


O combate ao crescimento microbiano “à luz” da terapia fotodinâmica

 <https://doi.org/10.56238/sevened2024.010-059>

Carlos Alberto Arcelly Santos Bezerra

Graduado em Biotecnologia (UFPB)
Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais,
Sintéticos e Bioativos (Mestrado), Universidade Federal
da Paraíba, Campus I, João Pessoa-PB
E-mail: c.alberto7@gmail.com

Fernanda Silva Galdino

Graduada em Farmácia (UNISM)
Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais,
Sintéticos e Bioativos (Mestrado), Universidade Federal
da Paraíba, Campus I, João Pessoa-PB
E-mail: galdinofernanda02@gmail.com
ORCID: 0000-0002-5921-8683

Kaíque Yago Gervazio de Lima

Mestre em Biotecnologia (UFPB)
Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais,
Sintéticos e Bioativos (Doutorado), Universidade
Federal da Paraíba, Campus I, João Pessoa-PB
E-mail: kaique.gervazio@gmail.com
ORCID: 0000-0002-4050-2246

Giovanna Pinheiro Martins

Graduada em Farmácia (UNISM)
Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais,
Sintéticos e Bioativos (Mestrado), Universidade Federal
da Paraíba, Campus I, João Pessoa-PB
E-mail: martinsgiovanna814@gmail.com
ORCID: 0000-0002-9220-2579

Lidiane Silva do Nascimento

Mestre em Produtos Naturais, Sintéticos e Bioativos
(UFPB)
Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais,
Sintéticos e Bioativos (Doutorado), Universidade
Federal da Paraíba, Campus I, João Pessoa-PB
E-mail: lidianenascimentoufpb@gmail.com
ORCID: 0009-0006-1388-1558

Myllena Lustosa Cabral Gomes

Graduada em Farmácia (UFPB)
Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais,
Sintéticos e Bioativos (Mestrado), Universidade Federal
da Paraíba, Campus I, João Pessoa-PB
E-mail: myllenalcabral@gmail.com

Hueliton Borchardt

Graduando em Biotecnologia (UFPB)
Universidade Federal da Paraíba, Centro de
Biotecnologia, Via Ipê Amarelo s/n, Campus I, João
Pessoa-PB
E-mail: hb@academico.ufpb.br
ORCID: 0000-0002-9137-9313

Ulrich Vasconcelos

Doutor em Engenharia de Tecnologia de Processos
Químicos e Bioquímicos (UFRJ)
Departamento de Biotecnologia, Universidade Federal
da Paraíba, CBIotec, Via Ipê Amarelo s/n, Campus I,
João Pessoa-PB
E-mail: u.vasconcelos@cbiotec.ufpb.br
ORCID: 0000-0001-8289-2230

RESUMO

Com o aparecimento de diversas linhagens de bactérias resistentes a antibióticos despertou-se uma procura por novas alternativas terapêuticas visando o combate ao crescimento de patógenos microbianos. A PACT (Photodynamic Antimicrobial Chemotherapy), é uma modalidade de terapêutica, inspirada no tratamento de tumores, que visa matar microrganismos por fotodano, ao empregar a combinação de um fotossensibilizador e irradiação luminosa, geralmente do comprimento de onda da luz visível. Assim, a PACT pode ser aplicada em diferentes contextos, tendo na Odontologia uma das maiores aplicações, porém a PACT pode ser empregada no tratamento de infecções cutâneas até desinfecção de superfícies de ambientes hospitalares e industriais. Neste trabalho estão abordados aspectos históricos e técnicos sobre a PACT, em termos de mecanismo de ação, microrganismos sensíveis e perspectivas futuras. Este documento é resultado do trabalho final da disciplina “Tópicos Especiais em Farmacologia II”, elaborado por alunos de Pós-Graduação em Produtos Naturais, Sintéticos Bioativos Biologia Celular e Molecular.

Palavras-chave: PACT, Fotossensibilizadores, Irradiação luminosa, História da Terapêutica.

1 INTRODUÇÃO

A utilização de luz na medicina é datada por registros com mais de 4.000 anos. Em diferentes partes do mundo, como Egito, Índia e Grécia, o emprego da luz solar já era conhecido no tratamento de inúmeras condições, por exemplo psoríase e vitiligo (Silva *et al.*, 2018), bem como no processo de tratamento microbiológico da água para consumo, baseado em preceitos religiosos (Azevedo Netto, 1959). A partir da antibioticoterapia a qualidade e expectativa de vida da sociedade tiveram uma mudança substancial, contudo, o uso e abuso de antibióticos ao longo das décadas permitiu o surgimento e disseminação de patógenos resistentes que representam grande ameaça à saúde (Aslam *et al.*, 2018).

Assim, novas estratégias são propostas e a utilização da luz no combate ao crescimento microbiano emergiu como potencial solução ao problema. A PACT, sigla universal para *Photodynamic Antimicrobial Chemotherapy* é uma técnica simples que é baseada em três pilares: um composto, natural ou sintético que é sensibilizado por uma irradiação luminosa e formará radicais livres com o oxigênio molecular, resultando na morte do microrganismo (Derikvand *et al.*, 2020).

A técnica é segura e pode ser aplicada contra bactérias, fungos, vírus e parasitas. Neste trabalho estão apresentadas vantagens, aplicações, mecanismo de ação e um breve histórico sobre a PACT. Além disso, são apresentadas as perspectivas concernentes aos fotossensibilizadores, bem como os tipos de irradiação luminosa para cada tratamento.

2 HISTÓRIA DA PACT

A partir da premissa definida na antiguidade sobre o uso da luz na Medicina, algumas terapias evoluíram associando a exposição à luz solar com consumo de plantas, observando-se que o efeito terapêutico era decorrente à participação de pigmentos vegetais ativados pela luz (Silva *et al.*, 2018).

Durante a chamada época de ouro da Microbiologia (1860-1930) foi reportada a ideia de morte celular estimulada pela interação de produtos químicos e luz. Quem primeiro divulgou o tema foi Oscar Raab, ao descobrir ocasionalmente a ação letal da combinação de vermelho de acridina e luz sobre protozoários que causam malária. Uma menor letalidade era observada em dias chuvosos, enquanto o contrário era visto durante dias luminosos. Sua conclusão foi que o corante era ativado por algum produto da fluorescência, postulando um mecanismo envolvendo a transferência de energia da luz ao composto químico, semelhante ao que ocorre na fotossíntese (Rossin *et al.*, 2020).

