

<https://doi.org/10.31533/pubvet.v16n06a1128.1-5>

Terapia Fotodinâmica: Conceitos básicos e aplicações veterinárias

Leonardo Marmo Moreira^{a*} , Juliana Pereira Lyon^b 

^aDepartamento de Zootecnia, Universidade Federal de São João Del Rei, São João del-Rei, MG, Brasil.

^bDepartamento de Ciências Naturais, Universidade Federal de São João Del Rei, São João del-Rei, MG, Brasil.

*Autor para correspondência: E-mail leonardomarmo@gmail.com

Resumo. Esse manuscrito apresenta os conceitos básicos da Terapia Fotodinâmica (TFD), descrevendo e analisando os componentes e etapas de sua ação fotodinâmica e sua potencialidade de eficácia terapêutica. É discutida a escolha de fotossensibilizadores (FS) e a fonte de energia eletromagnética, assim como os mecanismos TIPO I e TIPO II da ação fotodinâmica gerada pela excitação eletrônica do agente fotossensibilizante. Portanto, são analisados os aspectos químicos do estresse oxidativo gerado pelas espécies reativas de oxigênio (EROs) e espécies reativas de nitrogênio (ERNs), contemplando oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$) e radicais livres. Por fim, comenta-se sobre as possibilidades de maior aplicação de TFD em medicina veterinária, sobretudo no que se refere aos animais de estimação.

Palavras-chaves: Ação fotodinâmica, estresse oxidativo, fotossensibilizadores, radicais livres

Photodynamic Therapy: Basic concepts and veterinary applications

Abstract. This manuscript presents the basic concepts of Photodynamic Therapy (PDT), describing and analyzing the components and stages of the photodynamic action and potential of therapeutic efficacy. It is discussed the choice of photosensitizers (PS) and the source of electromagnetic energy as well as the mechanisms TYPE I and TYPE II of the photodynamic action generated by the electronic excitation of the photosensitizer agent. Therefore, it is analyzed the chemical aspects of the oxidative stress generated by the reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS), including singlet oxygen ($^1\text{O}_2$) and free radicals. Finally, it is commented upon the possibilities of higher application of PDT in veterinary medicine, mainly with respect to the pet animals.

Keywords: Photodynamic action, oxidative stress, photosensitizers, free radicals

Terapia Fotodinámica: Conceptos básicos y aplicaciones veterinarias

Resumen. Este manuscrito presenta objetivamente los conceptos básicos de la Terapia Fotodinámica (TFD), describiendo y analizando los componentes y etapas de su acción fotodinámica y su potencialidad de eficacia terapéutica. Se discute la elección de los fotossensibilizadores (FS) y la fuente de energía electromagnética, así como los mecanismos TIPO I y TIPO II de la acción fotodinámica generada por la excitación electrónica del agente fotossensibilizante. Por ello, se analizan los aspectos químicos del estrés oxidativo generado por las especies reactivas de oxígeno (EROs or ROS) y las especies reactivas de nitrógeno (ERNs or RNS), contemplando el oxígeno singlete ($^1\text{O}_2$) y los radicales libres. Por último, se comentan las posibilidades de una mayor aplicación de PDT en medicina veterinaria, especialmente con respecto a las mascotas.

Palabras clave: Acción fotodinámica, estrés oxidativo, fotossensibilizadores, radicales libres

Introdução

A luz tem sido utilizada pelo homem com objetivos terapêuticos há muitos séculos e essa iniciativa vem sendo desenvolvida com mais efetivos resultados na atualidade ([Silva et al., 2018](#)). A Terapia Fotodinâmica (TFD) consiste em uma interessante alternativa terapêutica para o tratamento de vários tipos de enfermidades, tais como doenças oncológicas ([Ribeiro et al., 2005](#)) e enfermidades microbiológicas ([Perussi, 2007](#)), entre outras. A TFD depende de alguns componentes/fatores imprescindíveis à sua atuação ([Machado, 2000](#)): a) fotossensibilizador (FS) de máximos de absorção em faixa espectral adequada ao tecido biológico no qual será aplicado; b) fonte de luz de radiação eletromagnética adequada à excitação do FS empregado; acessibilidade da fonte de luz ao tecido ou órgão afetado; c) eficiência na produção de espécies radicais de oxigênio (EROs), podendo incluir o chamado “oxigênio singlete” (1O_2) e de espécies radicais de nitrogênio (ERNs) ([Moreira et al., 2008](#)).

