

## **IMPACTO DA TERAPIA FOTODINÂMICA (TFD) NA RESISTÊNCIA BACTERIANA: UMA NOVA ESTRATÉGIA CONTRA SUPERBACTÉRIAS**

### **IMPACT OF PHOTODYNAMIC THERAPY (PDT) ON BACTERIAL RESISTANCE: A NOVEL STRATEGY AGAINST SUPERBUGS**

<sup>1</sup>LEITE, Gabriel Teles; <sup>2</sup>VERDURAZ, Julia Garcia Bozon

<sup>1e2</sup>Curso de Biomedicina – Centro Universitário das Faculdades  
Integradas de Ourinhos- Unifio/FEMM

#### **RESUMO**

A terapia fotodinâmica (TFD) é uma técnica inovadora utilizada para combater infecções microbianas. Ela é descrita a partir da combinação de fotossensibilizador e luz, que gera espécies reativas de oxigênio tóxicas aos microrganismos, levando a sua destruição. Diante das diversas infecções que estão acometendo a população e o aumento da resistência microbiana a antibióticos causada, principalmente, pelo uso indiscriminado do medicamento, este trabalho teve como objetivo explorar a utilização da TFD como alternativa no combate de infecções, avaliando a sua eficácia em tratamentos contra patógenos resistentes, incluindo os formadores de biofilmes. Para o seu trabalho foram realizadas buscas junto às bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (LILACS/BIREME/Medline). A estratégia de pesquisa abrangeu publicações em português, inglês, espanhol e francês, datadas de 2006 a 2023 para a execução de uma revisão bibliográfica, buscando informações sobre mecanismos moleculares, protocolos terapêuticos e resultados clínicos acerca do tema. Com o presente trabalho, conclui-se que a terapia é sim uma alternativa promissora, porém que ainda enfrenta desafios a serem estudados.

**palavras-chave:** terapia fotodinâmica; resistência bacteriana; fotossensibilizadores; combate a superbactérias; revisão de literatura.

#### **ABSTRACT**

Photodynamic therapy (PDT) is an innovative technique used to combat microbial infections. It is described as the combination of a photosensitizer and light, which generates reactive oxygen species toxic to microorganisms, leading to their destruction. Given the various infections affecting the population and the increase in microbial resistance to antibiotics caused mainly by the indiscriminate use of medication, this study aimed to explore the use of PDT as an alternative in combating infections, evaluating its effectiveness in treatments against resistant pathogens, including those that form biofilms. For this work, searches were conducted in the Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine (PubMed), and Virtual Health Library (LILACS/BIREME/Medline) databases. The search strategy covered publications in Portuguese, English, Spanish, and French, dated from 2006 to 2023, for the execution of a literature review, seeking information on molecular mechanisms, therapeutic protocols, and clinical results regarding the topic. This study concludes that the therapy is indeed a promising alternative, but still faces challenges to be studied.

**Keywords:** photodynamic therapy; bacterial resistance; photosensitizers; combating superbugs; literature review.

#### **INTRODUÇÃO**

Os microrganismos desempenham papéis essenciais na natureza, como na decomposição, fixação de nutrientes e até na microbiota humana, mas podem ser causadores de doenças infecciosas de difícil tratamento, ocasionando prejuízos

maiores em pacientes detentores de agentes hiper-resistentes (Lopes *et al.*, 2021; Carvalho *et al.*, 2021).

Os antibióticos são indispensáveis ao falar de bactérias e tratamentos contra estes antígenos, sendo fundamentais no tratamento de infecções bacterianas, o uso adequado desses medicamentos é crucial para evitar o surgimento e a disseminação de cepas resistentes, preservando sua eficácia. (Souza *et al.*, 2021; Rodrigues *et al.*, 2021).

Atualmente, o uso indiscriminado e excessivo de antibióticos vem causando uma super-resistência dos microrganismos. Essa resistência leva a uma adaptação dos agentes infecciosos, tornando-os cada vez mais fortes. Isso faz com que os tratamentos convencionais sejam cada vez menos efetivos, considerando que eles não conseguem combater a doença (Lee *et al.*, 2021; Ferreira *et al.*, 2022).

A Terapia Fotodinâmica é uma técnica utilizada para auxiliar no tratamento de pacientes que apresentam resistência a respostas de fármacos convencionais, é uma alternativa menos invasiva e com menor potencial de danos aos tecidos saudáveis, sendo aplicado com sucesso em tratamentos oncológicos e de infecções. Trazendo inovações que combinam o uso de um agente fotossensibilizador (PS) com a aplicação controlada de luz (Chen *et al.*, 2022; Martins *et al.*, 2022).

A TFD tem uma área de aplicação vasta que vai desde tratar tumores superficiais para controlar infecções bacterianas, fúngicas e procedimentos dermatológicos como tratamento de acne e rejuvenescimento da pele facial. Além disso é usado em cirurgias oculares e tratamentos estéticos mostrando suas características e potencial ativo em diversas áreas da biomedicina e saúde (Bell *et al.*, 2023; Martinez *et al.*, 2023).