No ano de 1900, eosina foi administrada por via parenteral num tratamento contra epilepsia, observando-se dermatite nas regiões da pele quando expostas ao sol. Esta observação conduziu a primeira aplicação na Medicina humana da interação entre luz e um composto fluorescente. Herman von Tappeiner e Jesionek testaram aplicação de eosina e exposição à luz branca para o tratamento de tumores de pele. Neste estudo foi demonstrada a participação do oxigênio nestas reações de

fotossensibilização e sete anos mais tarde o fenômeno foi descrito como “ação fotodinâmica” (Correia *et al.*, 2021).

Nos anos seguintes, muito se experimentou na tentativa de compreender a fotossensibilização, porém só a partir dos anos 1960, os estudos se aprofundaram e a PACT foi consolidada como terapia, aplicada em diferentes tratamentos, especialmente infecções locais, em mucosas ou cutâneas, bem como amplamente explorada na Odontologia (Takasaki *et al.*, 2009). Neste momento havia a compreensão de que a ação ou efeito fotodinâmico era possível se a irradiação luminosa apresente uma emissão de comprimento de onda adequado com o espectro de absorção do fotossensibilizador (corante), na presença de oxigênio molecular (Simões *et al.*, 2018).

3 APLICAÇÕES DA TERAPIA FOTODINÂMICA DE ANTIMICROBIANOS (PACT)

A PACT é uma estratégia promissora para enfrentar, sobretudo, a resistência bacteriana aos antibióticos, contudo a geração de espécies reativas de oxigênio traz à luz diferentes possibilidades terapêuticas, cujos resultados são promissores.

3.1 INFECÇÕES CUTÂNEAS

A PACT pode ser usada para tratar acne, dermatite seborreica e feridas infectadas. O fotossensibilizador é aplicado na área afetada, seguido pela exposição à irradiação luminosa. Resultados importantes foram alcançados em ensaios *in vitro* e *in vivo* contra *Staphylococcus aureus* (Karner *et al.*, 2020). Em modelos *in vivo*, a PACT também demonstrou uma aceleração no processo de cicatrização de feridas, úlceras e infecções causadas por bactérias. Adicionalmente, o processo de cicatrização foi acelerado porque a atividade antimicrobiana demonstrada pela PACT também impediu o desenvolvimento de infecções secundárias (Sun *et al.*, 2020).

3.2 INFECÇÕES ORAIS

A Odontologia é a área que mais se beneficia da PACT. Os fotossensibilizadores mais empregados são o azul de metileno e azul de toluidina. Modelos animais demonstraram redução da progressão da periodontite, em termos radiográficos, com redução da perda óssea, bem como em termos histológicos, com diminuição da extensão da área inflamada (Kikuchi *et al.*, 2015). Além da periodontite bacteriana, a PACT pode ser aplicada no tratamento de gengivite bacteriana, bem como infecções fúngicas e virais. Neste último, o tratamento de herpes labial foi associado à administração com aciclovir (Gholami *et al.*, 2022).

3.3 INFECÇÕES OCULARES

Na Oftalmologia, a PACT pode ser aplicada para tratar infecções bacterianas, fúngicas e virais, porém são mais conduzidas investigações nas infecções por *Pseudomonas aeruginosa*. O fotossensibilizador empregado é rosa bengala, cuja ação é bactericida contra isolados clínicos de *P. aeruginosa* (Durkee *et al.*, 2020). O corante também foi empregado no tratamento com laser de ceratite bacteriana causada por *Staphylococcus aureus* porque como vantagem da técnica, não há seletividade pelo agente infeccioso (Paiva *et al.*, 2022).

3.4 INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS

Resultados importantes foram alcançados na terapia da sinusite e bronquite, bem como das infecções respiratórias em pacientes com fibrose cística, especialmente causadas por bactérias resistentes a antibióticos. Ensaio *in vitro* utilizando azul de metileno e azul de toluidina e irradiação com laser, observou-se redução significativa no número de isolados clínicos de *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*. O estudo e outros semelhantes sugerem que a PACT mediada por estes fotossensibilizadores representa uma abordagem promissora no tratamento de infecções por patógenos respiratórios multirresistentes (Kashef; Yahyaei, 2014).

3.5 TRATAMENTO DO CÂNCER

O fotossensibilizador é administrado ao paciente e, em seguida, a área afetada pelo câncer é exposta à irradiação luminosa, levando à destruição seletiva das células cancerosas. A PACT foi empregada como tratamento primário ou adjuvante para alguns tipos de câncer, por exemplo, câncer de pele, pulmão, esôfago e tireoide (Kim *et al.*, 2018).

3.6 COVID-19

Durante o período mais crítico da pandemia (2020-2022), a PACT também foi investigada como uma possível forma de tratamento. Neste caso, a PACT foi combinada com a fotobiomodulação (PBMT), técnica que permite a redução do estresse oxidativo através da interação da luz com os tecidos biológicos. A PACT mediada com azul de metileno foi avaliada em lesões orais causadas relacionadas ao SARS-Cov-2, com aplicação de laser na área lesionada. Isto permitia alívio dos sintomas dolorosos e uma cicatrização rápida nos pacientes (Pacheco *et al.*, 2022).

3.7 DESCONTAMINAÇÃO DE SUPERFÍCIES

Além do tratamento de infecções em seres humanos e animais, a PACT também tem aplicações na descontaminação de superfícies em ambientes hospitalares, laboratórios e outras instalações cuja desinfecção é crucial para prevenir a propagação de microrganismos patogênicos. Aplicada em

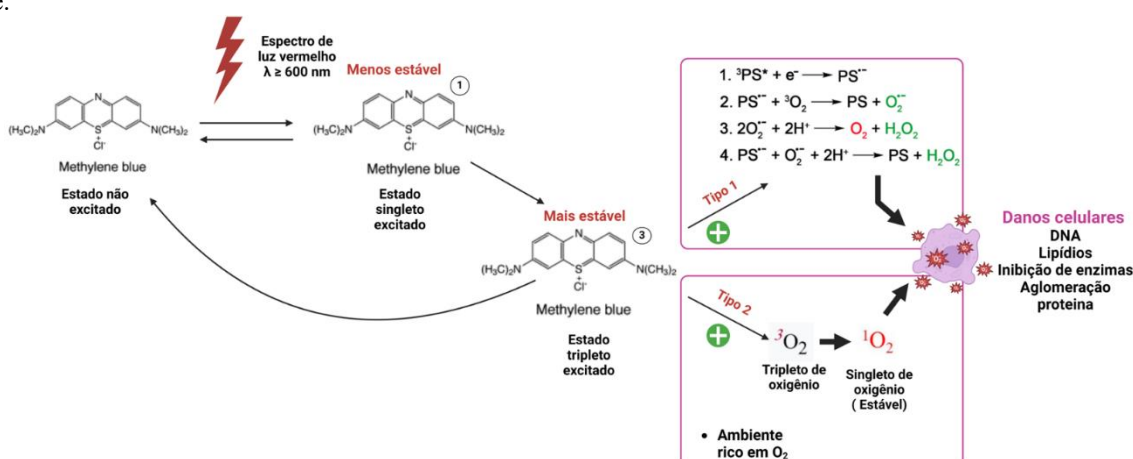
superfícies sólidas, água e no ar, a PACT mediada por azul de metileno se mostrou eficaz, segura e de baixo custo (Almeida *et al.*, 2020).

