

## Artigo

## Conceitos Fundamentais e Aplicações de Fotossensibilizadores do Tipo Porfirinas, Clorinas e Ftalocianinas em Terapias Fotônicas

de Oliveira, K. T.;\* de Souza, J. M.; Gobo, N. R. S.; de Assis, F. F.; Brocksom, T. J.

Rev. Virtual Quim., 2015, 7 (1), 310-335. Data de publicação na Web: 27 de outubro de 2014

<http://www.uff.br/rvq>

### Basic Concepts and Applications of Porphyrins, Chlorins and Phthalocyanines as Photosensitizers in Photonic Therapies

**Abstract:** This review describes applications of light in photonic therapies, especially photodynamic therapy (PDT) which involves the combination of light, photosensitizer and oxygen. Relevant examples of porphyrins, chlorins and phthalocyanines were chosen and are presented, among the commercially available and presently under study photosensitizers of interest at the moment. Our objective is not to be exhaustive, but discuss the general ideas on PDT and photosensitizers as they demonstrate interaction with light and the human body.

**Keywords:** Light; photodynamic therapy; porphyrin; chlorin; phthalocyanine.

### Resumo

Nesta revisão são descritas algumas aplicações da luz em terapias fotônicas, em particular, na terapia fotodinâmica (PDT) que envolve a combinação luz/fotossensibilizador/oxigênio. Foram selecionados e apresentados alguns exemplos mais relevantes dos derivados do tipo porfirina, clorina e ftalocianina que são atualmente comercializados como fotossensibilizadores para uso nesta terapia. O objetivo aqui não é cobrir todas as alternativas de fotossensibilizadores no mercado nem mesmo em fase de estudos acadêmicos, e sim, dar uma visão geral sobre fotossensibilizadores e PDT dentro da perspectiva de como ocorre a interação da luz com a matéria.

**Palavras-chave:** Luz; terapia fotodinâmica; porfirinas; clorinas; ftalocianinas.

\* Universidade Federal de São Carlos, Departamento de Química, [www.lqbo.ufscar.br](http://www.lqbo.ufscar.br), CEP 13565-905, São Carlos-SP, Brasil.

✉ [kleber.oliveira@ufscar.br](mailto:kleber.oliveira@ufscar.br)

DOI: [10.5935/1984-6835.20150016](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20150016)

## Conceitos Fundamentais e Aplicações de Fotossensibilizadores do Tipo Porfirinas, Clorinas e Ftalocianinas em Terapias Fotônicas

Kleber Thiago de Oliveira,\* Juliana Maria de Souza, Nicholas Roberto da Silva Gobo, Francisco Fávaro de Assis, Timothy John Brocksom

Universidade Federal de São Carlos, Departamento de Química, [www.lqbo.ufscar.br](http://www.lqbo.ufscar.br), CEP 13565-905, São Carlos-SP, Brasil.

\* [kleber.oliveira@ufscar.br](mailto:kleber.oliveira@ufscar.br)

*Recebido em 27 de outubro de 2014. Aceito para publicação em 27 de outubro de 2014*

### 1. Introdução

- 1.1. A luz e seus empregos em terapias fotônicas
- 1.2. Terapia Fotodinâmica e os Fotossensibilizadores

### 2. Porfirinas

### 3. Clorinas

### 4. Ftalocianinas

### 5. Conclusões e Perspectivas Futuras

## 1. Introdução

---

A luz pode ser considerada como um dos elementos fundamentais da natureza que a humanidade se beneficia desde seu princípio. Desde o surgimento da raça humana, a existência de um dia e uma noite sempre despertou questionamentos e, o mais importante, o questionamento sobre a lógica da existência destes eventos durante o período de 24h. Com o conhecimento atual sobre a existência de vida na Terra, é possível entender a importância de períodos de luz e penumbra para a ocorrência da fotossíntese, respiração celular vegetal, bem como a necessidade direta ou indireta de luz pelos organismos superiores.

Muito sobre o papel da luz para a existência de vida na Terra já foi elucidado, entretanto, há muito tempo que a luz nas suas mais variadas formas tem sido usada para além de suas funções vitais. Por exemplo, há relatos de que 3500 anos atrás os Egípcios já haviam identificado de alguma forma o poder terapêutico da luz solar quando combinada com a ingestão de infusões naturais.<sup>1</sup> Contudo, foi nos séculos XIX e XX que o uso de luz ultravioleta e visível (UV-Vis) começou a ser melhor difundido no combate de diversas doenças, culminando no prêmio Nobel de medicina em 1903 para Niels Ryberg Finsen pelos resultados positivos obtidos no combate de *Lupus vulgaris* por luz UV.<sup>2</sup>

