



REVISÃO DO FOTOSENSIBILIZADOR FTALOCIANINA UTILIZADA NA TERAPIA FOTODINÂMICA E SUA APLICABILIDADE FRENTE AO TRATAMENTO DE DIVERSOS AGENTES PATOGENICOS

Gabrielly Lorrynny Martins de Oliveira^{1*}, Gustavo Braga², Wilker Caetano¹, Katieli da Silva Souza Campanholi¹

¹ Universidade Estadual de Maringá - UEL, Departamento de Química.

² Universidade Federal do Maranhão – UFMA | Colégio Universitário – COLUN.

Email: gabriellymo@hotmail.com, gustavo.braga.bg@gmail.com, wcaetano@uem.br, katieli_souza@hotmail.com.

RESUMO – A terapia fotodinâmica (TFD) é uma modalidade de tratamento já utilizada em diversos países para tratar doenças invasivas e tópicas. Nestes tratamentos, a combinação de um fármaco fotoativo (FS), luz visível e oxigênio molecular resulta na formação de oxigênio singleto, um tipo de espécie altamente reativa/citotóxica de oxigênio. As ftalocianinas incorporadas em sistemas de solubilização/monomerização são substâncias fotossensibilizadoras utilizadas na TFD, mesmo em face à sua elevada hidrofobicidade. Sua capacidade inibitória contra micro-organismos e sua ação fotodinâmica frente a diversas linhagens de células cancerígenas fizeram deste FS protagonista em diversos artigos científicos. Este artigo de revisão contempla uma breve exposição do conceito de TFD e seu potencial uso no tratamento de doenças – uma modalidade de tratamento emergente no Brasil. **Palavras-chave:** Inativação Fotodinâmica; Ftalocianina; Terapia fotodinâmica; Agentes patogênicos; Fotossensibilizador.

REVIEW OF THE PHOTOSENSITIZER PHTHALOCYANINE USED IN PHOTODYNAMIC THERAPY AND ITS APPLICABILITY IN THE TREATMENT OF VARIOUS PATHOGENS

ABSTRACT - Photodynamic therapy (PDT) is a treatment modality already used in several countries to treat invasive and topical diseases. In these treatments, the combination of a photoactive drug (PS), visible light, and molecular oxygen results in the formation of singlet oxygen, a type of highly reactive/cytotoxic oxygen species. Phthalocyanines incorporated into solubilization/monomerization systems are photosensitizing substances used in PDT, even given their high hydrophobicity. Its inhibitory capacity against microorganisms and its photodynamic action against various cancer cell lines have made it the protagonist of several scientific articles. This review article provides a brief overview of the concept of PDT and its potential use in the treatment of diseases - an emerging treatment modality in Brazil.

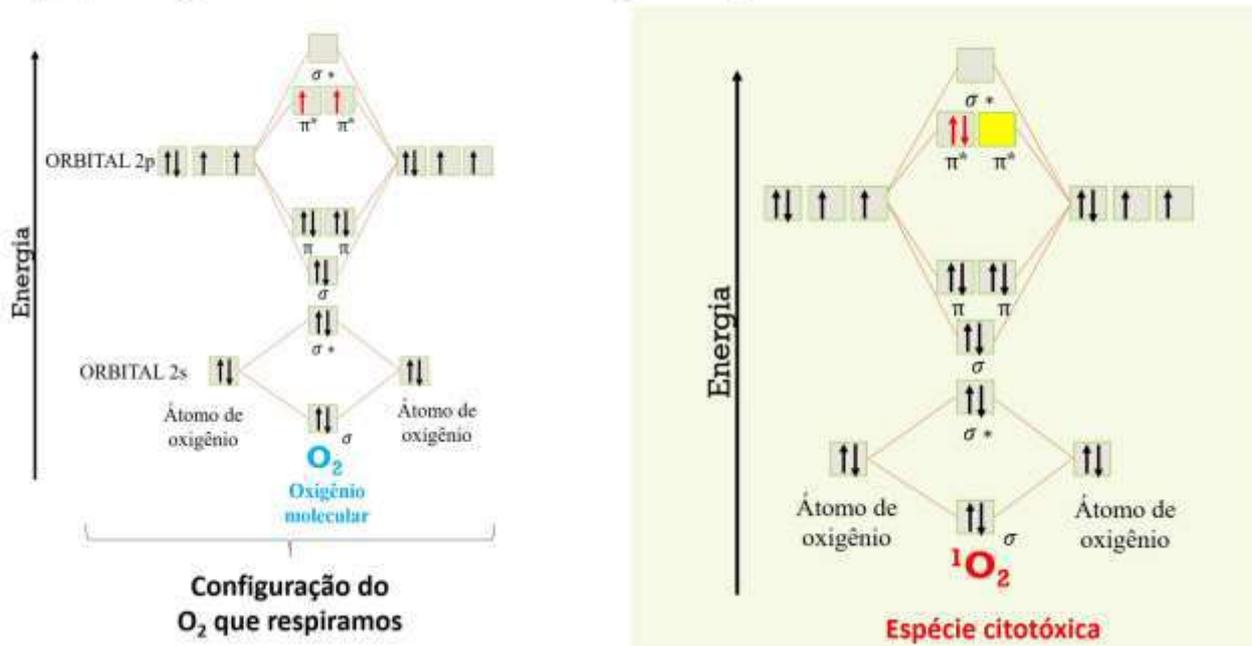
Keywords: Photodynamic inactivation; Phthalocyanine; Photodynamic therapy; Pathogens; Photosensitizer.