4 MECANISMO DE AÇÃO DA PACT

A atividade da PACT é fundamentada na combinação de um fotossensibilizador de baixa toxicidade e um comprimento de onda apropriado de luz, que na presença de oxigênio no meio, é ativado e gera espécies reativas de oxigênio. A resposta fototóxica produzida causa danos às biomoléculas e/ou oxidação de estruturas celulares, levando à morte (You; Li, 2017).

Há dois tipos de mecanismos na PACT. Em ambos os tipos, os fotossensibilizadores entram no estado excitado único (mecanismo tipo I), porém e razão da estabilidade atômica da molécula, pode haver conversão do estado de excitação único para o estado de excitação tripleto (mecanismo tipo II). No mecanismo tipo I há abstração do hidrogênio com produção de radicais livres e íons radicais, altamente reativos com o oxigênio molecular, gerando espécies reativas de oxigênio, como ânions superóxido ou radicais hidroxila. Como resultado, há produção de danos oxidativos nas células. No mecanismo tipo II, a reação com o oxigênio molecular gera oxigênio singleto, que por ser extremamente reativo, pode interagir com a célula e produzindo o dano oxidativo. O mecanismo tipo II é mais comum, contudo, o do tipo I é importante sob baixas concentrações de oxigênio (Carrera *et al.*, 2016). A Figura 1 sumariza o processo envolvendo os dois mecanismos.

Figura 1 – Mecanismos de formação de espécies reativas de oxigênio na Quimioterapia Antimicrobiana Fotodinâmica. No mecanismo tipo I há formação de excitação no estado único, enquanto no mecanismo tipo II há formação de oxigênio singleto.

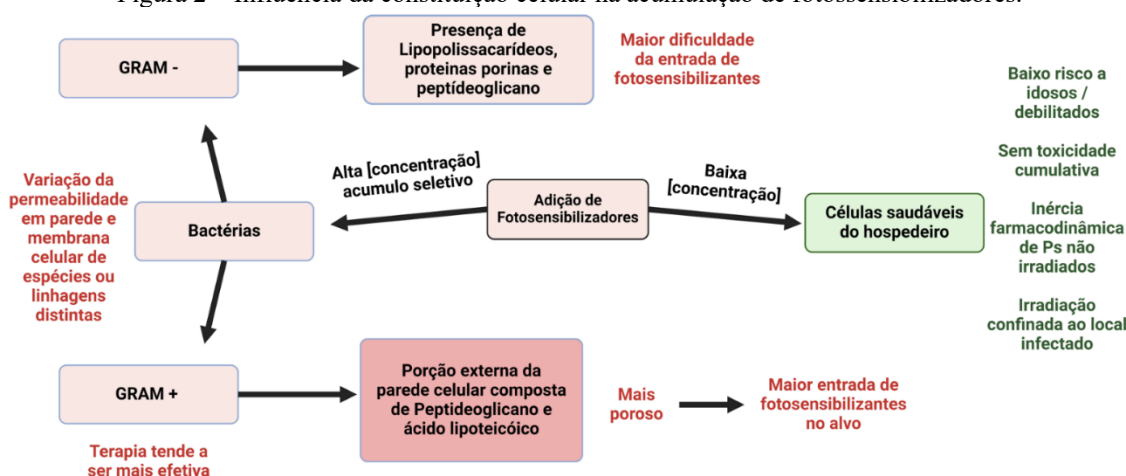


A PACT é mais eficaz na inativação de bactérias Gram-positivas porque a parede celular é mais espessa, composta por 90% de peptidoglicano, além de ácido lipoteicóico. Adicionalmente, a porosidade da parede permite a passagem e acúmulo do fotossensibilizador até à membrana plasmática (Huang *et al.*, 2012). Já a morfologia de bactérias Gram-negativas dificulta a penetração do

fotossensibilizador. Contudo, lipopolissacarídeos, lipoproteínas e proteínas com função porina acabam sendo moléculas-alvo (Biyiklioglu *et al.*, 2019), como apresentado na Figura 2.

Diferentes moléculas presentes em microrganismos são alvos da PACT. As espécies reativas de oxigênio podem induzir mudanças estruturais dos ácidos nucleicos, tais como ligações cruzadas DNA-proteína e quebras de fita simples ou dupla, contudo, sugere-se que os danos no DNA podem não ser a principal causa da morte celular (Sabino *et al.* 2023).

Figura 2 – Influência da constituição celular na acumulação de fotossensibilizadores.



Fonte: autores

Por outro lado, danos oxidativos significativos podem ser observados em lipídios, causando peroxidação lipídica e ruptura da membrana plasmática (Hu *et al.*, 2018). Isto promove aumento da permeabilidade e perda da integridade da membrana, resultando na morte (Alves *et al.*, 2013). Já as proteínas podem ser oxidadas, levando à inibição de sistemas enzimáticos, bem como aglutinação de proteínas críticas (Oliveira Silva *et al.*, 2024). Neste sentido, a PACT também pode ser eficaz contra a formação de biofilme pela presença de polímeros. Porém, o biofilme é uma estrutura mais resistente e os diferentes fenótipos encontrados no seu interior dificultam a ação das espécies reativas de oxigênio (Melo *et al.*, 2013).

5 FOTOSSENSIBILIZADORES

Independente do mecanismo de ação da PACT, sua eficácia da PACT dependerá da interação do fotossensibilizador e a célula alvo. Os fatores mais importantes envolvidos nessa interação são a concentração do fotossensibilizador, bem como hidrofobicidade e características de absorção de luz (Biyiklioglu *et al.*, 2019). Por outro lado, da célula-alvo os fatores principais são a morfologia e constituintes celulares (Figueiredo-Godoi *et al.* 2022).