Assim sendo, o objetivo da TFD é gerar, em substancial quantidade, muitas espécies extremamente oxidativas em determinado tecido-alvo, a fim de que tais espécies causem uma cascata de reações oxidativas intensas, as quais efetivamente oxidem o tecido enfermo. Em outras palavras, é buscado um desbalanceamento no equilíbrio redox do meio fisiológico em prol da oxidação, caracterizando o chamado “estresse oxidativo”. Esse estresse oxidativo tende a lesionar seriamente o tecido em questão, podendo gerar fenômenos como a apoptose ou a necrose propriamente considerada do referido tecido. De fato, o chamado “estresse oxidativo” vem motivando muitas pesquisas de impacto em diferentes áreas de bioquímica, biologia molecular e nutrição com amplas implicações nas áreas médica e farmacológica ([Barbosa et al., 2006](#); [Cerqueira et al., 2007](#); [Simplicio et al., 2002](#)).

Nesse contexto, é interessante notar que se a concentração do fotossensibilizador (FS) conseguir ser muito bem acumulada exatamente sobre o tecido-alvo e se a fonte de luz radiante conseguir atingir a região afetada com aplicações precisas sobre a região afetada com o FS presente, a intensidade de lesões teciduais indesejadas, que podem ocorrer em regiões teciduais vizinhas ao tecido-alvo, tende a ser mínimas. Isso ocorre pois o tempo de vida das espécies oxidantes geradas pelo processo fotodinâmico tende a ser muito baixo. Assim sendo, o raio de ação da espécie altamente oxidante é bem circunscrito, implicando que em pouco tempo ocorre o relaxamento fotofísica ou fotoquímica da espécie altamente reativa. Portanto, esse é um ponto positivo da Terapia Fotodinâmica, uma vez que o estresse oxidativo não tende a acontecer mais significativamente fora da área de interesse. De fato, mesmo que o método de administração do fotossensibilizador seja pouco específico em relação à região-alvo ou até mesmo claramente sistêmico, isso não quer dizer, necessariamente, que a ação fotodinâmica será generalizada, uma vez que o fator desencadeador da geração de espécies reativas consiste na incidência de radiação eletromagnética de comprimento de onda adequado e de intensidade (quantidade de fótons incididos, o que pode ser inferido pela potência em Watts) adequada naquela determinada região tecidual e/ou orgânica.

Vantagens e limitações da Terapia Fotodinâmica

Os procedimentos de TFD tendem a ser minimamente invasivos e não tão desagradáveis aos pacientes em comparação com outras terapias aplicadas em casos semelhantes, tais como remoção cirúrgica do tecido atingido pela enfermidade. De fato, aplicações exploratórias de TFD vêm obtendo bons resultados em áreas menos usuais devido a vários motivos, dentre os quais, os acima citados ([Issa & Manela-Azulay, 2010](#)). Por outro lado, a TFD também apresenta algumas significativas limitações, pois nem todo tecido ou órgão apresenta uma acessibilidade para todas as aplicações da TFD, a partir da aproximação de algum aparato que aja como uma fonte de luz adequada ao tratamento, tais como fontes de LED ou de LASER. É por essa razão que tanto na medicina humana como na medicina veterinária, as regiões afetadas mais apropriadas à aplicação de TFD são aquelas mais superficiais, tais como a pele, ou acessíveis através de órgãos endoluminais, nos quais tanto a concentração de fotossensibilizador como, principalmente, a incidência de luz a partir da fonte de ER apropriada são mais acessíveis e causam menor nível de incômodo para os pacientes. É por essa razão que TFD vem sendo predominantemente testada em enfermidades dermatológicas e de órgãos ocos e/ou cavidades mais facilmente acessíveis à fonte de luz, tais como a cavidade bucal, as vias áreas superiores, a cavidade auricular, entre outras. Vale destacar nesse contexto, algumas aplicações odontológicas de TFD ([Brait et al., 2013](#)).

Outra limitação da TFD consiste no fato do paciente apresentar uma significativa fotosensibilidade após a aplicação de TFD. Nesse sentido, quando a concentração do agente fotossensibilizador está mais localizada, o problema pode ser mais facilmente contornado. Por outro lado, quando ocorre uma significativa distribuição sistêmica do fotossensibilizante, cuidados maiores têm de ser empreendidos para evitar alguma lesão por ação fotodinâmica, a partir da exposição à luz ambiente, posterior à aplicação propriamente dita.

