

UTILIZAÇÃO DE PRODUTOS NATURAIS COMO FOTOSSENSIBILIZADORES: UMA NOVA PERSPECTIVA PARA A TERAPIA FOTODINÂMICA – ARTIGO DE REVISÃO

Geovana Ferreira Guedes Silvestre¹; Antônio Carlos Santos Rocha Júnior²; Genil Dantas Oliveira³; Renaly Ivyna de Araújo Rego⁴; Harley da Silva Alves⁵

¹Farmacêutica, Mestranda em Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Da Paraíba (UEPB)
E-mail: geovana_guedes@hotmail.com

²Graduando em Farmácia Generalista, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)
E-mail: antoniojunior.eng@gmail.com

³Graduando em Farmácia Generalista, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)
E-mail: genil.98dantas@gmail.com

⁴Farmacêutica, Mestranda em Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Da Paraíba (UEPB)
E-mail: renaly.ivyna@hotmail.com

⁵Professor Orientador, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)
E-mail: harley.alves@hotmail.com

RESUMO: A terapia fotodinâmica (TFD) é uma técnica não convencional que vem se destacando ao longo dos anos nas áreas de oncologia, dermatologia e odontologia. Esta prática requer a presença de fatores essenciais para seu desenvolvimento, dentre eles, a interação de uma luz irradiante com um agente fotossensibilizador (FS), que reagem quimicamente acarretando na morte do tecido alvo. Os FS utilizados atualmente na TFD ainda são insuficientes para a demanda de tratamentos alcançada pela TFD. Os pigmentos naturais são compostos fotossensíveis que apresentam grande potencial para tal função. Esta revisão sistemática objetivou reunir informações a respeito da TFD publicadas nos últimos 10 anos. Foram reunidos artigos escolhidos de acordo com a relação com o tema principal, publicados nas bases de dados Science Direct, Web of Science, Periódicos Capes e Scielo, além de dissertações utilizando os termos de busca: “terapia fotodinâmica” “pigmentos naturais” e “fotossensibilizadores”. A literatura apresentou um amplo uso da TFD no tratamento clínico de doenças principalmente tumores benignos e malignos, além de certas infecções dermatológicas e odontológicas. Os fármacos utilizados atualmente como FS são ainda muito limitados, necessitando da descoberta de novas drogas seguras e eficazes. A clorofila e seus metabólitos vem sendo introduzidos na TFD pela sua semelhança estrutural com as moléculas já em uso. Pôde-se concluir que os compostos oriundos das plantas que apresentam estrutura química compatível com a absorção da radiação capaz de produzir efeitos tóxicos em biomoléculas, são potenciais FS podendo ser aplicados na TFD, porém há necessidade de estudos prévios a respeito de características farmacocinéticas.

Palavras-chave: Terapia Fotodinâmica, Produtos Naturais, Fotossensibilizadores, Porfirinas.

1 INTRODUÇÃO

Uma vez que, sendo reconhecida a prática da medicina popular ao redor do mundo desde os primeiros registros da atividade humana, conhecimento científico a respeito das plantas medicinais gera impacto social expressivo, possibilitando o acesso da população às alternativas de tratamento com novos medicamentos (LIMA, 2015).

Além disso, sabe-se que grande parte dos princípios ativos presentes nos medicamentos produzidos pela indústria farmacêutica

tem sua origem no reino vegetal. Estes, antes de se tornarem insumos farmacêuticos ativos, são substâncias isoladas de espécies de plantas, que se comprovando atividade biológica são utilizadas como modelo para síntese molecular, dando origem a maioria dos medicamentos que atualmente preenchem as prateleiras das drogarias (BERLINCK et al., 2017).

Dentre estes compostos produzidos pelas plantas, principalmente pelas suas partes fotossintetizantes como folhas e caules, os corantes naturais como as clorofilas e seus derivados são observados em significativa quantidade de espécies. Tratam-se de compostos porfirínicos, os quais apresentam em sua estrutura anéis pirrólicos formando um complexo cíclico. São substâncias extremamente reativas em meio biológico que vêm sendo estudadas por apresentarem potencial relevância na terapia fotodinâmica (TFD) (MIRANDA et al., 2014).

