEATRIZ NATIELLI FERNANDES BEATA

**INFLUÊNCIA DO PH DA SOLUÇÃO PRECURSORA NA AGREGAÇÃO
MACROMOLECULAR E NA FOTODEGRADAÇÃO DE NANOCOMPÓSITOS DE
PROTOPORFIRINA IX SAL DISSÓDICO/HALOISITA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Instituto de Física da Universidade Federal de
Uberlândia como requisito parcial para a obtenção
do título de Bacharel em Física Médica.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. José Roberto Tozoni – UFU
Orientador

Profa. Dra. Ana Paula Perini – UFU

Me. Samara Pavan Souza – UFU

Uberlândia
2024

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por estar nesse plano tendo a oportunidade de evoluir e por toda sabedoria que me foi concedida para que eu desfrutasse de cada conquista material.

Aos meus pais, Marcio e Simone, por me apoiarem, me darem conforto e segurança. Graças a esse apoio eu pude estudar e me dedicar absolutamente a minha formação acadêmica. Sou grata por ter sido concebida em uma família honesta, compreensiva, amorosa e sólida, sendo estrutura para a construção do meu caráter e de minha irmã Natallya.

Ao meu namorado Felipe por ter sido suporte emocional em toda essa árdua jornada, me lembrando constantemente das minhas qualidades e, principalmente, que todo esforço teria sua retribuição.

Aos meus amigos, em especial, Jéssica e Douglas por estarmos unidos desde o princípio, tornando a distância da família menos dolorosa. Concluir esse curso tendo vocês ao meu lado para ajudar, conversar e sorrir fez com que os semestres fossem mais leves.

Ao meu orientador, Prof. Dr. José Roberto Tozoni, pela paciência, atenção e confiança depositada.

Ao tutor do PET, Diego Merigue, que sempre me auxiliou nas etapas da minha graduação, apoiando e aconselhando no que fosse necessário. Agradeço, também, aos meus colegas de trabalho do PET.

Por fim, a todos que tive o privilégio de conhecer, aprender e contribuir.

“Há sem dúvida quem ame o infinito,
Há sem dúvida quem deseje o impossível,
Há sem dúvida quem não queira nada —
Três tipos de idealistas, e eu nenhum deles:
Porque eu amo infinitamente o finito,
Porque eu desejo impossivelmente o possível,
Porque quero tudo, ou um pouco mais, se puder ser,
Ou até se não puder ser...”

Fernando Pessoa

RESUMO

Neste trabalho de conclusão de curso, foram confeccionados e analisados materiais funcionais híbridos fotoluminescentes, compostos por nanocompósitos de protoporfirina IX sal dissódico e nanopartículas de argila. Os resultados dos espectros de PL e das curvas de fotodegradação mostraram que o pH da solução precursora influencia, diretamente, tanto no nível de agregação das moléculas de protoporfirina adsorvidas à superfície das halositas quanto nos processos de fotodegradação. Sendo que a solução com pH2 se mostrou muito mais eficiente em desagregar as moléculas de protoporfirina do que a solução com pH7. Observou-se também que a forma de linha dos espectros de PL sofre grande influência tanto do comprimento de onda de excitação quanto do pH da solução precursora, provavelmente devido aos diferentes estados de agregação das moléculas de protoporfirina em cada sistema.

Palavras-chave: materiais funcionais híbridos fotoluminescente, protoporfirina IX sal dissódico, nanopartículas de argila, fotodegradação.

ABSTRACT

In this final project, functional photoluminescent hybrid materials made up of nanocomposites of protoporphyrin IX disodium salt and clay nanoparticles were made and analyzed. The results of the PL spectra and photodegradation curves showed that the pH of the precursor solution directly influences both the level of aggregation of the protoporphyrin molecules adsorbed to the surface of the halloysites and the photodegradation processes. The pH2 solution proved to be much more efficient at disaggregating the protoporphyrin molecules than the pH7 solution. It was also observed that the line shape of the PL spectra is greatly influenced by both the excitation wavelength and the pH of the precursor solution, probably due to the different aggregation states of the protoporphyrin molecules in each system.

Keywords: photoluminescent hybrid functional materials, protoporphyrin IX disodium salt, clay nanoparticles, photodegradation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Projeções para 2023 das taxas de incidência brutas e ajustadas por 100 mil habitantes, bem como do número de novos diagnósticos de câncer, de acordo com o sexo e a localização primária do câncer. Fonte: INCA (2022), p. 62).....	15
Figura 2: Espectro de absorção relacionado à PpIX. Fonte: Torezan; Niwa; Neto (2022), p.448.....	19
Figura 3: Diagrama de Jablonski. Fonte: PUC-RIO (p. 21).....	21
Figura 4: Espectro de fotoluminescência de excitação para a PpIXK em pó de pH2 e em pó de pH7. Fonte: Alves (2023, p. 21).....	23
Figura 5: Curva de fotodegradação das amostras com pH2 e pH7, comprimento de onda da luz de excitação $\lambda_{excitação} = 388 \text{ nm}$, tempo de aquisição de 1850 segundos. Fonte: Autoria própria (2024).....	24
Figura 6: Espectros de fotoluminescência da amostra com pH7, antes e depois da realização dos experimentos de fotodegradação no comprimento de onda de excitação de 388nm. Fonte: Autoria própria (2024).....	25
Figura 7: Espectros de fotoluminescência da amostra com pH2 antes e depois da realização dos experimentos de fotodegradação no comprimento de onda de excitação de 388nm. Fonte: Autoria própria (2024).....	26
Figura 8: Curva de fotodegradação das amostras com pH2 e pH7, comprimento de onda da luz de excitação $\lambda_{excitação} = 412 \text{ nm}$, tempo de aquisição de 2300 segundos. Fonte: Autoria própria (2024).....	27
Figura 9: Espectros de fotoluminescência da amostra com pH7, antes e depois da realização dos experimentos de fotodegradação no comprimento de onda de excitação de 412nm. Fonte: Autoria própria (2024).....	28
Figura 10: Espectros de fotoluminescência da amostra com pH2 antes e depois da realização dos experimentos de fotodegradação no comprimento de onda de excitação de 412nm. Fonte: Autoria própria (2024).....	28
Figura 11: Curvas de fotodegradação da amostra com pH2 para ambos os comprimentos de onda de excitação. Fonte: Autoria própria (2024).....	29

Figura 12: Curvas de fotodegradação com a intensidade normalizada da amostra com pH2 para ambos os comprimentos de onda de excitação. **Fonte:** Autoria própria (2024).....30

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CNMs - Cânceres de Pele Não Melanoma

PL - Fotoluminescência

PpIX - protoporfirina IX

PpIXK - Protoporfirina IX sal dissódico

PS – Fotossensibilizador

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. OBJETIVO.....	13
2.1 Objetivo geral.....	13
2.2 Objetivo Específico.....	13
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	13
3.1. Câncer.....	13
3.2. Câncer de pele.....	15
3.3. Terapia Fotodinâmica.....	16
3.4. Protoporfirina.....	18
3.4.1. Agregação da Protoporfirina.....	19
3.4.2. Desagregação da Protoporfirina.....	20
3.5. Nanopartículas.....	20
3.6. Fotoluminescência	20
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	21
4.1. Confeção das amostras de Pplx/Argila.....	21
4.2. Caracterização das amostras.....	22
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	22
6. CONCLUSÃO.....	30
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31

1. INTRODUÇÃO

Compreender as propriedades fotoquímicas dos nanocompósitos de porfirina/argila é intrínseco para explorar suas aplicações potenciais. Um exemplo notável é a terapia fotodinâmica (TFD), uma técnica utilizada no tratamento do câncer de pele. Além disso, esses nanocompósitos podem ter outras aplicações em áreas como a fotocatalise, devido à sua capacidade de absorver e transferir energia luminosa.

A terapia fotodinâmica é uma técnica que oferece uma nova abordagem para o tratamento do câncer de pele e outras doenças. Esta técnica se baseia na utilização de compostos fotoquímicos com propriedades curativas. Em procedimentos dermatológicos, são usados medicamentos fotossensíveis como o Metil Amino-levulinato e o Ácido Amino Levulínico, que são ativados por uma fonte de luz, como laser, LED ou LIP. Recentemente, uma nova técnica foi introduzida, onde o agente sensibilizador, geralmente o Amino-levulinato, é aplicado e a luz solar é usada como fonte de luz. O fotossensibilizador, que pode ser administrado em forma de creme ou por via intravenosa, absorve a irradiação de uma luz intensa e direcionada para a área afetada, gerando radicais livres apenas nas células tratadas, o que resulta em sua destruição. Além disso, a TFD tem se mostrado eficaz no tratamento de várias condições, incluindo tumores cutâneos não-melanoma, ceratose actínica, acne e rosácea (SBCD).