Novos modelos de PACT buscam por moléculas com potencial atividade fotossensibilizante estudos no campo da terapia fotodinâmica. Para além da propriedade de gerar radicais livres, o

fotossensibilizador precisa mostrar atividades extras como atividade antioxidante, recrutamento de células imunes, e atuação em mais de uma via de indução a apoptose (Polat; Kang, 2021).

5.1 COMPOSTOS NATURAIS

Há duas classes de fotossensibilizadores. Os naturais têm a vantagem de serem biodegradáveis e sustentáveis. Na busca por essas substâncias com variados perfis bioativos, há um direcionamento na prospecção de fármacos de origem natural visto que oferecem alternativa mais segura e menos tóxica em comparação com fotossensibilizadores sintéticos tradicionais. O Quadro 1 apresenta uma seleção de alguns fotossensibilizadores de origem natural destacando suas aplicações PACT, no combate a microrganismos. Os exemplos sumarizados foram escolhidos com base em estudos clínicos, promovendo potencial entrada no mercado farmacêutico futuro, com especial atenção na quimioterapia do câncer.

Quadro 1 – fotossensibilizadores naturais

Molécula	Fonte natural	λ_{max} nm	Atividade	Referência
Curcumina	<i>C. longa</i>	405-547	<i>S. mutans</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>Salmonella</i> sp., <i>P. gingivalis</i> , <i>A. actinomycetemcomitans</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>E. coli</i> , <i>Pseudomonas</i> sp., <i>A. baumannii</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>C. albicans</i>	Silva, Vasconcelos (2021) Polat et al. (2021) Youf et al. (2021)
Ác. aminolevulínico	Aminoácido endógeno	630	<i>B. cereus</i> (MDR), <i>E. faecalis</i> (MDR), <i>L. monocytogenes</i> , <i>S. aureus</i> (MDR e MRSA), <i>S. epidermis</i> (MDR), <i>S. faecalis</i> (MDR), <i>M. marinum</i> , <i>M. smegmatis</i> , <i>M. phlei</i> , <i>A. baumannii</i> (MDR), <i>A. hydrophilia</i> (MDR), <i>E. coli</i> (MDR), <i>H. pylori</i> , <i>P. acnes</i> , <i>P. aeruginosa</i> (MDR), <i>S. enterica</i>	Felício et al. (2008) Harris et al. (2012) Shinoda et al. (2021) Youf et al. (2021)
Hipericina	<i>H. perforatum</i>	593	<i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>E. faecalis</i>	Kashef et al. (2013) Dong et al. (2020)
Ác. cinamínico	<i>Cinnamomum</i> sp.	262-270	<i>E. coli</i>	Ferenc et al. (2010) Oliveira et al. (2021)
Ác. gálico	Castanha, ameixa, manga e uvas	320	<i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i>	Dechsri et al. (2024)
Resveratrol	<i>Vitis</i> sp.	307-321	<i>S. aureus</i>	Zhang et al. (2019)

Ác. ferúlico	Arroz, soja, maçã, banana e laranja	215-328	<i>E. coli</i>	Shirai; Yasutomo (2019)
Aloe-Emodina	<i>A. vera</i>	370-500	<i>A. baumannii</i> , <i>E. faecalis</i> , (MDR) <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i>	Wang et a. (2021) Otieno et al. (2021).
Quercetina	Cebola, vinho tinto, frutas	577	<i>E. coli</i> , <i>L. monocytogenes</i>	Lee et al. (2023)
Crisântemina	Centeio e Pessegueiro	550	<i>P. gingivalis</i>	Teerakapong et al. (2017)
Silibinina	<i>S. marianum</i>	550nm	<i>E. coli</i>	Lee; Lee (2017)
Polifenol do chá verde	<i>C. sinensis</i>	274	<i>S. aureus</i> (MDR), <i>E. coli</i> (MDR)	Hu et al. (2019)

MDR= Multi drug resistant/Multiresistente a antibióticos

Fonte: autores

5.2 COMPOSTOS SINTÉTICOS

Os compostos sintéticos aplicados na PACT são classificados como de primeira à terceira geração, de acordo com as modificações estruturais realizadas na molécula visando otimizar as propriedades, com diminuição dos efeitos adversos (Kwiatkowski *et al*, 2018). Os fotossensibilizadores de primeira geração hoje são mais limitados em razão da baixa pureza química, pouca penetração tecidual e reações de hipersensibilidade (Gunaydin et al, 2021). Neste contexto, os de segunda geração apresentam mais seletividade (Zhang *et al.*, 2018) e aqueles de terceira geração buscam a maior seletividade por meio de sistemas carreadores tais como nanossistemas (Mfouo-Tynga *et al*, 2021).

Na PACT, além dos bioativos naturais, os fotossensibilizadores estão classificados em mais três famílias, de acordo com a origem e estrutura da molécula. Assim, as moléculas são classificadas como corantes sintéticos, estruturas tetrapirrol e sistemas de nanoestruturas (Ghorbani *et al*, 2018). O Quadro 2, sumariza as principais moléculas.

O grupo dos corantes sintéticos faz parte da classe dos fotossensibilizadores de primeira geração estudados na utilização PACT. Por apresentarem carga catiônica em suas moléculas, exibem alta taxa de afinidade na parede de bactérias Gram-negativas e Gram-positivas, fazendo com que ainda sejam amplamente empregadas (Abrahamse; Hamblin, 2016).

Quadro 2 – fotossensibilizadores sintéticos

Família	classes	Atividade	Referência
Tertrapirrol	Porfirinas, ftalocianinas	<i>P. acnes</i> , <i>P. gingivalis</i> , <i>Prevotella</i> sp., <i>A. actinomycetemcomitans</i> , <i>P. aeruginosa</i>	Chen et al. (2022) Abrahamse; Hamblin (2016)
Corantes sintéticos	Fenotizínicos (azul de metileno e derivados, azul de toluidina); xantenos (rosa bengala, fluoresceína)	<i>S. aureus</i> MDR, <i>K. pneumoniae</i> MDR, <i>Candida</i> sp., SARS-CoV 2, <i>P. aeruginosa</i> , <i>N. keratitis</i>	Chakraborty et al (2024) Adre et al, (2022) Halili et al. (2016)
Terceira geração	Nanossistemas com azul de metileno, nanopartículas de borodipirrometano,	<i>C. thracomatis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i>	Qi et al. (2023) Wang et al. (2022)

MDR= Multi drug resistant/Multiresistente a antibióticos

Fonte: autores

As estruturas tetrapirrol possuem a propriedade de produzir, em sua maioria, oxigênio singlete do tipo II, mas as classes incluídas nesse grupo apresentam diferenças em relação a região de absorção de luz. As ftalocianinas possuem uma banda de absorção na região de 670 nm enquanto as porfirinas são ativas na região de 400 nm até 630 nm (Kou *et al.*, 2017).