Vale lembrar que a luz branca consiste em uma luz policromática que abrange toda a janela espectral do visível (VIS). Assim sendo, a luz solar e/ou outras fontes de luz ambiente podem apresentar significativa intensidade de fótons de energia correspondente ao comprimento de onda de máxima absorção do FS empregado na TFD. Por conseguinte, se o rendimento quântico de excitação do respectivo corante for significativo e o intervalo de tempo de exposição à essa radiação eletromagnética não for mínimo, poderiam ser observadas certas lesões nos casos de aplicações de TFD em áreas da superfície externa do organismo. Justamente pela superfície externa ter essa maior acessibilidade à irradiação eletromagnética é que a dermatologia atende por grande parte das aplicações de PDT na medicina humana, assim como por grande parte dos cuidados em relação à excessiva fotosensibilidade pós-aplicação (Torezan et al., 2009).

Mecanismos de ação fotodinâmica

O mecanismo de ação fotodinâmica pode ocorrer por processo TIPO 1 e por processo TIPO 2. O mecanismo TIPO 1 dá-se pela transferência de elétrons e via radicais livres, enquanto o mecanismo TIPO 2 ocorre por meio de transferência de energia, gerando como espécie determinante para a oxidação de espécies químicas biorgânicas e bioinorgânicas, o poderoso agente oxidante que é a espécie reativa de oxigênio conhecida como “oxigênio singlete” (1O_2).

Uma das questões importantes em TFD é a escolha do agente fotossensibilizador (FS) a ser utilizado. Esse agente deve ser, basicamente, um corante, que seja, obviamente, o mais aceitável sistemicamente (principalmente quando a administração do FS utilizar a absorção sistêmica). Além da baixa toxicidade sistêmica, deverá ser adequado farmacocineticamente, para atingir, em significativa concentração, o tecido alvo e, subsequentemente, ser o mais facilmente metabolizado e excretado, tanto se sua estrutura química estiver inalterada como se ele tiver sofrido alguma alteração química, gerando algum subproduto do FS, a partir das interações fotoquímicas e/ou fotofísicas com o oxigênio molecular e as demais moléculas e íons de interesse bioquímico presentes no tecido-alvo.

Outro item determinante para a escolha do corante a ser empregado como FS consiste nos seus comprimentos de onda de máxima absorção nas regiões espectrais de visível (VIS). De fato, o meio fisiológico apresenta vários corantes endógenos, tais como hemoglobina, melanina e outros, os quais podem agir como agentes competidores das radiações eletromagnéticas emitidas pela fonte de E. R. em relação ao fotossensibilizador propriamente considerado, ou seja, o FS exógeno utilizado especificamente para absorver luz e que, uma vez em um estado eletronicamente excitado, possa gerar processos fotofísicos e/ou fotoquímicos de interesse ao TFD. Se o FS exógeno utilizado no procedimento de TFD absorver em comprimentos de onda idênticos ou próximos aos comprimentos de onda de absorbância máxima dos corantes endógenos, a produtividade na formação de espécies oxidantes tenderá a ser muito mais baixa do que o ideal, pois haverá uma competição entre os corantes endógenos e os corantes exógeno pelos fótons da fonte de ER. Dessa forma, é interessante que os FSs apresentem comprimentos de onda de absorção significativa em uma “janela espectral” (também chamada “janela ótica” ou “janela terapêutica”) que praticamente só o FS absorva a ER. Isso aumentaria o chamado “rendimento quântico” do processo de excitação do corante utilizado, aumentando a probabilidade de mais espécies reativas oxidantes serem geradas no processo de relaxação eletrônica desse respectivo agente fotossensibilizador.

Normalmente, os clínicos e pesquisadores buscam FS que absorvem em faixas espectrais menos energéticas do visível, ou seja, aquelas mais próximas da faixa espectral do infravermelho. Assim sendo, a emissão de luz no vermelho e no seu entorno espectral seria uma região espectral de escolha nessa seleção. Isso ocorre, pois dessa forma evitar-se-ia uma “perda de rendimento quântico” (ou seja, diminuição de espécies de FS excitadas eletronicamente) por parte do FS, a partir de significativa absorção de corantes endógenos presentes nos tecidos e órgãos mais tratados por TFD. De fato, tecidos

como a epiderme/derme e órgãos endoluminais podem apresentar grande concentração de corante, tais como hemoglobina (que apresenta grande absorção em torno de 400 nm) e de melanina.