Os processos que ocorrem nas porfirinas, como a transferência de energia e a geração de espécies reativas de oxigênio, são influenciados por vários fatores. Um desses fatores é a agregação entre as cadeias de porfirina, que geralmente reduz a produção dessas espécies reativas. As moléculas em uma solução ou matriz sólida podem interagir e formar agregados, como dímeros e trímeros (BORISSEVITCH; GANDINI, 1998; ROSSI et al., 2008; KHAIRUTDINOV; SERPONE, 1999; KASHA, 1963; ZHANG; WU, 2005; KALYANASUNDARAM, 1992; AGGARWAL; BORISSEVITCH, 2006). Esses agregados são formados principalmente pela força de Van Der Waals entre as moléculas. A concentração é um parâmetro importante na formação de agregados, pois em altas concentrações a probabilidade de interação entre as moléculas é maior.

Recentemente, foi demonstrado que é possível promover a desagregação tanto de polímeros conjugados (TOZONI et al., 2009; TOZONI et al., 2011; MENEZES et al., 2016) quanto de porfirinas através da formação de blendas poliméricas ou da formação de nanocompósitos (TOZONI et al., 2016; TOZONI et al., 2019). No caso dos nanocompósitos, a desagregação foi obtida através da adsorção dos polímeros ou das porfirinas à superfície das nanopartículas de argila, formando um material híbrido.

A formação desses materiais híbridos orgânico-inorgânico tem despertado grande interesse científico e tecnológico (ISHIDA et al., 2011). As argilas são promissoras para a fabricação de materiais funcionais à base de nanocompósitos de porfirina/argila devido às suas propriedades únicas e composição química. Além disso, os nanocompósitos de argila estão sendo estudados para uso em sistemas de entrega de medicamentos em Scaffolds e dosímetros de luz azul (JAFARBEGLOU et al., 2016; PEREIRA et al., 2021; TOZONI et al., 2017).

2. OBJETIVO

2.1 Objetivo geral

Analisar e otimizar as condições de pH da solução precursora para a produção de materiais funcionais híbridos fotoluminescentes, visando maximizar a eficiência na desagregação das moléculas de protoporfirina IX sal dissódico e, conseqüentemente, melhorar os processos de fotodegradação, com potencial aplicação.

2.2 Objetivo Específico

Estudar os efeitos do pH da solução precursora tanto sobre o nível de agregação das moléculas de protoporfirina sal dissódica adsorvidas à superfície das haloisitas quanto sobre os processos de geração de espécies reativas de oxigênio.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1. Câncer

O câncer representa um desafio substancial para a saúde pública em todo o mundo, sendo uma das principais causas de mortalidade e exercendo um impacto significativo na expectativa de vida. Em muitos países, ele figura entre as principais razões de óbitos prematuros, ocorrendo antes dos 70 anos de idade. A incidência e mortalidade associadas ao câncer estão em constante ascensão globalmente, impulsionadas principalmente pelas mudanças demográficas e epidemiológicas em curso. Fatores como o envelhecimento populacional e transformações nos comportamentos e no ambiente, incluindo mudanças na estrutura social que afetam hábitos de vida, dieta e exposição a agentes poluentes, contribuem para esse aumento. Países com elevado Índice de Desenvolvimento Humano têm observado uma diminuição nas taxas de incidência e mortalidade por câncer, resultado de intervenções eficazes em prevenção, detecção precoce e tratamento. No entanto, em nações em transição, tais taxas permanecem estáveis ou em crescimento. Portanto, o desafio nestes países reside na otimização dos recursos disponíveis e no fortalecimento dos esforços para melhorar o controle do câncer. A vigilância do câncer é um componente crucial para o planejamento, monitoramento e avaliação das

estratégias de controle da doença. No contexto brasileiro, houve avanços significativos na última década em termos de disponibilidade e qualidade das informações relacionadas à incidência e mortalidade por câncer (Santos et al., 2023).

A predominância do câncer tem aumentado em todo o mundo, independentemente do crescimento populacional. Em 2012, foram registrados 14,1 milhões de novos casos e 8,2 milhões de mortes. Nos próximos 20 anos, é esperado um aumento ainda maior na incidência global da doença. Nos países desenvolvidos, a taxa de mortalidade por câncer tem diminuído significativamente nas últimas duas décadas, embora a incidência de alguns tipos de câncer continue a aumentar. É crucial monitorar a incidência e a mortalidade por câncer para estabelecer prioridades e ações para o controle da doença, bem como para avaliar a eficácia das intervenções implementadas. Entender a evolução do câncer em relação às mudanças nos padrões de risco específicos e nas oportunidades de acesso ao tratamento é essencial para melhorar as políticas de controle regionalizadas. Além disso, é importante notar que a detecção precoce e o tratamento adequado do câncer podem aumentar significativamente as taxas de sobrevivência. Portanto, a educação sobre os sinais e sintomas do câncer e a importância dos exames de rotina são fundamentais. Além disso, pesquisas para desenvolver tratamentos mais eficazes e menos invasivos é vital para melhorar a qualidade de vida dos pacientes com câncer (Silva et al., 2020).

O INCA (2022) divulgou uma série de previsões para 2023 (Figura 1). Essas previsões abrangiam taxas de incidência de câncer, tanto brutas quanto ajustadas, por 100 mil habitantes, bem como a quantidade de novos casos, considerando o gênero e a localização primária do câncer. Para o período de 2023 a 2025, a previsão é de que ocorram 704 mil novos casos de câncer no Brasil anualmente, com as regiões Sul e Sudeste sendo as mais afetadas, concentrando cerca de 70% da incidência.

LOCALIZAÇÃO PRIMÁRIA NEOPLASIA MALIGNA	ESTIMATIVA DOS CASOS NOVOS								
	Homens			Mulheres			Total		
	Casos	Taxa bruta	Taxa ajustada	Casos	Taxa bruta	Taxa ajustada	Casos	Taxa bruta	Taxa ajustada
Mama feminina	-	-	-	73.610	66,54	41,89	73.610	66,54	41,89
Próstata	71.730	67,86	55,49	-	-	-	71.730	67,86	55,49
Cólon e reto	21.970	20,78	12,43	23.660	21,41	11,06	45.630	21,10	11,43
Traqueia, brônquio e pulmão	18.020	17,06	12,73	14.540	13,15	9,26	32.560	15,06	10,52
Estômago	13.340	12,63	9,51	8.140	7,36	4,92	21.480	9,94	7,08
Colo do útero	-	-	-	17.010	15,38	13,25	17.010	15,38	13,25
Glândula tireoide	2.500	2,33	1,84	14.160	12,79	6,68	16.660	7,68	4,83
Cavidade oral	10.900	10,30	7,64	4.200	3,83	2,61	15.100	6,99	4,95
Linfoma não Hodgkin	6.420	6,08	4,55	5.620	5,08	3,00	12.040	5,57	3,79
Leucemias	6.250	5,90	4,75	5.290	4,78	3,95	11.540	5,33	4,43
Sistema nervoso central	6.110	5,80	4,56	5.380	4,85	3,80	11.490	5,31	4,33
Bexiga	7.870	7,45	3,96	3.500	3,14	1,58	11.370	5,25	2,75
Esôfago	8.200	7,76	5,46	2.790	2,49	1,43	10.990	5,07	3,38
Pâncreas	5.290	5,00	3,74	5.690	5,15	3,22	10.980	5,07	3,31
Fígado	6.390	6,06	5,18	4.310	3,89	3,14	10.700	4,95	4,29
Pele melanoma	4.640	4,37	2,24	4.340	3,90	1,56	8.980	4,13	1,88
Corpo do útero	-	-	-	7.840	7,08	4,13	7.840	7,08	4,13
Laringe	6.570	6,21	5,07	1.220	1,09	0,72	7.790	3,59	2,68
Ovário	-	-	-	7.310	6,62	5,01	7.310	6,62	5,01
Linfoma de Hodgkin	1.500	1,40	0,84	1.580	1,41	0,78	3.080	1,41	0,75
Outras localizações	41.730	39,49	26,17	33.970	30,69	19,70	75.700	34,99	21,96
Todas as neoplasias, exceto pele não melanoma	239.430	226,56	185,61	244.160	220,75	154,08	483.590	223,59	169,63
Pele não melanoma	101.920	96,44	-	118.570	107,21	-	220.490	101,95	-
Todas as neoplasias	341.350	323,00	-	362.730	327,96	-	704.080	325,53	-

*População-padrão mundial (1960). / *Números arredondados para múltiplos de 10.