1. INTRODUÇÃO

A Terapia Fotodinâmica (TFD) foi recentemente recomendada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – SUS (Conitec) para inclusão no SUS, emergindo como uma nova opção não invasiva no diagnóstico e tratamento de pacientes com carcinoma basocelular, o câncer de pele mais comum tanto no Brasil quanto globalmente. Mas afinal, o que é a TFD?

A TFD é uma modalidade de tratamento que envolve a interação entre um composto fotossensível denominado fotossensibilizador (FS), luz de comprimento de onda adequado e oxigênio molecular para a produção de oxigênio singleto, uma espécie altamente citotóxica (KÜBLER, 2005). O oxigênio singleto ($^1\text{O}_2$) é uma forma excitada altamente reativa do oxigênio molecular ($^3\text{O}_2$), conforme Figura 1.

Figura 1. Diagrama do orbital molecular do oxigênio singleto



Na TFD, o oxigênio singleto é gerado mediante processos de fotossensibilização. Trata-se de uma espécie altamente reativa e de baixo tempo de vida, apresentando capacidade de desencadear uma série de eventos que culminam na apoptose de células cancerosas – um processo de morte celular programada (RIETHMÜLLER; BURGER; BAUER, 2015). Ainda, a TFD pode promover a remodelação dos tecidos, sobretudo quando a luz vermelha é utilizada como fonte estimulante, uma vez que esta permite o estímulo do sistema imunológico dos pacientes (YEAGER *et al.*, 2007).

Estudos também demonstram que a TFD desencadeia uma resposta inflamatória controlada, que por sua vez estimula a liberação de mediadores que promovem a regeneração e a cicatrização dos tecidos (MORAES, 2014). Essas características, certamente, fazem da TFD uma promissora opção terapêutica para uma variedade de condições, incluindo doenças de pele, câncer, infecções bacterianas, fúngicas, entre outras (TRIGO-GUTIERREZ *et al.*, 2018).

No que tange aos benefícios, o uso da TFD oferece vantagens notáveis, como seletividade para células doentes, o que minimiza os danos às células saudáveis. Ainda, pesquisas apontam que esta técnica permite a possibilidade de ciclos repetitivos de tratamentos, com baixos índices de desenvolvimento de resistência por parte dos micro-organismos – uma consequência do baixo tempo de vida do oxigênio singleto (GILABERTE *et al.*, 2021; MACKAY, 2022).

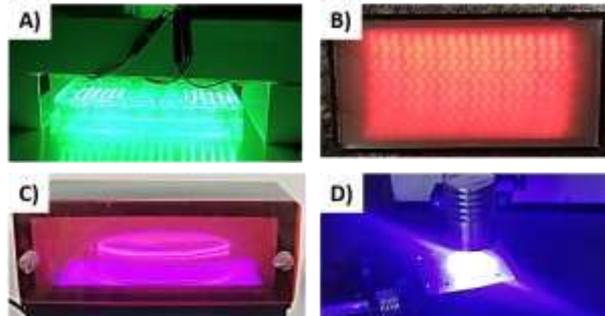
Neste contexto, a TFD representa uma abordagem terapêutica inovadora e eficaz, com potencial para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e proporcionar uma alternativa aos tratamentos convencionais.

2. FONTES DE EXCITAÇÃO DA TFD

A reação fotoquímica da TFD envolve dois mecanismos, ambos dependentes da fonte de excitação (luz). As fontes de luz comumente utilizadas são os diodos emissores de luz (LEDs) ou lasers de baixa

potência. Os lasers possuem características distintas, como a emissão de luz monocromática de alta fluência e o foco preciso, o que permite a irradiação de áreas pequenas sem expor excessivamente os tecidos adjacentes. Além disso, eles permitem um controle adequado do tempo de irradiação, com intervalos curtos (CAVALCANTI *et al.*, 2011). Há de se destacar, também, que os lasers de diodo são sistemas de fontes de luz mais acessíveis, de baixo custo e práticos para transporte e manuseio (Figura 2). Eles são considerados adequados para a terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT), pois seus comprimentos de onda são compatíveis com a zona de absorção da maioria dos FS existentes.

