

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
INSTITUTO DE FÍSICA  
GRADUAÇÃO EM FÍSICA MÉDICA

Douglas Pereira Quaresma

TERAPIA FOTODINÂMICA DE CÂNCER – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Uberlândia, 08 de outubro de 2024  
Douglas Pereira Quaresma

## TERAPIA FOTODINÂMICA DE CÂNCER – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Instituto de Física, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de bacharelado em Física Médica pela Universidade Federal de Uberlândia.

Orientação: Prof. Dr. José Roberto Tozoni

Uberlândia, 08 de outubro de 2024

Douglas Pereira Quaresma

## TERAPIA FOTODINÂMICA DE CÂNCER- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Instituto de Física, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de bacharelado em Física Médica pela Universidade Federal de Uberlândia.

Orientação: Prof. Dr. José Roberto Tozoni

Banca Examinadora

---

Prof. Dr. Prof. José Roberto Tozoni  
(Orientador)

---

Prof(a). Dra. Ana Paula Perini

---

Me. e Especialista Samara Pavan Souza

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de expressar minha profunda gratidão à Universidade Federal de Uberlândia. A universidade não apenas me acolheu, mas também desempenhou um papel fundamental na minha pesquisa e capacitação, preparando-me para ser uma mão de obra qualificada para o mercado de trabalho, assim como todos os professores que passaram em minha jornada acadêmica, como a Ana Perini, Lucio Neves, Ariza e outros.

Em segundo lugar, gostaria de agradecer aos meus pais, José Pascoal e Cleonice, bem como aos meus irmãos Jéssica e Jackson. O apoio emocional e financeiro de vocês foi inestimável. Vocês me incentivaram a sempre buscar o melhor de mim e me ajudaram a me manter na cidade.

Também quero expressar minha gratidão aos meus amigos. O suporte de vocês, seja em grupos de estudos ou em momentos de lazer fora da rotina acadêmica, foi crucial para a minha permanência na universidade. Vocês me ajudaram a reconhecer que a vida universitária vai além dos estudos, é um processo onde eu precisei aproveitar o presente, conhecer várias pessoas e criar conhecimento interpessoal.

Gostaria de expressar minha mais profunda gratidão ao meu orientador, Dr. Roberto Tozoni. Sua orientação incansável e seu vasto conhecimento foram absolutamente fundamentais para o meu crescimento e desenvolvimento acadêmico. A maneira como você me guiou através dos complexos conceitos da física médica, com paciência e clareza, foi inestimável. Cada discussão que tivemos, cada dúvida que você esclareceu, contribuiu para a minha compreensão e apreciação da matéria. Os temas e projetos que você me apresentou não apenas aprofundaram meu entendimento da física médica, mas também abriram novos horizontes para mim. Eles me desafiaram a pensar de maneira crítica e a aplicar o conhecimento teórico de maneira prática. Estou convencido de que essas experiências serão de grande valor para a minha vida profissional. As habilidades que adquiri e o conhecimento que ganhei sob sua orientação serão os alicerces da minha carreira. Por tudo isso, Dr. José Tozoni, meu sincero agradecimento. Sua orientação fez uma diferença significativa na minha jornada acadêmica e estou ansioso para aplicar tudo o que aprendi sob sua tutela no mundo profissional. Obrigado por ser um orientador excepcional.

Gostaria de expressar minha profunda gratidão ao PET-Física Médica. Este programa me proporcionou uma sensação de pertencimento e utilidade dentro da Universidade, algo que valorizo imensamente. A oportunidade de contribuir para a comunidade acadêmica e simultaneamente aprender foi uma experiência enriquecedora. A bolsa que recebi através do programa foi um suporte financeiro crucial durante minha graduação. Isso me permitiu focar

em meus estudos e atividades acadêmicas sem a preocupação constante com questões financeiras.

Gostaria de fazer um agradecimento especial ao tutor Diego. Sua competência profissional é uma inspiração para mim. Sua orientação e parceria em vários projetos foram fundamentais para o meu desenvolvimento acadêmico. Agradeço sinceramente por sua ajuda e apoio durante minha jornada na graduação. Sua contribuição foi inestimável e certamente impactou positivamente minha experiência universitária.

"Desde pequeno falam que eu sou curioso. Quem me viu, quem me vê, fala que eu nunca cresci. Não tenho medo de errar, só medo de desistir. Mas tenho vinte e poucos anos e não vou parar aqui." (Lagum, 2020)

## RESUMO

A terapia fotodinâmica (TFD) é um tratamento médico inovador que utiliza a interação de luz, oxigênio e um composto químico chamado fotossensibilizador-FTS para tratar várias condições de saúde. O processo começa com a aplicação de um FTS no tecido-alvo. Este composto tem a capacidade de absorver luz de um comprimento de onda específico e transferir essa energia para o oxigênio presente no tecido, resultando na produção de radicais livres e derivados reativos do oxigênio. Estes agentes altamente reativos causam danos ao tecido, levando à necrose ou morte celular. Esta propriedade torna a TFD uma ferramenta poderosa no tratamento de várias doenças, incluindo câncer, infecções e outras condições patológicas. Com o avanço da pesquisa nesta área, tornou-se evidente que a eficácia da TFD depende em grande parte das características do FTS utilizado. Portanto, há uma necessidade crescente de desenvolver uma variedade de fotossensibilizadores-FTSs com características específicas para tratar uma gama mais ampla de doenças que podem ser alvo da fototerapia. Nesta revisão bibliográfica, discutimos os desafios atuais associados ao uso da TFD, incluindo a necessidade de FTSs mais eficazes e específicos. Também resumimos alguns dos avanços mais recentes na área de FTSs, destacando suas principais aplicações no tratamento do câncer. A TFD emergiu como uma forte aliada no campo terapêutico, oferecendo uma abordagem promissora para o tratamento de uma variedade de condições de saúde. No entanto, ainda há muito a ser feito para otimizar esta técnica e expandir seu uso na prática clínica. Com a continuação da pesquisa e desenvolvimento nesta área, a TFD tem o potencial de revolucionar o campo da medicina.

**Palavras chaves:** *terapia fotodinâmica; FTS; oxigênio singleto; fototerapia*

## ABSTRACT

Photodynamic therapy (TFD) is an innovative medical treatment that uses the interaction of light, oxygen and a chemical compound called a photosensitizer to treat various health conditions. The process begins with the application of a photosensitizer to the target tissue. This compound has the ability to absorb light of a specific wavelength and transfer this energy to the oxygen present in the tissue, resulting in the production of free radicals and reactive oxygen derivatives. These highly reactive agents cause tissue damage, leading to necrosis or cell death. This property makes TFD a powerful tool in the treatment of various diseases, including cancer, infections and other pathological conditions. As research in this area has advanced, it has become clear that the effectiveness of TFD depends largely on the characteristics of the photosensitizer used. Therefore, there is a growing need to develop a variety of photosensitizers with specific characteristics to treat a wider range of diseases that can be targeted by phototherapy. In this literature review, we discuss the current challenges associated with the use of TFD, including the need for more effective and specific photosensitizers. We also summarize some of the most recent advances in the field of photosensitizers, highlighting their main applications in cancer treatment. TFD has emerged as a strong ally in the therapeutic field, offering a promising approach to treating cancer. TFD has emerged as a strong ally in the therapeutic field, offering a promising approach to treating a variety of health conditions. However, much remains to be done to optimize this technique and expand its use in clinical practice. With continued research and development in this area, TFD has the potential to revolutionize the field of medicine.

**Key words:** *photodynamic therapy; photosensitizer; singlet oxygen; phototherapy*

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Distribuição Nacional do Câncer como causa de óbito em idades inferiores a 70 anos no ano de 2019. A quantidade de países para cada grupo de classificação está inclusa na legenda.....	12
<b>Figura 2:</b> Etapas do procedimento da terapia fotodinâmica.....	14
<b>Figura 3:</b> Ativação da fonte de energia ao fármaco em duas fases, gerando radicais hidroxila e superóxido que necrosam o tecido tumoral.....	15
<b>Figura 4:</b> Espectro de comprimento de onda com a janela terapêutica prática para TFD. ...	16
<b>Figura 5:</b> Diagrama esquemático de Jablonski o qual mostra o mecanismo de ação da TFD. ....	19
<b>Figura 6:</b> Esquema para as reações do Tipo I (Transferência de Elétron).....	20
<b>Figura 7:</b> Esquema para as reações do Tipo II (Transferência de Energia).....	21
<b>Figura 8:</b> Estrutura básica dos FTSS.....	27
<b>Figura 9:</b> Espectro característico de absorção da porfirina.....	29
<b>Figura 10:</b> Estrutura Química da 5-ALA.....	30
<b>Figura 11:</b> Frasco de 5-ALA.....	30
<b>Figura 12:</b> Estrutura Química da Porfirina de óxido de Vanádio.....	34

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Análise das vantagens e desvantagens dos lasers, LEDs e lâmpadas utilizados na Terapia Fotodinâmica (TFD) .....	24
<b>Tabela 2:</b> Critérios para uma FTS eficaz.....	27
<b>Tabela 3:</b> Principais características em fase de teste e aprovadas clinicamente .....	32