A TFD é uma prática clínica não convencional que se baseia na destruição seletiva de um tecido alvo. Para que isso ocorra, é preciso haver uma interação dinâmica entre um composto fotossensibilizador (FS) e um tecido alvo, onde esse FS atua causando destruição celular a partir da incidência uma luz em comprimento de onda específico (EDUARDO et al, 2015).

Atualmente a TFD vem sendo evidenciada em estudos de tratamentos alternativos, com aplicações nas áreas de dermatologia, oncologia, odontologia e oftalmologia. Dentre os alvos terapêuticos mais utilizados incluem-se tumores sólidos não metastizados e que possuam área possível de ser alcançada pela luz, microrganismos causadores de alguns tipos de acne e placa dentária (RIBEIRO, 2013).

A viabilização do tratamento fotodinâmico a nível sistêmico também vem sendo estudada, abrindo um leque de outros alvos terapêuticos como os tumores da bexiga, fígado, ductos biliares, pâncreas, colo uterino e cérebro (ROCHA et al., 2015).

Nessa perspectiva, este trabalho teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico a respeito das principais características dos componentes da Terapia Fotodinâmica, em especial os compostos fotossensibilizadores, apresentando as vantagens e desvantagens de seu uso frente a patologias recorrentes, buscando assim novas alternativas de tratamento seguro e eficaz.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura utilizando as plataformas on-line Science Direct, Periódicos Capes, Web of Science, Lilacs, BVS e Scielo. Foram selecionados estudos cujo

ano de publicação variavam entre 2008 e 2018, nos idiomas português e inglês, em revistas e jornais relacionados ao tema de produtos naturais e inovação terapêutica. Também foram selecionadas teses e dissertações de mestrado e doutorado que se aprofundaram no assunto abordado pesquisadas através do Google Acadêmico. As palavras-chave utilizadas para a pesquisa dos trabalhos foram: “terapia fotodinâmica”, “fotossensibilizadores”, “produtos naturais” e “porfirinas”.

Os artigos analisados e incluídos na presente revisão foram escolhidos com base nos resultados relevantes que agregassem ao tema principal, que é o mecanismo de atuação da Terapia Fotodinâmica, bem como a utilização de produtos naturais ou seus derivados, como agentes fotossensibilizadores. Aqueles estudos que se distanciaram do tema foram excluídos. Os dados foram extraídos de forma independente pelos autores, sendo as divergências entre os mesmos resolvidas por senso comum.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados 9 artigos e 3 dissertações de mestrado para a presente revisão sistemática da literatura. Algumas informações coletadas em sites oficiais (BRASIL, 2017) e catálogos de produtos (MERCKMILLIPORE, 2018) também foram incluídas a fim de complementar a discussão.