Figura 1: Projeções para 2023 das taxas de incidência brutas e ajustadas por 100 mil habitantes, bem como do número de novos diagnósticos de câncer, de acordo com o sexo e a localização primária do câncer. **Fonte:** INCA (2022, p. 62).

3.2. Câncer de pele

O câncer de pele é uma questão de saúde pública significativa, particularmente entre indivíduos de pele clara. Tem-se notado um crescimento na ocorrência de carcinomas basocelulares e espinocelulares (conhecidos como cânceres de queratinócitos) e melanoma globalmente desde os anos 80. Contudo, em nações como Estados Unidos, Canadá e Austrália, a ocorrência de melanoma pode estar se estabilizando entre as faixas etárias mais jovens (HARDIE CM, et al., 2020).

Os Cânceres de Pele Não Melanoma (CNMs), apesar de apresentarem uma baixa probabilidade de propagação metastática, podem ter sua complexidade cirúrgica, morbidade e custos diretos diminuídos através de um diagnóstico precoce. É essencial que as estratégias de detecção antecipada tenham como objetivo a redução da mortalidade ou, no mínimo, da morbidade. Contudo, a realização de exames de rastreamento de forma sistemática em toda a

população não é vista como uma medida com bom custo-benefício (KRAJEWSKI AC et al., 2016).

Em média, a probabilidade de sobrevivência por cinco anos após o diagnóstico e tratamento de tumores confinados ao local original é de 96%. No entanto, essa taxa cai para 20% quando o tumor se disseminou para áreas distantes do corpo. É importante ressaltar que essas estatísticas podem variar dependendo de uma série de fatores, incluindo a saúde geral do paciente e a resposta ao tratamento (JONES MS et al., 2016).

Com a implementação de tratamentos específicos para melanomas em estágio avançado, observou-se um aumento na taxa de sobrevivência de 2 anos para 45% em certos pacientes. É crucial continuar o tratamento de carcinomas de queratinócitos, apesar de serem bastante prevalentes e terem um impacto significativo na qualidade de vida, eles não têm um alto risco de mortalidade. No entanto, em indivíduos com sistema imunológico comprometido, como os que receberam transplantes de órgãos, os carcinomas de queratinócitos podem ser agressivos e potencialmente letais (JUNG GW; WEINSTOCK MA, 2012).

A exposição solar excessiva é a principal responsável pelo surgimento do câncer de pele, pois provoca um crescimento anormal e desordenado das células cutâneas. Assim, ações preventivas, como conscientização da população em utilizar filtro solar e a restrição da exposição ao sol, são fundamentais para minimizar o risco de desenvolvimento dessas formas de câncer (Marra, 2023).

3.3. Terapia Fotodinâmica

A fototerapia é uma abordagem terapêutica amplamente utilizada no tratamento de uma variedade de condições dermatológicas, com uma história que remonta ao século passado. Esta técnica envolve a aplicação de radiação UVA ou UVB e tem sido eficaz no manejo de diversas doenças de pele, incluindo vitiligo, psoríase, parapsoríase, linfomas cutâneos de células T e eczemas crônicos. Seu uso isolado ou em combinação com outros medicamentos, como retinóides, metotrexato e ciclosporina, tem se mostrado promissor, permitindo a redução do tempo de tratamento e das doses desses medicamentos. Apesar dos benefícios, é importante reconhecer que a fototerapia também apresenta limitações. Estas incluem a necessidade de equipamentos especializados, a adesão do paciente ao tratamento, a seleção apropriada dos pacientes e a consideração da dose cumulativa de radiação UV. Para garantir uma resposta terapêutica eficaz com o mínimo de efeitos adversos, a administração da fototerapia deve ser realizada sob supervisão rigorosa e acompanhamento contínuo. Este enfoque garante não

apenas a segurança do paciente, mas também a eficácia do tratamento (Duarte; Buense; Kobata, 2006).

Recentes avanços na área da química e medicina têm permitido o desenvolvimento de métodos mais eficazes no uso da luz para combater infecções bacterianas e até mesmo câncer. Essa jornada rumo à terapia moderna com luz teve início em 1897, quando o cientista alemão Oscar Raab conduziu pesquisas pioneiras. Raab descobriu que corantes apresentavam eficácia na eliminação de protozoários, porém percebeu que apenas a presença do corante não era suficiente. A erradicação dos protozoários só ocorria quando o corante era aplicado em conjunto com luz e oxigênio. Os corantes, compostos químicos coloridos, manifestam suas cores devido à interação das moléculas com a luz. A luz branca, proveniente do Sol ou de uma lâmpada, consiste numa mistura de todas as cores do espectro visível: violeta, azul, verde, amarelo, laranja e vermelho. Por exemplo, um corante vermelho absorve todas as outras cores presentes na luz branca, exceto o vermelho, resultando na tonalidade observada. Se dissolvido em água, formando uma solução transparente, esse corante permitirá apenas a passagem da luz vermelha, o que torna a cor visível no líquido. Ao absorver a energia da luz, o corante pode transferi-la para moléculas próximas, como o oxigênio, abundante em nossa atmosfera e organismo. Essa transferência energética resulta na formação de uma versão altamente reativa do oxigênio, conhecida como "oxigênio singleto". O oxigênio singleto reage 40 vezes mais rápido que o oxigênio comum, permanecendo ativo por apenas alguns milionésimos de segundo até encontrar outra molécula para reagir. Esse fenômeno é fundamental para os processos terapêuticos que envolvem o uso da luz em medicina (Pereira, 2020).

No âmbito da pesquisa sobre tratamentos para o câncer, uma abordagem promissora envolve a interação entre corante, luz e oxigênio. Especificamente, um composto especial conhecido como fotossensibilizador é administrado ao paciente, conferindo às células tumorais uma sensibilidade à luz que normalmente não possuem. Durante o procedimento, a luz é direcionada ao tumor por meio de uma fibra óptica. As moléculas de fotossensibilizador na região absorvem a energia luminosa e a transferem para as moléculas de oxigênio no tecido, gerando oxigênio singleto, uma espécie reativa que prejudica as células tumorais. Este método, denominado TFD, é notável por sua natureza localizada e seletiva. A dependência da luz para sua eficácia torna-o seguro, uma vez que, mesmo que o fotossensibilizador seja introduzido na corrente sanguínea, permanece inativo até ser ativado pela luz direcionada. Dessa forma, o risco de afetar outros órgãos do paciente é minimizado, ao contrário de terapias convencionais. O uso de corantes na TFD oferece uma distinção crucial entre células cancerígenas e saudáveis. As

células tumorais, devido ao seu rápido crescimento, absorvem substâncias do ambiente em uma taxa mais elevada, facilitando a concentração do fotossensibilizador nelas. Portanto, ao administrar um produto contendo os corantes específicos da TFD na área afetada pelo tumor, a captura rápida pelo tumor é garantida. Posteriormente, a aplicação de luz durante as sessões terapêuticas desencadeia a ação do fotossensibilizador, visando a eliminação ou redução do tumor, enquanto preserva as células saudáveis circundantes (Pereira, 2020).

3.4. Protoporfirina

Em 1990, a TFD passou por uma grande mudança com a introdução de uma nova substância, o ácido 5-delta aminolevulínico (5-ALA), graças ao trabalho de Kennedy e sua equipe. Esse composto age como um precursor de porfirinas, mais especificamente a protoporfirina IX (PpIX), que é produzida dentro das células através da biossíntese do grupo Heme. A PpIX é conhecida por sua grande capacidade de interação com a luz. Já no final dos anos 90, surgiu um novo medicamento derivado do 5-ALA, o metilaminolevulinato. Esse composto, que é um éster do 5-ALA, tem propriedades lipofílicas, o que permite que ele penetre mais profundamente e seja mais específico para o tecido tumoral. Assim, a TFD com medicamento tópico tem o potencial de induzir uma sensibilidade à luz localizada e seletiva na área da pele que precisa ser tratada, como em casos de Carcinomas Basocelulares superficiais, Carcinomas Espinocelulares superficiais e Queratoses Actínicas (Szeimieset al., 2009).