Dessa forma, convencionou-se chamar de fotossensibilizadores de primeira geração aqueles mais associados à estrutura química de corantes porfirínicos (que, de fato, constituem, o grupo prostético, responsável por intensa absorção de luz, da hemoglobina, que é a proteína geradora da intensa cor vermelha do sangue). Esses FS de primeira geração absorvem intensamente em regiões espectrais relativamente próximas dos máximos de absorção da porfirina (a chamada “Banda de Soret”, ou Banda B, apresenta altíssima intensidade de absorção em torno de 415 nm, dependendo do fato de estar ou não metalada e de outros componentes de sua vizinhança química; as chamadas Bandas Q, que apresentam intensidade de absorção menor do que a Banda B, possuem máximos de absorção entre 500 e 600 nm). Já os chamados fotossensibilizadores de segunda geração, absorvem em faixas espectrais menos energéticas (isto é, de menor frequência), e que são menos sobrepostas àquelas já comentadas regiões espectrais dos corantes endógenos.

Otimizando a estratégia de aplicação de Terapia Fotodinâmica

A discussão elaborada nos parágrafos anteriores sobre a escolha do agente fotossensibilizador (FS) está intrinsecamente relacionada à escolha do faixa espectral que será emitida pela fonte de luz utilizada. Há diferentes tipos de fontes de ER empregadas em Terapia Fotodinâmica. Quanto mais monocromática for a luz emitida, mais controlada e previsível será a interação com determinado agente fotossensibilizador.

Vale registrar que diversas estratégias têm sido desenvolvidas para favorecer o transporte dos fotossensibilizadores para as regiões de interesse, evitando que haja uma concentração indesejada desse poderoso corante em regiões menos afetadas pela doença em questão. De fato, quanto uma distribuição inespecífica do FS ocorre, o paciente fica muito mais “fotossensível” até eliminar substancialmente o referido corante absorvido por tecidos e órgãos saudáveis, podendo haver uma maior probabilidade de lesionar tecidos sem nenhuma relação com a doença a ser tratada, tais como o câncer, as enfermidades infecciosas etc. Portanto, o sucesso da TFD depende de uma rigorosa escolha prévia de FS e da fonte de ER, assim como do processo de administração de ambos, os quais vão depender do tecido afetado e das condições clínicas do paciente. TFD pode ser considerada como uma interessante opção isoladamente ou como uma terapia coadjuvante para as terapias convencionais.

TFD não costuma representar uma terapia excessivamente dispendiosa, o que poderia causar desinteresse na avaliação das possibilidades clínicas viáveis. Ademais, os processos de internação costumam ser significativamente minimizados em relação a outros procedimentos mais invasivos. Nesse contexto, além da vantagem econômica, também fica evidenciada a melhor qualidade de vida para o paciente antes, durante e depois do procedimento terapêutico.

Aplicações veterinárias

A Terapia Fotodinâmica (TFD) é uma técnica bem menos invasiva do que a grande maioria dos procedimentos convencionais para o tratamento de doenças como o câncer. Desde que o órgão ou tecido biológico seja acessível à incidência de luz (a partir de uma fonte que pode ser propiciada a partir de diferentes aparatos), a TFD pode ser uma interessante alternativa para os procedimentos clínicos veterinários em várias enfermidades ([Sellera et al., 2016](#)). O fato de ser menos invasiva e de proporcionar menos mal-estar aos pacientes antes, durante e após as aplicações, gerando, inclusive, menos sequelas, torna a TFD uma alternativa a ser considerada pelos clínicos.

Mesmo em casos mais graves em que a TFD não consiga gerar a cura completa da enfermidade, essa técnica tem gerado uma melhoria do quadro clínico em termos de sinais e sintomas. Além disso, a TFD pode, por exemplo, diminuir o diâmetro do tumor, antes de uma determinada remoção cirúrgica, podendo, em alguns casos, diminuir a extensão do procedimento e/ou aumentando sua probabilidade de cura definitiva.