Nas últimas décadas o uso de luz

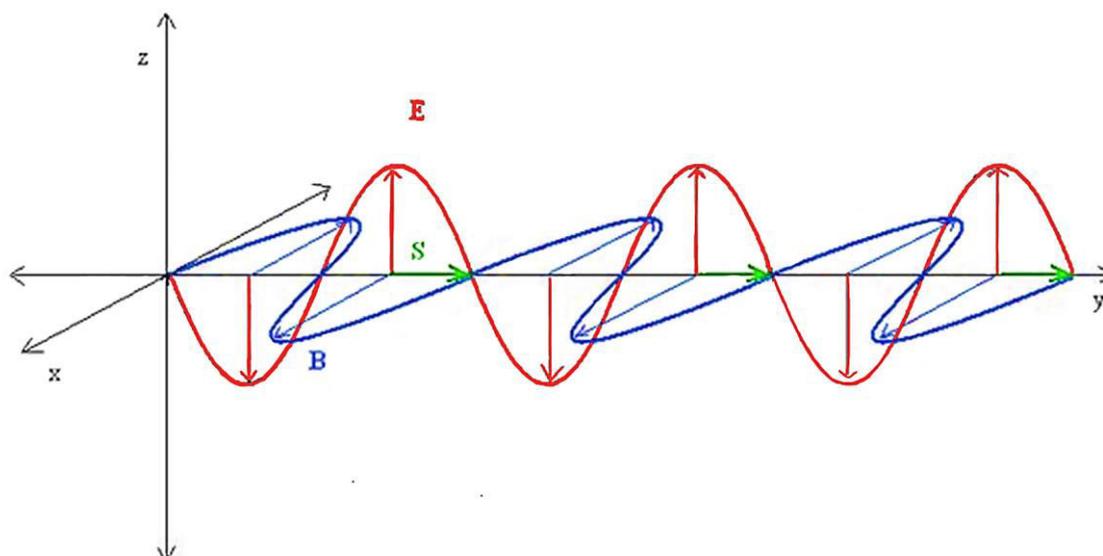
associada ou não com espécies fotoquimicamente ativas tem adquirido proporções elevadas, conduzindo a uma massiva difusão das terapias fotônicas na medicina, setor agrícola, de conservação de alimentos e diversos outros setores fundamentais à vida e ao bem estar das pessoas.<sup>1-4</sup>

Neste trabalho será dado foco a um tipo particular de terapia fotônica, a terapia fotodinâmica (PDT, do inglês *photodynamic therapy*), destacando os principais fotossensibilizadores em uso. Para tanto, é essencial descrever como ocorre a interação da luz com os tecidos biológicos, seja de forma direta (sem a presença de

fotossensibilizador), seja na presença de moléculas capazes de induzir espécies quimicamente ativas, os fotossensibilizadores (PS, do inglês *photosensitizer*).

### 1.1. A luz e seus empregos em Terapias Fotônicas

De uma maneira simplificada a luz pode ser definida como um fenômeno resultante da combinação de um campo elétrico (E) e um campo magnético (B) que vibram em direções ortogonais e que se propagam num mesmo sentido (Figura 1).<sup>1</sup>

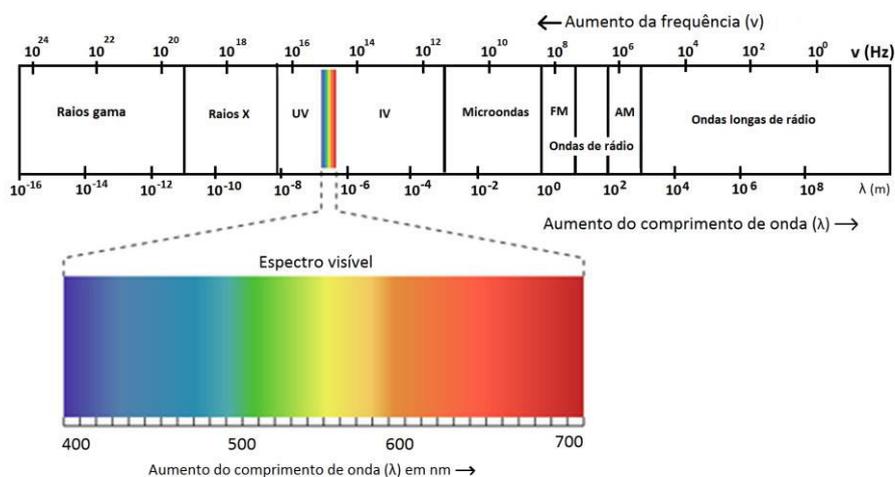


**Figura 1.** Representação da oscilação de uma onda eletromagnética (luz)

A luz definitivamente interage com a matéria e esta interação decorre da “natureza elétrica” da mesma. A física moderna reconhece a luz como onda eletromagnética capaz de possuir uma voltagem produzida por um campo elétrico que oscila no tempo e no espaço.