A PpIX, um composto conhecido como intermediário porfirínico, tem a capacidade de absorver luz em várias frequências. A mais intensa é a banda de Soret, que corresponde à luz azul em 405 nm, visível na Figura 2. Existem outras frequências de absorção com intensidades menores, chamadas de bandas Q, que ocorrem em 510, 545, 580, 630, 670 e 700 nm. Mesmo que os picos das bandas Q sejam de 10 a 40 vezes menores que o pico em 405 nm, muitos estudos em TFD utilizam luz no espectro vermelho, especificamente entre 620 e 635 nm. Isso é feito para alcançar uma maior penetração nos tecidos e otimizar a TFD para o tratamento de lesões mais profundas. No entanto, a luz azul e verde também é eficaz na TFD para o tratamento de lesões mais superficiais, produzindo resultados comparáveis (Calzavara, Venturini; 2006).

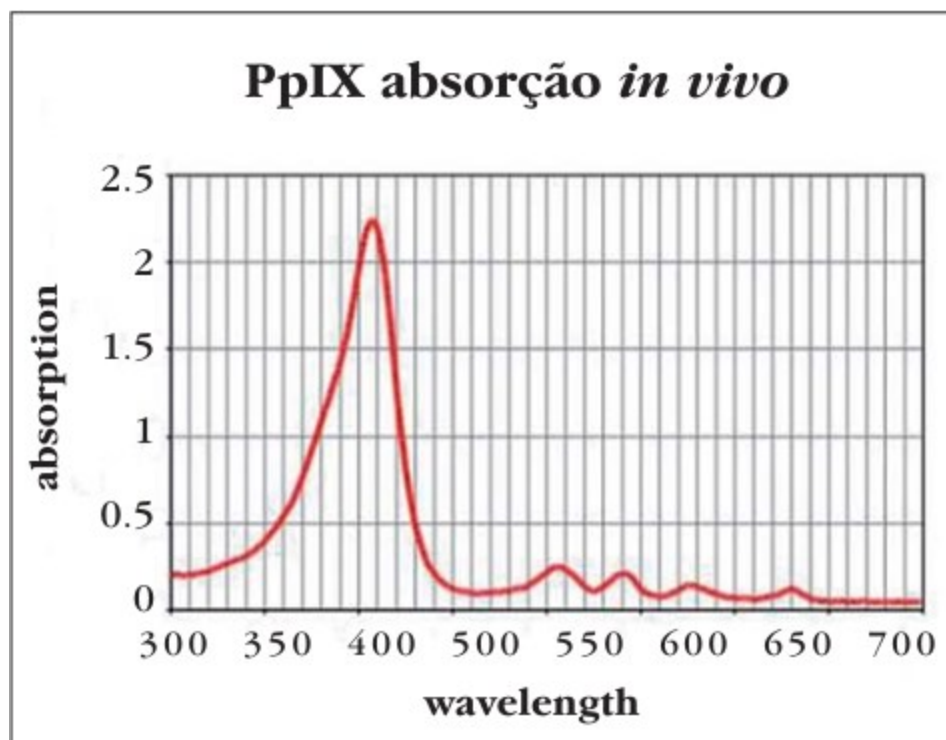


Figura 2: Espectro de absorção relacionado à PpIX. **Fonte:** Torezan; Niwa; Neto (2022, p.448).

3.4.1. Agregação da Protoporfirina

As interações moleculares influenciam muito nos processos fotofísicos, biológicos e fotoquímicos que ocorrem nas porfirinas. Quando essas porfirinas são dispersas em solução ou em estado sólido, elas têm a capacidade de formar agrupamentos de moléculas. A formação desses agrupamentos é influenciada por uma série de fatores, incluindo o tipo específico de porfirina, sua concentração, o pH do ambiente e o tipo de matriz sólida em que estão inseridas. Como resultado desses agrupamentos, as propriedades energéticas e espectrais das porfirinas sofrem alterações. É importante destacar que essas alterações podem ter implicações significativas em uma variedade de aplicações. Isso inclui desde a medicina, onde as porfirinas são usadas em fototerapias, como por exemplo a fotodinâmica, até a produção de energia, onde as porfirinas podem desempenhar um papel na conversão de energia solar em energia elétrica. Portanto, a compreensão dessas interações moleculares e suas consequências é muito importante (Bonneau; Maman, 2004).

3.4.2. Desagregação da Protoporfirina

No campo dos materiais híbridos, que mesclam elementos orgânicos e inorgânicos, a porfirina e as nanopartículas de haloisita desempenham um papel crucial. Quando as moléculas de porfirina se ligam à superfície dos nanotubos de argila, a porfirina pode se desagregar de maneira eficaz. A argila, por sua vez, é um componente fundamental na criação de nanocompósitos. Suas propriedades únicas em escala nanométrica e sua composição química distinta a tornam ideal para essa função. Além disso, a argila tem a capacidade de se dissolver rapidamente em soluções aquosas, o que ajuda a garantir que o composto final seja uniforme, aderente e estável. Essas características são vitais para uma variedade de aplicações, incluindo a fabricação de materiais avançados e a pesquisa em nanotecnologia (Bujdák, 2015).

3.5. Nanopartículas

A nanotecnologia, que já é bem vista por seu potencial em campos como a engenharia aeroespacial, nanoeletrônica, saúde e produtos de consumo, está crescendo rapidamente graças ao avanço das nanopartículas. Essas partículas ou grupos têm uma distribuição de tamanho que inclui uma grande quantidade de partículas com uma ou mais dimensões entre um e 100 nanômetros (nm), sendo um nm igual a um bilionésimo de metro. A habilidade de manipular nessa escala nanométrica abre portas para propriedades e características que não poderiam ser alcançadas de outra maneira. As nanopartículas estão sendo fabricadas e usadas em uma ampla variedade de produtos em todo o mundo (Silva et al; 2017).

A realização da síntese dos materiais híbridos possui como finalidade agrupar as propriedades dos materiais precursores para a aplicação desejada. No caso dos nanocompósitos de porfirina/argila, a desagregação da porfirina se torna possível, por meio da adsorção das moléculas de porfirina pelas superfícies dos nanotubos de argila.

3.6. Fotoluminescência (PL)

A fotoluminescência é um fenômeno óptico fascinante em que um material absorve luz e, posteriormente, emite luz de um comprimento de onda distinto. Este processo é desencadeado quando os elétrons do material capturam fótons e são impulsionados a um estado energético mais elevado. Posteriormente, esses elétrons retornam ao seu estado original, liberando a energia adicional na forma de luz. Esta técnica é comumente aplicada na análise das propriedades eletrônicas e ópticas de materiais. Para uma compreensão mais profunda dos

processos envolvidos na fotoluminescência, o diagrama de Jablonski (Figura 3) serve como uma ferramenta valiosa. Processos intramoleculares, envolvem a interação entre o estado vibracional e o estado eletrônico da molécula. O Diagrama de Jablonski descreve o processo de absorção de energia por uma molécula, onde um fóton é absorvido (A) e a molécula é levada do seu estado fundamental (S_0) para um estado singlete excitado (S_n), sendo o primeiro estado excitado (S_1). Durante esse processo, a molécula pode passar por relaxação vibracional (RV) e conversão interna (CI), retornando eventualmente ao estado fundamental. O retorno da molécula ao estado fundamental, com a emissão de um fóton, é o fenômeno conhecido como fluorescência. Este é um aspecto crucial na compreensão dos processos de fotoluminescência. Também existe a possibilidade de cruzamento intersistemas (CIS), levando a molécula para um estado tripleto excitado (T_n).