O profissional que se torna indispensável nesta prática é o biomédico. Atuando desde a pesquisa e desenvolvimento, até sua prática em ambientes clínicos e laboratoriais, auxiliando na definição de diretrizes para os tratamentos padronizados e no monitoramento da eficácia e possíveis efeitos colaterais do processo. Além de trabalhar o aprimoramento das técnicas de iluminação e na ativação dos agentes, nesse processo que requer conhecimentos em biologia, química e física. O biomédico assegura a eficiência do processo contribuindo significativamente para o avanço relevante de ferramentas para o tratamento (Harris *et al.*, 2022; Oliveira *et al.*, 2022).

Este estudo tem a intenção de explorar a eficácia e as potencialidades da TFD como abordagem alternativa, inovadora e suas aplicações em tratamentos oncológicos como em controle de infecções. Por meio da revisão de estudos recentes, busca-se o entendimento que a TFD pode oferecer uma recuperação menos invasiva, com menor risco de danos aos tecidos saudáveis, contribuindo para a ampliação das estratégias terapêuticas em contextos clínicos (Nguyen *et al.*, 2022; Gomes *et al.*, 2022).

### **METODOLOGIA**

Este estudo consistiu em revisão de literatura de caráter descritivo e reflexivo. Realizou-se busca sistemática nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (LILACS/BIREME/Medline). A estratégia de pesquisa abrangeu publicações em português, inglês, espanhol e francês, datadas de 2006 a 2023. Inicialmente, foram identificados 42 artigos; após exclusão de duplicatas, teses, dissertações, monografias e resumos, 34 artigos com texto completo foram selecionados por tratarem especificamente do tema proposto. A coleta de dados centrou-se na extração de informações sobre mecanismos moleculares, protocolos terapêuticos e resultados clínicos, bem como na padronização de nomenclaturas e parâmetros metodológicos descritos em cada estudo.

### **DESENVOLVIMENTO**

As bactérias são microrganismos formados por uma única célula e que não possuem núcleo. O seu material genético fica espalhado no citoplasma, em uma região chamada nucleóide. Além disso, essas células não têm organelas com membrana, o que faz com que sejam estruturalmente simples (Tortora *et al.*, 2016).

Nas bactérias, a ausência de núcleo e de organelas delimitadas por membranas resulta de sua organização celular e da sua evolução. O material genético fica disposto no nucleóide, onde proteínas específicas (como a proteína de ligação ao DNA ou HU e a proteína fator de integração do hospedeiro ou IHF) dobram e compactam o DNA, permitindo que replicação e transcrição ocorram diretamente no citosol, sem necessidade de carioteca (Alberts *et al.*, 2008).

Em vez de organelas respiratórias membranosas, as bactérias utilizam os mesossomos para concentrar enzimas da cadeia transportadora de elétrons e ampliar a área para produção de ATP por fosforilação oxidativa (Lodish *et al.*, 2000).

Todas as reações metabólicas principais (glicólise, síntese de proteínas, síntese de lipídeos) ocorrem no citoplasma ou associadas à membrana plasmática, que, além de barreira semipermeável, abriga transportadores e complexos enzimáticos essenciais ao metabolismo celular. Pesquisas recentes demonstraram a presença de um citoesqueleto bacteriano formado por filamentos de proteínas análogas à actina e à tubulina, como MreB (proteína bacteriana homóloga da actina) e FtsZ (ou *Filamenting Temperature-Sensitive mutant Z*, é uma proteína homóloga à tubulina, que auxilia no recrutamento de outras proteínas na divisão celular), que não apenas promovem a divisão celular, mas também mantêm a forma e a organização espacial do interior celular (Reinhardt *et al.*, 2022).

Essa simplicidade estrutural, porém, organizada em nível molecular, confere às bactérias produtividade e adaptabilidade elevadas: sem compartimentos delimitados por membranas, substratos e enzimas se encontram mais facilmente, acelerando processos como síntese proteica e replicação. No entanto, a descoberta de organelas proteicas e de uma malha de citoesqueleto demonstra que a célula bacteriana possui uma complexidade funcional emergente comparável à de eucariotos simples, com divisão de tarefas e regulação espacial cada vez mais sofisticadas (Sharrock *et al.*, 2021).

Elas podem ter vários formatos, sendo os mais comuns: cocos, bacilos, vibriões e espirilos. Dependendo da forma como se dividem, podem se agrupar em pares, cadeias ou cachos, como é o caso dos diplococos, estreptococos e estafilococos (Madigan. *et al.*, 2010).

A diversidade de formatos bacterianos ocorre da maneira como o peptidoglicano é sintetizado e organizado e pelo citoesqueleto procarioto. Em **cocos**, a síntese isotrópica de peptidoglicano, aliada à ausência da proteína MreB, leva a células esféricas por inserção uniforme da parede celular em todas as direções (Egan *et al.*, 2017). Nos bacilos, filamentos de MreB orientam a síntese lateral do peptidoglicano, promovendo alongamento celular e formato cilíndrico. Em vibriões, proteínas como a crescentina criam curvaturas locais na parede, resultando em células em forma de vírgula que facilitam a mobilidade em ambientes aquáticos. Já os espirilos apresentam paredes helicoidais reforçadas por proteínas associadas ao citoesqueleto, permitindo movimento rotatório e penetração em meios viscosos

(Sharrock *et al.*, 2021).