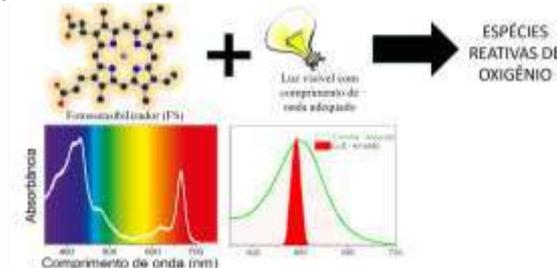
Figura 2. Diferentes equipamentos com LEDs em diferentes comprimentos de onda do espectro visível, sendo A) $\lambda_{\text{emissão}} = 530 \text{ nm}$. B) $\lambda_{\text{emissão}} = 600 \text{ nm}$. C – D) $\lambda_{\text{emissão}} = 430 \text{ nm}$



Fonte: Próprio autor.

Uma dúvida que emerge é: como selecionar a luz adequada? A resposta requer a consideração do espectro de emissão da fonte, a qual deve se sobrepôr com o espectro de absorção do FS, conforme Figura 3. Nesse sentido, a escolha de FS's que absorvam na região do vermelho é vantajosa devido à sua maior capacidade de penetração em tecidos biológicos. Tal propriedade se justifica pela baixa capacidade de absorção da luz vermelha pela hemoglobina, uma proteína que, quando oxigenada, oferece cor vermelha intensa em decorrência do grupo heme ligado ao ferro (NAOUM; RADISPIEL; MORAES, 2004).

Figura 3. FS clorofila e a absorção de luz visível

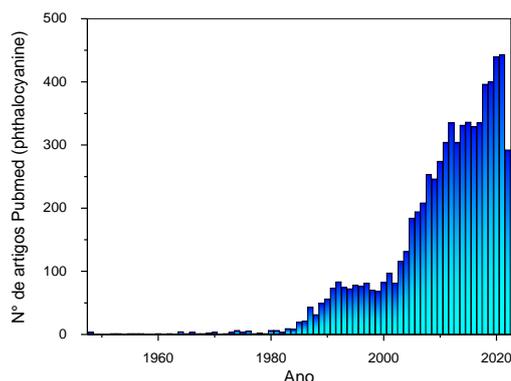


Fonte: Próprio autor.

3. PROPRIEDADES DO FOTOSSENSIBILIZADOR

Diversas classes de FS têm sido investigadas para uso na TFD, como curcumina, clorofilas, safranina, azul de metileno, entre outros (BRAGA *et al.*, 2020; COMBUCA *et al.*, 2020; DA SILVA SOUZA CAMPANHOLI *et al.*, 2020). Entretanto, dentre as pesquisas científicas desenvolvidas, as ftalocianinas (FTc) têm conquistado destaque, com mais de 1.900 artigos publicados em 2021 na plataforma internacional *Science Direct*. Ainda, a relevância deste FS pode ser visualizada no crescente número de artigos publicados na plataforma *Pubmed*, conforme Figura 4.

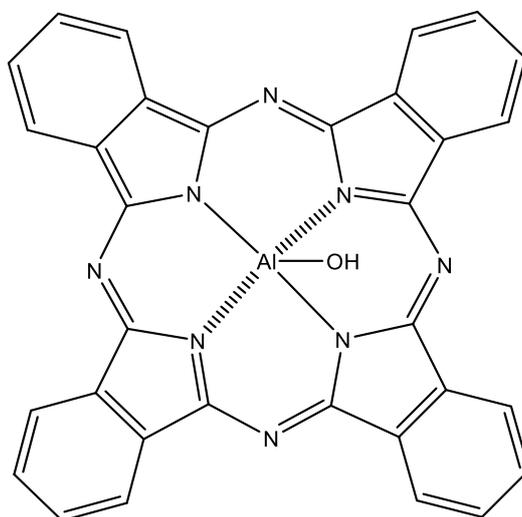
Figura 4. Pesquisa por “*phthalocyanine*” na plataforma internacional *Pubmed*. Dados de agosto de 2022



Fonte: Próprio autor.

As FTc são compostas por um anel tetrapirrólico, com o metal central coordenado. A Figura 5 apresenta a estrutura química da ftalocianina de alumínio-hidróxido (AlPcOH), contendo metal diamagnético, responsável por manter as propriedades de fotossensibilização desse composto.

Figura 5. Estrutura da ftalocianina alumínio hidróxido



Fonte: Próprio autor.

As FTc apresentam vantagens em estudos envolvendo a inativação fotodinâmica de micro-organismos, um fator atribuído a suas características de alta absorvidade molar na região do vermelho do espectro visível (600-700 nm). Ainda, a natureza hidrofóbica das FTc permite maior permeação em tecidos, sendo um composto promissor em tratamentos tópicos (DE OLIVEIRA *et al.*, 2021). Além disso, moléculas desta classe são conhecidas por apresentarem menor toxicidade no escuro e alta eficiência na presença da luz (fototoxicidade) (DE OLIVEIRA *et al.*, 2021).