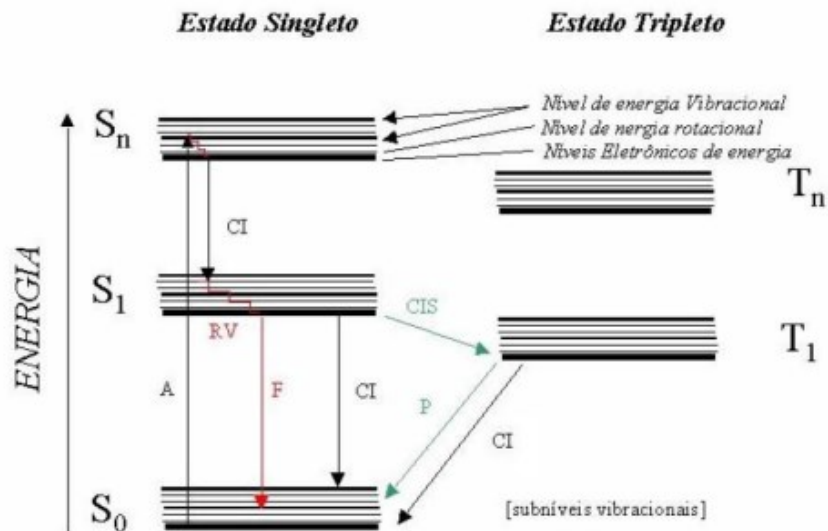


Figura 3: Diagrama de Jablonski. **Fonte:** PUC-RIO (p. 21).

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Confeção das amostras de Pplx/Argila

A protoporfirina IX sal dissódico (PpIXK) foi a porfirina usada para a criação da amostra dos nanocompósitos de argila/protoporfirina e para completar essa confecção foi utilizado a argila Halosita. Ambos compostos para a criação das amostras foram adquiridos da empresa Sigma-Aldrich Brasil Ltda.

Para a obtenção das amostras, foram misturadas nanopartículas de argila em solução aquosa com a solução de PpIXK, a qual estava dissolvida em acetonitrila, dimetilsulfóxido e água. Além disso, foi realizada a síntese de solução com dois pH diferentes, sendo eles pH2 e pH7. Com o intuito de controlar o pH das soluções foram criadas soluções que continham água ultrapura acrescentadas de quantidades específicas de NaOH e HCl, que foram verificadas com o uso de um medidor de pH portátil modelo AK90.

Amostra 1 (com pH2): 2mL de PpIXK, 40 mL de solução aquosa com pH2 e 0,5 gramas de Haloisita.

Amostra 2 (com pH7): 2mL de PpIXK, 0,5 gramas de Haloisita, com 40 mL solução aquosa pH7.

Tais misturas passaram pelos processos de agitação mecânica, 5 vezes por 3 minutos cada, além do processo de ultrassonificação, repetindo, também, 5 vezes com tempo de duração de 3 minutos. Depois disso, essas amostras foram colocadas em uma estufa ao abrigo da luz por um dia para a decantação das nanopartículas. Assim, esse período foi utilizado para que houvesse a decantação e, então, foi retirado o excesso de solução, para que as misturas retornassem a estufa, sendo submetida a uma temperatura de 60,0 °C por sete dias para que houvesse a evaporação do solvente.

4.2. Caracterização das amostras

Neste trabalho a abordagem metodológica foi baseada em técnicas ópticas para analisar e caracterizar semicondutores poliméricos. Utilizamos métodos como a absorbância na região do UV-Vis e a fotoluminescência no estado estacionário para determinar as propriedades fotofísicas e fotoquímicas das amostras. Os espectros de absorção óptica das soluções foram coletados utilizando o espectrofotômetro UV-VIS FEMTO 800XI.

Os espectros de fotoluminescência (PL) e as curvas de fotodegradação foram obtidos por meio de um espectrofluorímetro Shimadzu, modelo RF 5301PC.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Para o desenvolvimento do estudo, foi necessário a confecção das amostras (amostra 1 e amostra 2) que se diferenciavam pelo valor de pH. Os espectros de fotoluminescência de ambas as amostras foram realizados antes e depois da fotodegradação. Durante a confecção das amostras, após o tempo de decantação, foi observado que a mistura com pH2 apresentava uma coloração mais transparente em comparação com a mistura com pH7 que continha uma

aparência mais esbranquiçada. Esse fenômeno se deve à maior dispersão das nanopartículas na mistura com pH7, resultando na formação de uma solução coloidal.

Vale ressaltar, que este trabalho é a continuação do “Estudos das propriedades fotofísicas de nanocompósitos de Porfirina/argila” que foi estudada por Ribeiro (2023). Sendo importante citar algumas de suas análises.

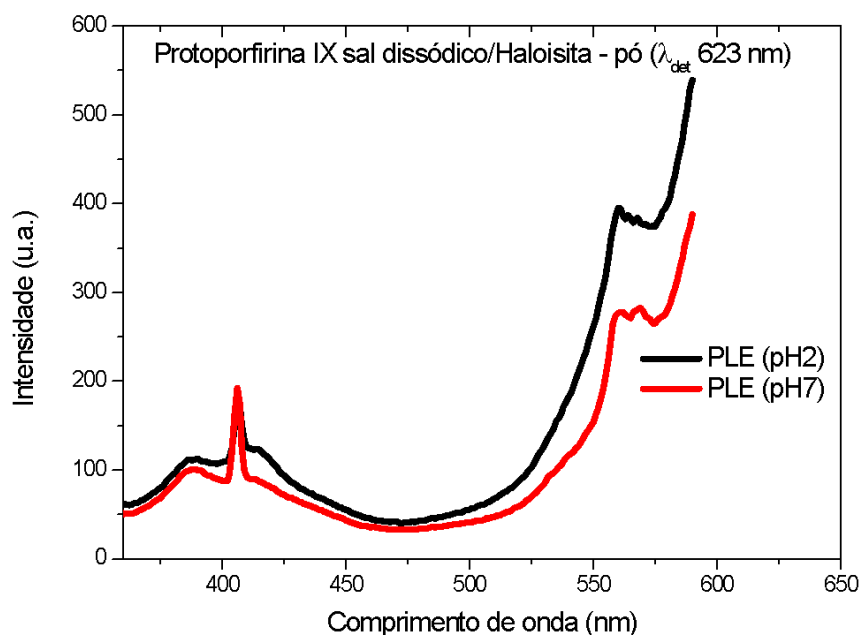


Figura 4: Espectro de fotoluminescência de excitação para a PpIXK em pó de pH2 e em pó de pH7. **Fonte:** Alves (2023, p. 21).

A figura 4 mostra os espectros de fotoluminescência de excitação (PLE) das amostras com pH2 e pH7, observa-se que a região em torno da banda de Soret apresenta dois máximos, um em torno de $\lambda = 388\text{nm}$ referente a absorção de dímeros e outro em torno de $\lambda = 412\text{nm}$ referente a absorção dos monômeros. As análises da Figura 4 mostraram que para o pH2 tem-se maior concentração de monômeros do que dímeros, já para o pH7 acontece o contrário. O pico em 405 nm que apareceu nos espectros de PLE de ambas as amostras, são devido a efeitos ópticos causados, provavelmente, pelos nanotubos de haloisita que funcionam como guias de onda (Figura 4) (Alves, 2023). Os espectros de fotoluminescência de excitação das duas amostras também exibem um máximo de absorção na região da banda Q. Ao analisar a diferença de intensidade entre todos os máximos observa-se que a amostra com pH2 apresenta uma maior intensidade, provavelmente devido à maior eficiência de emissão causada pela maior desagregação das moléculas de porfirina na amostra com pH2.

Dando continuidade aos estudos, foram realizados experimentos de fotodegradação, nestes experimentos irradia-se a amostra em um comprimento de luz específico e monitora-se a intensidade da luz emitida também em um comprimento de luz específico. Em todas os experimentos de fotodegradação a intensidade do comprimento de luz emitida foi monitorada em 609 nm, os dados foram coletados a cada segundo. Para comparar os efeitos dos dímeros e monômeros sobre a fotodegradação foram utilizados dois comprimentos de onda de excitação ($\lambda_{excitação}$) diferentes, um em $\lambda = 388nm$ referente aos dímeros e outro em $\lambda = 412nm$ referente aos monômeros.

A figura 5 apresenta as curvas de fotodegradação de ambas as amostras, para o comprimento de onda da luz de excitação de 388nm, região de absorção preferencialmente dos dímeros, o tempo de aquisição da curva foi de 1850 segundos.