6 FONTES DE LUZ NA TERAPIA FOTODINÂMICA ANTIMICROBIANA (PACT)

A definição correta da fonte de luz é crucial para a eficiência da PACT, bem como para a minimização dos efeitos danosos. Para isso, são considerados alguns requisitos, a saber: i) conhecer o espectro de absorção da molécula fotossensível escolhida; ii) avaliar precisamente as características da área a ser tratada; iii) estabelecer a intensidade da luz necessária para ativar o fotossensibilizador aplicado; iv) buscar fontes que emitam luz uniformemente; e, v) considerar as questões estruturais, financeiras e os recursos humanos do local em que a fonte de luz será usada. Neste contexto, as principais fontes luminosas usadas na PACT são o LASER (*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*), as lâmpadas de LED (*Light-Emitting Diode*) e a luz do sol (Piksa *et al.*, 2023).

O LASER é a fonte luminosa mais utilizada por ser considerada mais versátil, sendo utilizada desde 1960. A estrutura do LASER é formada por três partes principais: o meio ativo, que pode ser sólido, líquido ou gasoso, e contém os elétrons que são estimulados. A segunda parte é a fonte de energia, responsável por fornecer fótons que estimulam os elétrons do meio ativo; e finalmente uma dupla de espelhos dispostos em lados opostos, responsáveis por refletir os fótons liberados no processo, fazendo com que o sistema seja retroestimulado, permitindo que apenas uma pequena porcentagem da luz escape (Williams, 2008).

Isto resulta um tipo de luz direcionada, monocromática, i.e., com um único comprimento de onda e com alta intensidade, possível de excitar os fotossensibilizadores sem afetar tecidos ou áreas adjacentes (Piksa *et al.*, 2023). Os principais tipos de LASER empregados na PACT são os de íon de

argônio, Nd:YAG (ítrio-alumínio-granada dopado com neodímio), de diodo e lasers de corante bombeados por vapor de metal (Brancaleon; Moseley, 2002; Mang, 2004; Stájer *et al.*, 2020). A principal desvantagem é o custo de aquisição e manutenção, seguido da pouca área de alcance, contudo, torna-se vantajosa na aplicação em Odontologia (Asnaashari; Safavi, 2013; Theodoro *et al.*, 2021; Rathod *et al.*, 2022, Wawrzyk *et al.*, 2021; Ying *et al.*, 2023).

Já as lâmpadas de LED superam as limitações do uso do LASER. Elas foram desenvolvidas em 1962 e só na década de 1990 começou sendo aplicada na PACT (Opel *et al.*, 2015; Palucka, 2012). As lâmpadas de LED são produzidas com materiais semicondutores de alta eficiência que produzem luz quando a eletricidade passa por eles (Jagdeo *et al.*, 2018). A centralidade de um LED é a junção P-N, formada por uma combinação de dois tipos de semicondutores: o tipo P (positivo) e o tipo N (negativo). Os materiais mais comumente utilizados são InGaN, AlGaInP, AlGaAs e GaP; e o comprimento de onda de emissão pode variar desde a região ultravioleta até a infravermelha, dependendo do material (Brancaleon; Moseley, 2002; Prasad *et al.*, 2020).

Adicionalmente, a tecnologia LED é bastante eficaz, pois a energia elétrica é transformada em energia luminosa com baixa produção de energia térmica (Hasenleitner; Plaetzer, 2019). Devido a isso, as lâmpadas de LED apresentam alta durabilidade, brilho intenso e, em comparação com outras fontes de luz, baixo custo (Pereira; Carvelli, 2018). Além disso, a irradiação por LED é mais apropriada para lesões mais profundas (Doix *et al.*, 2018).

A luz solar é mais empregada na desinfecção (Amichai *et al.*, 2014). Ela possui uma ampla faixa espectral que vai da região ultravioleta a infravermelha, permitindo o uso de diferentes fotossensibilizadores, sendo a ultravioleta com os melhores resultados (Leanse *et al.*, 2023). Contudo, pode resultar em uma terapia com baixo grau de controle, sendo menos recomendada, embora seja aplicada para a cicatrização de feridas, redução de contaminação microbiana e desinfecção de utensílios domésticos (String *et al.*, 2023).

Como alternativa, sistemas menos eficientes que fontes de luz LED e mais seguras que à exposição ao sol, outras fontes de irradiação são propostas, tais como lâmpadas de filamento de tungstênio, arco de xenônio, halogeneto metálico, sódio e fluorescentes. Essas fontes são de baixo custo e fáceis de manuseio em comparação ao LASER. Outro aspecto positivo diz respeito ao uso em grandes áreas, sem necessidade de acoplamento a fibras (Brancaleon; Moseley, 2002).

7 CONCLUSÃO

A PACT se apresenta como uma boa alternativa de terapia antimicrobiana, especialmente num momento em que a resistência microbiana é uma ameaça global e novas estratégias são mandatórias no combate a patógenos. Muito da terapia fotodinâmica encontra bases no tratamento anticâncer e a otimização de moléculas, bem como a busca por bioativos naturais num contexto de sustentabilidade



põem a PACT num patamar potencialmente importante, seja no tratamento de infecções, seja na desinfecção de superfícies, de ambientes industriais, hospitalares e domiciliares.