Assim, as frequências com que estes

campos elétricos e magnéticos oscilam determinam a “cor” da luz de modo que temos um espectro de cores visíveis aos olhos humanos o qual preenche uma pequena região de comprimentos de onda dentro espectro eletromagnético, a região do espectro visível (Figura 2).



**Figura 2.** Espectro eletromagnético com destaque para a região do visível

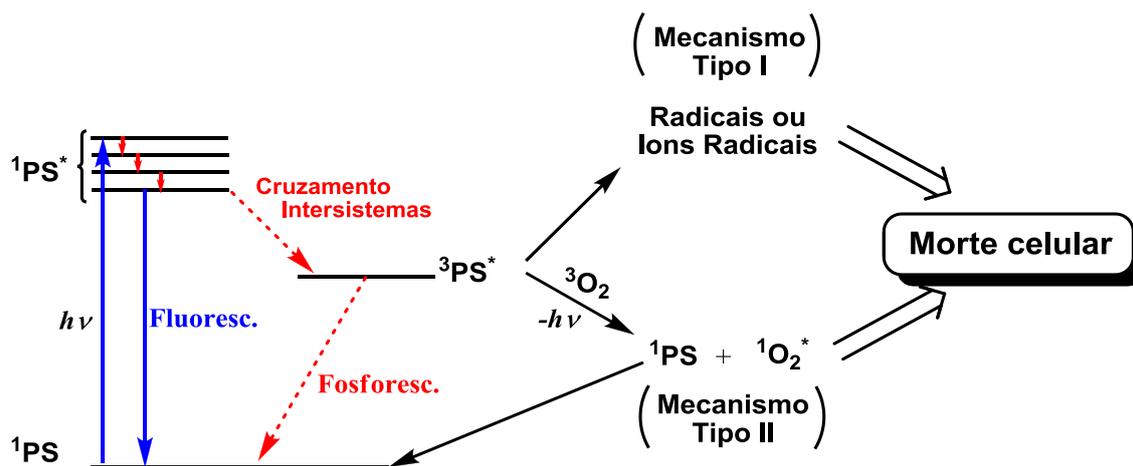
Do ponto de vista de composição, tudo que existe no universo é composto de átomos que são unidades fundamentais constituídas de cargas positivas (prótons), negativas (elétrons) ou neutras (nêutrons). Cada átomo ligado entre si através dos elétrons dá origem a diversos arranjos e moléculas. Desta forma, praticamente toda matéria existente é capaz de interagir com a luz de diferentes maneiras e intensidades graças à sua natureza elétrica.

Trazendo estas interações cargas/campos elétricos para os contextos dos seres vivos, a luz é capaz de provocar várias modificações em moléculas biológicas, o que pode ou não resultar em benefícios para diversas rotas metabólicas, acelerando-as ou provocando desvios do seu curso natural. Assim, há pontos positivos como a possibilidade de se aproveitar estes processos fotoinduzidos em benefício da saúde humana, contudo, há também a possibilidade de um desvio inadequado destas rotas do metabolismo celular provocando casos severos de neoplasias (câncer). Como quase tudo na natureza, a diferença entre o que é benéfico ou prejudicial está na dose, frequência e intensidade com que algo é utilizado. Fato é que modernamente o campo das

fitoterapias cresce numa velocidade elevada, principalmente pelo nível de sofisticação com que se pode produzir fontes luminosas como, por exemplo, através das tecnologias LASER (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) e LED (Light Emitting Diode).<sup>3,4</sup> Estas tecnologias têm aberto inúmeros campos de pesquisa sobre o uso da luz, em destaque, o da PDT.<sup>1-4</sup>

## 1.2. A Terapia Fotodinâmica (PDT) e os Fotossensibilizadores

A PDT tem se destacado como uma das mais importantes técnicas médico-terapêuticas utilizadas no combate de doenças neoplásicas, degeneração macular da retina, psoríase, arteriosclerose, doenças virais (herpes), doenças bacterianas, micoses, tratamentos odontológicos e dermatológicos (acne).<sup>1-5</sup> Esta modalidade terapêutica se baseia na combinação “fotossensibilizador – estímulo por luz – oxigênio” onde o fotossensibilizador no seu estado fundamental (<sup>1</sup>PS) atua como espécie capaz de absorver luz visível atuando como “probe” molecular (Figura 3).