As FTc vêm sendo combinada com outros metais diamagnéticos, para que seu efeito fotossensibilizante seja preservado, destes metais se destacam Zn, Pd, In, Sn e Lu, que proporcionam a coordenação no anel da estrutura do FS (ENEVA *et al.*, 2017; ÖNAL *et al.*, 2021). O metal coordenado confere características fotofísicas particulares para a molécula, a incluir mudanças nas bandas de absorção em 700 nm e 350nm (ENEVA *et al.*, 2017; ÖNAL *et al.*, 2021; VILSINSKI *et al.*, 2015a).

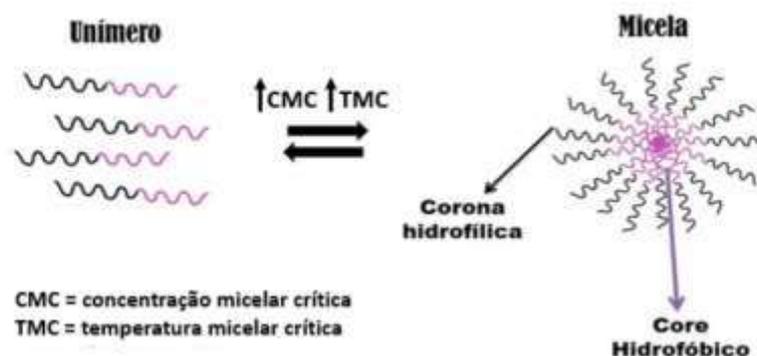
4. HIDROFOBICIDADE DO FS: UM DESAFIO PARA ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA

Assim como a maioria dos fármacos, as ftalocianinas são hidrofóbicas e formam precipitados em água. Esse comportamento é um empecilho para sua aplicação na TFD, uma vez que a formação de precipitados diminuem o tempo de vida dos FS no estado excitado, gerando baixo de oxigênio singleto (DE OLIVEIRA *et al.*, 2021). Como o sangue é composto predominantemente por água, à administração desses compostos de forma direta ocasionaria dor ao paciente. Para viabilizar a administração de fármacos

hidrofóbicos tem-se utilizado sistemas solubilizadores, como lipossomas, nano géis, micro emulsões, micelas convencionais e micelas copoliméricas, como os Pluronic® P-123 e F-127 (DE OLIVEIRA *et al.*, 2021; VILSINSKI *et al.*, 2015a).

Dentre os sistemas de liberação controlada de medicamentos (no inglês, *drug delivery*), o uso de micelas copoliméricas biocompatíveis têm se destacado, especialmente aquelas obtidas a partir de Pluronic® L-61 e F-127 (TALELLI; HENNINK, 2011). Esses sistemas são caracterizados por seu tamanho reduzido (10-100 nm), o que permite uma circulação prolongada no organismo, evitando o reconhecimento pelos sistemas renal e retículo endotelial, favorecendo a acumulação do fármaco nas células-alvo (DING *et al.*, 2012). Além disso, esses sistemas *drug delivery* apresentam vantagens adicionais devido à sua natureza anfifílica. Sua configuração contempla um compartimento hidrofóbico predominante (núcleo) e outro hidrofílico predominante (camada externa), o que possibilita a solubilização de fármacos com diferentes polaridades (Figura 6) (COMBUCA *et al.*, 2020).

Figura 6. Ilustração da micela formada pelo Pluronic®, sendo CMC a concentração micelar crítica e TMC e temperatura micelar crítica



Fonte: Próprio autor.

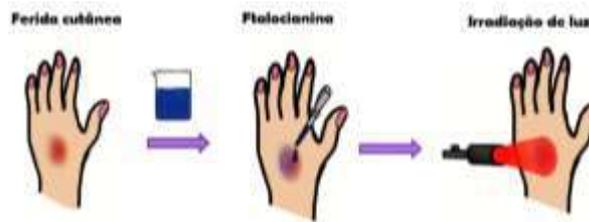
5. TFD NA DERMATOLOGIA

A pele, maior órgão do corpo humano, possui espessura variável, dependendo da região do corpo. Sua estrutura básica consiste na epiderme – a camada mais externa, e na derme – a camada mais interna. Quando essa barreira é rompida, ocorre a perda da continuidade da pele, expondo a área afetada. Isso leva ao surgimento das feridas, que frequentemente ficam contaminadas por micro-organismos, aumentando os riscos de infecção e dificultando a recuperação do tecido (CAMPANHOLI *et al.*, 2022; KEAST; ORSTED, 1998).

Nos mamíferos, os processos bioquímicos de regeneração da pele são semelhantes, passando pelas fases hemostática, inflamatória, proliferativa e de remodelação (KEAST; ORSTED, 1998). Não obstante, quando ferimentos são contaminados por micro-organismos, a cicatrização pode demandar mais tempo. Para acelerar o tratamento dessas feridas, tem-se adotado a Terapia Fotodinâmica (TFD), que auxilia na cicatrização de tecidos normais e de pacientes diabéticos, além de inativar os micro-organismos presentes (CAMPANHOLI *et al.*, 2022; DA SILVA SOUZA CAMPANHOLI *et al.*, 2020; SILVA *et al.*, 2023).