REFERÊNCIAS

- Abrahamse, H.; Hamblin, M. R. New photosensitizers for photodynamic therapy, *Biochem J.* v. 473, p. 347–364, 2016.
- Adre, E.; Durkee, H.; Arboleda, A.; et al. Rose bengal and riboflavin mediated photodynamic antimicrobial therapy against selected South Florida *Nocardia keratitis* isolates. *Transl Vis Sci Technol.* v. 11, n. 1, p. 29, 2022, doi: 10.1167-tvst.11.1.29
- Almeida, A.; Faustino, M.; Amparo F.; et al. Antimicrobial photodynamic therapy in the control of COVID-19. *Antibiotics*, v. 9, n. 6, p. 320, 2020, doi: 10.3390/antibiotics9060320
- Alves, E.; Santos, N.; Melo, T.; et al. Photodynamic oxidation of *Escherichia coli* membrane phospholipids: new insights based on lipidomics. *Rapid Commun Mass Spectrom.* v. 27, n. 23, p. 2717–2728, 2013.
- Amichai, B.; Grunwald, M.H.; Davidovici, B.; et al. "Sunlight is said to be the best of disinfectants": the efficacy of sun exposure for reducing fungal contamination in used clothes. *Isr Med Assoc J.* v. 16, n. 7, p. 431-433, 2014
- Aslam, B.; Wang, W.; Arshad, M.I.; et al. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infect Drug Resist.* v. 11, p. 1645-1658, 2018, doi: 10.2147/IDR.S173867
- Asnaashari, M.; Safavi, N. Application of low level Lasers in Dentistry (Endodontic). *Lasers Med Sci.* v. 4, n. 2, p. 57-66, 2013.
- Azevedo Netto, J.M. Cronologia dos serviços de esgoto, com especial menção ao Brasil. *Revista do Departamento de Águas e Esgotos*, n. 33, p. 16-19, 1959.
- Biyiklioglu, Z.; Ozturk, I.; Arslan, T.; et al. Synthesis and antimicrobial photodynamic activities of axially {4-[(1E)-3-oxo-3-(2-thienyl)prop-1-en-1-yl]phenoxy} groups substituted silicon phthalocyanine, subphthalocyanine on Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Dyes Pigm.* v. 166, p. 149–158, 2019, doi: 10.1016/j.dyepig.2019.03.010
- Brancaleon, L.; Moseley, H. Laser and non-laser light sources for photodynamic therapy. *Lasers Med Sci.* v. 17, n. 3, p. 173-186, 2002, doi: 10.1007/s101030200027
- Carrera, E.T.; Dias, H.B.; Corbi, S.C.T.; et al. The application of antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) in dentistry: a critical review. *Laser Physics*, v. 26, n. 12, p. 123001, 2016, doi: 10.1088/1054-660X/26/12/123001
- Chakraborty, S.; Mohanty, D.; Chowdhury, A.; et al. *In vitro* photoinactivation effectiveness of a portable LED device aimed for intranasal photodisinfection and a photosensitizer formulation comprising methylene blue and potassium iodide against bacterial, fungal, and viral respiratory pathogens. *Lasers Med Sci.* v. 39, n. 1, p. 60, 2024, doi: 10.1007/s10103-03996-2
- Chen, T.; Yang, D.; Lei, S.; et al. Photodynamic therapy-a promising treatment of oral mucosal infections. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* v. 39, p. 103010, 2022, doi: 10.1016/j.pdpdt.2022.103010
- Correia, J.H.; Rodrigues, J.A.; Pimenta, S.; et al. Photodynamic therapy review: principles, photosensitizers, applications, and future directions. *Pharmaceutics.* v. 13, n. 9, p. 1332, 2021, doi: 10.3390/pharmaceutics13091332

Dechsri, K.; Suwanchawalit, C.; Patrojanasophon, P.; et al. Photodynamic antibacterial therapy of gallic acid-derived carbon-based nanoparticles (GACNPs): synthesis, characterization, and hydrogel formulation. *Pharmaceutics*. v. 16, n. 2, p. 254, 2024, doi: 10.3390/pharmaceutics16020254

Derikvand, N.; Ghasemi, S.S.; Safiaghdam, H.; et al. Antimicrobial Photodynamic Therapy with diode laser and methylene blue as an adjunct to scaling and root planning: A clinical trial. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. v. 31, p. 101818, 2020, doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101818

Doix, B.; Bastien, E.; Rambaud, A.; et al. Preclinical evaluation of white led-activated non-porphyrinic photosensitizer OR141 in 3D tumor spheroids and mouse skin lesions. *Front Oncol*. v. 8, p. 393, 2018, doi: 10.3389/fonc.2018.00393

Dong, X.; Zeng, Y.; Zhang, Z.; et al. Hypericin-mediated photodynamic therapy for the treatment of cancer: a review. *J Pharm Pharmacol*. v. 73, n. 4, p. 425-436, 2021, doi: 10.1093/jpp/rgaa018

Durkee, H.; Arboleda, A.; Aguilar, M.C.; et al. Rose bengal photodynamic antimicrobial therapy to inhibit *Pseudomonas aeruginosa* keratitis isolates. *Lasers Med Sci*. v. 35, p. 861-866, 2020.

Felicio, L.B.A.D.; Ferreira, J.; Bentley, M.V.B.; et al. Topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy as a treatment modality for nonmelanoma skin cancer. *An Bras Dermatol*. v. 83, n. 4, p. 309-316, 2008

Ferenc, P.; Solár, P.; Kleban, J.; et al. Down-regulation of Bcl-2 and Akt induced by combination of photoactivated hypericin and genistein in human breast cancer cells. *J Photochem Photobiol Biol*. v. 98, n. 1, p. 25-34, 2010.

Figueiredo-Godoi, L.M.A.; Garcia, M.T.; Pinto, J.G.; et al. Antimicrobial photodynamic therapy mediated by fotenticine and methylene blue on planktonic growth, biofilms, and burn infections of *Acinetobacter baumannii*. *Antibiotics*. v. 11, n. 5, p. 619–619, 2022, doi: 10.3390/antibiotics11050619

Gholami, L.; Shahabi, S.; Jazaeri, M.; et al. Clinical applications of antimicrobial photodynamic therapy in dentistry. *Front Microbiol*. v. 13, p. 1020995, 2023, doi: 10.3389/fmicb.2022.1020995

Ghorbani, J.; Rahban, D.; Aghamiri, S.; et al. Photosensitizers in antibacterial photodynamic therapy: an overview. *Laser Med Ther*. v. 27, n. 4, p. 293-302, 2018.

Gunaydin, G.; Gedik, M.E.; Ayan, S. Photodynamic therapy for the treatment and diagnosis of cancer- a review of the current clinical status. *Front Chem*. v. 9, p. 686303, 2021, doi: 10.3389/fchem.2021.686303

Halili, F.; Arboleda, A.; Durkee, H.; et al. Rose bengal- and riboflavin-mediated photodynamic therapy to inhibit methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* keratitis isolates. *Am J Ophthalmol*. v. 166, p. 194–202, 2016.