**Figura 3.** Diagrama de Jablonski simplificado – mecanismo geral de geração de espécies reativas de oxigênio mediadas por luz

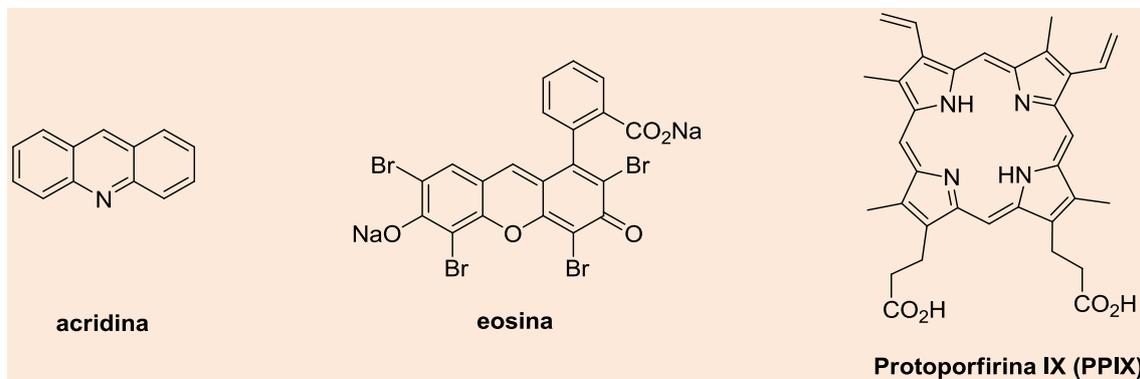
Após absorver luz em comprimentos de onda na região do visível o  $^1PS$  é excitado para seu estado singlete ( $^1PS^*$ ) podendo retornar ao estado fundamental emitindo energia por fluorescência ou sofrer um processo de inversão de spin denominado cruzamento intersistemas indo para o estado tripleto excitado ( $^3PS^*$ ). O retorno destas moléculas ao estado fundamental de energia envolve perda por fosforescência, contudo, no estado  $^3PS^*$  muitos pigmentos orgânicos possuem níveis de energia adequados para realizar transferências de energia para o oxigênio molecular ( $O_2$ ). Assim, o  $O_2$  que ocorre naturalmente no estado tripleto ( $^3O_2$ ), é fotoexcitado pelo fotossensibilizador ( $^3PS^*$ ) indo para o estado singlete ( $^1O_2^*$ ). Neste estado o oxigênio torna-se extremamente reativo para o ataque de moléculas biológicas e posterior destruição celular; este processo é denominado de mecanismo do tipo II.<sup>1-5</sup> Há ainda a possibilidade de formação de espécies radiculares ou peróxidos (mecanismo tipo I) e, dependendo do fotossensibilizador e meio celular, este mecanismo pode ser de maior ou menor ocorrência. Em quaisquer dos dois mecanismos são geradas as chamadas espécies reativas de oxigênio (ROS – do inglês *Reactive Oxygen Species*) sendo que, em geral, as espécies produzidas no mecanismo do tipo II (oxigênio singlete) são as mais relevantes nos tratamentos por PDT.<sup>1-5</sup>

Uma das características importantes desta modalidade terapêutica é a possibilidade de acúmulo do fotossensibilizador de forma seletiva, seja pela aplicação local seja pelo uso sistêmico. Por exemplo, havendo uma região tumoral, a concentração de fotossensibilizador nas células de metabolismo acelerado (neoplásicas) será maior que nas células saudáveis, permitindo que o efeito fotodinâmico (ação da luz e oxigênio) ocorra nas células doentes em detrimento das saudáveis. Do ponto de vista fotofísico e dos fotossensibilizadores, são desejadas moléculas que apresentem bandas de absorção na região compreendida entre 600-750 nm, já que irradiações por fontes de luz nestes comprimentos de onda propiciam um efeito terapêutico adequado com penetrações que variam de 5 – 20 mm; este também é um aspecto importante da PDT que permite tratar com segurança lesões de médias dimensões.<sup>1-5</sup>

Historicamente, o primeiro trabalho científico utilizando a PDT foi apresentado por Raab em 1900,<sup>1</sup> que relatou a morte de alguns microrganismos pela ação de acridina em presença de luz (Figura 4). Pouco tempo depois, Tappeiner<sup>6</sup> demonstrou a importância do oxigênio neste processo utilizando eosina (Figura 4) e luz no tratamento de câncer em células basais. No início do século XX<sup>7-9</sup> foram relatadas as

primeiras utilizações de sistemas porfirínicos (PPIX) (Figura 4) neste tipo de terapia e, desde então, o uso desta técnica que alia as

propriedades da luz e de moléculas fotossensibilizadoras é cada vez mais crescente.<sup>5</sup>