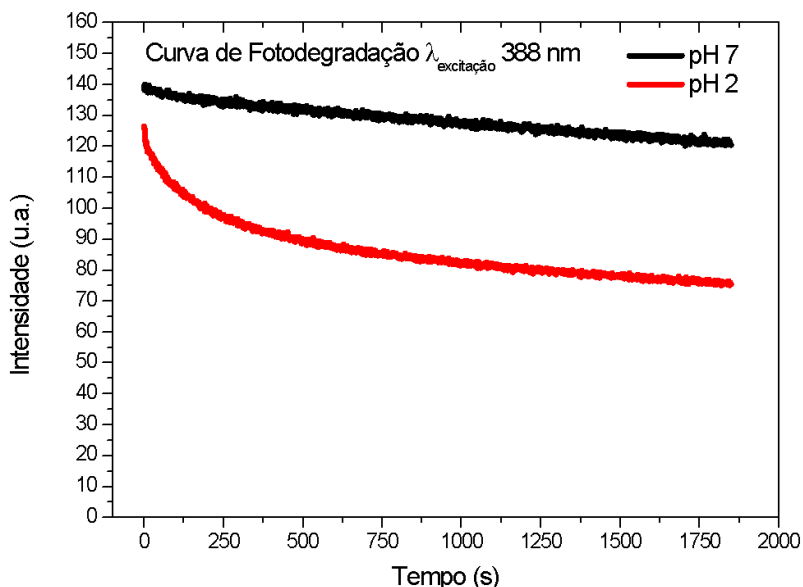


Figura 5: Curva de fotodegradação das amostras com pH2 e pH7, comprimento de onda da luz de excitação $\lambda_{excitação} = 388 nm$, tempo de aquisição de 1850 segundos. **Fonte:** A autoria própria (2024).

A partir da Figura 5, observa-se que as curvas de fotodegradação de ambas as amostras apresentam um decaimento, sendo que o decaimento da amostra com pH2 apresenta um decaimento exponencial mais pronunciado, observa-se também que a amostra com pH2 fotodegradou mais rapidamente do que a amostra com pH7, este fato pode ser explicado pela

maior desagregação das moléculas de protoporfirina nas amostras com pH2. Em termos de porcentagem, enquanto a intensidade do espectro de PL da amostra de pH2 diminuiu 41% em relação a intensidade inicial, a amostra de pH7 apresentou uma diminuição de apenas 14%.

A figura 6 apresenta os espectros de PL da amostra com pH7, antes e depois da realização dos experimentos de fotodegradação no comprimento de onda de excitação de 388nm.

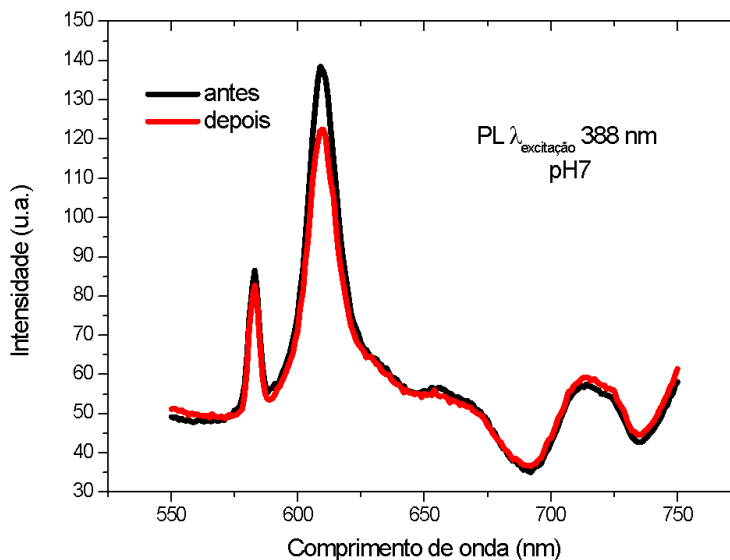


Figura 6: Espectros de fotoluminescência da amostra com pH7, antes e depois da realização dos experimentos de fotodegradação no comprimento de onda de excitação de 388nm. **Fonte:** Autoria própria (2024).

A figura 7 apresenta os espectros de PL da amostra com pH2 antes e depois da realização dos experimentos de fotodegradação no comprimento de onda de excitação de 388nm.

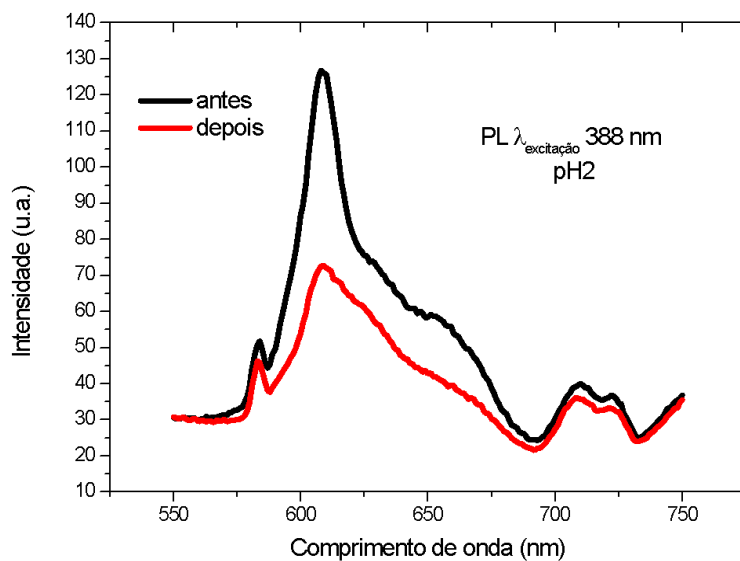


Figura 7: Espectros de fotoluminescência da amostra com pH2 antes e depois da realização dos experimentos de fotodegradação no comprimento de onda de excitação de 388nm. **Fonte:** Autoria própria (2024).

T

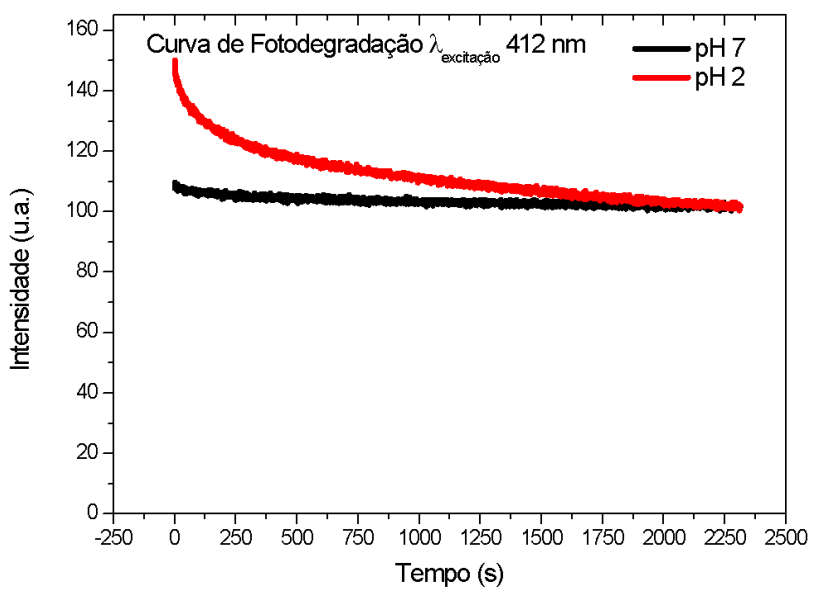


Figura 8: Curva de fotodegradação das amostras com pH2 e pH7, comprimento de onda da luz de excitação $\lambda_{excitação} = 412nm$, tempo de aquisição de 2300 segundos. **Fonte:** Autoria própria (2024).

Assim como na figura 5, observa-se que as curvas de fotodegradação da figura 8 de ambas as amostras apresentam um decaimento, sendo que o decaimento da amostra com pH2 apresenta um decaimento exponencial mais pronunciado, novamente observa-se que a amostra com pH2 fotodegradou mais rapidamente do que a amostra com pH7, este fato também pode ser explicado pela maior desagregação das moléculas de protoporfirina nas amostras com pH2. Em termos de porcentagem, enquanto a intensidade do espectro de PL da amostra de pH2 diminui 32% em relação a intensidade inicial, a amostra de pH7 apresentou uma diminuição de apenas 7%. Comparando-se intensidades das das curvas de fotodegradação das figuras 5 e 8, observa-se que a fotodegradação causada pelo comprimento de onda de 388nm é maior do que a causada pelo comprimento de onda de 412nm.

A figura 9 apresenta os espectros de PL da amostra com pH7, antes e depois da realização dos experimentos de fotodegradação no comprimento de onda de excitação de 412nm.