Harris, F.; Pierpoint, L. Photodynamic therapy based on 5-aminolevulinic acid and its use as an antimicrobial agent. *Med Res Rev*. v. 32, n. 6, p. 1292-1327, 2012, doi: 10.1002/med.20251

Hasenleitner, M.; Plaetzer, K. In the right light: photodynamic inactivation of microorganisms using a LED-based illumination device tailored for the antimicrobial application. *Antibiotics*. v. 9, n. 1, p. 13, 2019, doi: 10.3390/antibiotics9010013

Hu, C.; Zhang, F.; Kong, Q.; et al. Synergistic chemical and photodynamic antimicrobial therapy for enhanced wound healing mediated by multifunctional light-responsive nanoparticles. *Biomacromolecules*. v. 20, n. 12, p. 4581-4592, 2019, doi: 10.1021/acs.biomac.9b01401

Hu, X.; Huang, Y-Y.; Wang, Y.; et al. Antimicrobial photodynamic therapy to control clinically relevant biofilm infections. *Front Microbiol*. v. 9, n. 6, p. 1299, 2018, doi: 10.3389/fmicb.2018.01299

Huang, L.; Xuan, Y.; Koide, Y.; et al. Type I and Type II mechanisms of antimicrobial photodynamic therapy: An *in vitro* study on Gram-negative and Gram-positive bacteria. *Lasers Surg Med*. v. 44, n. 6, p. 490-499, 2012.

Jagdeo, J.; Austin, E.; Mamalis, A.; et al. Light-emitting diodes in dermatology: A systematic review of randomized controlled trials. *Lasers Surg Med*. v. 50, n. 6, p. 613-628, 2018, doi: 10.1002/lsm.22791

Karner, L.; Drechsler, S.; Metzger, M.; et al. Antimicrobial photodynamic therapy fighting polymicrobial infections—a journey from *in vitro* to *in vivo*. *Photochem Photobiol Sci*. v. 19, p. 1332-1343, 2020.

Kashef, N.; Yahyaei, M. Photodynamic inactivation decreases the minimal inhibitory concentration of antibiotics against *Acinetobacter baumannii* from patients with respiratory tract infections. *Lasers Med*. v. 11, n. 3, p. 13-8, 2014.

Kikuchi, T.; Mogi, M.; Okabe, I.; et al. Adjunctive application of antimicrobial photodynamic therapy in nonsurgical periodontal treatment: a review of literature. *Int J Molec Sci*. v. 16, n. 10, p. 24111-24126, 2015.

Kim, H.; Kim, S-W.; Seok, K-H.; et al. Hypericin-assisted photodynamic therapy against anaplastic thyroid cancer. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. v. 24, p. 15-21, 2018.

Kou, J.; Dou, D.; Yang, L. Porphyrin photosensitizers in photodynamic therapy and its applications. *Oncotarget*. v. 8, n. 46, p. 81591-81603, 2017.

Kwiatkowski, S.; Knap, B.; Przystupski, D.; et al. Photodynamic therapy - mechanisms, photosensitizers and combinations. *Biomed Pharmacother*. v. 106, p. 1098-1107, 2018, doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.049

Leanse, L.G.; Marasini, S.; dos Anjos, C.; et al. Antimicrobial resistance: Is there a ‘light’ at the end of the tunnel? *Antibiotics*. v. 12, p. 1437, 2023, doi: 10.3390/antibiotics12091437

Lee, B.; Lee, D.G. Reactive oxygen species depletion by silibinin stimulates apoptosis-like death in *Escherichia coli*. *J Microbiol Biotechnol*. v. 27, n. 12, p. 2129-2140, 2017, doi: 10.4014/jmb.1710.10029

Lee, I.H.; Kim, S.H.; Kang, D.H. Quercetin mediated antimicrobial photodynamic treatment using blue light on *Escherichia coli* O157: H7 and *Listeria monocytogenes*. *Curr Res Food Sci*. v. 6, p. 100428, 2017, doi: 10.1016/j.crfs.2022.100428

Mang, T.S. Lasers and light sources for PDT: past, present and future. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. v. 1, n. 1, p. 43-48, 2004, doi: 10.1016/S1572-1000(04)00012-2

Mfouo-Tynga, I.S.; Dias, L.D.; Inada, N.M.; et al. Features of third generation photosensitizers used in anticancer photodynamic therapy: Review. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* v. 34, p. 102091, 2021, doi: 10.11016/j.pdpdt.2020.102091

Oliveira, E.F.; Yang, X.; Basnayake, N.; et al. Screening of antimicrobial synergism between phenolic acids derivatives and UV-A light radiation. *J Photochem Photobiol Biol.* v. 214, p. 112081, 2021, doi: 10.1016/j.jphotobiol.2020.112081

Oliveira Silva, J.V.; Meneguello, J.E.; Formagio, M.D.; et al. Multi-targets of antimicrobial photodynamic therapy mediated by erythrosine against *Staphylococcus aureus* identified by proteomic approach. *Photochem Photobiol.* 2024, doi: 10.1111/php.13944

Opel, D.R.; Hagstrom, E.; Pace, A.K.; et al. Light-emitting Diodes: A brief review and clinical experience. *J Clin Aesthet Dermatol.* v. 8, n. 6, p. 36-44, 2015.

Otieno, W.; Liu, C.; Ji, Y. Aloe-emodin-mediated photodynamic therapy attenuates sepsis-associated toxins in selected Gram-positive bacteria *in vitro*. *J Microbiol Biotechnol.* v. 31, n. 9, p. 1200, 2021, doi: 10.4014/jmb.2105.05024

Pacheco, J.A.; Molena, K.F.; Martins, C.R.O.G.; et al. Photobiomodulation (PBMT) and antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) in oral manifestations of patients infected by Sars-CoV-2: systematic review and meta-analysis. *Bull Nat Res Cent.* v. 46, n. 1, p. 140, 2022, doi: 10.1186/s42269-022-00830-z

Paiva, A.C.M.; Costa Ferreira, M.; Fonseca, A.S. Photodynamic therapy for treatment of bacterial keratitis. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* v. 37, p. 102717, 2022, doi: 10.16/j.pdpdt.2022.102717

Palucka, T. 50 years ago: How Holonyak won the race to invent visible LEDs. *MRS Bull.* v. 37, p. 963-966, 2012, doi: 10.1557/mrs.2012.262

Pereira, Y.T.; Carvelli, E. Economic, environmental and durability advantages of LED lamps in comparison to fluorescent tube lamps. *Uningá Rev.* v. 33, n. 2, p. 180-190, 2018.