**Figura 4.** Estruturas das primeiras moléculas com propriedades fotossensibilizadoras em tratamentos por PDT relatadas na literatura

Devido às boas absorvidades na região entre 600–750 nm e os excelentes rendimentos de produção de oxigênio singlete, compostos do tipo porfirinas, clorinas e ftalocianinas apresentam características fotofísicas adequadas para o uso em PDT e têm constituído boa parte dos fármacos empregadas nesta terapia. Entretanto, a produção de um fotossensibilizador ideal ainda é um grande desafio. Dentre as características esperadas para um bom PS, destacam-se: i) características fotofísicas favoráveis, ii) baixa toxicidade na ausência de luz, iii) fotossensibilidade não prolongada, iv) farmacocinética favorável (adequada eliminação do corpo), v) alta afinidade e penetração no tecido doente em detrimento do tecido saudável (seletividade) e principalmente, vi) baixa agregação em soluções, preferencialmente aquosas/biológicas.<sup>8</sup>

De uma maneira geral, a PDT possui um conjunto de diferenciais e particularidades, em destaque, a possibilidade de planejamentos de sínteses de moléculas fotossensibilizadoras que possuam as características e seletividades acima destacadas. Por exemplo, alguns

esforços têm sido realizados visando à síntese de moléculas alvo planejadas (do inglês “*target-molecules*”). Neste caso, grupos farmacofóricos, peptídeos de reconhecimento celular vêm sendo conjugados aos fotossensibilizadores para que atuem e se acumulem em alvos celulares específicos.<sup>9</sup>

Outro diferencial importante está na própria utilização de luz no tratamento. A luz não atua apenas no processo de excitação do fotossensibilizador, mas pode promover uma série de benefícios para uma rápida recuperação das regiões lesionadas. De fato, as atividades citotóxicas acabam por se concentrar apenas nas células doentes (tumoriais, por exemplo) isto porque, como mencionado, o fotossensibilizador se acumula numa maior taxa nestas células. Todavia, as células saudáveis que se localizam no entorno de uma lesão não são destruídas e, pelo contrário, são estimuladas a se reproduzirem e recuperar mais rapidamente a região lesionada (fotoestimulação).<sup>1</sup>

O mecanismo de fotoestimulação se baseia na interação da luz com os tecidos através de fotoceptores celulares (cromóforos).<sup>1</sup> Há um número variado de substâncias cromóforas presentes nos

diferentes compartimentos celulares, indo desde o citoplasma até a membrana (proteínas, lipídeos, ácidos nucleicos e porfirinas). Após absorver energia estes cromóforos estimulam as mitocôndrias, que são organelas responsáveis por regular o metabolismo celular, neste caso, acelerando-o. Além disso, a ocorrência de uma cascata de processos bioquímicos culmina em diversos efeitos terapêuticos como ação anti-inflamatória, regeneração de tecidos ósseos, muscular, neural e, principalmente, o cutâneo, com destaque para o aumento da proliferação de fibroblastos e consequente produção de colágeno.

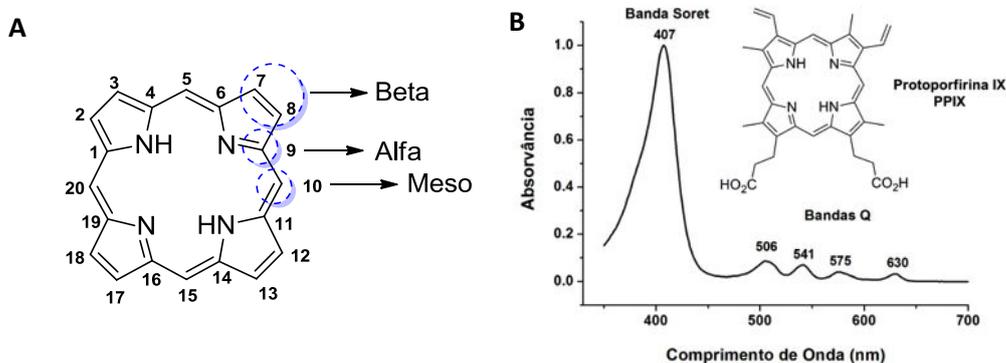
Por toda esta versatilidade e cascata de efeitos, a PDT vem sendo incluída no escopo das terapias cujo desenvolvimento e difusão são prioritários. O potencial desta combinação luz/fotossensibilizador/oxigênio tem sido amplamente evidenciado no Brasil e no mundo. Particularmente no âmbito nacional, algumas contribuições importantes têm sido dadas com o estabelecimento de centros de pesquisa nesta área como o CEPOF (Centro de Ótica e Fotônica da USP-São Carlos – Programa CEPID da FAPESP) e INOF – (Instituto Nacional de Ótica e Fotônica do CNPq). Destaca-se ainda o estabelecimento de algumas pequenas empresas *spin-off* do setor de fotossensibilizadores que têm atuado na produção de algumas substâncias mais simples e dado uma contribuição importante para alavancar os tratamentos por PDT no Brasil (em destaque a PDT-Pharma – Indústria e Comércio de Produtos Farmacêuticos).