3.1 Terapia Fotodinâmica (TFD) – Princípio de Atuação

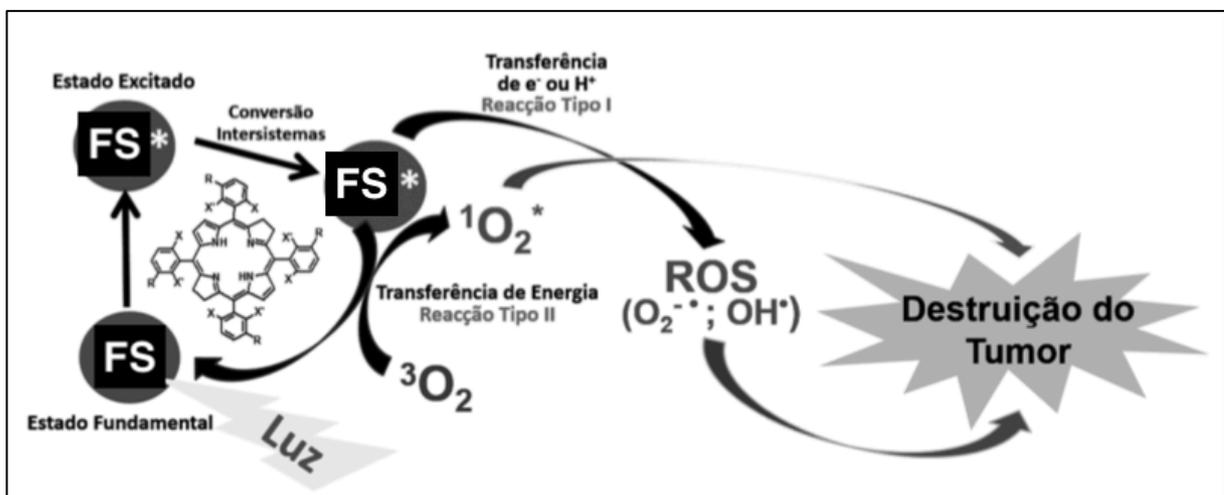
A ação fotodinâmica requer a sensibilização das células/tecidos alvos por um agente fotossensibilizador (FS), em geral exógeno, que, ao ser ativado por uma fonte de luz na presença do substrato oxigênio, resulta na formação de espécies de oxigênio reativas (ROS¹) capazes de induzir a morte celular (ISSA; BOECHAT; FASSINI, 2016)

Basicamente, a cadeia de reações promovidas pela combinação destes componentes acarreta na destruição do tecido no qual a fotoiluminação acontece. O mecanismo de atuação da terapia fotodinâmica (Figura 1) se dá da seguinte maneira:

- I. Administração do composto fotossensibilizador (FS) no tecido alvo. Atualmente tem prevalecido a utilização tópica devido a melhor identificação da lesão, bem como a facilidade de acesso para aplicação. Contudo, estudos estão em curso para o desenvolvimento de FS de ação sistêmica, aumentando a variedade de lesões possíveis de

- tratamento através desta técnica, como tumores de bexiga, fígado, ductos biliares, pâncreas, colo uterino e cérebro (RIBEIRO et al., 2013);
- II. Após a administração do FS, seguindo o protocolo terapêutico, é esperado um tempo de ação para que o fármaco penetre e se acumule nas células alvo. Esse tempo depende da via de administração do FS e de suas características físico-químicas (RIBEIRO et al., 2013);
 - III. Quando os níveis de FS intracelular atingem um valor “ótimo”, isto é, a quantidade de FS suficiente para obter-se um efeito fotodinâmico máximo, então é irradiada a luz de comprimento de onda específico (normalmente corresponde à banda de absorção mais intensa do (FS), durante o tempo necessário à obtenção da dose de luz predeterminada. A faixa de comprimentos de onda da luz utilizada na TFD situa-se entre 600 e 800 nm (FIGUEIRÊDO, 2017);
 - IV. A reação fotoquímica se inicia a partir da conjugação do FS com a luz irradiada, dando origem à produção de radicais livres responsáveis pelas respostas biológicas que levam à destruição do tecido alvo (AGOSTINIS et al., 2011).

Figura 1 – Esquema fotoquímico de destruição celular da TFD



Fonte: ROCHA et al., 2015 (Adaptado).