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

OMS- Organização Mundial da Saúde

IARC- Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer

FTS- Fotossensibilizador

FTSs- Fotossensibilizadores

TFD- Terapia Fotodinâmica

PDT- Photodynamic Therapy

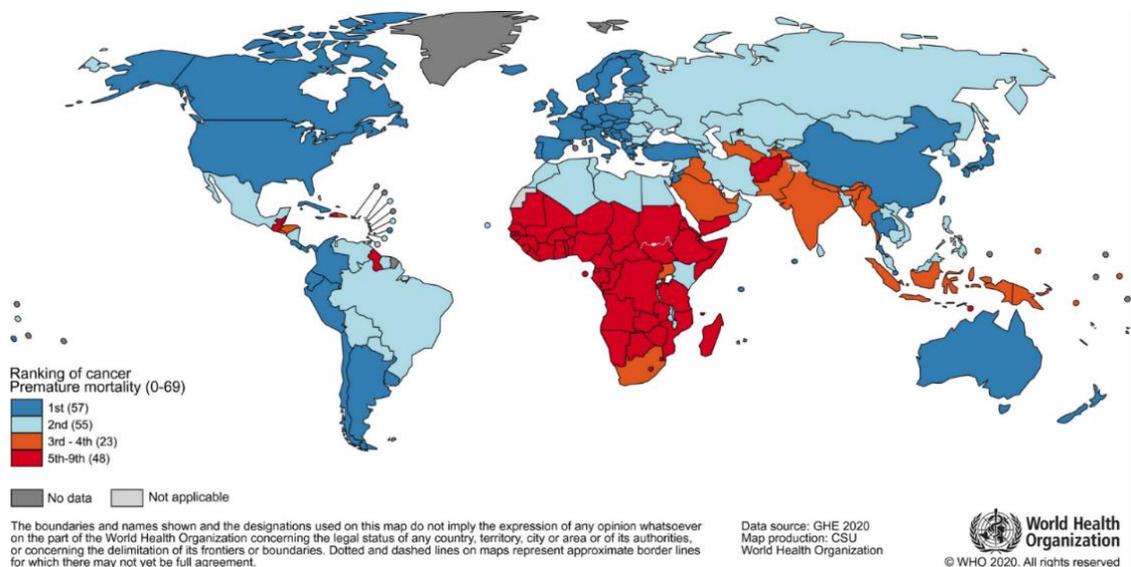
LED- Diodos emissores de luz

## SUMÁRIO

<b>1 – INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>2 – OBJETIVOS .....</b>	<b>17</b>
<b>2.1 – Objetivo Geral .....</b>	<b>17</b>
<b>2.2 – Objetivos Específicos .....</b>	<b>17</b>
<b>3 – METODOLOGIA .....</b>	<b>18</b>
<b>4 – FUNDAMENTOS E MECANISMOS DA TERAPIA FOTODINÂMICA.....</b>	<b>19</b>
<b>4.1 – Mecanismo de Reação de Tipo I.....</b>	<b>20</b>
<b>4.2 – Mecanismo de Reação de Tipo II.....</b>	<b>20</b>
<b>4.3 – Oxigenio Singlete .....</b>	<b>21</b>
<b>5 – FONTES DE LUZ.....</b>	<b>23</b>
<b>6 – FOTOSENSIBILIZADORES.....</b>	<b>25</b>
<b>6.1 – Fotossensibilizadores de Primeira Geração .....</b>	<b>28</b>
<b>6.2 – Fotossensibilizadores de Segunda Geração .....</b>	<b>30</b>
<b>6.3 – Fotossensibilizadores de Terceira Geração.....</b>	<b>31</b>
<b>7 – CONCLUSÕES .....</b>	<b>35</b>
<b>8 – REFERÊNCIAS.....</b>	<b>36</b>

## 1 – INTRODUÇÃO

O câncer é o termo que se dá para mais de 100 doenças devido ao crescimento desordenado de células anormais no corpo humano que podem invadir tecidos adjacentes ou órgãos a distância (INCA,2022), sendo ele uma das imprescindíveis causas de morte em todo o mundo. A OMS- Organização Mundial da Saúde em uma pesquisa com 182 países destaca com estimativas, em 2019, que o câncer se inclui em 112 países como a primeira ou segunda principal motivo de óbito de pessoas que ainda não chegaram aos 70 anos de idade e ocupa o terceiro e quarto lugar em outros 23 países, sendo no Brasil a segunda principal causa, como pode-se visualizar na Figura 1 (Sung *et al.*,2021).



**Figura 1:** Distribuição Nacional do Câncer como causa de óbito em idades inferiores a 70 anos no ano de 2019. A quantidade de países para cada grupo de classificação está incluída na legenda.

**Fonte:** Sung *et al.* (2021)

Em 2018, a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC), também conhecida como International Agency for Research on Cancer, registrou mais de 18 milhões de novos casos de câncer em todo o mundo. Infelizmente, 9,6 milhões de pessoas perderam suas vidas devido a essa doença no mesmo período. Esse aumento representa 2 milhões de óbitos a mais em comparação com a década anterior (Bray *et al.*, 2018). Quase 13 milhões de casos de câncer são diagnosticados todos os anos, e espera-se que o número de mortes aumente para 13,1 milhões em 2030. (Lucky; Soo; Zhang, 2015).

Dante de todas as técnicas usadas para o tratamento do câncer as principais são cirurgia, quimioterapia, radioterapia e imunoterapia, de forma isolada ou utilizando a

combinação/junção de duas ou mais destas terapias (Agostinis *et al.*, 2011; Liu; Yang, 2016; Miller *et al.*, 2016).

Porém, todos esses protocolos terapêuticos apresentam limitações intrínsecas. A quimioterapia, por exemplo, frequentemente está associada a diversos efeitos adversos, como náuseas, vômitos e diarreia, além de ser comumente acompanhada de alopecia (perda de cabelo), afetando, de forma indireta, o emocional do paciente e de seus familiares (Mesquita *et al.*, 2018).

Por outro lado, a cirurgia, embora essencial em muitos casos, necessita de anestesia geral e hospitalização prolongada, e uma alta taxa de recorrência está associada à ressecção cirúrgica de tumores, ou seja, há um grande risco de recidiva do câncer. Os efeitos colaterais da radioterapia também merecem atenção. Alguns desses efeitos, como diarreia, mucosite, toxicidade e xerostomia, podem limitar a dose administrada (Mesquita *et al.*, 2018).

Com isso, é imperativo que continuemos a avançar na pesquisa e a explorar outras metodologias que ainda não são plenamente compreendidas. Logo, uma abordagem integrada e inovadora é fundamental para enfrentar os desafios impostos pelo câncer e melhorar os resultados clínicos para os pacientes (Mesquita *et al.*, 2018).

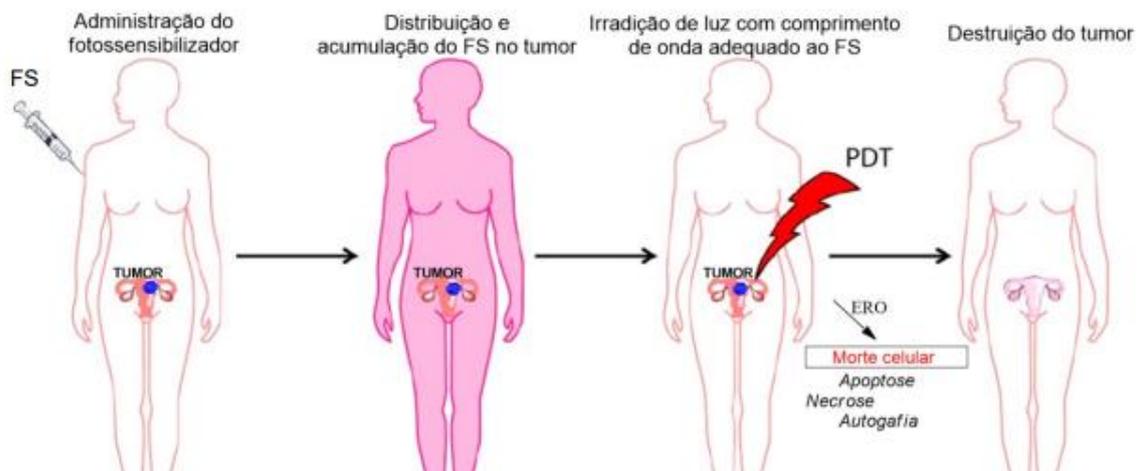
A crescente necessidade de métodos terapêuticos menos invasivos ou até mesmo não invasivos para o tratamento do câncer impulsionou o rápido desenvolvimento de tecnologias, como a radioterapia, o tratamento por ultrassom, a crioterapia e a terapia fotodinâmica (TFD) (Santos, 2020 ) e em razão disso, a terapia fotodinâmica (TFD) apareceu como uma forte aliada no se quesito terapêutico afim de tratar câncer, infecções e outras doenças (Almeida *et al.*, 2011; Alves *et al.*, 2015; Gupta *et al.*, 2013; Hamblin, Mroz ,2008; Van *et al.*, 1994; Spring *et al.*, 2015).

É válido analisar que a TFD é discutida há muito tempo, ou seja, o fenômeno de fototoxicidade foi bastante comentada na antiguidade. Milhares de anos atrás, mais precisamente na época dos egípcios, a ideia de combinar o sol com substâncias naturais foi muita usada para tratar diversas afeções cutâneas, isto é, muitas enfermidades de pele que acometiam às pessoas daquela época(Ramiréz Backhaus *et al.*, 2007).

O conceito científico da terapia fotodinâmica surgiu no início do século XX, com estudos ligados a letalidade de paramécios( protozoário), que foram expostos à acridina, para certas fontes de energia; com a utilização de corantes topicamente para o tratamento de lesões dermatológicas; com a investigação do acúmulo de diferentes fármacos nos tecidos tumorais de ratos e o crescimento da susceptibilidade desses tecidos à irradiação; com estudos ligados a fluorescência desses compostos e a sua utilidade na determinação dos limites das margens tumorais e mais tarde com estudos, onde os fotossensibilizantes tenderam a ficar mais ( Ramiréz Backhaus *et al.*, 2007).

Atualmente, a TFD atraiu diversas atenções para ser usada como uma intervenção na área de oncologia para diversos tipos de câncer, uma vez que, quando aplicada de maneira correta, os efeitos colaterais são mínimos ou zero. A TFD é menos invasiva do que a cirurgia e pode ser mais precisa no local da lesão do que a quimioterapia, e diferente da radioterapia, pode ser repetida mais vezes. (Lucky; Soo; Zhang, 2015; Xue et al., 2019).

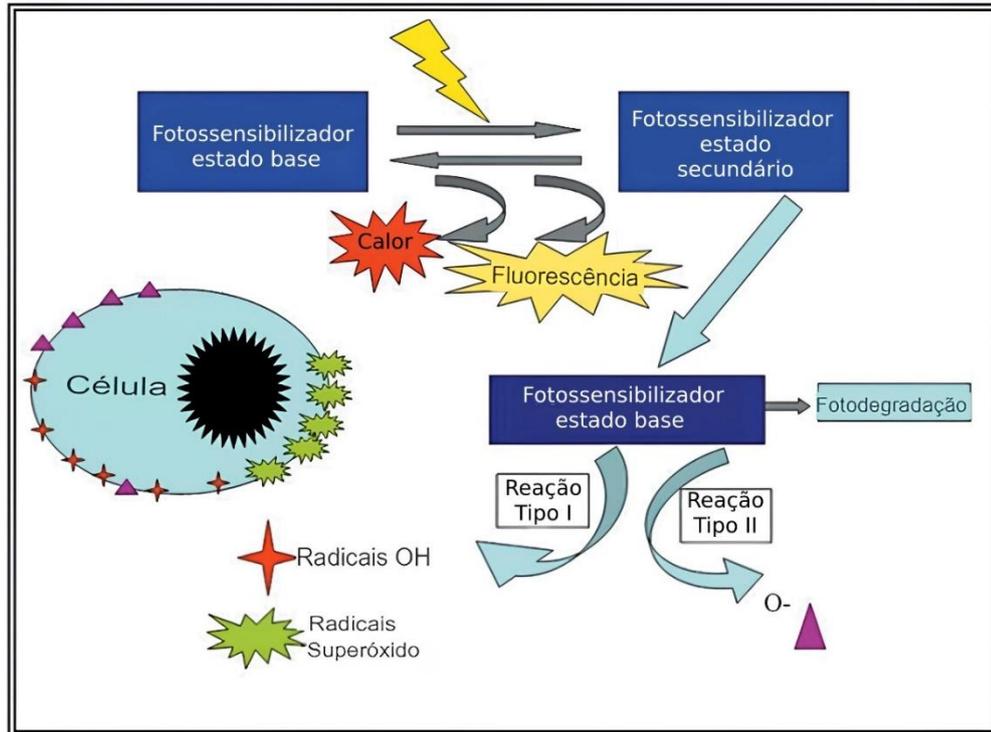
A administração do fármaco fotossensível no paciente é bastante simples, pode ser via intravenosa ou tópica, e as regiões teciduais do tumor são, seletivamente, irradiados, trazendo como consequência a morte celular, como mostra a Figura 2. Mesmo que os FTS e a luz sozinhos não causarem nenhum dano ao paciente, isto é, a toxicidade do FTS no escuro é nula, quando juntamos os dois há uma interação promovendo característica terapêutica localizada, uma vez que a irradiação é acometida somente no tecido tumoral. Com isso, as células saudáveis são protegidas, precavendo de efeitos colaterais, isso porque há uma ativação de alguns mecanismos químicos por conta da energia absorvida da luz e na ausência da luz eles não são ativados (Santos, 2020).