Adiante serão incluídas neste trabalho algumas discussões sobre os fotossensibilizadores de maior expressividade, principalmente aqueles já em uso comercial. O objetivo é traçar alguns dos diferenciais estruturais e de atividades destes compostos enquanto corantes orgânicos. Para tanto, foram selecionadas as classes das porfirinas, clorinas e ftalocianinas, sendo as duas primeiras aquelas com maior número de compostos em uso.

## 2. Porfirinas

As porfirinas e seus derivados encontram-se entre os fotossensibilizadores de destaque em tratamentos por PDT. Estes compostos reúnem vários requisitos necessários para atuarem nestes tratamentos e apresentam boas viabilidades sintéticas para produção em escala farmoquímica.

As porfirinas são formalmente heterociclos aromáticos constituídos por quatro unidades pirrólicas unidas através de pontes meso-metínicas (Figura 5A) e apresentam bandas de absorção características na região do visível. Estes compostos possuem, em geral, uma banda de maior intensidade na região de 400 nm, denominada banda Soret (Figura 5B), e outras de menor intensidade localizadas em maiores comprimentos de onda (500-650 nm - bandas Q).

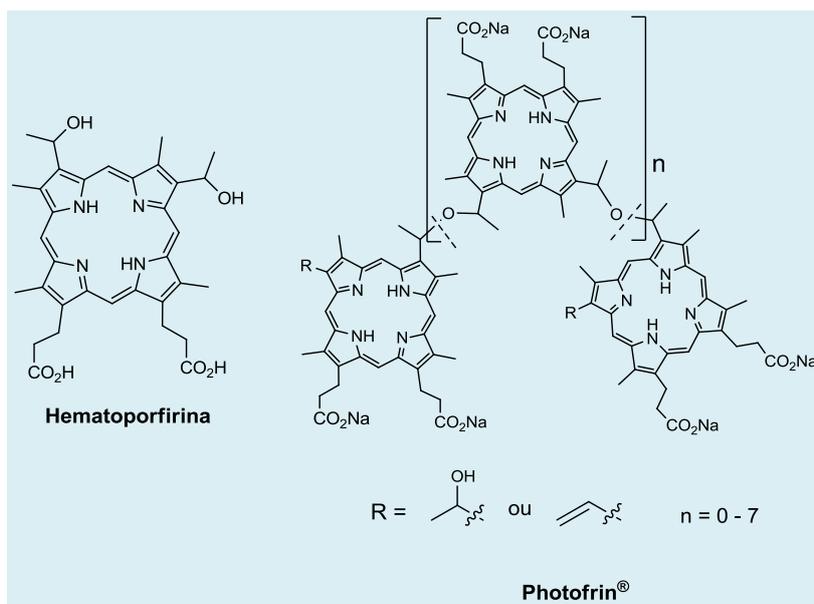


**Figura 5.** Estrutura geral de uma porfirina (5A) e exemplo de um espectro de absorção de uma porfirina da região do visível (5B)

Alguns derivados porfirinóides têm sido aplicados em tratamentos por PDT em diferentes tipos de tumores, doença de Bowen e sarcoma de Kaposi,<sup>10,11</sup> em especial, o Photofrin® (EUA), Photogem® (Rússia) e o Photosan® (Alemanha) (Figura 6). Estes produtos são conhecidos como PS de primeira geração e diferem entre si de acordo com o número de unidades monoméricas, diméricas e oligoméricas de hematoporfirina que os compõem (Figura 6). Suas sínteses são provenientes de reações de polimerização da hematoporfirina em meio ácido sendo o processo de produção o diferencial entre as marcas. Apesar destes PS serem essencialmente misturas poliméricas, é relatado que eles apresentam variações em suas fotoestabilidade e citotoxicidade,

fazendo com que se comportem de formas distintas em tratamentos por PDT.<sup>12</sup> A matéria-prima para a produção destes fármacos (hematoporfirina) pode ser obtida diretamente da desfibrilação de sangue de animais (glóbulos vermelhos) incluindo tratamento em condições ácidas.<sup>13</sup>