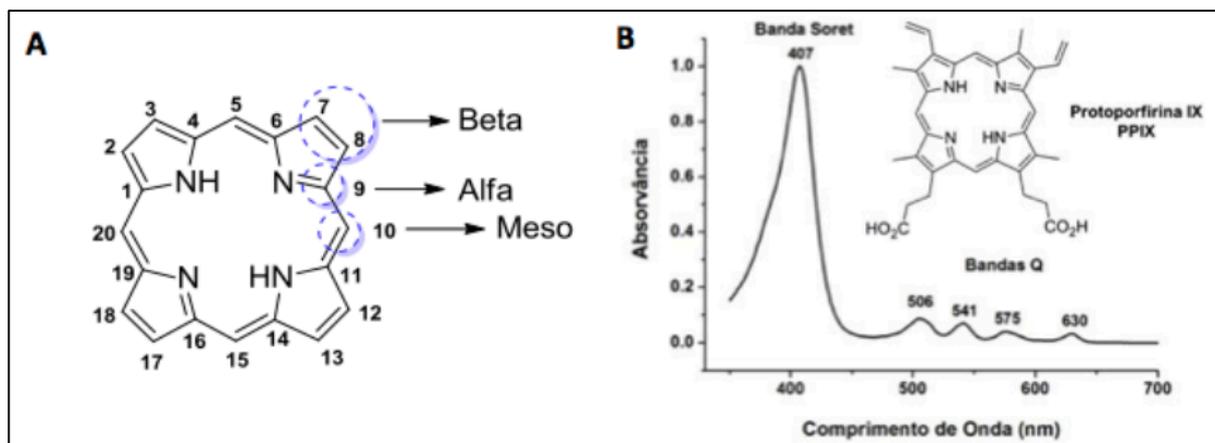
3.2 Fotossensibilizadores (FS)

As substâncias utilizadas como FS possuem estruturas químicas capazes de absorver energia dos fótons. Essas estruturas, após contato com a luz, interagem com o oxigênio molecular presente nas células por reações, que originam diferentes produtos (geralmente moléculas de

oxigênio eletronicamente excitadas). Estas, causam danos oxidativos extensos em moléculas biológicas e conseqüentemente em estruturas celulares, o que culmina na morte celular do tecido afetado (MIRANDA et al., 2015).

De acordo com Oliveira et al. (2015), as porfirinas são compostos bastante interessantes para este fim, pois apresentam características importantes para uma boa atuação nesses tratamentos. Sua estrutura química apresenta basicamente quatro núcleos pirrólicos ligados entre si por pontes meso-metínicas (Figura 2A), apresentando bandas de absorção na região do visível em aproximadamente 400 nm, onde ocorre uma banda mais intensa e entre 500 e 650 nm, ocorrendo a presença de bandas de menor intensidade (Figura 2B).

Figura 2 – Estrutura básica da porfirina (A) e um exemplo de seu espectro de absorção de na região do UV/VIS



Fonte: OLIVEIRA, et al., 2015.

Os derivados da hematoporfirina (DHP) foram os primeiros fármacos aprovados e introduzidos na TFD para tratamento de tumores. Tendo como representante o Photofrin[®], o qual apresenta uma mistura de moléculas foto-ativas que absorvem em comprimentos de onda de até 630 nm. Levando-se em consideração que quanto maior o comprimento de onda, maior a capacidade de penetração da luz nos tecidos orgânicos, a região de absorção de Photofrin[®] não é tão satisfatória pelo fato de precisar de doses mais elevadas para uma boa eficácia (ROCHA, 2015).