A estrutura das bactérias é composta por membrana plasmática, parede celular, material genético e ribossomos. Algumas ainda possuem cápsulas, flagelos e fímbrias. A membrana plasmática controla a entrada e saída de substâncias. A parede celular dá forma e proteção à bactéria. Nas bactérias chamadas de Gram-positivas, a parede é mais grossa, e nas Gram-negativas, é mais fina e possui uma membrana extra (Tortora *et al.*, 2016).

A membrana plasmática das bactérias é formada por uma bicamada fosfolipídica com proteínas associadas, e é responsável por processos vitais como o transporte de nutrientes, remoção de resíduos e produção de energia. Ela pode conter hopanoides, que desempenham papel semelhante ao de conferir estabilidade à membrana. Além disso, é nela que ocorrem etapas da respiração celular, como a cadeia transportadora de elétrons, o que a torna essencial para a sobrevivência da célula bacteriana (Willdigg; Helmann, 2021).

A parede celular é composta principalmente por peptidoglicano, uma estrutura que garante rigidez e forma à célula. Nas bactérias Gram-positivas, essa parede é espessa e rica em ácido teicóico, o que ajuda na retenção do corante violeta durante a coloração de Gram. Já nas Gram-negativas, a parede de peptidoglicano é mais fina e está localizada entre a membrana plasmática e uma membrana externa adicional, que contém lipopolissacarídeos (LPS) e atua como uma barreira contra substâncias tóxicas e antibióticos (Sun *et al.*, 2021; Rohde, 2019).

Algumas bactérias apresentam cápsulas, que são camadas externas viscosas compostas por polissacarídeos. Elas funcionam como proteção contra a desidratação, ajudam na adesão a superfícies e tecidos e dificultam a ação do sistema imunológico, conferindo maior virulência à bactéria (Gao *et al.*, 2024). Para se locomover, certas bactérias usam flagelos, que são como “caudas” que giram e permitem o movimento. Já as fímbrias e os pili ajudam na fixação e na troca de material genético entre bactérias (Tortora *et al.*, 2016).

O material genético das bactérias é formado, em geral, por um cromossomo circular, e pode haver também plasmídeos, que são pequenos pedaços de DNA que dão vantagens como resistência a antibióticos (Madigan *et al.*, 2010). Os ribossomos são estruturas responsáveis pela produção de proteínas.

Essas características permitem que as bactérias se adaptem facilmente a diferentes ambientes e condições, sendo encontradas em diversos locais e participando tanto de processos naturais quanto de doenças (Bush; Vasquez-Pertejo, 2022).

As bactérias reproduzem-se predominantemente por um processo assexuado no qual a célula cresce, duplica seu cromossomo circular a partir da origem de replicação e forma um septo que divide o citoplasma em duas células-filhas geneticamente idênticas (Madigan *et al.*, 2010).

Esse ciclo rápido, coordenado por proteínas como FtsZ (*Filamenting Temperature-Sensitive mutant Z*), permite tempos de geração de minutos a poucas horas em condições favoráveis, explicando a proliferação explosiva em meios ricos em nutrientes. Além disso, em situações extremas de calor, seca ou radiação, certas espécies Gram-positivas formam **endósporos**, estruturas altamente resistentes que interrompem o metabolismo e preservam o material genético até o retorno de condições ideais (Tortora *et al.*, 2016).

As bactérias, ao longo dos anos, têm se desenvolvido para se adaptar e neutralizar os efeitos dos fármacos antimicrobianos. A penicilina é um grande exemplo de como essa resistência teve sua escalada. Esse medicamento foi desenvolvido em 1928, tratando bactérias como *Staphylococcus aureus*, uma bactéria comum que pode causar uma variedade de infecções (Davies *et al.*, 2020).

Em 1940, as cepas de *S. aureus* eram tratadas com penicilina, mas logo em seguida começaram a surgir cepas resistentes. Esse fenômeno ocorre devido a mutações espontâneas e à transferência de informações descritas no DNA de um microrganismo resistente, gerando, assim, diferentes espécies e possibilitando que os patógenos 'driblem' os mecanismos de ação dos antibióticos indicados para o tratamento. Isso torna infecções, que outrora eram tratadas facilmente, um desafio crescente na busca por alternativas. (Santos *et al.*, 2021).

Ao decorrer dos anos, as bactérias desenvolveram diversos mecanismos moleculares que dificultam a ação dos antibióticos. Um dos mais comuns é a produção de enzimas inativadoras, como as  $\beta$ -lactamases, que degradam antibióticos da classe dos  $\beta$ -lactâmicos, como a penicilina, amoxicilina e os carbapenêmicos. Essas enzimas tornam o fármaco ineficaz antes que ele consiga atingir seu alvo na célula bacteriana (Ventola, 2015).

Outro mecanismo importante é a alteração do alvo molecular, no qual a bactéria modifica a estrutura da molécula alvo do antibiótico, impedindo sua ligação. Isso é observado, por exemplo, com os macrolídeos e as quinolonas, que atuam em proteínas ribossomais e enzimas do DNA, respectivamente. Quando esses alvos sofrem mutações, os antibióticos perdem sua eficácia (Holmes *et al.*, 2016).

As bombas de efluxo também representam uma forma eficiente de resistência. Essas estruturas são proteínas que transportam antibióticos para fora da célula bacteriana, impedindo que eles se acumulem em concentrações letais no interior da bactéria. As bombas de efluxo são comuns em bactérias resistentes a tetraciclina, cloranfenicol e fluoroquinolonas (Who, 2021).