O Photofrin® (Axcan Pharma, Inc.) foi o primeiro fotossensibilizador aprovado para uso clínico no tratamento de câncer de bexiga (1993) (Figura 6). Desde então, tem sido usado em tratamentos profiláticos de diversos tipos de câncer, tais como de esôfago (fase inicial), gástrico, cervical e pulmonar,<sup>14,15</sup> além de ser o fotossensibilizador mais utilizado em tratamentos ginecológicos na atualidade.<sup>16</sup>



**Figura 6.** Estrutura da hematoporfirina e estrutura geral de alguns fotossensibilizadores de primeira geração (oligômeros da hematoporfirina)

Nota-se que o Photofrin®, por ser o fotossensibilizador que se encontra há mais tempo no mercado, apresenta um número consideravelmente grande de aplicações em PDT, mostrando bons resultados em diversos casos. Contudo, um dos problemas ao se utilizar este fotossensibilizador é a sua permanência elevada em alguns tecidos, principalmente na pele, deixando o paciente sensível à luz visível por até 6 semanas.

Alguns destes efeitos indesejáveis impulsionaram de forma direta o surgimento de novos fotossensibilizadores (segunda geração), fundamentalmente mais eficientes e com uma farmacocinética mais favorável (menor tempo de permanência). Uma das características marcantes destes produtos de segunda geração é a presença de bandas de absorção em comprimentos de onda maiores que 650 nm (em geral clorinas),

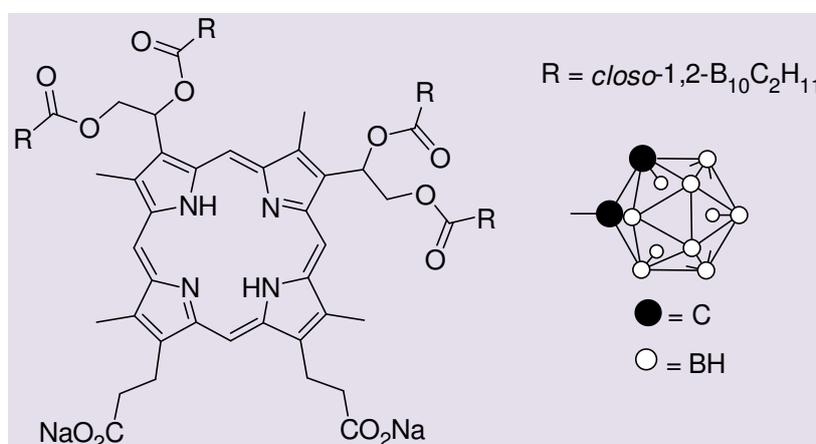
possibilitando o uso de fontes de luz com maior poder de penetração nos tecidos. Também, estes fotossensibilizadores de segunda geração começaram a ser melhor desenhados para apresentar melhores solubilidades em meios fisiológicos, dentre outras características favoráveis. No entanto, vale ressaltar que, o fato de derivados porfirínicos não possuírem absorções relativamente intensas na região entre 650-700 nm (janela terapêutica), não os tornam menos interessantes, já que alguns deles têm demonstrado elevada eficiência enquanto fotossensibilizador em PDT.

O Photogem<sup>®</sup> (Limited Liability Company Photogem, Rússia) tem sido amplamente utilizado no campo da ginecologia em tratamentos de displasia e carcinoma do colo uterino.<sup>17</sup> Também tem mostrado bons resultados em tratamentos por PDT da candidíase oral, causada em geral por *Candida albicans*.<sup>18</sup>

O Photosan<sup>®</sup> (Seehof Laboratories, Alemanha) vem sendo utilizado em tratamentos de câncer de cabeça e pescoço,<sup>19</sup> porém, este PS tem apresentado fotossensibilidade cutânea prolongada de até três meses, o que delimita bastante o uso.<sup>19</sup> Algumas tentativas de formulação do Photosan<sup>®</sup> visando minimizar estes problemas foram realizadas com avanços na penetração e farmacocinética, entretanto, certas restrições ainda persistem.<sup>19</sup>