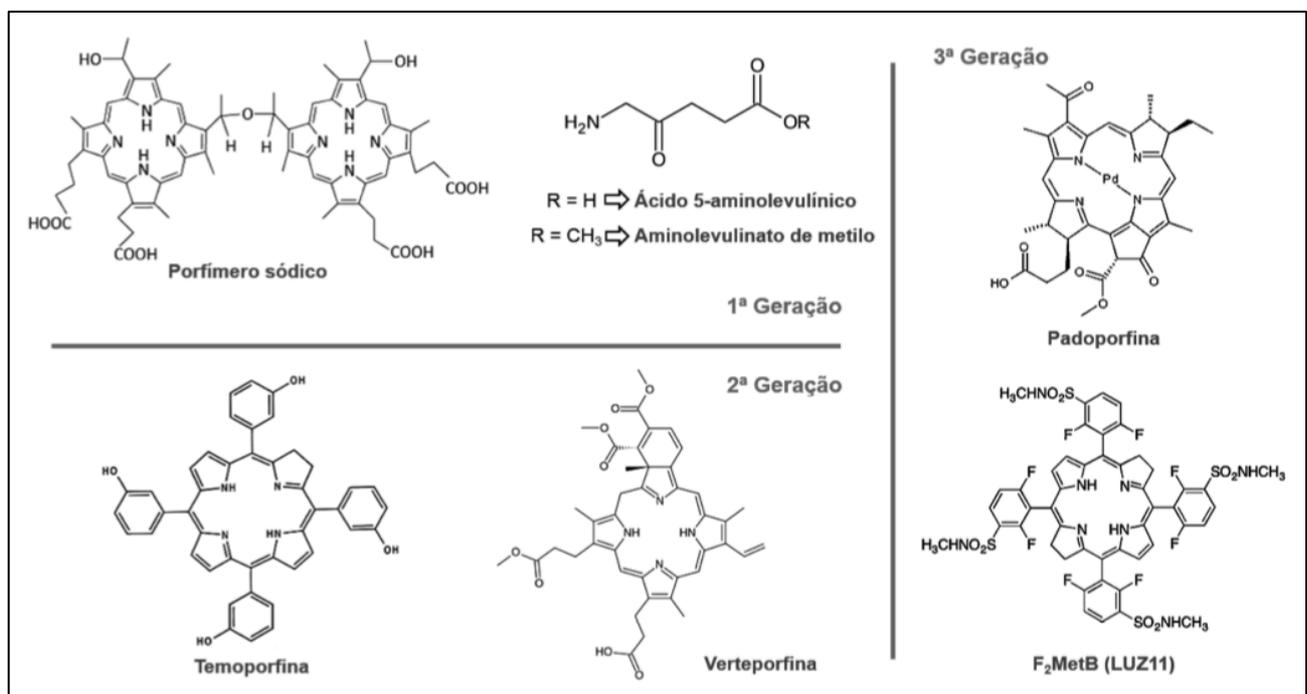
Com a necessidade de novos fármacos, após os DHP surgiram diversos fotossensibilizadores (Figura 3). Uma relação de alguns destes é apresentada no Quadro 1.

Quadro 1 – Alguns fármacos aprovados para TFD de tumores e lesões pré-cancerígenas

Molécula	Excitação λ (nm)	Nome Comercial	Indicação Aprovada
Porfímero sódico	630	Photofrin (EUA)	<ul style="list-style-type: none"> Displasia grave do esôfago (esôfago de Barret) Cancro do esôfago Cancro do pulmão
		Levulan (EUA)	<ul style="list-style-type: none"> Queratose actínica
Ácido 5-aminolevulínico (5-ALA)	635	Ameluz (Europa)	<ul style="list-style-type: none"> Queratose actínica
		Gliolan (Europa)	<ul style="list-style-type: none"> Glioma (em combinação com cirurgia)
Aminolevulinato de metilo (MAL)	635	Metvixia (EUA)	<ul style="list-style-type: none"> Queratose actínica
		Metvix (Europa)	<ul style="list-style-type: none"> Queratose actínica Carcinoma basocelular Carcinoma espinocelular <i>in situ</i>
Temoporfina	652	Foscan (Europa)	<ul style="list-style-type: none"> Cancro da cabeça e pescoço

Fonte: ROCHA et al., 2015.

Figura 3 – Moléculas de alguns fármacos utilizados na TFD



Fonte: ROCHA et al., 2015.

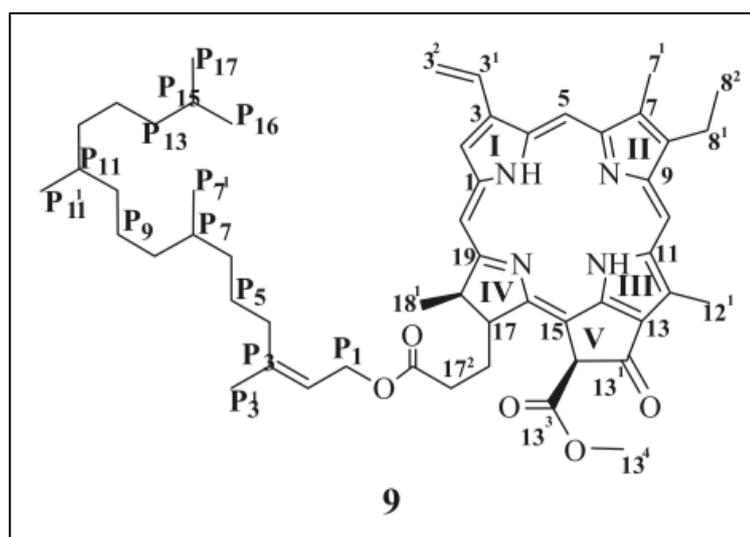
3.3 Produtos Naturais como Fotossensibilizadores (FS)