Por fim, algumas bactérias reduzem a permeabilidade de sua membrana externa, principalmente as Gram-negativas. Essa barreira física limita a entrada de antibióticos, dificultando seu acesso ao citoplasma e ao local de ação. Essa resistência é especialmente preocupante em bactérias como *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*, associadas a infecções hospitalares graves (CDC, 2019).

Além dos mecanismos anteriores, os biofilmes são parte crucial neste processo de resistência, eles se organizam e se protegem dentro de uma matriz extracelular composta por proteínas, polissacarídeos e material genético. Essa estrutura funciona como uma barreira física que dificulta a penetração dos antibióticos, além de proteger as bactérias contra o sistema imunológico. Dentro do biofilme, as bactérias ficam muito próximas umas das outras, o que facilita a troca de material genético, incluindo os genes de resistência aos medicamentos (Souza *et al.*, 2020).

Outro aspecto importante é que, as bactérias em biofilmes entram em um estado de metabolismo mais lento, o que as torna menos vulneráveis aos fármacos que atuam em processos celulares ativos. Assim, mesmo quando o antibiótico consegue atingir algumas células, muitas permanecem protegidas, contribuindo para infecções crônicas e de difícil tratamento. Dessa forma, os biofilmes potencializam a resistência bacteriana, agravando o desafio de combater infecções que antes eram facilmente tratáveis, como no caso já citado do *Staphylococcus aureus* resistente à penicilina (Singh *et al.*, 2021).

Os antibióticos são medicamentos usados para tratar infecções causadas por bactérias. Eles podem ser feitos por microrganismos ou produzidos em laboratório.

A descoberta desses medicamentos ajudou a salvar muitas vidas e mudou a forma como as doenças são tratadas (Tortora *et al.*, 2017).

O cientista Alexander Fleming percebeu que um fungo conseguia matar as bactérias que estavam perto dele. A partir disso, os antibióticos começaram a ser estudados e usados para tratar diversas doenças ocasionando na descoberta da penicilina (Davies *et al.*, 2020).

Esses medicamentos agem de formas diferentes nas bactérias. Alguns impedem a formação da parede da célula bacteriana, outros atrapalham a produção de proteínas ou do material genético. Assim, conseguem impedir o crescimento ou eliminar as bactérias (Santos *et al.*, 2021).

Os fármacos antimicrobianos são agrupados conforme sua estrutura química e o alvo principal na célula bacteriana:

**$\beta$ -lactâmicos** (penicilinas, cefalosporinas), que possuem anel  $\beta$ -lactâmico e inibem enzimas (PBPs) responsáveis pela síntese do peptidoglicano (Ventola, 2015).

**Macrolídeos** (azitromicina, eritromicina), com anéis lactônicos que se ligam à subunidade 50S do ribossomo, bloqueando a elongação da cadeia polipeptídica (Holmes *et al.*, 2016).

**Quinolonas** (ciprofloxacina, levofloxacina), que inibem as topoisomerasas II e IV, enzimas essenciais para superenrolamento e replicação do DNA (Holmes *et al.*, 2016).

**Aminoglicosídeos** (gentamicina, amicacina), que entram por sistemas de transporte dependentes de O<sub>2</sub> e se fixam no sítio A da subunidade 30S, provocando leitura errônea do mRNA (Ventola, 2015).

Os antibióticos podem ter **amplo espectro**, atuando tanto em Gram-positivas quanto em Gram-negativas (ex.: tetraciclina), ou **espectro restrito**, eficazes apenas contra grupos específicos (ex.: penicilina G contra estreptococos). A escolha apropriada evita seleção desnecessária de cepas resistentes: em infecções já identificadas, optar por um fármaco de espectro estreito reduz o impacto sobre a microbiota comensal e minimiza a pressão seletiva (Who, 2021).

Para conter o avanço da resistência, o tratamento com antibiótico deve ser direcionado a partir do diagnóstico laboratorial orientado por antibiograma, que vai auxiliar na escolha da dose e duração corretas, mesmo que os sintomas já tenham melhorado e na determinação do tipo de antibiótico, dependendo da gravidade da

infecção. Essas práticas garantem eficácia terapêutica, reduzem toxicidade e limitam a emergência de cepas multirresistentes (Who, 2021).

A Terapia Fotodinâmica (TFD) é uma técnica que usa uma substância sensível à luz, chamada fotossensibilizador, que, ao ser ativada por uma fonte de luz específica, libera radicais livres capazes de destruir microrganismos ou células doentes. Esse método tem ganhado espaço como alternativa aos tratamentos convencionais, principalmente no combate a bactérias resistentes e no tratamento de alguns tipos de câncer (Allamyradov *et al.*, 2024).