Abordagens terapêuticas envolvendo FTc e micelas poliméricas termorresponsivas demonstram potencial em tratamentos tópicos. Nesse aspecto, estudos revelam benefícios ao utilizar géis à base de F-127 e Carbopol®, os quais são líquidos na temperatura ambiente, permitindo fácil administração (Figura 7). Contudo, após a administração e estímulo da temperatura do corpo ocorre uma transição de fase, o que permite a formação de um gel consistente (DE OLIVEIRA *et al.*, 2021). Nessa situação, uma barreira protetora e terapêutica pode ser formada sob a ferida.

Figura 7. Utilização da Terapia Fotodinâmica



Fonte: Próprio autor.

Embora a TFD seja consolidada em países do primeiro mundo, no Brasil esta modalidade dá os primeiros passos. O Hospital Amaral de Carvalho em Jaú, desde 2008, tem ofertado a TFD aos seus pacientes, e verificado sua eficácia no tratamento de diversas doenças de pele (PORTAL, 2023). Clínicas estéticas no estado de São Paulo já aplicam esta modalidade terapêutica no tratamento de lesões não cancerosas, acne e no rejuvenescimento. Recentemente essa modalidade terapêutica foi reconhecida como promissora para implantação no SUS.

6. O QUE A LITERATURA REPORTA ACERCA DA ATIVIDADE TERAPÊUTICA DA FTALOCIANINA?

Orcina *et al.*, (2021) apresentaram estudos conduzidos com derivados de ftalocianina em sistema colutório para gargarejo, constatando capacidade de redução da carga viral do SARS-CoV-2 (DA FONSECA ORCINA *et al.*, 2021).

Em sistemas aquosos, a ftalocianina alumínio cloro combinada com polímeros da classe dos Pluronic[®] se apresenta parcialmente monomerizada. Esses formulados apresentam potencial frente a cepas de bactéria *Staphylococcus aureus* e a levedura *Candida albicans* (DE OLIVEIRA *et al.*, 2021; VILSINSKI *et al.*, 2015a, 2015b).

Segundo Vecchio *et al.*, (2013) o RLP068/Cl, que é um derivado tetracatiônico de Zn(II)ftalocianina, possui capacidade de inativar bactérias do tipo *S. aureus* resistente à metilina (VECCHIO *et al.*, 2013).

O uso da ftalocianina de alumínio tem mostrado relevantes efeitos de fotoinativação de *C. albicans*, *Escherichia coli* (MTHETHWA; NYOKONG, 2015) e *C. tropicalis* (RODRIGUES *et al.*, 2020).

Estudos mostram que as ftalocianinas (incorporada em sistemas lipossomais) quando combinada à luz solar levaram a significativos efeitos frente a espécies *Leishmania braziliensis*, com atividade de 100% anti-promastigota e 80% anti-amastigota. Os resultados no escuro mostraram-se relevantes, porém menos pronunciados quando comparados ao sistema iluminado (HERNÁNDEZ *et al.*, 2012; MONTANARI *et al.*, 2010).

A ftalocianina tetra-etil catiônica de Zn (II) é capaz de reduzir colônias de bactérias Gram-negativas *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *C. albicans* em sete unidades logarítmicas (AROSO *et al.*, 2019).

Estudos *in vitro* com ftalocianina de alumínio cloro em sistemas de nano emulsões catiônico mostraram redução 1,30 a 2,24 log₁₀ de colônias cultivadas como biofilme de *C. albicans*, *C. glabrata* e *Streptococcus mutans* (TRIGO-GUTIERREZ *et al.*, 2018).

7. FTALOCIANINA EM ESTUDOS *IN VIVO*: EVIDÊNCIAS NO TRATAMENTO DE FERIDAS

Testes *in vivo* com derivados da ftalocianina “RLP068/Cl” se mostraram eficientes no tratamento de feridas de ratos contaminadas com cepas de *S. aureus*. Essas feridas eram do tipo úlceras, que são lesões cutâneas de difícil cicatrização devido à elevada carga de micro-organismos (VECCHIO *et al.*, 2013; XU *et al.*, 2022). Do mesmo modo, estudos *in vivo* com modelos de camundongo, revelaram que os derivados de ftalocianina a “RLP068/Cl” é uma opção para o tratamento de feridas infectadas por *S. aureus* resistente a metilina (MRSA) (SIMONETTI *et al.*, 2011).

Sistemas de nano emulsões catiônicas de ftalocianina de zinco (II) (ZnPc-NE) demonstraram efeitos terapêuticos frente a modelos *in vivo* de feridas geradas por abrasão em ratos, permitindo a averiguação do efeito terapêutico que se mostrou benéfico erradicando quase 100% das cepas resistente de *E. coli* presentes nas feridas (FADEL *et al.*, 2021).

