



Inativação Fotodinâmica: uma alternativa no combate a microrganismos

Cássia Kelly Leite¹ (IC)*; Luciane Madureira Almeida (PQ)

Universidade Estadual de Goiás, Campus Central - Sede: Anápolis – CET. BR-153, Km 99, Quadra
Área, Anápolis – GO.

*E-mail: cassia.biologia@gmail.com

Resumo: A Terapia Fotodinâmica é uma modalidade terapêutica promissora para o tratamento de doenças oncológicas e não oncológicas. Seu mecanismo de ação consiste na combinação de luz, fotossensibilizador (FS), e oxigênio molecular, os quais juntos levam a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) que causam a morte celular do alvo. Nos últimos anos, a Terapia Fotodinâmica tem sido empregada no tratamento de diferentes tipos de câncer e no combate à microrganismos, onde passa a ser chamada de Inativação Fotodinâmica (IFD). O objetivo deste trabalho foi realizar um levantamento da literatura sobre a Terapia Fotodinâmica e o uso da Inativação Fotodinâmica no combate a microrganismos. A Terapia Fotodinâmica tem se mostrado eficaz em diversos tratamentos de saúde e seus atuais avanços refletem esforços multidisciplinares. A Inativação Fotodinâmica se estabelece como uma alternativa de tratamento no combate a patógenos como o fungo *Paracoccidioides brasiliensis*, a bactéria *Salmonella Typhimurium* e o vírus *alfaherspesvirus bovino I* por ser eficaz e por oferecer vantagens sobre terapias antimicrobianas convencionais.

Palavras-chave: Antimicrobianos. Aplicação. Patogênicos. Terapia. Tratamento.

Introdução

A Terapia Fotodinâmica (TFD) é uma modalidade terapêutica minimamente invasiva que vem se mostrando promissora para o tratamento de doenças oncológicas e não oncológicas. Ela envolve a combinação de três componentes fundamentais para produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e destruição do alvo: um composto fotossensibilizador (FS), o oxigênio molecular, presente nos tecidos (O₂), e irradiação com luz visível (BORISSEVITCH; FERREIRA, 2016). O sucesso da Terapia Fotodinâmica tem sido atribuído a diversos fatores, como a afinidade dos FS ao alvo biológico, a baixa toxicidade para organismo no escuro, desprezíveis efeitos sistêmicos, reduzida morbidade de longo prazo, inexistência de mecanismos de resistência intrínsecos ou adquiridos, bem como a preservação da função orgânica





das células, dentre outros (AGOSTINIS *et al.*, 2011). Enquanto o termo Terapia Fotodinâmica (TFD) é atribuído ao tratamento oncológico, se usa Inativação Fotodinâmica (IFD) para a inativação de microrganismos como fungos, bactérias, vírus e outros (PERUSSI, 2007). O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão da literatura sobre Terapia Fotodinâmica.

Metodologia

Foi realizada uma revisão na literatura sobre o emprego os princípios e uso da Inativação Fotodinâmica. O objetivo foi a redação de um capítulo de livro, o qual já está publicado em 2021 pela editora Científica Digital (<https://www.editoracientifica.org/articles/code/210303817>).

Resultados e Discussão

Neste trabalho foram apresentados exemplos do uso da Inativação Fotodinâmica no combate a microrganismos patogênicos (fungos, bactérias e vírus). O primeiro a ser descrito foi o fungo patogênico humano *Paracoccidioides brasiliensis* (Pb). Este fungo dimórfico é encontrado na América Central e do Sul, e é responsável pela paracoccidioidomicose (PCM), micose sistêmica que afeta pelo menos 10 milhões de pessoas na América Latina (BRUMMER; CASTANEDA; RESTREPO, 1993). A Inativação Fotodinâmica deste fungo foi relatada por ALMEIDA *et al.* (2012). Uma vez que este fungo possui a parede celular com carga negativa foi escolhida um fotossensibilizador que possui carga positiva (catiônico), a porfirina TMPyP. Como resultado ao tratamento fotodinâmico realizado com a porfirina TMPyP, obteve-se alta mortalidade de células do fungo *Paracoccidioides brasiliensis*, mostrando que a porfirina TMPyP é um composto fotossensibilizador eficiente para ser utilizado no tratamento dessa micose (ALMEIDA *et al.*, 2012).

O segundo exemplo foi a Inativação Fotodinâmica de bactérias do gênero *Salmonella*. Essa bactéria causa diferentes doenças em humanos e animais, sendo um problema de saúde pública mundial. A principal fonte de contágio dessa bactéria é a ingestão de alimentos contaminados, os quais causam a doença conhecida como





Salmonelose, que em casos raros, pode provocar graves infecções e até a morte do paciente (BALASUBRAMANIAN *et al.*, 2019). Recentemente, Gonçalves *et al.* (2020) avaliaram a inativação de *Salmonella enterica* sorovar Typhimurium (*Salmonella Typhimurium*) utilizando fotossensibilizadores porfirínicos. Duas moléculas catiônicas contendo grupos periféricos de rutênio foram testadas, a porfirina meso-tetra-rutenada (4-pyridyl) (RuTPyP) e seu respectivo complexo contendo zinco (II) no anel central da porfirina (ZnRuTPyP). Os resultados obtidos mostraram que ambas as porfirinas foram eficazes para o combate à *Salmonella Typhimurium*, contudo, a amostra contendo zinco (ZnRuTPyP) foi a mais eficiente. A maior eficiência de ZnRuTPyP foi atribuída à presença do átomo de zinco no anel central, que possui camada eletrônica d10 completa que favorece a formação de estados tripletos e oxigênio singleto e assim proporciona uma maior eficiência fotodinâmica do composto (GOLÇALVES *et al.*, 2020).