Quando não seja possível a obtenção da cura definitiva, mesmo em se tratando de associações entre métodos terapêuticos, a TFD pode melhorar significativamente a expectativa de vida assim como a qualidade de vida do paciente. Esse tipo de constatação, há mais tempo consolidada em medicina

humana, já apresenta substancial conjunto de dados em medicina veterinária. Essa realidade, a qual seria válida para várias espécies animais, recebe uma especial relevância em se tratando de animais de estimação.

De fato, na área PET, a TFD é auspiciosa, uma vez que vários tipos de câncer e de doenças infecciosas, entre outras enfermidades, poderiam ser tratadas com substancial sucesso por meio dessa técnica, com menor dispêndio de tempo de internação/tratamento e recursos econômicos do que outras opções convencionais. Observa-se na literatura especializada, excelentes resultados da TFD em várias enfermidades de cães e gatos, por exemplo, o que denota a possibilidade de maior emprego da técnica em um futuro próximo.

Considerações finais

O presente artigo apresenta uma introdução à técnica Terapia Fotodinâmica, analisando os principais componentes necessários para a sua eficácia. É avaliado o seu potencial em medicina veterinária, como técnica única e como procedimento coadjuvante de outros métodos terapêuticos, enfatizando as auspiciosas possibilidades de mais amplo emprego dessa alternativa clínica.

Referências bibliográficas

- Barbosa, L. F., Medeiros, M. H. G., & Augusto, O. (2006). Danos oxidativos e neurodegeneração: o que aprendemos com animais transgênicos e nocautes? *Química Nova*, 29, 1352–1360. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422006000600034>.
- Braitt, A. H., Murta, H. P., Rodrigues, E. A., & Bueno, C. E. S. (2013). Avaliação da eficácia do uso da terapia fotodinâmica (PDT) após a limpeza e modelagem do canal radicular: estudo in vivo. *Dental Press Endodontics*, 41–45.
- Cerqueira, F. M., Medeiros, M. H. G., & Augusto, O. (2007). Antioxidantes dietéticos: controvérsias e perspectivas. *Química Nova*, 30, 441–449.
- Issa, M. C. A., & Manela-Azulay, M. (2010). Photodynamic therapy: a review of the literature and image documentation. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 85(4), 501–511.
- Machado, A. E. H. (2000). Terapia fotodinâmica: princípios, potencial de aplicação e perspectivas. *Química Nova*, 23, 237–243.
- Moreira, L. M., Santos, F. V., Lyon, J. P., Maftoum-Costa, M., Pacheco-Soares, C., & Silva, N. S. (2008). Photodynamic therapy: porphyrins and phthalocyanines as photosensitizers. *Australian Journal of Chemistry*, 61(10), 741–754.
- Perussi, J. R. (2007). Inativação fotodinâmica de microrganismos. *Química Nova*, 30(4), 988–994.
- Ribeiro, J. N., Flores, A. V., Mesquita, R. C., Nicola, J. H., & Nicola, E. M. D. (2005). Terapia Fotodinâmica: uma luz na luta contra o câncer. *Physicae*, 5(1), 1–10.
- Sellera, F. P., Nascimento, C. L., & Ribeiro, M. S. (2016). *Photodynamic therapy in veterinary medicine: From basics to clinical practice*. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-45007-0>.
- Silva, A. C. P., Freitas, C. F., Tessaro, A. L., Caetano, W., Santin, S. M. O., Hioka, N., & Palioto, G. F. (2018). Atividade fotodinâmica e conceitos: um experimento demonstrativo. *Química Nova*, 41, 706–712. <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170215>.
- Simplicio, F. I., Maionchi, F., & Hioka, N. (2002). Terapia fotodinâmica: aspectos farmacológicos, aplicações e avanços recentes no desenvolvimento de medicamentos. *Química Nova*, 25, 801–807. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422002000500016>.
- Torezan, L., Niwa, A. B. M., & Festa Neto, C. (2009). Terapia fotodinâmica em dermatologia: princípios básicos e aplicações. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 84, 445–459.

Histórico do artigo:

Recebido: 17 de março de 2022.

Aprovado: 18 de abril de 2022.

Disponível online: 31 de maio de 2022.

Licenciamento: Este artigo é publicado na modalidade Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 (CC-BY 4.0), a qual permite uso irrestrito, distribuição, reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte sejam devidamente creditados.