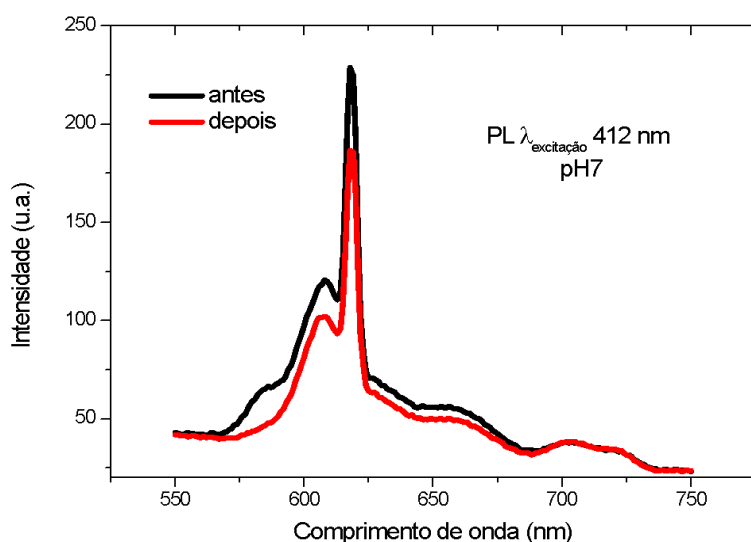


Figura 9: Espectros de fotoluminescência da amostra com pH7, antes e depois da realização dos experimentos de fotodegradação no comprimento de onda de excitação de 412nm.

Fonte: Autoria própria (2024).

A figura 10 apresenta os espectros de PL da amostra com pH2 antes e depois da realização dos experimentos de fotodegradação no comprimento de onda de excitação de 412nm.

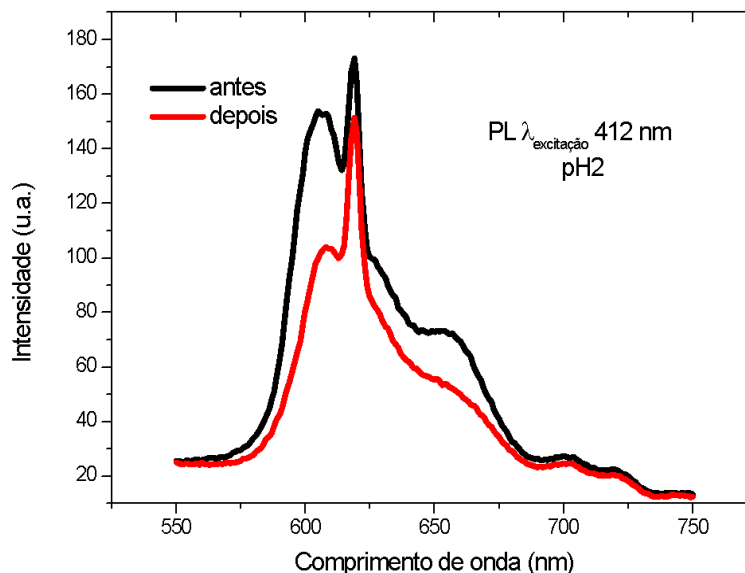


Figura 10: Espectros de fotoluminescência da amostra com pH2 antes e depois da realização dos experimentos de fotodegradação no comprimento de onda de excitação de 412nm. **Fonte:** Autoria própria (2024).

Assim como no caso dos espectros de PL excitados com o comprimento de onda de 388nm, figuras 6 e 7, comparando-se as intensidades dos espectros de PL das figuras 9 e 10, observa-se que os efeitos da fotodegradação são mais pronunciados na amostra com pH2, assim como mostrou as curvas de fotodegradação da figura 8. Os espectros de PL das figuras 9 e 10 também exibem os picos característicos dos efeitos ópticos na região em torno de 620nm.

Por outro lado, observa-se nas figuras 6,7,9 e 10 que a forma de linha dos espectros de PL sofre grande influência do comprimento de onda de excitação e do pH da solução precursora, provavelmente devido aos diferentes estados de agregação das moléculas de protoporfirina em cada sistema.

A figura 11 apresenta as curvas de fotodegradação da amostra com pH2 para ambos os comprimentos de onda de excitação, a figura 12 apresenta as curvas de fotodegradação normalizadas da amostra com pH2 para ambos os comprimentos de onda de excitação.

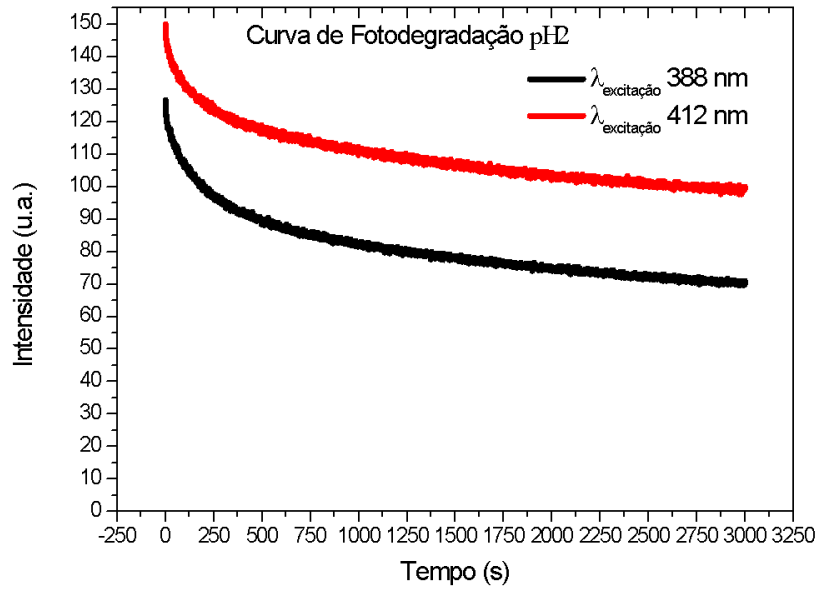


Figura 11: Curvas de fotodegradação da amostra com pH2 para ambos os comprimentos de onda de excitação. **Fonte:** Autoria própria (2024).

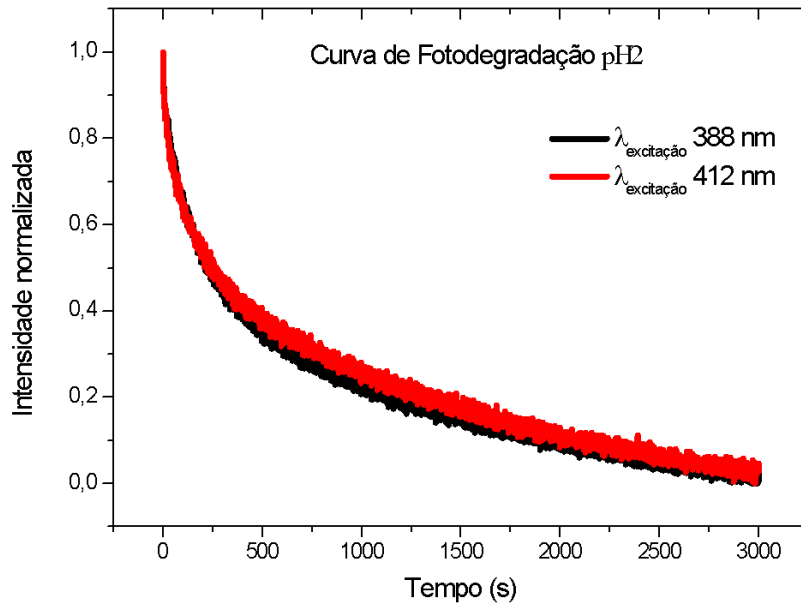


Figura 12: Curvas de fotodegradação com a intensidade normalizada da amostra com pH2 para ambos os comprimentos de onda de excitação. **Fonte:** Autoria própria (2024).

Comparando-se as curvas de fotodegradação apresentadas nas figuras 11 e 12 observa-se o mesmo comportamento, isto é, um decaimento exponencial, mais ainda as curvas com a intensidade normalizada da Figura 12 apresentam uma pequena diferença em função do comprimento de onda de excitação utilizado.