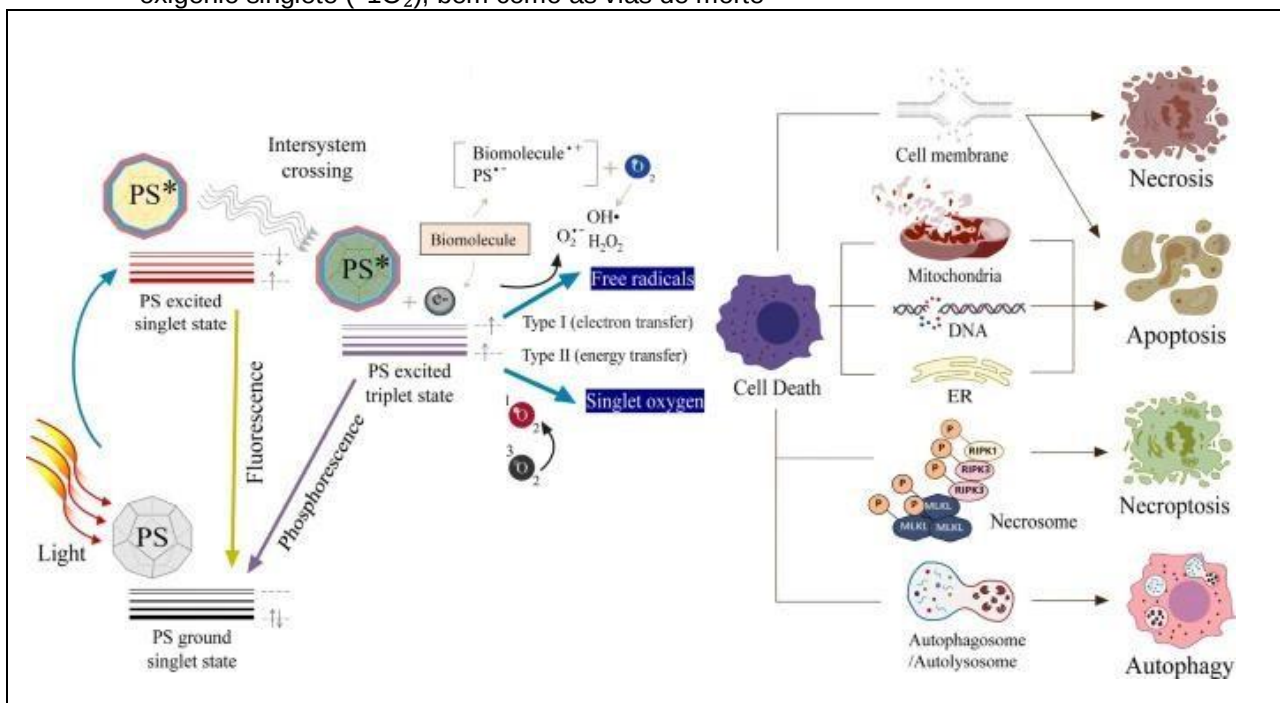
Pesquisas atuais comprovaram a eficácia da TFD contra bactérias resistentes, como o *Staphylococcus aureus*. Os estudos mostraram que ao expor o microrganismo à luz e ao fotossensibilizador, há redução significativa da carga bacteriana, inclusive em biofilmes, que são estruturas que dificultam a ação de antibióticos (Silva *et al.*, 2023).

Além disso, a TFD foi incorporada no Sistema Único de Saúde (SUS) em 2023 para o tratamento de câncer de pele não melanoma, sendo considerada uma técnica segura, de baixo custo e com boa aceitação pelos pacientes. A tecnologia permite diagnosticar e tratar a lesão no mesmo dia, sem necessidade de procedimentos invasivos (Conitec, 2023).

Estudos internacionais também destacam a aplicação da TFD no controle de biofilmes bacterianos em superfícies hospitalares e odontológicas, reduzindo o risco de infecções persistentes e colaborando para o controle da resistência bacteriana (Songca; Adjei, 2022).

Na TFD, o fotossensibilizador absorve luz e alcança um estado excitado, levando à produção de espécies reativas de oxigênio (ROS). Existem duas vias principais: Reação Tipo I, em que o FS transfere elétrons ou hidrogênios para moléculas próximas (ou  $O_2$ ), formando radicais livres (como  $O_2^{\cdot-}$  e  $\cdot OH$ ), e Reação Tipo II, em que ocorre transferência de energia diretamente para o oxigênio molecular, gerando oxigênio singleto ( $^1O_2$ ) (Figura 1) (McFarland *et al.*, 2021).

**Figura 1** - Diagrama esquemático das reações Tipo I (transferência de elétrons) e Tipo II (transferência de energia) na terapia fotodinâmica, mostrando a geração de radicais livres ( $O_2^{\cdot-}$ ,  $\cdot OH$ ,  $H_2O_2$ ) e de oxigênio singlete ( $^1O_2$ ), bem como as vias de morte



**Fonte:** Adaptado de MCFARLAND *et al.* (2021, p. 496).

Esses ROS, em especial o  $^1O_2$ , reagem com componentes celulares vitais como lipídeos, proteínas e DNA causando peroxidação de membranas e dano químico em moléculas biológicas (Zhang *et al.*, 2020). Na prática, a TFD induz estresse oxidativo que rompe as membranas dos microrganismos ou células-alvo, causando sua morte (Agência FAPESP, 2022).

Estudos recentes mostraram que alguns fotossensibilizadores (como porfirazinas) podem também atacar as membranas por contato direto, removendo elétrons das duplas ligações lipídicas e formando radicais livres que oxidam ainda mais os lipídios da membrana celular de bactérias (Freitas *et al.*, 2021).

Em resumo, as reações Tipo I e Tipo II da TFD geram radicais livres e  $^1O_2$  que danificam estruturas celulares (principalmente membranas) e macromoléculas (proteínas, DNA), levando à morte das células/microrganismos alvos (Liu *et al.*, 2019).