Como citado anteriormente, os FS são moléculas de complexa estrutura, cuja síntese por vezes é inviável. Por outro lado, na natureza é possível encontrar uma imensa variedade de compostos sintetizados pelas plantas que são capazes de atender uma demanda de necessidades bem elevada, o problema está na sua obtenção, que muitas vezes é lenta e gera pouca quantidade devido ao difícil manejo das técnicas extrativas.

Embora haja certa dificuldade de obtenção destes produtos pela natureza, a diversidade de estruturas conhecidas e ainda desconhecidas chama atenção dos pesquisadores. Os pigmentos naturais, como clorofila por exemplo, grupo de compostos muito conhecido no meio biológico que também possuem núcleos pirrólicos e são de grande valia para aplicação no âmbito da TFD, pois atendem aos critérios de inclusão como fotossensibilizante (MOREIRA et al., 2010).

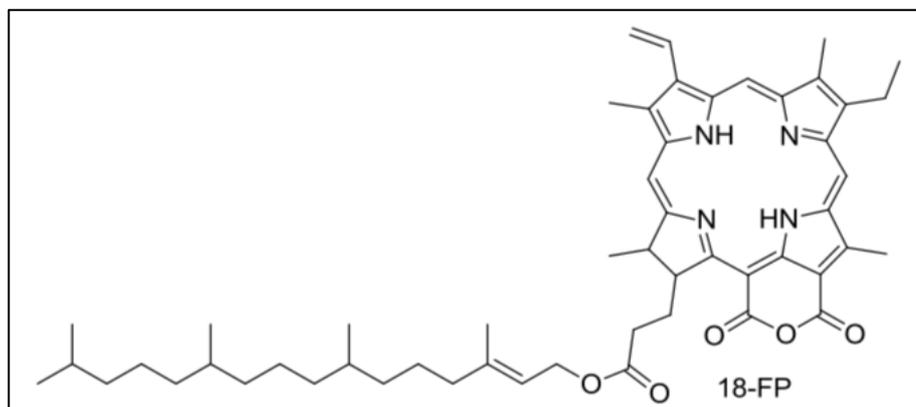
As clorofilas são pigmentos naturais e estão presente nas plantas em suas partes fotossintetizantes, ou seja, capazes de utilizar a luz solar para produzir metabólitos primários. Existem vários tipos de clorofilas e derivados de sua degradação, como as feofitinas (Figura 4 e 5) e os feoforbídeos, onde, apesar de serem produtos de degradação, preservam o sítio ativo pirrólico (MIRANDA et al., 2014).

Figura 4 – Estrutura química de Feofitina A.



Fonte: MIRANDA et al., 2014.

Figura 5 – Estrutura química da Feofitina-(17-*R*,18-*R*)-purpurina-18-fetil-éster ou 18-FP



Fonte: CHAVES, 2016.

De acordo com Chaves (2016), a feofitina 18-FP (Figura 4) é capaz de absorver radiação de até 700 nm de comprimento. Fato muito interessante para o tratamento com TFD, já que os fármacos utilizados apresentam uma faixa de absorção que varia entre 630 nm e 650 nm. Chaves afirma ainda que tais moléculas conseguem ligar-se a fragmentos de albumina sérica, possibilitando sua administração pela via sistêmica.

Outra vantagem de investir esforços nos pigmentos naturais, é que embora o isolamento desses compostos não seja uma tarefa muito simples, a quantidade de matéria prima disponível para ser estudada é gigantesca. No Brasil, em especial, existe uma rica flora considerada fonte inestimável de riquezas naturais atraindo pesquisadores de todas as partes do globo (BRASIL, 2017).