Estudos reportam a capacidade da ftalocianina de zinco (ancorada em nanocristal de rutênio) induzir a lise celular em cepas de *E. coli*, potencial anti-infeccioso (YIN *et al.*, 2021) e curar feridas com infecções bacterianas, com efeitos de inativação oriundos da destruição da membrana (XU *et al.*, 2022).

O derivado da ftalocianina, a pentalisina β - carbonilftalocianina de zinco (ZnPc-(Lys)5) foi capaz de reduzir o fluxo sanguíneo de feridas no dorso de ratos durante o tratamento, apresentando atividade anti-inflamatória (CHEN *et al.*, 2016).

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Terapia Fotodinâmica é uma opção promissora no tratamento de diversas condições, incluindo doenças de pele, câncer e infecções. Essa terapia é seletiva para células doentes e evita o desenvolvimento de resistência. Estudos com ftalocianinas mostram resultados promissores, especialmente em tratamentos tópicos e na cicatrização de feridas. A Terapia Fotodinâmica representa uma abordagem terapêutica inovadora e com potencial para melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

AROSO, R. T.; CALVETE, M. J. F.; PUCELIK, B.; DUBIN, Grzegorz; ARNAUT, L. G.; PEREIRA, M. M.; DĄBROWSKI, J. M. Photoinactivation of microorganisms with sub-micromolar concentrations of imidazolium metallophthalocyanine salts. **European Journal of Medicinal Chemistry**, [S. l.], v. 184, p. 111740, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111740>.

BRAGA, G. *et al.* Tautomeric and Aggregational Dynamics of Curcumin-Supersaturated Pluronic Nanocarriers. **ACS Applied Polymer Materials**, [S. l.], v. 2, n. 11, p. 4493-4511, 2020. <https://doi.org/10.1021/acsapm.0c00589>.

CAMPANHOLI, K. S. S. *et al.* Photo-Phytotherapeutic Gel Composed of Copaifera reticulata, Chlorophylls, and k-Carrageenan: A New Perspective for Topical Healing. **Pharmaceutics**, [S. l.], v. 14, n. 12, p. 2580, 2022. ISSN: 1999-4923. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14122580>.

CAVALCANTI, T. M.; ALMEIDA-BARROS, R. Q.; CATÃO, M. H. C. V.; FEITOSA, A. P. A.; LINS, R. D. A. U. Conhecimento das propriedades físicas e da interação do laser com os tecidos biológicos na odontologia. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [S. l.], v. 86, n. 5, p. 955-960, 2011 <https://doi.org/10.1590/S0365-05962011000500014>.

CHEN, Z.; ZHANG, Y.; WANG, D.; LI, L.; ZHOU, S.; HUANG, J. H.; CHEN, J.; HU, P.; HUANG, M. Photodynamic antimicrobial chemotherapy using zinc phthalocyanine derivatives in treatment of bacterial skin infection. **Journal of Biomedical Optics**, [S. l.], v. 21, n. 1, p. 018001, 2016. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.21.1.018001>.

COMBUCA, R; CAMPANHOLI, K. S. S.; CAETANO, W.; POZZA, M. S. S. Géis e hidrogéis fotoativos contribuem para minimizar a geração de resíduos na produção leiteira. **Bioika**, [S. l.], v. 3191, p. 1-5, 2020.

DA FONSECA ORCINA, Bernardo; VILHENA, Fabiano Vieira; CARDOSO DE OLIVEIRA, Rodrigo; MARQUES DA COSTA ALVES, Lucas; ARAKI, Koiti; TOMA, Sergio Hiroshi; RAGGHIANI ZANGRANDO, Mariana Schutzer; DA SILVA SANTOS, Paulo Sergio. A Phthalocyanine Derivate Mouthwash to Gargling/Rinsing as an Option to Reduce Clinical Symptoms of COVID-19: Case Series. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry**, [S. l.], v. 13, p. 47-50, 2021. <https://doi.org/10.2147/CCIDE.S295423>.

DA SILVA SOUZA CAMPANHOLI, K. *et al.* Photodamage on Staphylococcus aureus by natural extract from Tetragonia tetragonoides (Pall.) Kuntze: Clean method of extraction, characterization and photophysical studies. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, [S. l.], v. 203, p. 111763, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2019.111763>.

DE OLIVEIRA, É. L. *et al.* Thermoresponsive Hydrogel-Loading Aluminum Chloride Phthalocyanine as a Drug Release Platform for Topical Administration in Photodynamic Therapy. **Langmuir**, [S. l.], v. 37, n. 10, p. 3202-3213, 2021. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.1c00148>.

DING, H.; WANG, X.; ZHANG, S.; LIU, X. Applications of polymeric micelles with tumor targeted in chemotherapy. **Journal of Nanoparticle Research**, [S. l.], v. 14, n. 11, p. 1254, 2012. <https://doi.org/10.1007/s11051-012-1254-1>.