Diversos fotossensibilizadores são usados na TFD, cada um com propriedades específicas. Exemplos notáveis incluem:

**Azul de metileno (AM):** Corante fenotiazínico solúvel em água. Produz  $^1O_2$  com elevado rendimento quântico e penetra bem em tecidos aquosos (Wang *et al.*, 2018). É altamente lipofílico e tende a se acumular em mitocôndrias e em células do

sistema nervoso central (atravessando a barreira hematoencefálica) (Kim *et al.*, 2019). Na prática, o AM é amplamente utilizado por sua eficácia antibacteriana e antifúngica (como em canais radiculares endodônticos e periodonto) e pela baixa toxicidade na ausência de luz (Souza *et al.*, 2020).

**Porfirinas (e clorinas):** Moléculas tetrapirrólicas (naturais ou derivadas sintéticas) como hematoporfirina (usada no Photofrin®), Protoporfirina IX (sigla PpIX, gerada pelo ALA/MAL), porfirazinas e clorinas. Elas apresentam forte absorção na região visível (banda de Soret  $\approx$  400 nm e bandas Q em 600–700 nm) e alta eficiência de geração de  $^1\text{O}_2$  (López *et al.*, 2021). Porfirinas tendem a se acumular preferencialmente em células doentes (e.g. células tumorais ou microbianas) e possuem excelente fluorescência (útil para monitoramento). A vantagem é o alto rendimento de ROS e seletividade tecidual, mas há limitação de baixa solubilidade aquosa e de absorção no infravermelho próximo (Martins *et al.*, 2020). Exemplo: o precursor 5-ALA leva à acumulação de PpIX nas células de câncer de pele para fotossensibilização (Pereira *et al.*, 2019).

**Curcumina:** Composto natural do *Curcuma longa* (açafrão) com amplo espectro de ação (antioxidante, anti-inflamatório, anticâncer). Absorve luz azul (pico em  $\sim$ 420–430 nm) e, como fotossensibilizador, tem demonstrado potente atividade fototóxica contra células tumorais, bactérias e vírus, mesmo em baixas concentrações (Raj *et al.*, 2022). Por ser barata e não tóxica em concentrações usuais, a curcumina é considerada promissora na TFD (Chen *et al.*, 2021). Sua desvantagem é biodisponibilidade limitada, o que motiva formulações que aumentem sua solubilidade (Gonçalves *et al.*, 2022).

Cada fotossensibilizador ideal combina alta absorção na faixa terapêutica (red/NIR), elevada produção de  $^1\text{O}_2$ , seletividade pelo tecido-alvo e baixa toxicidade no escuro (Li *et al.*, 2020).

Apesar das vantagens apresentadas, a TFD tem restrições:

**Profundidade de penetração da luz:** Luz visível penetra apenas poucos milímetros em tecido. Pigmentos endógenos (melanina, hemoglobina) e a água absorvem ou dispersam o feixe, restringindo a ação a lesões superficiais. A “janela terapêutica” óptica ideal situa-se em  $\sim$ 620–850 nm, pois acima de 850 nm falta energia para ativar muitos PS, e abaixo de 600 nm a absorção tecidual é alta (Zhou *et al.*, 2019). Tecidos mais espessos ou profundos (e.g. tumores internos) estão fora

do alcance direto da luz, a não ser por técnicas especiais (fibra óptica, endoscópios) (Karimi *et al.*, 2021).

**Tipo de tecido e oxigenação:** Tecidos altamente vascularizados podem apresentar hipóxia regional, reduzindo o suprimento de  $O_2$  disponível para formar  $^1O_2$ . Isso limita a eficácia da TFD em áreas de baixa oxigenação. Além disso, a heterogeneidade tecidual (superfícies irregulares, vasos) pode dificultar a distribuição uniforme da luz (Santos *et al.*, 2020).

**Tempo de exposição e dosimetria:** É necessário tempo suficiente para acumular o PS e irradiar a área com dose adequada. Dependendo do PS e da fonte, a irradiação pode levar de vários minutos a horas. Exposições muito longas podem causar desconforto ou mesmo danos em tecidos sadios adjacentes (Oliveira *et al.*, 2021).

**Equipamentos especializados:** A TFD requer fontes de luz adequadas (lasers ou LEDs) sintonizadas ao espectro de absorção do PS. Não existe fonte universal; escolhe-se laser (monocromático, potente) ou LED conforme a profundidade e o PS envolvido. Lasers aumentam a potência e reduzem o tempo de aplicação, enquanto LEDs são mais baratos, mas têm menor irradiância (Ferreira *et al.*, 2019).

**Fotossensibilidade sistêmica:** Fotossensibilizadores sistêmicos (ex.: Photofrin®) podem causar prolongada sensibilidade à luz solar após o tratamento, exigindo precauções. Essa limitação é menor em PS de uso tópico ou de rápida depuração (Rodrigues *et al.*, 2020).

Em suma, a eficácia da TFD depende de fatores físicos (comprimento de onda, oxigênio, tipo de tecido) e logísticos (disponibilidade de luz e tempo de tratamento), o que pode restringir seu uso em certas condições clínicas (Dias *et al.*, 2021).