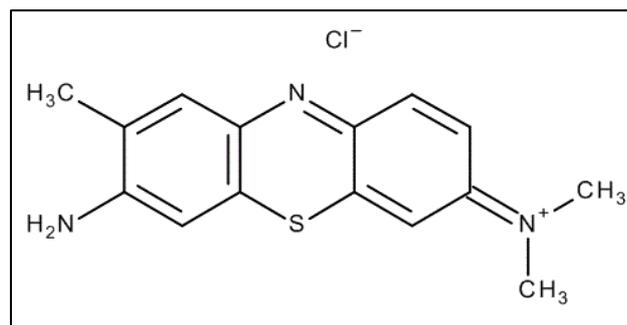
3.4 Principais Aplicações da TFD

A quantidade de estudos encontrados a respeito da TFD em paciente com lesões malignas e pré-cancerosas mostra que atualmente esse é o tipo de tratamento que prevalece na clínica médica, nos quais esforços vêm sendo realizados para que haja desenvolvimento da técnica para outras áreas.

Além de células tumorais, a TFD também é eficaz no tratamento de determinadas doenças cuja causa se origina a partir da infecção por alguns microrganismos, como alguns tipos de acne e placa dentária. Isso se dá pelo fato de trata-se de uma técnica não invasiva e localizada, cujos benefícios estimulam a sua inserção na rotina clínica devido a seletiva e a rápida inativação da viabilidade microbiana após fotoativação (ORELLANA et al., 2012).

Estudos apontam que a TFD é excelente adjuvante no tratamento e prevenção de periodontite crônica, doença bucal causada pela formação de biofilmes microbianos que se aderem à gengiva causando inflamação e sangramento. Com a aplicação do FS no biofilme, o mesmo se adere e é absorvido pelas células microbianas, que ao receberem a radiação induz-se a sua morte. Geralmente os FS mais utilizados na odontologia são corantes mais simples como o azul de metileno, azul de toluidina (Figura 6) e verde de malaquita (SIGUSCH, et al., 2010).

Figura 6 – Azul de toluidina, FS utilizado na TFD periodontal



Fonte: MERCKMILLIPORE, 2018.

4 CONCLUSÕES

A Terapia Fotodinâmica (TFD) é uma das técnicas não convencionais mais ascendentes da atualidade. Os medicamentos utilizados nos tratamentos tradicionais como os antitumorais e antimicrobianos nem atendem as necessidades dos pacientes, alavancando a busca de novas alternativas para velhos problemas.

A presente revisão da literatura possibilitou identificar uma gama de substâncias que ao serem inseridas na TFD atuam de maneira sincronizada com a Luz em comprimento de onda específico e o oxigênio molecular presente nas células alvo possibilitando a eficácia do tratamento. Ainda existem muitas limitações, como a escassez de fotossensibilizantes (FS) e a falta de estudos relacionados a farmacocinética destes compostos.

Contudo, os pigmentos naturais aparecem no cenário da TFD como substâncias interessantes no desenvolvimento de novos estudos relacionados à esta terapia. Pesquisas utilizando feofitinas, como a Feofitina-(17-R,18-R)-purpurina-18-fítil-éster, já comprovam sua eficácia na absorção de luz e conseqüentemente na destruição de células alvo, cumprindo assim papel de FS.

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 Cancer J, Clin.* 61(4), 250-281, 2011.

BRASIL, Ministério do Meio Ambiente. Biomas Brasileiros. Disponível em: <http://www.mma.gov.br/biomas/caatinga>. Acessado em 06 de mai. 2018, 17:15h

BERLINCK, R. G. S.; BORGES, W. S.; SCOTTI, M.T.; VIEIRA, P. C. A Química de Produtos Naturais do Brasil do Século XXI. *Química Nova*, Vol. 40, No. 6, 706-710, 2017.

CHAVES, O. A. Estudo da Interação entre Albuminas Séricas e Moléculas Biologicamente Ativas. 2016. 129f. Dissertação (Mestrado em Ciências Químicas) - Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, 2016.