ENEVA, I.; ALIOSMAN, M.; ANGELOV, I.; POPOV, K.; V. MANTAREVA. Mono-ring phthalocyanine complexes of large ions Lu³⁺ and Sn⁴⁺: synthesis and comparison of photophysical properties. **Bulgarian Chemical Communications**, [S. l.], v. 49, 2017. Disponível em: http://bcc.bas.bg/BCC_Volumes/Volume_49_Special_D_2017/BCC2017-49-SE-D-246-252.pdf. Acesso em: 23 out. 2023.

FADEL, M.; NASR, M.; HASSAN, R. M.; THABET, S. S. Cationic zinc (II) phthalocyanine nanoemulsions for photodynamic inactivation of resistant bacterial strains. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, [S. l.], v. 34, p. 102301, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2021.102301>.

GILABERTE, Y.; REZUSTA, A.; JUARRANZ, A.; HAMBLIN, M. R. Editorial: Antimicrobial Photodynamic Therapy: A New Paradigm in the Fight Against Infections. **Frontiers in Medicine**, [S. l.], v. 8, 2021. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.788888>.

HERNÁNDEZ, I. P.; MONTANARI, J.; VALDIVIESO, W.; MORILLA, M. J.; ROMERO, E. L.; ESCOBAR, P.. In vitro phototoxicity of ultradeformable liposomes containing chloroaluminum phthalocyanine against New World Leishmania species. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, [S. l.], v. 117, p. 157-163, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2012.09.018>.

KEAST, D. H.; ORSTED, H. The basic principles of wound care. Ostomy/wound management, [S. l.], v. 44, n. 8, p. 24-8, 30-1, 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9782957/>. Acesso em: 23 out. 2023.

KÜBLER, A. C. Photodynamic therapy. **Medical Laser Application**, [S. l.], v. 20, n. 1, p. 37-45, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.mla.2005.02.001>.

MACKAY, A. M. Microbial Resistance to Photodynamic Therapy. **Journal of Cellular Immunology**, [S. l.], v. 4, n. 3, 2022. <https://doi.org/10.33696/immunology.4.139>.

MEI, L.; CUI, X.; WEI, J.; DUAN, Q.; LI, Y. Metal phthalocyanine-based conjugated microporous polymer/carbon nanotube composites as flexible electrodes for supercapacitors. **Dyes and Pigments**, [S. l.], v. 190, p. 109299, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2021.109299>.

MONTANARI, J.; MAIDANA, C.; ESTEVA, M. I.; SALOMON, C.; MORILLA, M. J.; ROMERO, E. L. Sunlight triggered photodynamic ultradeformable liposomes against Leishmania braziliensis are also leishmanicidal in the dark. **Journal of Controlled Release**, [S. l.], v. 147, n. 3, p. 368-376, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2010.08.014>.

MORAES, M. **Análise imunoistoquímica após Terapia Fotodinâmica com cloroalúminio ftalocianina em tecidos gengivais de humanos**. 2014. Tese (Doutorado em Patologia Oral) -Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, 2014. Disponível em: https://repositorio.ufrn.br/bitstream/123456789/19308/1/MaiaraDeMoraes_TESE.pdf. Acesso em: 23 out. 2023.

MTHETHWA, T.; NYOKONG, T. Photoinactivation of Candida albicans and Escherichia coli using aluminium phthalocyanine on gold nanoparticles. **Photochemical & Photobiological Sciences**, [S. l.], v. 14, n. 7, p. 1346-1356, 2015. <https://doi.org/10.1039/c4pp00315b>.

NAOUM, P. C.; RADISPIEL, J.; MORAES, M. S. Dosagem espectrométrica de metaemoglobina sem interferentes químicos ou enzimáticos. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [S. l.], v. 26, n. 1, 2004. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842004000100004>.

ÖNAL, E.; TÜNCEL, Ö.; ALBAKOUR, M.; ÇELIK, G. G.; GÜREK, A. G.; ÖZÇELIK, S. Synthesizing and evaluating the photodynamic efficacy of asymmetric heteroleptic A 7 B type novel lanthanide bis-phthalocyanine complexes. **RSC Advances**, [S. l.], v. 11, n. 11, p. 6188-6200, 2021. <https://doi.org/10.1039/D1RA00197C>.

PORTAL Hospital. **Hospital Amaral Carvalho traz tecnologia para câncer de pele que poderá ser disponibilizada no SUS**. 2023. Disponível em: [https://portalhospitaisbrasil.com.br/hospital-amaral-carvalho-e-pioneiro-em-tecnologia-para-cancer-de-pele-que-podera-ser-disponibilizada-no-sus/#:~:text=Referência em oncologia%2C o Hospital, Único de Saúde](https://portalhospitaisbrasil.com.br/hospital-amaral-carvalho-e-pioneiro-em-tecnologia-para-cancer-de-pele-que-podera-ser-disponibilizada-no-sus/#:~:text=Referência em oncologia%2C o Hospital, Único de Saúde. Acesso em: 4 set. 2023). Acesso em: 4 set. 2023.