O exemplo da aplicação em vírus é o do alfaherspesvirus bovino I (BoHV-1). Esse é um vírus envelopado, considerado um patógeno de importância socioeconômica no comércio internacional de animais e de interesse reprodutivo (WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH, 2018) podendo ser transmitido por meio do sêmen contaminado. A fotoinativação do BoHV-1 foi demonstrada utilizando porfirinas e ftalocianinas foram empregadas como agentes FSs (COCCA *et al.*, 2017; TELES *et al.*, 2018). Posteriormente, foram desenvolvidos imunocombinados com FSs acoplados anticorpos anti- BoHV-1 (OLIVEIRA *et al.*, 2020). A utilização do anticorpo visa aumentar ainda mais a especificidade da técnica e otimizar a entrega do FS. Os resultados mostram que 15 minutos de irradiação foram suficientes para a completa inativação dos vírus. Foi observado que ao utilizar os imunocombinados, o tempo de irradiação para inativação dos vírus foi reduzido para 5 minutos, aumentando assim a eficiência da técnica. Dessa forma, a destruição celular foi mais eficaz devido a maior especificidade da entrega do FS.





Considerações Finais

A Terapia Fotodinâmica tem se mostrado eficaz em diversos tratamentos de saúde em áreas oncológicas e não-oncológicas. Os atuais avanços desta modalidade terapêutica refletem os esforços multidisciplinares para o desenvolvimento de novos compostos fotossensibilizadores, a devida caracterização fotofísica, o aperfeiçoamento de modernas formulações para entrega de fármacos, bem como aplicações em novos alvos biológicos, entre outros.

A Inativação Fotodinâmica torna-se uma alternativa de tratamento aplicável no combate a microrganismos patogênicos por ser um tratamento eficaz e por oferecer vantagens sobre as terapias antimicrobianas convencionais como ação rápida; baixa toxicidade para organismo; efeitos sistêmicos mínimos; ausência de mecanismos de resistência intrínsecos ou adquiridos; preservação da função orgânica das células e ser minimamente invasiva.

Agradecimentos

Agradeço a Universidade Estadual de Goiás (UEG) pela concessão da bolsa, vinculada ao Programa de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC), via edital nº 034 de 2020, aprovado junto a Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação (PrP). Agradeço também a Profa. Dra. Luciane Madureira Almeida, pelos ensinamentos e orientações.

Referências

AGOSTINIS, P. *et al.* Photodynamic therapy of cancer: An update. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, [s. l.], v. 61, n. 4, p. 250–281, mai. 2011. <https://doi.org/10.3322/caac.20114>. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.20114>. Acesso em: 5 nov. 2021.

ALMEIDA, L. M. *et al.* Cell Survival and Altered Gene Expression Following Photodynamic Inactivation of *Paracoccidioides brasiliensis*. **Photochemistry and Photobiology**, [s. l.], v. 88, n. 4, p. 992–1000, fev. 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2012.01112.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1751-1097.2012.01112.x>. Acesso em: 5 nov. 2021.

BALASUBRAMANIAN, R. *et al.* The global burden and epidemiology of invasive nontyphoidal *Salmonella* infections. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, [s. l.], v. 15, n. 6, p. 1421–1426, set. 2019. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1504717>





Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2018.1504717>.
Acesso em: 5 nov. 2021.

BORISSEVITCH, I. E.; FERREIRA, L. P. **A luz na Medicina Moderna: Fotoquimioterapia**. São Paulo: Editora Livraria da Física, 2016.

BRUMMER, E.; CASTANEDA, E.; RESTREPO, A. Paracoccidiodomycosis: an update. **Clinical Microbiology Reviews**, [s. l.], v. 6, n. 2, p. 89–117, abr. 1993. <https://doi.org/10.1128/CMR.6.2.89>. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/CMR.6.2.89>. Acesso em: 5 nov. 2021.

COCCA, L. H. Z. *et al.* Tetracarboxy-phthalocyanines: From excited state dynamics to photodynamic inactivation against Bovine herpesvirus type 1. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, [s. l.], v. 175, n. August, p. 1–8, out. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2017.08.019>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1011134417304694>. Acesso em: 5 nov. 2021.

GONÇALVES, P. J. *et al.* Photoinactivation of Salmonella enterica (serovar Typhimurium) by tetra-cationic porphyrins containing peripheral [Ru(bpy)2Cl]+ units. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, [s. l.], v. 391, n. January, p. 112375, mar. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2020.112375>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1010603019317319>. Acesso em: 5 nov. 2021.

OLIVEIRA, T. M. dos A. *et al.* Immunoconjugates to increase photoinactivation of bovine alphaherpesvirus 1 in semen. **Veterinary Microbiology**, [s. l.], v. 247, n. May, p. 108780, ago. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2020.108780>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378113520305824?via%3Dihub>. Acesso em: 5 nov. 2021.

PERUSSI, J. R. Inativação fotodinâmica de microrganismos. **Química Nova**, [s. l.], v. 30, n. 4, p. 988–994, ago. 2007. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000400039>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/558zVdtQmDWrMmT4kkVp5ps/?lang=pt>. Acesso em: 5 nov. 2021.

TELES, A. V. *et al.* Photodynamic inactivation of Bovine herpesvirus type 1 (BoHV-1) by porphyrins. **Journal of General Virology**, [s. l.], v. 99, n. 9, p. 1301–1306, jul. 2018. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001121>. Disponível em: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/jgv.0.001121>. Acesso em: 5 nov. 2021.

WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH. **OIE Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals (mammals, birds and bees)**. 7th. ed. Paris: WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH, 2018.