EDUARDO, C. P.; BELLO-SILVA, M. S.; RAMALHO, K. M.; LEE, E. M. R.; ARANHA, A. C. C. A Terapia Fotodinâmica como Benefício Complementar na Clínica Odontológica. *Revista da Associação Paulista de Cirurgiões-Dentistas*, vol.69, n.3, pp. 226-235, 2015.

FIGUEIREDO, L. M. A. Efeitos da Terapia Fotodinâmica na Candidose Experimental e Resposta Imunológica no Modelo Hospedeiro de *Galleria mellonella*, 2017. 61f. Dissertação (Mestrado em Biopatologia Bucal) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), São José dos Campos, 2017.

ISSA, M. C. A.; BOECHAT, M.; FASSINI, A. C. Terapia Fotodinâmica no Brasil: 10 Anos de História. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, vol. 8, núm. 4, p. 17-22, 2016.

LIMA, J. L. Estudo de Caso de Análise de Custos das Atividades da Fase Fitoquímica do Projeto de Pesquisa e Desenvolvimento de um Medicamento à Base de uma Espécie Vegetal. 2015. 72f. Dissertação (Mestrado em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica) - Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 2015.

MERCKMILLIPORE. Catálogo de Produto: 115930 | Azul de toluidina O (C.I.52040). Disponível em: http://www.merckmillipore.com/BR/pt/product/Toluidine-blue-O-C.I.52040.MDA_CHEM-115930 . Acessado em: 18 mai. 2018.

MIRANDA, M. L. D.; GARCEZ, F. R.; ABOT, A. R.; GARCEZ, W. S. Sesquiterpenos e Outros Constituintes das Folhas de *Pterodon Pubescens* Benth (Leguminosae). *Química Nova*, Vol. 37, No. 3, 473-476, 2014.

de OLIVEIRA, K. T.; SOUZA, J. M.; GLOBO, N. R. S.; DE ASSIS, F. F.; BROCKSOM, T. J. Conceitos Fundamentais e Aplicações de Fotossensibilizadores do Tipo Porfirinas, Clorinas e Ftalocianinas em Terapias Fotônicas. *Revista Virtual de Química*, 7(1), 310-335, 2015.

ORELLANA, C. M.; CARVALHO, C. F.; ALVES, V. E. T.; PANNUTI, C. M.; CONDE, M. C.;

(83) 3322.3222

contato@conbracis.com.br

www.conbracis.com.br

MICHELI, G. Terapia Fotodinâmica como Coadjuvante ao Tratamento não Cirúrgico da Periodontite Crônica: Comparação Clínica Entre dois Métodos. Estudo Piloto. Rev. Odontol. Univ. Cid. São Paulo; 24(1): 35-41, 2012.

RIBEIRO, A.C.; LONGO, P.L. Perspectivas da Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana na Prevenção da Carie. In: Nunez SC, Ribeiro MS, Garcez AS. Terapia fotodinâmica antimicrobiana na odontologia. Rio de Janeiro: Elsevier; p. 203 – 32, 2013.

ROCHA, L. B.; ARNAUT, L. G.; PEREIRA, M. M.; ALMEIDA, L.; SIMÕES, S. Terapia Fotodinâmica para Tratamento do Cancro. Publicado por: Imprensa da Universidade de Coimbra, 2015. Disponível em: <https://digitalis-dsp.uc.pt/bitstream/10316.2/36927/1/Cap%C3%ADtulo%2016%20-%20Terapia%20Fotodin%C3%A2mica%20para%20tratamento%20do%20cancro.pdf>. Acessado em 08 de mai. 2018, 20:32h.

SIGUSCH, B. W.; ENGELBRECHT M.; VOLPEL A.; HOLLETSCHKE A. P.; STER W.; SCHUTZE, J. Fullmouth Antimicrobial Photodynamic Therapy In *Fusobacterium Nucleatum* Infected Periodontitis Patients. J Periodontol, Jul, 81(7):975-81, 2010.