**Figura 2:** Etapas do procedimento da terapia fotodinâmica.

**Fonte:** Santos (2020)

A terapia fotodinâmica é baseada na aplicação de uma fonte de energia na forma de luz com um comprimento de onda específico em um tecido previamente fotossensibilizado por meio de um composto químico. Isso ocorre na presença de oxigênio, resultando na geração de radicais livres e derivados do oxigênio, que causam necrose do tecido, como mostrado na Figura 3:



**Figura 3:** Ativação da fonte de energia ao fármaco em duas fases, gerando radicais hidroxila e superóxido que necrosam o tecido tumoral.

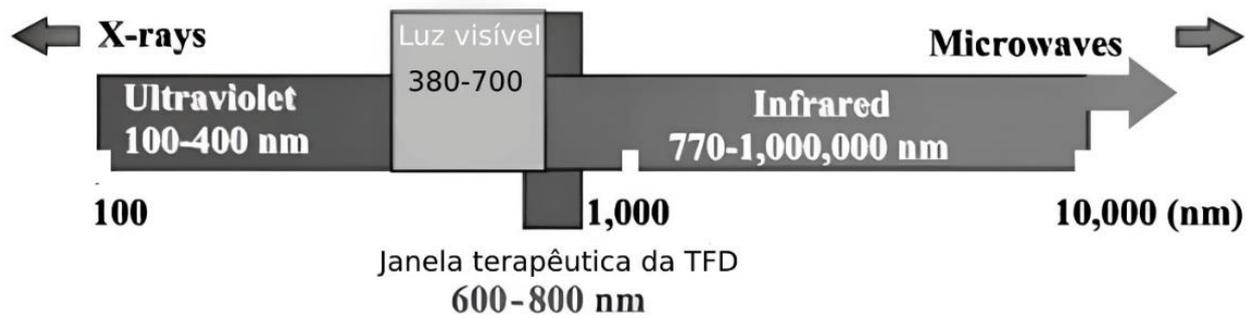
**Fonte:** Adaptado de Ramírez Backhaus (2007)

Ou seja, as aplicações se caracterizam por ter três componentes, sendo eles uma fonte de luz, um FTS e oxigênio tecidual (Chen *et al.*, 2002). Há a necessidade de que o comprimento de onda da fonte de luz afim de que haja a excitação do FTS que, por consequência, produzam radicais e/ou espécies reativas de oxigênio. Os radicais livres são classificados como Tipo I, sendo gerados através da remoção ou transferência de elétrons de uma molécula de substrato. Já a oxigênio singleto do Tipo II é uma forma altamente reativa de oxigênio.

Essa técnica possui duas características seletivas importantes, uma delas é a concentração do fármaco fotossensibilizante- alcança-se uma alta concentração do fármaco fotossensibilizante no tecido-alvo (como o tecido tumoral), e essa concentração pode ser potencializada usando diferentes moléculas para aumentar a afinidade do composto por tecidos específicos (Hasan, 1992) (Strong; Yarmush DM,ML, 1994) e também a irradiação localizada onde a radiação é direcionada para um volume específico de tecido.

A faixa de comprimento de onda necessária para ativar o fármaco FTS geralmente está entre 600 e 800 nanômetros (*nm*) como visto na Figura 4. Isso ocorre porque a hemoglobina absorve quase toda a luz abaixo de 600 *nm*, e comprimentos de onda maiores

que 900 nm são insuficientes para gerar radicais livres. Além disso, a técnica é reprodutível e pode ser aplicada repetidamente no mesmo tecido, com profundidade variando de 2 a 6 mm, dependendo do comprimento de onda utilizado. (Parrish *et al.*, 1978) (Svaasand ;Ellingsen, 1983).



**Figura 4:** Espectro de comprimento de onda com a janela terapêutica prática para TFD.

**Fonte:** Adaptado de Sibata (2000)

Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão das atualizações no campo da Terapia Fotodinâmica (TFD) ou Photodynamic Therapy (PDT). Através desta revisão, explorou-se as aplicações clínicas dessas técnicas, bem como os avanços significativos nos FTSs utilizados no tratamento de câncer e de outras doenças.

## **2 – OBJETIVOS**

### **2.1 – Objetivo Geral**

O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão bibliográfica sobre o tema Terapia Fotodinâmica de Câncer, com ênfase no estudo dos materiais FTSs utilizados.

### **2.2 – Objetivos Específicos**

Apresentar o desenvolvimento deste tipo de terapia, as suas principais características e aplicações, possíveis complicações e os cuidados necessários;

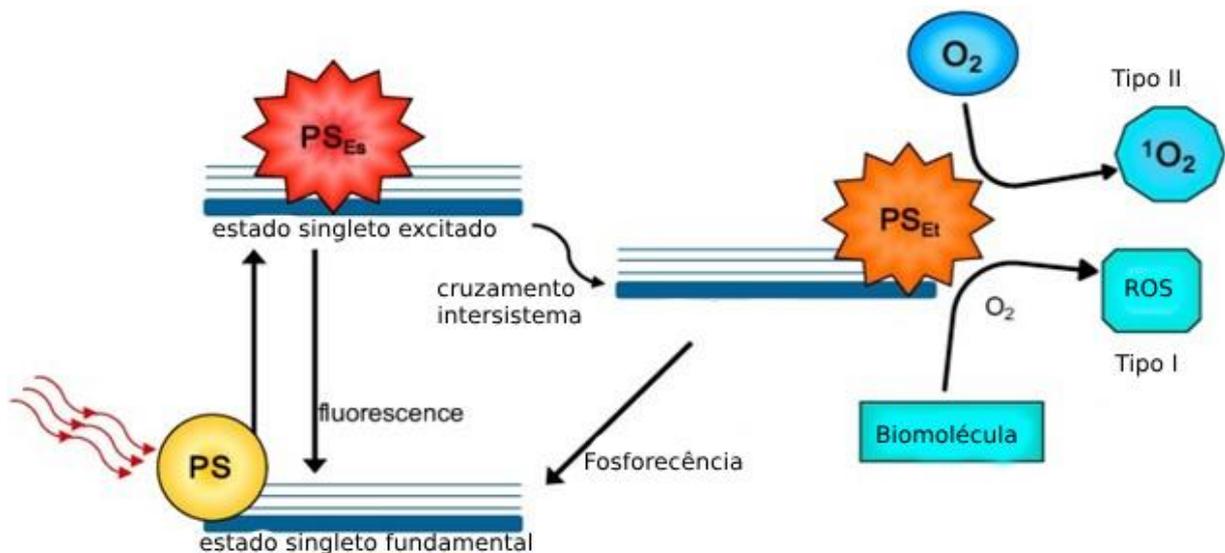
A descrição dos principais materiais FTSs utilizados em fototerapia dinâmica de câncer, destacando as suas propriedades fotofísicas e fotoquímicas.

### **3 – METODOLOGIA**

O trabalho final inclui o desenvolvimento deste tipo de terapia, as suas principais características e aplicações, possíveis complicações e os cuidados necessários. Com o intuito de obter uma pesquisa do tipo exploratória e descritiva, a metodologia que foi utilizada se baseou na captação e análise de informações coletadas nas bibliotecas digitais: SciELO, Google Scholar, PubMed, Portal de Periódico CAPES, Citeseer Library, Science Direct etc. A coletânea de palavras usadas para busca foram: terapia fotodinâmica; fotossensibilizadores; oxigênio singleto; fototerapia e, em inglês, photodynamic therapy; photosensitizer; singlet oxygen; phototherapy. Os critérios que foram usados para seleção dos livros, artigos e trabalhos foram: (i) características, aplicações e curiosidades; (ii) características e tipos de FTSs utilizados em TFD, (iii) contribuição da TFD como complemento para outros tipos de terapias.