RIETHMÜLLER, M.; BURGER, N.; BAUER, G. Singlet oxygen treatment of tumor cells triggers extracellular singlet oxygen generation, catalase inactivation and reactivation of intercellular apoptosis-inducing signaling. **Redox Biology**, [S. l.], v. 6, p. 157-168, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.07.006>

RODRIGUES, Gabriela Braga; BRANCINI, Guilherme Thomaz Pereira; PINTO, Marcelo Rodrigues; PRIMO, Fernando Lucas; WAINWRIGHT, Mark; TEDESCO, Antonio Claudio; BRAGA, Gilberto Úbida Leite. Photodynamic inactivation of *Candida albicans* and *Candida tropicalis* with aluminum phthalocyanine chloride nanoemulsion. **Fungal Biology**, [S. l.], v. 124, n. 5, p. 297-303, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.funbio.2019.08.004>.

SILVA, A. J. O. L.; OLIVEIRA, B. S.; SILVA, I. R. M.; SANTOS FILHO, P. S.; SILVA, T. C.; CARVALHO, J. Calatayud; PASSOS, X. S.; TAVARES, V. R. O uso de laserterapia em feridas diabéticas: uma revisão integrativa. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 6, n. 1, p. 674-691, 2023. <https://doi.org/10.34119/bjhrv6n1-053>.

SIMONETTI, O. *et al.* Effectiveness of antimicrobial photodynamic therapy with a single treatment of RLP068/Cl in an experimental model of *Staphylococcus aureus* wound infection. **British Journal of Dermatology**, [S. l.], v. 164, n. 5, p. 987-995, 2011. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10232.x>.

TALELLI, M.; HENNINK, W. E. Thermosensitive polymeric micelles for targeted drug delivery. **Nanomedicine**, [S. l.], v. 6, n. 7, p. 1245-1255, 2011. <https://doi.org/10.2217/nnm.11.91>.

TRIGO-GUTIERREZ, J. K.; SANITÁ, P. V.; TEDESCO, A. C.; PAVARINA, A. C. MIMA, Ewerton Garcia de Oliveira. Effect of Chloroaluminium phthalocyanine in cationic nanoemulsion on photoinactivation of multispecies biofilm. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, [S. l.], v. 24, p. 212-219, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2018.10.005>.

VECCHIO, D.; DAI, T.; HUANG, L.; FANTETTI, L.; RONCUCCI, G.; HAMBLIN, M. R. Antimicrobial photodynamic therapy with RLP068 kills methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and improves wound healing in a mouse model of infected skin abrasion PDT with RLP068/Cl in infected mouse skin abrasion. **Journal of Biophotonics**, [S. l.], v. 6, n. 9, p. 733-742, 2013. <https://doi.org/10.1002/jbio.201200121>.

VILSINSKI, B. H.; GEROLA, A. P.; LEMOS, É. O.; BARBOSA, P. M.; CAMPANHOLI, K. S. S.; CÉSAR, G. B.; TESSARO, A. L.; HIOKA, N.; CAETANO, W. Spectroscopic study of aluminum phthalocyanine chloride (AlPcCl) in homogeneous and micro-heterogeneous media consisting of P-123 and F-127 polymeric micelles. **Química Nova**, [S. l.], v. 38, n. 5, p. 631-639, 2015 a. <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20150056>.

VILSINSKI, B. H. *et al.* Formulation of Aluminum Chloride Phthalocyanine in Pluronic TM P-123 and F-127 Block Copolymer Micelles: Photophysical properties and Photodynamic Inactivation of Microorganisms. **Photochemistry and Photobiology**, [S. l.], v. 91, n. 3, p. 518-525, 2015 b. ISSN: 00318655. <https://doi.org/10.1111/php.12421>.

XU, Z.; MEI, L.; SHI, Y.; YUN, M.; LUAN, Y.; MIAO, Z.; LIU, Z.; LI, X-M; JIAO, M. Multivalent Phthalocyanine-Based Cationic Polymers with Enhanced Photodynamic Activity for the Bacterial Capture and Bacteria-Infected Wound Healing. **Biomacromolecules**, [S. l.], v. 23, n. 7, p. 2778-2784, 2022. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.2c00145>.

YEAGER, R. L.; OLESKE, D. A.; SANDERS, R. A.; WATKINS, J. B.; EELLS, J. T.; HENSHEL, D. S. Melatonin as a principal component of red light therapy. **Medical Hypotheses**, [S. l.], v. 69, n. 2, p. 372-376, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2006.12.041>.

YIN, C.; WANG, Z.; DING, X.; CHEN, X.; WANG, J.; YANG, E.; WANG, W.; MARTIN, L. L.; SUN, D. Crystalline ruthenium polypyridine nanoparticles: a targeted treatment of bacterial infection with multifunctional antibacterial, adhesion and surface-anchoring photosensitizer properties. **Journal of Materials Chemistry B**, [S. l.], v. 9, n. 18, p. 3808-3825, 2021. <https://doi.org/10.1039/D1TB00103E>.