Além do tratamento de lesões cutâneas neoplásicas, a TFD tem sido aplicada em diversas outras áreas médicas. Entre elas destacam-se:

**Acne vulgar:** PDT é usado no tratamento de acne moderada a grave, promovendo destruição seletiva de *Propionibacterium acnes* e dano aos folículos sebáceos. Protocolos com 5-ALA ou azul de metileno + luz (LED ou laser vermelho) têm mostrado redução das lesões inflamatórias de acne (Almeida *et al.*, 2022).

**Infecções orais (odontologia):** A TFD antimicrobiana (aPDT) é empregada para infecções periodontais, peri-implantites e em endodontia. Estudos clínicos

indicam que a aPDT é segura e eficaz na redução da inflamação periodontal: por exemplo, no tratamento de peri-implantite a TFD demonstrou reduzir bolhas de inflamação e carga bacteriana em curto prazo (Morais *et al.*, 2021). Protocolos com azul de metileno ou outras substâncias + LED/laser têm complementado a limpeza mecânica de bolsas periodontais, melhorando a descontaminação microbiana (até de *S. mutans*, *A. actinomycetemcomitans* etc. em biofilmes) (Costa *et al.*, 2020).

**Cicatrização de feridas:** Há evidências do uso adjuvante da TFD na cicatrização de úlceras difíceis (e.g. pé diabético). A irradiação local com LED/laser após aplicação de PS tópico (por ex., azul de metileno) gera estresse oxidativo na ferida, eliminando microrganismos patogênicos e promovendo limpeza química do leito da úlcera (Pimentel *et al.*, 2021). Protocolos recentes vêm investigando TFD em feridas crônicas para reduzir infecção e estimular reparo tecidual (Barbosa *et al.*, 2022).

**Lesões fúngicas:** A TFD mostrou eficácia contra infecções fúngicas superficiais. Ensaios clínicos relatam bons resultados em onicomicose (micose de unhas) e candidíase oral/vaginal: a combinação de luz apropriada (geralmente visível) com PS (como MB ou ALA para gerar ROS) inativa fungos dermatófitos e *Candida* spp. sem efeitos adversos graves (Silveira *et al.*, 2020). O uso de luz LED/laser + fotossensibilizador reduziu significativamente colônias de *Candida* em estudo clínico, mostrando-se alternativa promissora às terapias antifúngicas convencionais (Lima *et al.*, 2021).

Além desses tratamentos citados a TFD tem aplicações experimentais em lesões pré-malignas (ceratose actínica), psoríase, feridas cutâneas e até certas infecções virais ou fúngicas refratárias (Costa *et al.*, 2010). Em geral, a versatilidade da TFD (atingindo bactérias, fungos e células tumorais) aliada a seu perfil de baixo efeito sistêmico a torna útil em múltiplos cenários clínicos (Lee *et al.*, 2024).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A crescente resistência bacteriana ameaça a saúde global. A TFD destaca-se por atacar múltiplos alvos celulares e evitar o desenvolvimento de resistência, sendo eficaz contra Gram-positivas e Gram-negativas. Porém, enfrenta desafios: penetração de luz em tecidos profundos, barreiras de membrana bacteriana e necessidade de equipamentos e protocolos padronizados. A TFD pode ampliar as

opções terapêuticas, reduzindo a dependência de antibióticos convencionais e contribuindo para o combate das superbactérias

### REFERÊNCIAS

AGÊNCIA FAPESP. **Terapia fotodinâmica: avanços e aplicações**. São Paulo: FAPESP, 2022.

AGÊNCIA FAPESP. **Terapia à base de luz reduz resistência de bactéria a antibióticos**. São Paulo: Agência FAPESP, 2022.

ALBERTS, B. *et al.* **Molecular Biology of the Cell**. 5. ed. New York: Garland Science, 2008.

ALLAMYRADOV, Y. *et al.* The role of efflux pump inhibitor in enhancing antimicrobial efficiency of Ag NPs and MB as an effective photodynamic therapy agent. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 47, p. 104212, 2024.

BUSH, P.; VAZQUEZ-PERTEJO, A. **Microbiologia: Abordagem Ecológica e Patogênica**. São Paulo: Editora Ciência, 2022.

CARVALHO, J. L.; PEREIRA, F. R. A importância dos microrganismos nos processos naturais e suas implicações na saúde pública. **Revista Brasileira de Microbiologia**, v. 52, n. 1, p. 1-10, 2021.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019**. Atlanta: CDC, 2019.

CHEN, Y.; ZHANG, X.; WANG, L. Photodynamic therapy: advancements in clinical applications and underlying mechanisms. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 36, p. 102-109, 2022.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS (CONITEC). **Relatório de recomendação nº 835: Terapia fotodinâmica para carcinoma basocelular superficial e nodular**. Brasília: Ministério da Saúde, 2023.

COSTA, A. C.; MORAIS, E. A.; ANDRADE, M. F. *et al.* Potencial terapêutico da TFD em lesões dermatológicas e infecções fúngicas. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 85, n. 3, p. 250-255, 2010.

COSTA, M. G.; LIMA, F. S.; SOUZA, P. P. *et al.* Efeitos da terapia fotodinâmica antimicrobiana no biofilme dental: revisão de literatura. **Brazilian Dental Science**, v. 23, n. 2, p. 12-18, 2020.

DAVIES, J.; WRIGHT, G. D. Bacterial resistance to antibiotics: historical lessons and future prospects. **Trends in Microbiology**, [S.l.], v. 28, n. 5, p. 450-459, 2020.