#### 4 – FUNDAMENTOS E MECANISMOS DA TERAPIA FOTODINÂMICA

A TFD é caracterizada pela administração de um composto FTS em uma região que está acometida por um tecido tumoral, que conseqüentemente há uma ativação desse composto através de uma luz com comprimento de onda característico. O sucesso do tratamento se dá por meio de duas etapas. De início, por uma administração sistêmica ou tópica, o composto FTS percorre um caminho até se localizar e acumular por completo nas células tumorais. Posteriormente, o tumor, uma vez fotossensibilizado e exposto à uma luz com comprimento de onda que coincida com o espectro de absorção do composto fotossensibilizante, ele, por sua vez, passa a transferir energia ao oxigênio molecular, gerando reações do tipo I e II, como mostra a Figura 5 (Issa; Manela-azulay, 2010):



**Figura 5:** Diagrama esquemático de Jablonski o qual mostra o mecanismo de ação da TFD.

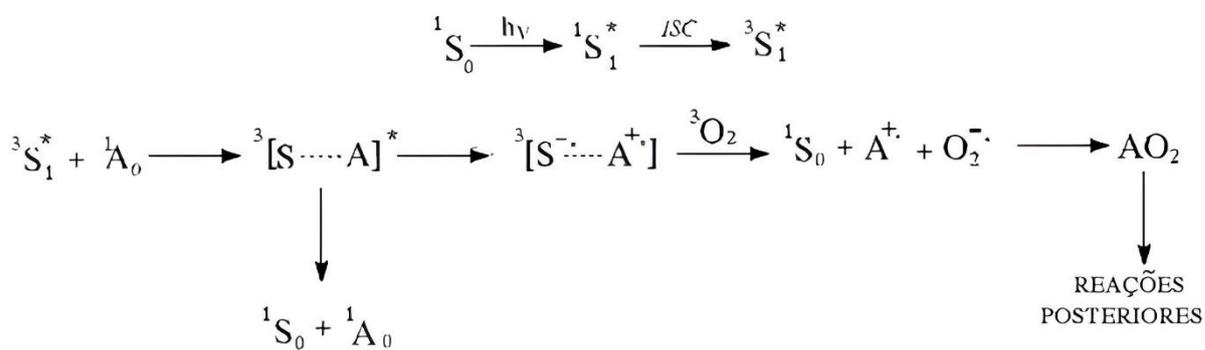
**Fonte:** Adaptado de Calixto (2016)

Para entender melhor os mecanismos, a figura mostra que, após a absorção de luz pelo composto fotossensibilizante (PS), ele atinge um estado singleto excitado (PSEst). Diante disso, após uma cruzamento intersistema, conhecido também por Intersystem Crossing, o PS, em estado excitado tripleto (PS Et) reage de duas maneiras, sendo por reação com biomoléculas por meio da transferência de um átomo de hidrogênio(elétron) na formação de radicais livres, que, conseqüentemente, reagem com o oxigênio molecular para gerar espécies reativas de oxigênio (ROS), conhecido como mecanismo de reação do tipo I; além disso, o PS no estado tripleto pode reagir de forma direta com o oxigênio por meio de

transferência de energia, gerando o oxigênio singlete ( $^1\text{O}_2$ ), conhecido como mecanismo de reação do tipo II.

#### 4.1 – Mecanismo de Reação de Tipo I

É conhecido como a transferência de elétron entre o fotossensibilizante no estado tripleto excitado (PS Et) e componentes do sistema, gerando íons-radicais que tendem a reagir com o oxigênio no estado fundamental, resultando em produtos oxidados (ROS) (Machado,2000). A Figura 6 mostra como funciona o processo em que S representa o FTS e A a molécula que será oxidada.



**Esquema 1.** Esquema típico para as reações do Tipo I (Transferência de Elétron): S representa o sensibilizador, e A a molécula que será oxidada.

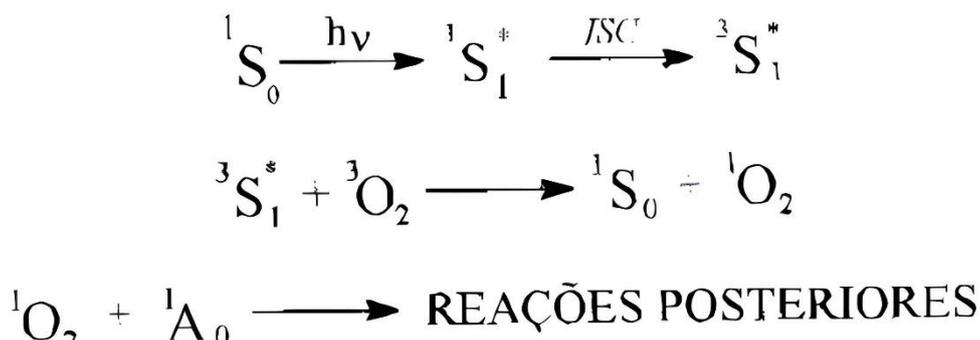
**Figura 6:** Esquema para as reações do Tipo I (Transferência de Elétron).

**Fonte:** Machado (2000)

Normalmente, os processos que se tratam de transferência de elétrons, seguem como processos muito rápidos, uma vez que é máxima a sobreposição dos orbitais que fazem parte da formação do complexo excitado ( Kavarnos;Turro,1986).

#### 4.2 – Mecanismo de Reação de Tipo II

É conhecido como a transferência de energia do fotossensibilizante (PS) no estado tripleto (PS Et), com a geração de oxigênio singlete ( $^1\text{O}_2$ ), um agente altamente citotóxico (Machado, 2000), como mostra a Figura 7.



**Figura 7:** Esquema para as reações do Tipo II (Transferência de Energia).

**Fonte:** (Machado, 2000)

Na reação, uma energia relativamente pequena é necessária apenas para produzir ( ${}^1O_2$ ) e essas reações são caracterizadas pela dependência da concentração de oxigênio (MacDonald; Dougherty, 2001).

Vale salientar que os mecanismos de reações do tipo I e II acontecem ao mesmo tempo, porém o mecanismo de reação do tipo II, liberando oxigênio singleto ( ${}^1O_2$ ) é o mais predominante na TFD. Portanto, segundo Gai *et al.* (2018), enquanto comparadas, há uma verificação de que as espécies reativas de oxigênio que foram produzidas através do mecanismo do Tipo II, normalmente, há uma facilidade para sua geração, o que se torna muito importante para a TFD.

#### 4.3 – Oxigênio Singleto

O resultado do mecanismo de reação do tipo II, que é o oxigênio singleto ( ${}^1O_2$ ), é a motivo ou um dos meios à toxicidade fotoinduzida do  $O_2$  em seres vivos. Uma das características físicas que é bastante importante é quando se trata de seu tempo de meia-vida, isso porque dependente do meio onde o ( ${}^1O_2$ ) se encontra (Barreiros; David, J.P. JM, 2006).

Para Ormond e Freeman (2013), em meio aquoso, a meia vida do oxigênio singleto é aproximadamente 3,5 a 4,0  $\mu s$ , uma vez que ao interagirem por força colombiana com as moléculas de  $H_2O$  transferindo toda sua carga energética, acaba se desativando e, conseqüentemente, retorna à forma de oxigênio tripleto. Na água de deutério ( $D_2O$ ) o tempo de meia-vida é de 68  $\mu s$ , no entanto, em meio orgânico, o tempo de meia-vida do ( ${}^1O_2$ ) é maior, em solventes orgânicos a vida útil chega até 100  $\mu s$  e em lipídeos é de 50-100  $\mu s$ . O tempo de meia-vida é inversamente proporcional à grande reatividade com substância biológicas, ou seja, diminui muito dentro das células. Alguns dos fatores que limitam a

distribuição do oxigênio singleto nas células são a rápida reatividade e uma curta vida útil. Portanto, a TFD acontece no momento da geração do ( $^1\text{O}_2$ ) ( Tsubone; Baptista; Itri, 2019).

As espécies de oxigênio singleto ( $^1\text{O}_2$ ) , que são notavelmente reativas, operam predominantemente perto do seu ponto de origem, demonstrando a sua atividade em uma proximidade imediata. Elas possuem um alcance de ação limitado, que se estende até aproximadamente  $20\text{nm}$  do local de geração. Em sistemas biológicos, estas espécies de oxigênio têm uma vida útil média de  $0,04 \mu\text{s}$  , após o qual elas se decompõem ou reagem com moléculas próximas. Esta breve duração de vida e o alcance limitado de ação são características fundamentais que influenciam o seu comportamento e os efeitos em sistemas biológicos (Josefsen; Leanne ; Ross, 2008).

Embora as espécies de oxigênio singleto ( $^1\text{O}_2$ ) sejam conhecidas por sua reatividade e curta vida útil, pesquisas recentes sugerem uma nova perspectiva. Durante um intervalo de tempo específico, que é de  $6 \mu\text{s}$  , foi proposto que o oxigênio singleto pode se difundir por uma distância significativamente maior do que se pensava anteriormente. Em condições in vivo, essa difusão pode se estender até aproximadamente  $300\text{nm}$  . Isso sugere que o oxigênio singleto pode ter um alcance de ação mais amplo em sistemas biológicos do que se acreditava anteriormente, o que poderia ter implicações importantes para a compreensão de sua função e comportamento (Cló *et al.*,2007; Skovsen *et al.*,2005).

## 5 – FONTES DE LUZ

Na TFD, as fontes que são utilizadas, normalmente, são lasers. Para se classificar uma fonte como apropriada deve-se considerar aquela que oferece uma combinação ideal de eficácia terapêutica e baixo custo, com objetivo de se ter uma grande absorção pelo FTS, com mínimos efeitos térmicos significativos nos tecidos circundantes (Machado, 2000).

A TFD emprega diferentes fontes de luz para ativar fotossensibilizadores e tratar condições médicas. Essas fontes podem ser agrupadas em três categorias principais: lâmpadas de amplo espectro, lâmpadas de diodo (LED) e lasers. As lâmpadas de amplo espectro, como as halógenas projetoras de dispositivos, emitem luz branca e são versáteis. Já os LEDs emitem luz em comprimentos de onda específicos, enquanto os lasers oferecem alta precisão. O uso dessas fontes varia conforme a aplicação clínica e os requisitos do tratamento (Zelickson, 2005).

Por exemplo, as lâmpadas de arco de xenônio, embora raramente empregadas, essas lâmpadas podem ser uma alternativa. No entanto, requerem filtros adequados para selecionar o comprimento de onda de irradiação, além de necessitar de um sistema óptico altamente eficiente a fim de direcionar a luz com o mínimo de perdas até o local desejado. Para melhorar isso, feixes de fibras ópticas têm contribuído para melhor direcionar a luz no ponto de irradiação e a fim de minimizar os efeitos térmicos teciduais que serão irradiados e os tecidos que estão próximos, um sistema eficaz de dissipação do calor gerado pela lâmpada é imprescindível, porém a potência necessária para a lâmpada, a fim de fornecer radiação com a fluência adequada no comprimento de onda que se deseja acaba sendo um obstáculo bastante significativo (Machado, 2000).

Os lasers emitem luz com um comprimento de onda específico, alinhado ao pico de absorção do fotossensibilizante. Essa luz é monocromática e possui alta fluência, o que permite tratar pequenas lesões com precisão cirúrgica e mínimo dano ao tecido circundante. Além disso, a aplicação é rápida. No entanto, quando se trata de condições dermatológicas com fotossensibilizantes à base de protoporfirinas, os lasers não oferecem vantagens significativas em relação às fontes de luz não coerentes, que são mais acessíveis e práticas. Essas fontes não coerentes, como as lâmpadas de amplo espectro ou lâmpadas de diodo (LED), conseguem emitir um grande campo de irradiação, tornando possível tratar áreas mais extensas da superfície cutânea de forma eficaz (Calzavara-Pinton; Venturini; Sala, 2007; Qiang *et al.*, 2006).