6. CONCLUSÃO

Neste trabalho de conclusão de curso, foram confeccionados e analisados materiais funcionais híbridos fotoluminescentes, compostos por nanocompósitos de protoporfirina IX sal dissódico e nanopartículas de argila. Os resultados dos espectros de PL e das curvas de fotodegradação mostraram que o pH da solução precursora influencia, diretamente, tanto no nível de agregação das moléculas de protoporfirina adsorvidas à superfície das halositas quanto na fotodegradação. Sendo que a solução com pH2 se mostrou muito mais eficiente em desagregar as moléculas de protoporfirina do que a solução com pH7. Observou-se também que a forma de linha dos espectros de PL sofre grande influência tanto do comprimento de onda de excitação quanto do pH da solução precursora, provavelmente devido aos diferentes estados de agregação das moléculas de protoporfirina em cada sistema.

Estes resultados demonstram a grande capacidade da pesquisa em nanotecnologia, principalmente quando motivada pela perspectiva de se desenvolver nanomateriais funcionais híbridos fotoluminescentes que apresentem maior eficiência de geração de espécies reativas de oxigênio para utilização em fototerapia dinâmica de câncer.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGGARWAL, L. P. F.; BORISSEVITCH, I. E. On the dynamics of the TPPS4 aggregation in aqueous solutions. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 63, n. 1, p. 227–233, jan. 2006.

Análise da detecção precoce do câncer de pele: uma revisão da literatura | Revista Eletrônica Acervo Médico. **acervomais.com.br**, 16 jun. 2022.

BONNEAU, S.; MAMAN, N.; BRAULT, D. Dynamics of pH-dependent self-association and membrane binding of a dicarboxylic porphyrin: a study with small unilamellar vesicles. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes**, v. 1661, n. 1, p. 87–96, fev. 2004.

BORISSEVITCH, I. E.; SHIRLEY C.M. GANDINI. Photophysical studies of excited-state characteristics of meso-tetrakis(4-N-methyl-pyridiniumyl) porphyrin bound to DNA. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 43, p. 112–120, 1998.

BUJDÁK, J. Hybrid systems based on organic dyes and clay minerals: Fundamentals and potential applications. **Clay Minerals**, v. 50, p. 549–571, 2015.

CALZAVARA-PINTON, P.; VENTURINI, M.; SALA, R. Photodynamic therapy: update 2006 Part 1: Photochemistry and photobiology. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 21, n. 3, p. 293–302, 29 jan. 2007.

CIÊNCIA, B. U. D. **A Terapia Fotodinâmica utilizada no combate ao câncer (V.3, N.6, P.17, 2020)**. Disponível em: <<https://ufabcdivulgaciencia.proec.ufabc.edu.br/2020/06/30/a-terapia-fotodinamica-utilizada-no-combate-ao-cancer-v-3-n-6-p-17-2020/>>. Acesso em: 05 abr. 2024.

DUARTE, I.; BUENSE, R.; KOBATA, C.. **Fototerapia. Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 81, n. 1, p. 74–82, jan. 2006.

DURVAL BERTOLDO MENEZES et al. Effects of the host molecular dynamics on the photoemission temperature dependence of host/guest photoluminescent blends. **Polymer**, v. 90, p. 132–137, 2016.

EINSTEIN, H. I. A. **Carcinoma espinocelular: o que é e como tratar?** Disponível em: <<https://vidasaudavel.einstein.br/carcinoma-espinocelular/>>.

F, K. R.; SERPONE, N. Laserinduced light attenuation in solutions of porphyrin aggregates. **J. Phys. Chem.**, v. 99, n. 31, p. 11952–11958, 1995.

HARDIE, C. M. et al. Environmental exposures such as smoking and low vitamin d are predictive of poor outcome in cutaneous melanoma rather than other deprivation measures. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 140, p. 327-337.e2, 2020.

Introdução à Fluorescência 2.1. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://www.maxwell.vrac.puc-rio.br/15676/15676_3.PDF>. Acesso em: 12 abr. 2024.

ISHIDA, Y. et al. Efficient Excited Energy Transfer Reaction in Clay/Porphyrin Complex toward an Artificial LightHarvesting System. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 133, n. 36, p. 14280–14286, 2011.

JAFARBEGLOU, M. et al. Clay nanocomposites as engineered drug delivery systems. **RSC Adv.**, v. 6, n. 55, p. 50002–50016, 2016.

JUNG, G. W.; WEINSTOCK, M. A. Clinicopathological comparisons of index and second primary melanomas in paediatric and adult populations. **British Journal of Dermatology**, v. 167, p. 882–887, out. 2012

KALYANASUNDARAM, K., 1949. **Photochemistry of polypyridine and porphyrin complexes**. London: Academic Press, 1992.

KASHA, M. Energy Transfer Mechanisms and the Molecular Exciton Model for Molecular Aggregates. **Radiation Research**, v. 20, n. 1, p. 55–70, 1963.

Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>>.

MYRZAKHMETOV, B. et al. Photophysical Properties of Protoporphyrin IX, Pyropheophorbide-a, and Photofrin® in Different Conditions. **Pharmaceuticals**, v. 14, n. 2, p. 138, 9 fev. 2021.

PEREIRA, A. O. et al. Bacterial photoinactivation using PLGA electrospun scaffolds. **ACS Applied Materials and Interfaces**, 2021.

PURIM, K. S. M. et al. Características do melanoma em idosos. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 47, 2020.

RIBEIRO, G. **Capítulo 1: Introdução UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA INSTITUTO DE FÍSICA Estudos das propriedades fotofísicas de nanocompósitos de Porfirina/argila.** [s.l: s.n.]. Acesso em: 13 abr. 2024.

ROSSI, L. M. et al. Protoporphyrin IX Nanoparticle Carrier: Preparation, Optical Properties, and Singlet Oxygen Generation. **J. Photochem. Photobiol., B: Biol.**, v. 43, n. 21, p. 11220118739166342776265552540314545923204161301736314607235895878194487113323343195132064125145588791912534-12538, 1998.

SANTOS, M. DE O. et al. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 69, n. 1, 6 fev. 2023. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/3700>. Acesso em: 3 abr. 2024.

SILVA, G. A. E et al. Mortalidade por câncer nas capitais e no interior do Brasil: uma análise de quatro décadas. **Revista de Saúde Pública**, v. 54, p. 126, 12 dez. 2020.

SILVA, M. M. P. et al. Utilização de nanopartículas no tratamento de feridas: revisão sistemática. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 51, n. 0, 8 jan. 2018.

SZEIMIES, R. et al. Topical Methyl Aminolevulinat Photodynamic Therapy Using Red LightEmitting Diode Light for Multiple Actinic Keratoses: A Randomized Study. **Dermatologic Surgery**, v. 35, n. 4, 2009.

Terapia Fotodinâmica (PDT). **SBCD - Sociedade Brasileira de Cirurgia Dermatológica**. Disponível em: <<https://www.sbcd.org.br/procedimentos/oncologicos/terapia-fotodinamica-pdt/>>. Acesso em: 03 abr. 2024.

TOREZAN, L. et al. L Photodynamic therapy in dermatology: basic principles and clinical use
EDUCAÇÃO MÉDICA CONTINUADA. **An Bras Dermatol**, v. 84, n. 5, p. 445–59, 2009.

TOZONI, J. R. et al. Deaggregation of polyfluorene derivative by blending with a series of poly(alkyl methacrylate)s with varying sidegroup sizes. **European Polymer Journal**, v. 45, n. 8, p. 2467–2477, 2009.

TOZONI, J. R. et al. Effects of molecular aggregation on photostability of protoporphyrinIX/halloysite nanotube composites. **Materials Chemistry and Physics**, v. 243, p. 122604, 2020.

TOZONI, J. R. et al. PMMA/MEH-PPV Photoluminescent Polymer Blend as a Long Time Exposure Blue-light Dosimeter. **Proceedings of the 5th International Conference on Photonics, Optics and Laser Technology**, 2017.

TOZONI, J. R. et al. Relationship between porphyrin aggregation and formation of porphyrin ring structures in poly(alkyl methacrylate)/porphyrin blends. **Polymers at Interfaces: Probing Mechanics and Interactions by Atomic Force Microscopy**, v. 102, p. 136–142, 2016.

ZHANG, Y. H. AND WU, Y. Construction of J-and H- Aggregates of meso-Tetrakis (4-hydroxyphenyl) porphyrin Diacid (H4THPP2+). **Chinese Chemical Letters** Vol. 16, N0.2, pp 279-281, 2005.