Piksa, M.; Lian, C.; Samuel, I.C.; et al. The role of the light source in antimicrobial photodynamic therapy. *Chem Soc Ver.* v. 52, n. 5, p. 1697-1722, 2023, doi: 10.1039/d0cs01051k

Polat, E.; Kang, K. Natural photosensitizers in antimicrobial photodynamic therapy. *Biomedicines*, v. 9, n. 6, p. 584, 2021, doi: 10.3390/biomedicines9060584

Prasad, A.; Du, L.; Zubair, M.; et al. Applications of light-emitting diodes (LEDs) in food processing and water treatment. *Food Eng Rev.* v. 12, p. 268-289, 2020, doi: 10.1007/s12393-020-09221-4

Qi, X.; Grafkaia, E.; Yu, Z.; et al. Methylene blue-loaded nanoMOFs: accumulation in *Chlamydia trachomatis* inclusions and light/dark antibacterial effects. *ACS Infect Dis.* v. 9, n. 8, p. 1558-1569, 2023.

Rathod, A.; Jaiswal, P.; Bajaj, P.; et al. Implementation of Low-Level Laser Therapy in Dentistry: A Review. *Cureus.* v. 14, n. 9, p. e28799, 2022, doi: 10.7759/cureus.28799

Rossin, A.R.; Oliveira, E.L.; Moraes, F.A.P.; et al. Photodynamic therapy in electrospinning: review of techniques and applications. *Quím Nova.* v. 43, p. 613-622, 2020, doi: 10.21577/0100-4042.20170524

Shinoda, Y.; Kato, D. Ando, R.; et al. Systematic review and meta-analysis of in vitro anti-human cancer experiments investigating the use of 5-aminolevulinic acid (5-ALA) for photodynamic therapy. *Pharmaceuticals*. v. 14, n. 3, p. 229, 2021, doi: 10.3390/ph14030229

Shirai, A.; Yasutomo, Y.K. Bactericidal action of ferulic acid with ultraviolet-A light irradiation. *J Photochem Photobiol Biol*. v. 191, p. 52-58, 2019, doi: 10.1016/j.jphotobiol.2018.12.003

Silva, A.C.P.; Freitas, C.F.; Tessaro, A.L.; et al. Photodynamic activity and concepts: a demonstrative experiment. *Quím Nova*. v. 41, p. 706-712, 2018, doi: 10.21577/0100-4042.20170215

Silva, E.C.; Vasconcelos, U. Curcumin-mediated photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT): a systematic review. *Braz J Health Rev*. v. 4, n. 6, p. 26142-26152, 2021, doi: 10.34119/bjhrv4n6-201

Simões, T.M.S.; Silva, M.G.B.; Fernandes Neto, J.A.; et al. Aplicabilidade da terapia fotodinâmica antimicrobiana na eliminação do *Enterococcus faecalis*. *Arch Health Invest*. v. 7, n. 11, p. 492-496, 2018, doi: 10.21270/archi.v7i11.3053

Stájer, A.; Kajári, S.; Gajdács, M.; et al. Utility of photodynamic therapy in dentistry: current concepts. *Dent J*. v. 8, n. 2, p. 43, 2020, doi: 10.3390/dj8020043

String, G.M.; Kamal, Y.; Kelly, C.; et al. Disinfection of Phi6, MS2, and *Escherichia coli* by natural sunlight on healthcare critical surfaces. *Am J Trop Med Hyg*. v. 109, n. 1, p. 182-190, 2023, doi: 10.4269/ajtmh.22-0464

Sun, Y.; Ogawa, R.; Xiao, B-H.; et al. Antimicrobial photodynamic therapy in skin wound healing: A systematic review of animal studies. *Int Wound J*. v. 17, n. 2, p. 285-299, 2020.

Takasaki, A.A.; Aoki, A.; Mizutani, K.; et al. Application of antimicrobial photodynamic therapy in periodontal and peri-implant diseases. *Periodontology 2000*. v. 51, n. 1, p. 109-140, 2009.

Teerakapong, A.; Damrongrungruang, T.; Sattayut, S.; et al. Efficacy of erythrosine and cyanidin-3-glucoside mediated photodynamic therapy on *Porphyromonas gingivalis* biofilms using green light laser. *Photodiagnosis Photodyn Therapy*. v. 20, p. 154-158, 2017, doi: 10.1016/j.pdpdt.2017.09.001

Theodoro, L.H.; Marcantonio, R.A.C.; Wainwright, M.; et al. LASER in periodontal treatment: is it an effective treatment or science fiction? *Braz Oral Res*. v. 35, p. e099, 2021, doi: 10.1590/1807-3107bor-2021

Wang, H.; Li, C.; Wu, Q.; et al. A cationic BODIPY photosensitizer decorated with quaternary ammonium for high-efficiency photodynamic inhibition of bacterial growth. *J Mater Chem*. v. 10, n. 26, p. 4967-4973, 2022.

Wawrzyk, A.; Łobącz, M.; Adamczuk, A.; et al. The use of a diode laser for removal of microorganisms from the surfaces of zirconia and porcelain applied to superstructure dental implants. *Microorganisms*. v. 9, n. 11, p. 2359, 2021, doi: 10.3390/microorganisms9112359

Williams, D. Laser basics. *Anaesth Intensive Care Med*. v. 9, n. 12, p. 550-552, 2008, doi: 10.1016/j.mpaic.2008.09.008

Ying, J.; Shinn-Jyh, D.; Chun-Cheng, C. Antimicrobial photodynamic therapy for the treatment of oral infections: A systematic review. *J Dental Sci*. v. 18, n. 4, p. 1453-1466, 2023, doi: 10.1016/j.jds.2023.07.002



You, Q.; Li, N. Photodynamic Therapy: Principles, Mechanisms and Applications. Hauppauge: Nova Science Publishers, p. 17-47, 2017.

Youf, R.; Müller, M.; Balasini, A.; et al. Antimicrobial photodynamic therapy: Latest developments with a focus on combinatory strategies. *Pharmaceutics*. v. 13, n. 12, p. 1995, 2021, doi: 10.3390/pharmaceutics13121995

Zhang, J.; Jiang, C; Figueiró Longo, J.P; et al. An updated overview on the development of new photosensitizers for anticancer photodynamic therapy. *Acta Pharm Sin*. v. 8, p. 137-146, 2018, doi: 10.1016/j.apsb.2017.09.003

Zhang, X.; Liu, X.; Kang, S.; et al. Resveratrol enhances the effects of ALA-PDT on skin squamous cells A431 through p38/MAPK signaling pathway. *Cancer Biomarkers*. v. 21, n. 4, p. 797-803, 2018, doi: 10.3233/CBM-170495