Nos últimos tempos, os lasers de estado sólido do tipo Nd:YAG têm sido amplamente utilizados, embora seu custo seja considerável. No entanto, existe uma alternativa intermediária que envolve a exploração das harmônicas geradas pelos lasers

Nd:YAG, combinadas com dispositivos ópticos. Essa abordagem permite obter feixes de laser na faixa de 200-2000  $\eta m$  . Um exemplo claro desse sistema é o desenvolvido e comercializado pela empresa Opotek, Inc. (<http://www.opotek.com/Selection.htm>). Os lasers de diodo, que são uma alternativa mais econômica, têm a capacidade de cobrir quase todo o espectro visível e próximo ao infravermelho. Isso os torna adequados para atender a uma ampla gama de agentes fototerapêuticos disponíveis no mercado. Esses lasers possuem a distinta capacidade de emitir luz pulsada de alta potência com precisão milimétrica no tecido alvo, graças à implementação de sistemas de distribuição baseados em feixes de fibras ópticas. Empresas como Applied Optronics, Co., Ceramoptec e Diomed produzem e comercializam classes de lasers cirúrgicos que foram projetados especificamente para uso em Terapia Fotodinâmica. Estes são apenas alguns exemplos dos sistemas disponíveis que utilizam essa tecnologia. Além disso, com o advento dos agentes fototerapêuticos de segunda geração, que se caracterizam por sua alta absorção molar, os diodos emissores de luz (LEDs) também emergiram como uma opção viável. Isso tem o potencial de contribuir significativamente para a redução dos custos associados aos procedimentos fototerapêuticos, tornando-os mais acessíveis para um maior número de pacientes (Machado, 2000).

Várias origens luminosas podem ser empregadas na Terapia Fotodinâmica tópica. A absorção de luz em seu pico por parte das porfirinas ocorre próximo a 405  $\eta m$  . Esta região de absorção máxima é conhecida como Banda de Soret. Existem outros picos secundários de absorção, denominados Bandas-Q, localizados em 510, 545, 580 e 630  $\eta m$  . . A grande parte das pesquisas clínicas é conduzida utilizando luz com comprimentos de onda entre 625 e 633  $\eta m$  , que possibilitam uma penetração mais profunda na pele (Kalka;Merk; Mukhtar, 2000).

A luz com um comprimento de onda de 635  $\eta m$  tem a capacidade de penetrar na pele até uma profundidade de aproximadamente 6 mm, em contraste com a penetração de 1 a 2  $mm$  alcançada por comprimentos de onda entre 400-500  $\eta m$  . No entanto, a profundidade que parece ser terapeuticamente eficaz está mais próxima de 1 a 3  $mm$  quando se utiliza um comprimento de onda de 635  $\eta m$  . Isso é atribuído à habilidade de gerar uma reação fotodinâmica, que será influenciada tanto pela dose de luz aplicada quanto pela quantidade de fotossensibilizante presente no tecido alvo (Morton, 2004). Algumas das vantagens e desvantagens das fontes de luz são mostradas na Tabela 1 a seguir:

**Tabela 1:** Análise das vantagens e desvantagens dos lasers, LEDs e lâmpadas utilizados na Terapia Fotodinâmica (TFD)

Fonte de Luz	Vantagens	Desvantagens
<b>Laser</b>	<p>Possui capacidade para alta potência;</p> <p>Emana luz altamente monocromática;</p> <p>Mostra adaptabilidade a uma variedade de tipos de fibras;</p>	<p>Possui um custo relativamente elevado;</p> <p>Pode apresentar dimensões consideráveis;</p> <p>Necessita de manutenção frequente e cuidadosa.</p>
<b>LED</b>	<p>Apresenta um custo acessível;</p> <p>É compacto e possui alta adaptabilidade;</p> <p>Pode ser empregado diretamente em aplicações endoscópicas ou intersticiais.</p>	<p>Produz efeitos térmicos significativos;</p> <p>Opera com potência relativamente baixa;</p> <p>Possui uma largura espectral consideravelmente ampla;</p> <p>Apresenta uma grande divergência do feixe.</p>
<b>Lâmpada</b>	<p>Possui um design simples e eficiente;</p> <p>Oferece um custo bastante acessível;</p> <p>Apresenta uma alta faixa de irradiação;</p> <p>Destaca-se pela facilidade de transporte.</p>	<p>Pode experimentar perdas de acoplamento quando interagindo com guias de luz;</p> <p>Apresenta um espectro extremamente amplo;</p> <p>Possui uma divergência de feixe considerável;</p> <p>É necessário o uso de um filtro óptico.</p>

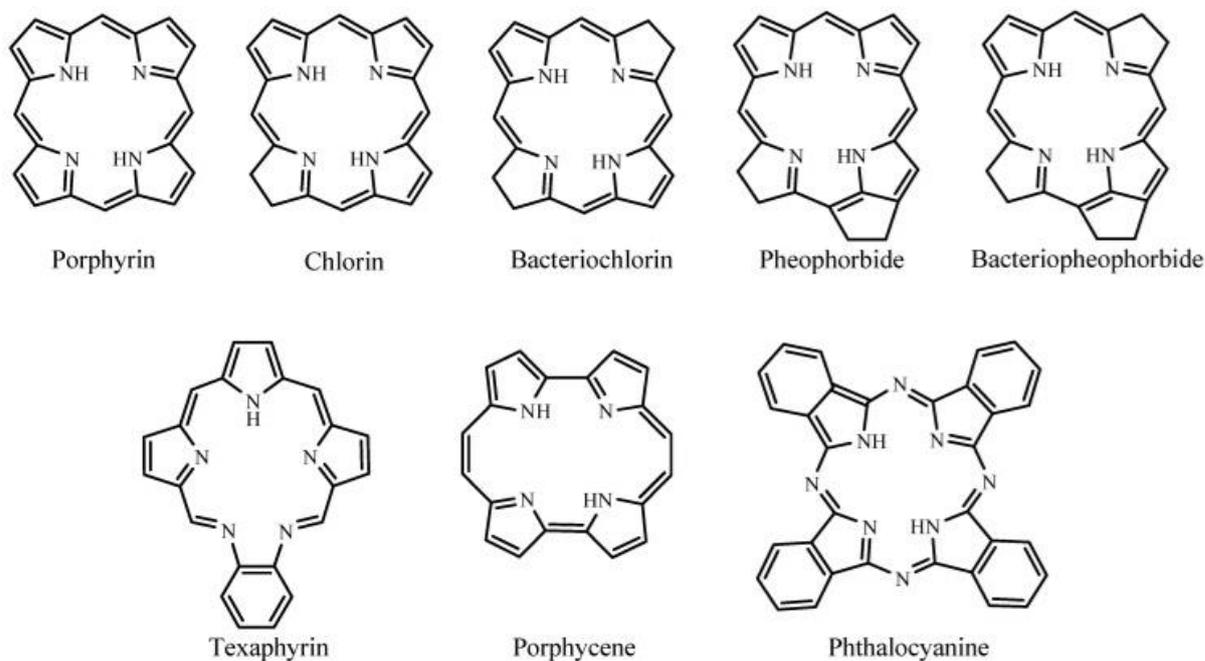
**Fonte:** Autoral (2024), com dados retirados de Santos (2020)

## 6 – FOTOSSENSIBILIZADORES

Dentre as propriedades ideais que um fotossensibilizante deve possuir, destacam-se a pureza química, garantindo a ausência de impurezas que possam interferir na eficácia do tratamento. A capacidade de se localizar especificamente em tecidos neoplásicos, permitindo uma ação direcionada e minimizando danos a tecidos saudáveis. Um intervalo reduzido entre a administração do medicamento e o acúmulo máximo no tumor, otimizando o tempo de tratamento. Uma meia-vida curta e uma eliminação rápida do tecido normal, reduzindo os efeitos colaterais e a toxicidade sistêmica. A ativação por comprimentos de onda que proporcionem uma ótima penetração no tecido alvo, maximizando a eficácia do tratamento. E, finalmente, a capacidade de produzir uma grande quantidade de produtos citotóxicos, garantindo a destruição efetiva das células tumorais (Kalka; Merk; Mukhtar, 2000).

De maneira geral, os agentes sensibilizantes de natureza lipofílica são absorvidos pela célula ao atravessarem diretamente a membrana plasmática, e essa absorção se intensifica em uma relação direta com a lipofilia. Por outro lado, as moléculas que possuem solubilidade em água são absorvidas através do processo de pinocitose (Issa; Manela-azulay, 2010).

As substâncias que desempenham o papel de FTSs na TFD são categorizadas com base em algumas estruturas químicas fundamentais, como mostra a Figura 8. Estas incluem porfirina, clorina, cianina e uma gama de corantes, tais como azul de toluidina, azul de metileno, azul de dimetileno, Rosa Bengal e Hipericina. Esses FTSs podem ser ainda mais classificados em diferentes gerações, levando em consideração suas capacidades funcionais. As gerações são classificadas como primeira, segunda e terceira, cada uma possuindo características e aplicações específicas no âmbito da terapia fotodinâmica (Baskaran; Lee; Yang, 2018).



**Figura 8:** Estrutura básica dos FTSs.

**Fonte:** Ormond; Freeman (2013)

A característica primordial de um agente FTS reside na sua habilidade de se acumular de maneira preferencial em tecidos patológicos e de induzir um efeito biológico desejado por meio da geração de espécies citotóxicas. Os critérios específicos para um FTS eficaz são os seguintes:

**Tabela 2:** Critérios para uma FTS eficaz.

Características	Descrição
<b>Absorção Forte</b>	O FTS deve ter uma forte absorção com um alto coeficiente de extinção na região do vermelho/infravermelho próximo do espectro eletromagnético (600–850 nm). Isso permite uma penetração mais profunda nos tecidos, já que o tecido é muito mais transparente em comprimentos de onda mais longos (~700–850 nm). Comprimentos de onda mais longos permitem que a luz penetre mais profundamente e trate estruturas maiores.
<b>Características Fotofísicas Adequadas</b>	O FTS deve possuir características fotofísicas adequadas, incluindo um alto rendimento quântico de formação de tripletos ( $\Phi_T \geq 0,5$ ); um alto rendimento quântico de oxigênio singleto ( $\Phi_\Delta \geq 0,5$ ); um tempo de vida relativamente longo no estado tripleto ( $\tau_T$ , intervalo $\mu s$ ); e uma alta energia do estado tripleto ( $\geq 94 \text{ kJ mol}^{-1}$ ). Ex: Valores de $\Phi_T=0,83$ e $\Phi_\Delta = 0,65$ (hematoporfirina); $\Phi_T = 0,83$ e $\Phi_\Delta$