FERREIRA, L. A.; COSTA, R. D. A evolução da resistência bacteriana e seus desafios na saúde pública. **Revista Brasileira de Saúde**, v. 51, n. 2, p. 142-150, 2022.

GOMES, F. A.; SANTOS, M. R.; PEREIRA, D. E. Avaliação crítica da terapia fotodinâmica em contextos clínicos brasileiros. **Revista Brasileira de Terapia Fotodinâmica**, v. 6, n. 1, p. 60-68, 2022.

HARRIS, M.; KIM, D.; SMITH, P. The evolving role of biomedical scientists in clinical innovation: perspectives from photodynamic therapy. **Journal of Biomedical Innovation**, v. 8, n. 2, p. 75-83, 2022.

HOLMES, A. H. *et al.* Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. **Lancet**, v. 387, n. 10014, p. 176–187, 2016.

KERFELD, C. A.; ERBILGIN, O. Bacterial microcompartments and the modular construction of microbial metabolism. **Trends in Microbiology**, v. 23, n. 1, p. 22–34, 2015.

LEE, H.; PARK, S.; CHOI, J. Antibiotic resistance in the 21st century: current trends and future prospects. **Journal of Global Health**, v. 11, n. 1, p. 34-41, 2021.

LODISH, H. *et al.* **Molecular Cell Biology**. 4. ed. New York: W. H. Freeman, 2000.

LOPES, A. P.; SILVA, R. M.; BARBOSA, L. F. Microbial contributions to ecosystem functioning and biogeochemical cycles. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, p. 630, 2021.

MADIGAN, M. T. *et al.* **Brock: Biologia dos Microorganismos**. 13. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.

MADIGAN, M. T.; MARTINKO, J. M.; BENDER, K. S.; BUCKLEY, D. H.; SEDDON, M. **Brock — Biologia dos Micro-organismos**. 14. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.

MARTINS, J. P.; SANTOS, C. F. Terapia fotodinâmica: novas perspectivas no tratamento de infecções e doenças dermatológicas. **Revista Brasileira de Terapia Fotodinâmica**, v. 5, n. 1, p. 45-53, 2022.

MCFARLAND, S. A.; KIM, Y. J.; NGUYEN, D. K.; LEE, J. H.; PARK, M. S. Tailoring photosensitive ROS for advanced photodynamic therapy. **Experimental & Molecular Medicine**, Seul, v. 53, n. 4, p. 495–504, abr. 2021.

MORAIS, L. F.; SILVA, A. M.; LOPES, C. P. *et al.* Aplicações clínicas da terapia fotodinâmica antimicrobiana na odontologia: uma revisão sistemática. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 50, n. 1, p. 1-9, 2021.

NGUYEN, T.; BROWN, K.; WILLIAMS, S. A systematic review of photodynamic therapy efficacy in oncology and infectious diseases. **International Journal of Photomedicine**, v. 13, n. 4, p. 245-253, 2022.

OLIVEIRA, R. M.; LOPES, A. F. O papel do biomédico na inovação terapêutica: desafios e oportunidades. **Revista Brasileira de Biomedicina**, v. 47, n. 3, p. 210-218, 2022.

RODRIGUES, A. L.; MENDES, P. C. Uso racional de antibióticos e suas implicações na resistência bacteriana no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 55, n. 2, p. 89-96, 2021.

SANTOS, F. G.; LIMA, P. R.; CARVALHO, M. C. Evolução da resistência bacteriana aos antimicrobianos: uma revisão histórica. **Revista Brasileira de Microbiologia**, [S.l.], v. 52, n. 4, p. 760-768, 2021.

SINGH, R.; RANI, A.; YADAV, A. K. Biofilm formation and antibiotic resistance: A current review. **Antibiotics**, v. 10, n. 5, p. 412, 2021.

SONGCA, S. P.; ADJEI, Y. Applications of antimicrobial photodynamic therapy against bacterial biofilms. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 6, p. 3209, 2022.

SOUZA, M. M.; SILVA, F. R.; PEREIRA, L. S. M. Biofilmes e resistência a antimicrobianos: desafios na prática clínica. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 53, n. 2, p. 215-223, 2020.

SOUZA, M. R.; GOMES, L. C.; ALMEIDA, M. C. Antibiotic resistance and stewardship: global challenges and local actions. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 57, n. 4, p. 102237, 2021.

TERRA-GARCIA, M. *et al.* Antimicrobial effects of photodynamic therapy with Fotoenticine on *Streptococcus mutans* isolated from dental caries. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 34, p. 102303, 2021.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia: Princípios e Aplicações**. 10. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

TORTORA, G. J. *et al.* **Microbiologia: uma introdução**. 12. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

VENTOLA, C. L. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. **Pharmacy and Therapeutics**, v. 40, n. 4, p. 277–283, 2015.

WILLDIGG, J. R.; HELMANN, J. D. Mini review: bacterial membrane composition and its modulation in response to stress. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 8, p. 634438, 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Antimicrobial resistance**. Geneva: WHO, 2021.

ZHANG, L.; WANG, X.; LI, J.; ZHANG, W. Mechanisms of oxidative damage in photodynamic therapy. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, Amsterdã, v. 205, p. 111789, out. 2020.