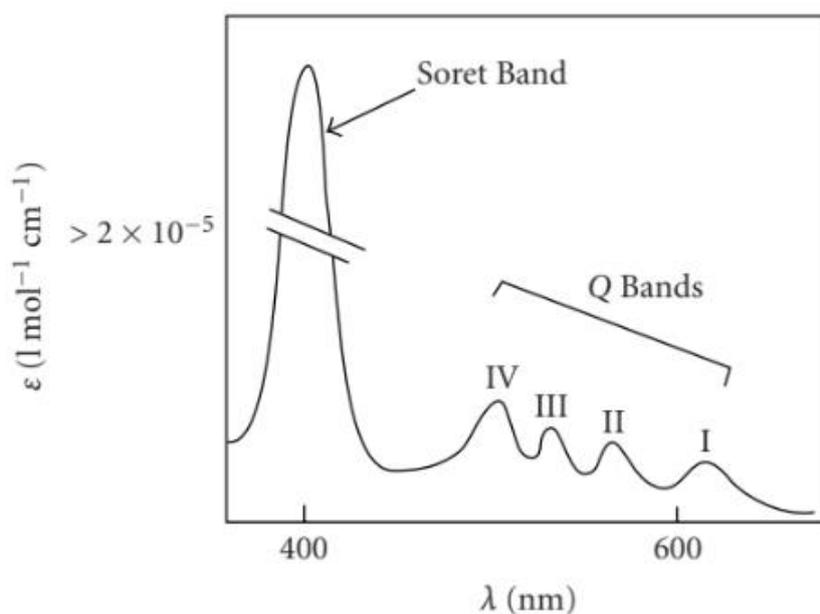
	= 0,72 (etiopurpurina); e $\Phi T = 0,96$ e $\Phi \Delta = 0,82$ (estanho etiopurpurina) foram alcançados.
<b>Toxicidade Baixa no Escuro</b>	O FTS não deve ser prejudicial ao tecido alvo até que o feixe de tratamento seja aplicado. Deve apresentar baixa toxicidade no escuro e citotoxicidade insignificante na ausência de luz.
<b>Acúmulo Preferencial</b>	O FTS deve se acumular preferencialmente no tecido doente/alvo em relação ao tecido saudável.
<b>Estabilidade Química Alta</b>	O FTS deve ser um composto único e bem caracterizado, com composição conhecida e constante.
<b>Rota Sintética Curta e de Alto Rendimento</b>	A rota sintética para a produção do FTS deve ser curta e de alto rendimento, permitindo fácil tradução em escalas/reações multigramas.
<b>Eliminação Rápida</b>	Após o procedimento, o FTS deve ser rapidamente eliminado do corpo.
<b>Formulação Simples e Estável</b>	A formulação do FTS deve ser simples e estável.
<b>Solubilidade em Meio Biológico</b>	O FTS deve ser solúvel em meio biológico, permitindo administração intravenosa. Caso contrário, um sistema de entrega hidrofílico deve permitir o transporte eficiente e eficaz do FTS para o local alvo através da corrente sanguínea.
<b>Baixo Fotobranqueamento</b>	O FTS deve apresentar baixo fotobranqueamento para evitar a degradação do FTS para que ele possa continuar produzindo oxigênio singlete.
<b>Fluorescência Natural</b>	O FTS deve possuir fluorescência natural, pois muitas técnicas de dosimetria óptica, como a espectroscopia de fluorescência, dependem da fluorescência. Estes critérios são aplicáveis aos FTSs de primeira geração.

**Fonte:** Autoral (2024), com dados retirados de Wilson; Patterson (2008) e Lee; Baron; Foster (2008)

### 6.1 – Fotossensibilizadores de Primeira Geração

O Photofrin, também conhecido como porfímero sódico, é um medicamento empregado no tratamento de certos tipos de câncer. Este agente de terapia fotodinâmica (TFD) é absorvido pelas células cancerígenas e, quando exposto à luz, torna-se ativo, resultando na eliminação dessas células. A vanguarda dos agentes fototerapêuticos, fundamentada em derivados porfirínicos, mais conhecido como a Hp e o HpD, foram os primeiros fotossensibilizantes a ser sistemicamente utilizados em estudos clínicos de TFD (Issa; Manela-azulay, 2010) e tem demonstrado eficácia notável no combate a uma

variedade de tumores. Estes agentes têm a propensão de se acumular em tecidos danificados e são conduzidos às células anormais por meio de lipoproteínas plasmáticas. Este fenômeno ocorre devido ao fato de que tais células possuem uma quantidade elevada de receptores de lipoproteínas de baixa densidade, uma consequência de sua demanda intensa por colesterol (Machado,2000). As porfirinas, devido ao seu esqueleto altamente conjugado, apresentam um espectro ultravioleta-visível (UV-VIS) distintivo, como mostra a Figura 9. Este espectro, geralmente, é composto por uma banda de absorção estreita e intensa ( $\epsilon > 200\ 000\ \text{l mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ) em torno de  $400\ \text{nm}$ , conhecida como banda Soret ou B. Além disso, há quatro absorções mais fracas em comprimentos de onda mais longos ( $450\text{-}700\ \text{nm}$ ), referidas como bandas Q, que são típicas das porfirinas de base livre (Josefsen; Leanne ; Ross, 2008).



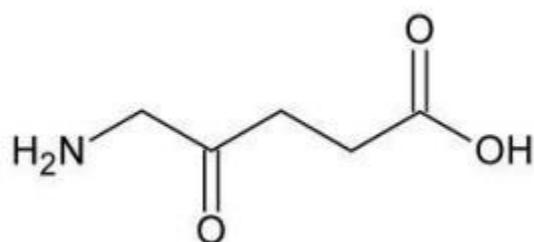
**Figura 9:** Espectro característico de absorção da porfirina.

Fonte: Josefsen; Leanne ; Ross (2008)

Apesar das desvantagens significativas associadas aos FTSs de primeira geração, HpD e Photofrin (sensibilidade cutânea e absorção insuficiente a  $630\ \text{nm}$ ), estes não impediram o tratamento de certos tipos de câncer e outras condições médicas. Embora essas limitações restringiram drasticamente a aplicação bem-sucedida desses FTSs a um espectro mais amplo de pacientes no campo da medicina. A inovação dos FTSs de segunda geração, projetados para atenuar as desvantagens dos FTSs de primeira geração, foi um marco crucial para o avanço da terapia fotodinâmica. Assim, diversos novos FTSs foram desenvolvidos com o objetivo de superar essas deficiências.

## 6.2 – Fotossensibilizadores de Segunda Geração

Quando se trata dos compostos derivados da hematoporfirina, percebeu-se que têm sido, progressivamente, substituídos por uma nova geração de agentes fototerapêuticos, como o ácido 5-aminolevulínico, com a estrutura química mostrada na Figura 10 e imagem ilustrativa da embalagem comercial na Figura 11:



**Figura 10:** Estrutura Química da 5-ALA.

Fonte: Chacon (2017)



**Figura 11:** Frasco de 5-ALA.

Fonte: Sigma-Aldrich (2024)

Estes novos agentes possuem uma elevada absorvidade molar na região espectral que corresponde à cor vermelha, o que resulta numa resposta fototerapêutica acentuada. Além disso, permitem a administração de doses significativamente menores do

que as habitualmente utilizadas. Nesta categoria de compostos, encontram-se as ftalocianinas e as clorinas. As ftalocianinas, em particular, têm mostrado ser um agente fotossensibilizante potencialmente eficaz na erradicação de processos neoplásicos. É particularmente interessante a possibilidade de utilização de agentes fototerapêuticos baseados na bacterioclorina ou da família da naftalocianina. Estes compostos apresentam bandas de absorção extremamente intensas na região do infravermelho, onde a melanina apresenta uma absorvância relativamente baixa. Como resultado, a Terapia Fotodinâmica (TFD) pode ser estendida para o tratamento de tumores altamente pigmentados, incluindo o melanoma melanótico, que é atualmente a neoplasia com maior taxa de crescimento na Europa (Machado, 2000).

### **6.3 – Fotossensibilizadores de Terceira Geração**

A limitada solubilidade de diversos FTSs em soluções aquosas, especialmente em pH fisiológico, impede a sua administração intravenosa direta na corrente sanguínea. Seria, portanto, benéfico se um modelo de distribuição pudesse ser desenvolvido para permitir o transporte desses FTSs (que são potencialmente úteis) para o local do tecido patológico. Recentemente, o foco tem sido o design de sistemas para aumentar a seletividade e especificidade do FTS, com o objetivo de amplificar a absorção celular (Dougherty *et al.*, 1998). Diversas estratégias de distribuição foram propostas, desde o uso de emulsões de óleo em água até lipossomas e nanopartículas como possíveis veículos de transporte. Embora esses sistemas possam aumentar o efeito terapêutico da terapia fotodinâmica, eles podem também reduzir a produção de oxigênio singleto do FTS encapsulado. O oxigênio singleto gerado precisa sair do transportador para agir. Seu alcance curto pode impedir que ele atinja o alvo. Se o transportador for grande ou não se dissolver, a luz pode não ser bem absorvida, reduzindo a produção de oxigênio singleto. Uma alternativa de distribuição que eliminaria este problema é a utilização de porções de direcionamento. As estratégias de direcionamento típicas incluem a investigação de FTSs diretamente ligados a moléculas biologicamente ativas, como anticorpos. Esses FTSs de terceira geração estão atualmente se mostrando promissores (*in vitro*) contra células tumorais colorretais (Josefsen; Leanne ; Ross, 2008).

A pesquisa em torno desses FTSs está focada em substâncias que podem ser ativadas por luz de comprimento de onda mais longo, alcançando camadas mais profundas dos tecidos. O aspecto mais crucial é que esses compostos apresentam uma seletividade tumoral superior, graças aos receptores biológicos, permitindo assim um direcionamento mais eficaz do FTS ao tumor. Os FTSs mais promissores estão sendo desenvolvidos a partir de agentes naturais, como os derivados da clorofila, que possibilitam a penetração em camadas

mais profundas do corpo, devido à sua estrutura similar à da hemoglobina. Dessa forma, ele pode circular sistematicamente na corrente sanguínea, permanecendo “inerte” e eliminando não apenas o tumor primário, mas também as formas secundárias de câncer (Lucky;Soo; Zhang,2015; Baskaran; Lee; Yang, 2018).

Cada FTS tem sua característica fotofísica única e, portanto, é usada para diferentes tipos de tratamentos, segue a Tabela 3 contendo as imprescindíveis características dos principais FTSs encontrados na literatura.

**Tabela 3:** Principais características em fase de teste e aprovadas clinicamente.

FTSs/ Nome comercial	Absorção máxima (nm)	Classe	Empresa desenvolvedora ou de Marketing	Situação atual e país aprovados	Indicações para tratamento
<i>HpD – Porfímero de sódio / (Photofrin)</i>	620–640	Hematoporfirina	QLT Phototherapeutics	Canada (1993) Japão (1994) EUA (1995), atualmente em 40 países	Câncer de pulmão, esôfago, bexiga, ovário, mama, intestino e cervical
<i>5-Ácido aminolevulínico (5ALA) / (Levulan)</i>	630	Pró-droga de protoporfirina	(DUSA Pharmaceuticals Incorporated)	EUA (1999), Suécia (2001), Europa (2001)	Carcinoma basocelular de ceratose actínica, cabeça, pescoço, bexiga e esôfago
<i>5-ALA-Hexilester - H-ALA / (Hexvix e Cysview)</i>	375-400	Pró-droga de protoporfirina	--	EUA FDA (2010)	Identificação de câncer de bexiga e células basais
<i>5-ALA-Metilester - M-ALA / (Metvixia)</i>	635	Pró-droga de protoporfirina	Photocure ASA	EUA FDA (2004) EU (2001) Nova Zelândia (2002) Austrália (2003)	Ceratose actínica, doença de Bowen e carcinoma basocelular
<i>Monoácido derivado de uma benzoporfirina / (Visudyne)</i>	690	Benzoporfirina	QLT Phototherapeutics	Europa (2000), USA(2000), Canada (2000)	Degeneração macular relacionada a idade (DMRI), miopia patológica e Histoplasmose
<i>Etiopurpurina de estanho/ Puryltin</i>	650-680	Clorina	Miravant Medical Technologies	USA (1998)	Psoríase e Restenose

<b>5,10,15,20-Tetra(m-hidroxifenil)clorina (m-THPC) / (Foscan)</b>	652	Clorina	Scotia Pharmaceuticals e BioLitec Pharmaceuticals	UE (2001)	Câncer de cabeça, pescoço, próstata, útero e pâncreas, mama
<b>Motexafin lutécio (LuTex) / (Antrin)</b>	730–770	Texafrinas	Pharmacycls	Em testes clínicos (Fase I – EUA)	Câncer de próstata e de pele
<b>9-acetoxi-2,7,12,17-tetraquis-(<math>\beta</math>-metoxietil)-porfírico / ATMPn</b>	610–650	Hematoporfirina	Glaxo Dermatology e Cytopharm	EUA Germany (1997)	Psoríase e câncer de pele não melanoma
<b>Ftalocianina de zinco (PC) / (CGP55847)</b>	670-780	Ftalocianinas	QLT Phototherapeutics	Em testes clínicos (Fase I – EUA)	Ceratose actínica, doença de Bowen, tumores em células escamosas do trato digestivo.
<b>Ftalocianinas de alumínio sulfonado (AIPcS4) / (Photosens)</b>	675	Ftalocianinas	Instituto de Física Geral da Academia Russa de Ciência sendo comercializado pela NIOPIK	Rússia (2001) Índia	Tratamento de tumores de coróide, olhos, pálpebra, sarcoma, cervical e bexiga
<b>Ftalocianinas de silicone / (Pc4)</b>	670	Ftalocianinas	--	Em testes clínicos (Fase I – EUA)	Ceratose actínica, doença de Bowen, Tratamento do Linfoma Não Hodgkin de Célula T e câncer de pele
<b>Naftalocianinas (NCs)</b>	740-780	Derivados da Ftalocianinas	Estudos pela Academia de Ciências da Bulgária	Em fase de testes na Bulgária	Forte candidata a tratar tumores altamente pigmentados, incluindo melanomas, que apresentam problemas significativos no que diz respeito à transmissão de luz visível.

Fonte: Autoral (2024), com dados retirados de Josefsen; Leanne ; Ross, (2008) ; Rong et al. ( 2014) e Santos (2020).

Além dos FTSs de primeira e segunda geração que foram aprovados e estão sendo testados, existe também a terceira geração de FTSs que utiliza de suas categorias conjugada a outros complexos para melhorar suas propriedades fotodinâmicas. Inicialmente, para caracterizar um dos tipos desses FTSs, começamos com aqueles que passam por um processo de metalação. Nesse processo, uma variedade de metais tem sido empregada para formar complexos com macrociclos de FTSs, resultando em desempenhos fotodinâmicos distintos. A porfirina de vanádio é um FTS de terceira geração que possui esse complexo metálico, como mostra a Figura 12:



**Figura 12:** Estrutura Química da Porfirina de óxido de Vanádio

Fonte: Cerize (2012)

Muitos dos FTSs de segunda geração descritos anteriormente contêm um íon metálico central quelado. A presença e o tipo do íon metálico central, ligado por vários FTSs, influenciam significativamente as propriedades fotofísicas do FTS. Os metais de transição são predominantemente utilizados, no entanto, FTSs associados aos metais do grupo 13 (Al, AlPcS4) e do grupo 14 (Si, SiNC, e Sn, SnEt2) também foram produzidos. O FTS ZnPC (ZnPcS4) apresenta um rendimento quântico de oxigênio singleto de quase o dobro comparado a outros mPCs. Portanto, os últimos complexos diamagnéticos devem ser considerados fortes candidatos para a Terapia Fotodinâmica (TFD). Como o efeito do metal pesado é conhecido por promover a Conversão Intersistema (ISC), teoricamente, seria possível aprimorar as propriedades fotofísicas de qualquer FTS através da metalação. No entanto, na prática, isso não se confirma. Apenas um FTS de metaloporfirina (octaetilbenzoclorina de cobre) demonstrou promessa fotodinâmica, enquanto os FTSs de

porfirina restantes eficientes são livres de metal. O oposto desse comportamento é observado para PCs e texafirinas; apenas os complexos metalados (diamagnéticos) demonstraram potencial como FTSs. Os análogos livres de metal não demonstraram promessa como FTSs. Com isso, esse processo de metalação representa um grande avanço na criação de novos FTSs. Com o objetivo de aprimorar os tratamentos fotodinâmicos, pesquisas têm sido conduzidas para desenvolver novos FTSs. Esses estudos têm se concentrado em várias categorias de compostos, incluindo Metaloporfirinas expandidas, Metaloclorinas/bacterioclorinas, Metalofalocianinas, Metalonafthalocianinasulfobenzoporfirinas (M-NSBP) e Metalonafthalocianinas. Cada um desses compostos apresenta características fotofísicas únicas que podem ser exploradas para melhorar a eficácia do tratamento. A seleção do FTS adequado é crucial, pois suas propriedades determinam a eficiência com que a luz é absorvida e convertida em energia, o que por sua vez afeta a eficácia do tratamento. Portanto, esses estudos são fundamentais para expandir nosso arsenal de ferramentas no combate a diversas doenças (Josefsen; Leanne ; Ross, 2008).

## **7 – CONCLUSÕES**

A Terapia Fotodinâmica (TFD), que envolve a combinação de luz, FTS e oxigênio, pode ser considerada uma das modalidades terapêuticas mais bem-sucedidas desenvolvidas

recentemente dentro do amplo espectro de terapias fotônicas já estabelecidas. A TFD tem encontrado aplicações cada vez mais diversificadas, no entanto, uma revisão da literatura e as opiniões dos desenvolvedores desta tecnologia indicam que ainda existe resistência à sua ampla aplicação e difusão.

Um dos fatores que contribuem para essa resistência é a relutância da comunidade médica em reconhecer a eficácia desta tecnologia, especialmente considerando que se trata de um procedimento não invasivo para o paciente. Outro fator é a falta de investimento por parte dos setores governamental, público e privado. O Estado tem falhado em investir na pesquisa e utilização da TFD, o que poderia possibilitar a implementação de inúmeros tratamentos curativos em regiões que não possuem infraestrutura adequada.

É importante ressaltar que a TFD é um tratamento mais econômico em comparação com outras modalidades de tratamento do câncer, como a quimioterapia e a radioterapia. Portanto, a adoção mais ampla da TFD poderia resultar em benefícios significativos tanto para os pacientes quanto para o sistema de saúde como um todo.

É importante destacar que, com o avanço das pesquisas sobre fotossensibilizadores, observa-se um aumento significativo na descoberta de novos compostos capazes de contribuir para esse tipo de tratamento. À medida que cresce o número de fotossensibilizadores, expanda-se também o leque de tratamento tipos de câncer que podem ser tratados por essa abordagem. Isso ocorre porque as novas gerações de compostos vêm sendo desenvolvidas continuamente, com estudos específicos para melhorar sua eficácia, capacidade de captação, condução e escopo. Portanto, investir em pesquisa nessa área possibilitará mais descobertas de fotossensibilizadores e aprimoramento de suas propriedades terapêuticas.

## **8 – REFERÊNCIAS**

AGOSTINIS, P.; BERG, K.; CENGEL, K. A.; FOSTER, T. H.; GIROTTI, A. W.; GOLLNICK, S. O.; HAHN, S. M.; HAMBLIN, M. R.; JUZENIENE, A.; KESSEL, D.; KORBELIK, M.; MOAN, J.; MROZ, P.; NOWIS, D.; PIETTE, J.; WILSON, B. C.; GOLAB, J. Photodynamic

therapy of cancer: an update. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 61, n. 4, p. 250–281, 2011. DOI: 10.3322/caac.20114.

ALMEIDA, A.; CUNHA, A.; FAUSTINO, M. A. F.; TOME, A. C.; NEVES, M. G. P. M. S. Chapter 5 Porphyrins as antimicrobial photosensitizing agents. Photodynamic inactivation of microbial pathogens: Medical and environmental applications. **The Royal Society of Chemistry**, p. 83-160, 2011.

ALVES, E.; FAUSTINO, M. A. F.; NEVES, M. G. P. M. S.; CUNHA, Â.; NADAIS, H.; ALMEIDA, A. Potential applications of porphyrins in photodynamic inactivation beyond the medical scope. *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews*, v. 22, p. 34-57, 2015.

BARREIROS, A. L. B. S.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P. Oxidative stress: Relations between the formation of reactive species and the organism's defense. **Quim. Nova**, v. 29, n. 1, p. 113–123, 2006. doi: 10.1590/s0100-40422006000100021.

BASKARAN, R.; LEE, J.; YANG, S. G. Clinical development of photodynamic agents and therapeutic applications. **Biomaterials research**, v. 22, 25, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40824-018-0140-z>. Acesso em: 20/01/2024.

BRAY, F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; SIEGEL, R. L.; TORRE, L. A.; JEMAL, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394-424, Nov. 2018. Errata em : *CA Cancer J Clin*. 2020 Jul;70(4):313. DOI: 10.3322/caac.21492.

CALIXTO, G. M.; BERNEGOSI, J.; DE FREITAS, L. M.; FONTANA, C. R.; CHORILLI, M. Nanotechnology-Based Drug Delivery Systems for Photodynamic Therapy of Cancer: A Review. **Molecules**, v. 21, n. 3, p. 342, 11 mar. 2016. DOI: 10.3390/molecules21030342. PMID: 26978341; PMCID: PMC6274468.

CALZAVARA-PINTON, P. G.; VENTURINI, M.; SALA, R. Photodynamic therapy: update 2006. Part 1: Photochemistry and photobiology. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 21, p. 293-302, 2007.

CERIZE, N. Estudo de sistemas nanocarreadores para o ácido 5-aminolevulínico com aplicação na terapia fotodinâmica. 2012. **Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas)** – Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, 2012.

CHACON, E. Estudio de estabilidad térmica y química de catalizadores de sulfuro de rutenio y sulfuro de rutênio promovido con titanio. 2017. Trabalho de conclusão de curso (Mestrado em Ciências de Materiais) – **Centro de Investigación de Materiales Avanzados S.C., Departamento de Estudios de Posgrado**, Março, 2017.

CHEN, J.; KELTNER, L.; CHRISTOPHERSEN, J.; ZHENG, F.; KROUSE, M.; SINGHAL, A.; WANG, S. S. New technology for deep light distribution in tissue for phototherapy. **Cancer**

**J**, v. 8, n. 2, p. 154-163, mar./abr. 2002. DOI: 10.1097/00130404-200203000-00009. PMID: 11999949.

CLÓ, E.; SNYDER, J. W.; OGILBY, P. R.; GOTHELF, K. V. Control and selectivity of photosensitized singlet oxygen production: challenges in complex biological systems. **Chembiochem**, v. 8, n. 5, p. 475-481, 26 mar. 2007. DOI: 10.1002/cbic.200600454. PMID: 17323398.

DOUGHERTY, T. J.; GOMER, C. J.; HENDERSON, B. W.; JORI, G.; KESSEL, D.; KORBELIK, M.; MOAN, J.; PENG, Q. Photodynamic therapy. **J Natl Cancer Inst**, v. 90, n. 12, p. 889-905, 17 jun. 1998. doi: 10.1093/jnci/90.12.889. PMID: 9637138; PMCID: PMC4592754. 905, 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jnci/90.12.889>. Acesso em: 20/01/2024

GAI, S.; YANG, G.; YANG, P.; HE, F.; LIN, J.; JIN, D.; XING, B. Recent advances in functional nanomaterials for light-triggered cancer therapy. **Nano Today**, v. 19, p. 146-187, 2018. ISSN 1748-0132. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2018.02.010>.

GUPTA, A.; AVCI, P.; SADASIVAM, M.; CHANDRAN, R.; PARIZOTTO, N.; VECCHIO, D.; DE MELO, W. C. M. A.; DAI, T.; CHIANG, L. Y.; HAMBLIN, M. R. Shining light on nanotechnology to help repair and regeneration. **Biotechnology Advances**, v. 31, p. 607-631, 2013.

HAMBLIN, M. R.; MROZ, P. *Advances in Photodynamic Therapy: Basic, Translational, and Clinical*. London: **Artech House**, 2008.

HASAN, T. Photosensitizer delivery mediated by macromolecular carrier systems. In: DOUGHERTY, T. J.; HENDERSON, B. W. (Ed.). *Photodynamic therapy: basic principals and clinical applications*. New York, NY: **Marcel Dekker**, 1992. p. 187-200.

INCA. O que é câncer?. **GOV**, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/o-que-e-cancer>. Acesso em: 01 de Abril de 2024.

ISSA, M. C. A.; MANELA-AZULAY, M. Terapia fotodinâmica: revisão da literatura e documentação iconográfica. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 85, n. 4, p. 501–511, jul. 2010.

JOSEFSEN, L. B.; BOYLE, R. W. Photodynamic therapy and the development of metal-based photosensitisers. **Metal-based drugs** vol. 2008 (2008): 276109. doi:10.1155/2008/276109

KALKA, K.; MERK, H.; MUKHTAR, H. Photodynamic therapy in dermatology. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 42, n. 3, p. 389–416, 2000. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(00\)90209-3](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(00)90209-3). Acesso em: 20/01/2024.

KAVARNOS, G. J.; TURRO, N. J. Photosensitization by reversible electron transfer: theories, experimental evidence, and examples. **Chemical Reviews**, v. 86, p. 401-449, 1986.

LEE, T. K.; BARON, E. D.; FOSTER, T. H. Monitoring Pc 4 photodynamic therapy in clinical trials of cutaneous T-cell lymphoma using noninvasive spectroscopy. **Journal of biomedical optics**, v. 13, n. 3, 030507, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1117/1.2939068>. Acesso em: 20/01/2024.

LIU, Z.; YANG, C. A mathematical model of cancer treatment by radiotherapy followed by chemotherapy. *Mathematics and Computers in Simulation*, v. 124, p. 1-15, 2016.

LUCKY, S. S.; SOO, K. C.; ZHANG, Y. **Nanoparticles in photodynamic therapy. Chemical Reviews**, v. 115, n. 4, p. 1990–2042, 2015. DOI: 10.1021/cr5004198.

MACDONALD, I. J.; DOUGHERTY, T. J. Basic principles of photodynamic therapy. **J Porphyr Phthalocyanines**, v. 5, n. 2, p. 105–129, 2001. doi: 10.1002/jpp.328

MACHADO, A. E. DA H. Terapia fotodinâmica: princípios, potencial de aplicação e perspectivas. **Química Nova**, v. 23, n. 2, p. 237–243, mar. 2000.

MESQUITA, M. Q.; DIAS, C. J.; GAMELAS, S.; FARDILHA, M.; NEVES, M. G. P. M. S.; FAUSTINO, M. A. F. An insight on the role of photosensitizer nanocarriers for Photodynamic Therapy. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 90, n. 1 Suppl 2, p. 1101-1130, 2018. DOI: 10.1590/0001-3765201720170800.

MILLER, K. D.; SIEGEL, R. L.; LIN, C. C.; MARIOTTO, A. B.; KRAMER, J. L.; ROWLAND, J. H.; STEIN, K. D.; ALTERI, R.; JEMAL, A. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 66, p. 271-289, 2016.

MORTON, C. A. Photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer—and more?. **Arch Dermatol**, v. 140, p. 116-120, 2004.

ORMOND, A. B.; FREEMAN, H. S. Dye sensitizers for photodynamic therapy. **Materials (Basel)**, v. 6, n. 3, p. 817–840, 2013. doi: 10.3390/ma6030817.

PARRISH, J. A.; ANDERSON, R. R.; URBACH, F.; PITTS, D. Optical properties of the skin and eyes. UV-A: biological effects of ultraviolet radiation with emphasis on human responses to longwave ultraviolet. **New York, NY: Plenum**, 1978.

QIANG, Y. G.; ZHANG, X. P.; LI, J.; HUANG, Z. Photodynamic therapy for malignant and non-malignant diseases: clinical investigation and application. **Chin Med J (Engl)**, v. 119, n. 10, p. 845-57, 20 maio 2006. PMID: 16732988.

RAMÍREZ BACKHAUS, M.; TRASSIERRA VILLA, M.; VERA DONOSO, C. D.; JIMENEZ CRUZ, J. F. Terapia fotodinâmica no câncer de próstata localizado. **Actas Urológicas Españolas**, v. 31, n. 6, p. 633-641, 2007. ISSN 0210-4806.

RONG, P.; YANG, K.; SRIVASTAN, A.; KIESEWETTER, D. O.; YUE, X.; WANG, F.; NIE, L.; BHIRDE, A.; WANG, Z.; LIU, Z.; NIU, G.; WANG, W.; CHEN, X. Photosensitizer loaded nano-graphene for multimodality imaging guided tumor photodynamic therapy. **Theranostics**,

v. 4, n. 3, p. 229-239, 15 jan. 2014. DOI: 10.7150/thno.8070. PMID: 24505232; PMCID: PMC3915087.

SANTOS, Thiago Vieira Soares dos. **Terapia fotodinâmica**: uma revisão dos conceitos gerais e dos avanços de novos sistemas carreadores desenvolvidos com base na nanotecnologia. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Química) - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2020.

SIBATA, C. H.; COLUSSI, V. C.; OLEINICK, N. L.; KINSELLA, T. J. Photodynamic therapy: a new concept in medical treatment. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 33, n. 8, p. 869–880, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2000000800002>. Acesso em: 20/01/2024.

SIGMA-ALDRICH. **Ácido 5-aminolevulínico**. Disponível em: <https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt/product/sigma/a3785>. Acesso em: 02 out. 2024.

SKOVSEN, E.; SNYDER, J. W.; LAMBERT, J. D.; OGILBY, P. R. Lifetime and diffusion of singlet oxygen in a cell. **J Phys Chem B**, v. 109, n. 18, p. 8570-8573, 12 maio 2005. DOI: 10.1021/jp051163i. PMID: 16852012.

SPRING, B. Q.; RIZVI, I.; XU, N.; HASAN, T. The role of photodynamic therapy in overcoming cancer drug resistance. **Photochemical & Photobiological Sciences**, v. 14, p. 1476-1491, 2015.

STRONG, L.; YARMUSH, D. M.; YARMUSH, M. L. Antibody-targeted photolysis. Photophysical, biochemical, and pharmacokinetic properties of antibacterial conjugates. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 745, p. 297-320, Nov. 1994.

SUNG, H.; FERLAY, J.; SIEGEL, R. L.; LAVERSANNE, M.; SOERJOMATARAM, I.; JEMAL, A.; BRAY, F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209-249, May 2021. DOI: 10.3322/caac.21660.

SVAASAND, L. O.; ELLINGSEN, R. Optical properties of human brain. **Photochem Photobiol**, v. 38, n. 3, p. 293-299, 1983.

TSUBONE, T. M.; BAPTISTA, M. S.; ITRI, R. Understanding membrane remodelling initiated by photosensitized lipid oxidation. **Biophys. Chem.**, v. 254, no. September, p. 106263, 2019. doi: 10.1016/j.bpc.2019.106263.

VAN HILLEGERSBERG, R.; KORT, W. J.; WILSON, J. H. P. Current status of photodynamic therapy in oncology. **Drugs**, v. 48, p. 510-527, 1994.

WILSON, B. C.; PATTERSON, M. S. A física, a biofísica e a tecnologia da terapia fotodinâmica. **Física em Medicina e Biologia**, v. 53, n. 9, p. R61-R109, 2008. DOI: 10.1088/0031-9155/53/9/R01. PMID: 18401068. S2CID: 4366743.

XUE, Y.; TIAN, J.; LIU, Z.; CHEN, J.; WU, M.; SHEN, Y.; ZHANG, W. A Redox Stimulation-Activated Amphiphile for Enhanced Photodynamic Therapy. **Biomacromolecules**, v. 20, n. 7, p. 2796–2808, 2019. DOI: 10.1021/acs.biomac.9b00581.

ZELICKSON, B. D. Mechanisms of action of topical aminolevulinic acid. In: GOLDMAN, M. P. (Ed.). **Photodynamic Therapy**. 1. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005. p. 1-12.