Derivados do tipo boroprotoporfirinas, (BOPP) (Figura 7) também têm se destacado como fotossensibilizadores<sup>20-22</sup> e emergiram como substâncias de ação binária para aplicações em PDT e em BNCT (do inglês *Boron Neutron Capture Therapy*). De uma maneira simplificada a BNCT consiste numa técnica baseada na interação do <sup>10</sup>B não radioativo, contido no PS, com nêutrons térmicos de baixa energia, que são irradiados no local do tratamento. Esta interação leva à formação rápida de <sup>11</sup>B que se desintegra nas partículas de transferência linear de energia (LET – Linear energy transfer particles) <sup>4</sup>He<sup>2+</sup> (partícula α) e <sup>7</sup>Li<sup>3+</sup>. Tais partículas liberam uma quantidade de energia relativamente grande na célula (~2,3 MeV), num percurso médio de 10μm, equivalente ao diâmetro médio de uma célula normal. Sendo assim, o efeito citotóxico exercido pelas partículas LET é limitado apenas às células onde são geradas.<sup>23</sup> Um dos destaques de aplicação destes compostos tem sido no tratamento de tumores intracranianos, onde a necessidade de precisão para tratamentos é muito elevada.<sup>24</sup>

As BOPPs apresentam boa viabilidade sintética e são facilmente purificadas, apresentam baixa toxicidade e alta seletividade tumoral, acumulando-se preferencialmente nas mitocôndrias das células cancerígenas.<sup>20-24</sup>

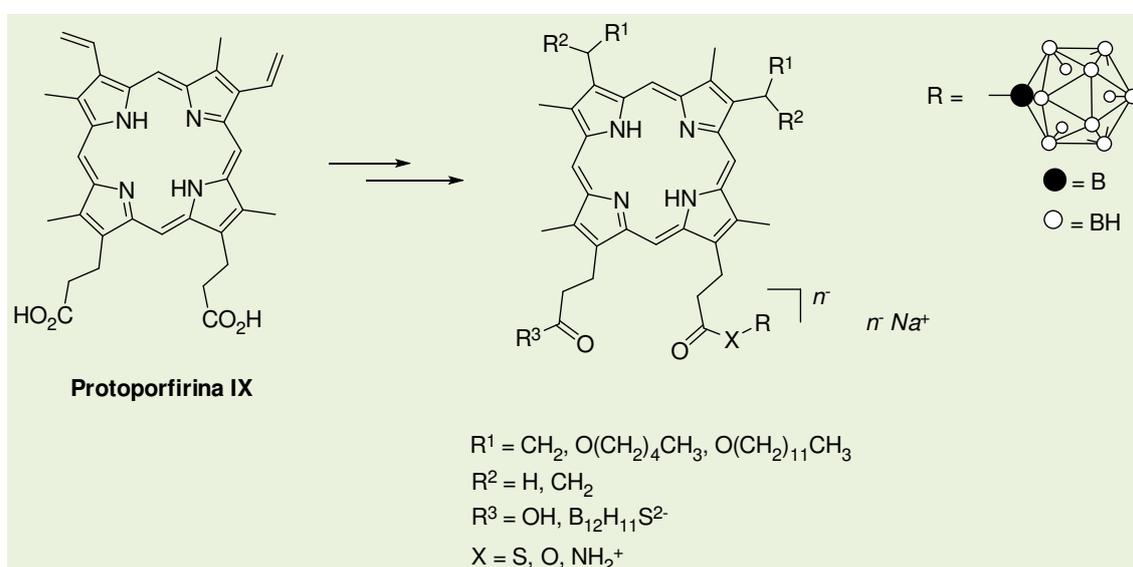


**Figura 7.** Estrutura geral de algumas boroprotoporfirinas (BOPP)

Entretanto, algumas limitações sobre o uso das BOPPs vêm sendo relatadas. Por exemplo, foram encontrados casos de trombocitopenia o que limita a dose que pode ser tolerada por seres humanos. Foram relatados também alguns metabólitos potencialmente tóxicos, além de casos mais severos de fotossensibilidade cutânea impondo certas restrições e cuidados nos seus usos.<sup>25</sup>

El-Zaria e colaboradores,<sup>25</sup> têm desenvolvido uma série de novas

boroprotoporfirinas visando aplicações em supressão tumoral através de PDT/BNCT (Esquema 1). Estes estudos mostraram que as novas boroprotoporfirinas apresentam baixa toxicidade em diferentes linhas de células cancerígenas, quando testadas em PDT. Entre essas porfirinas, a que contém o grupo  $B_{12}H_{11}NH_2^{2-}$  é capaz de induzir um maior acúmulo de boro nas células doentes, levando à maior eficiência contra células do tipo HeLa.



**Esquema 1.** Novas boroprotoporfirinas (BOPP) com melhores propriedades enquanto fotossensibilizadores duais e com efeitos colaterais minimizados

Outra abordagem para tratamentos por PDT que vem se destacando é a produção de protoporfirina IX promovida pelas próprias células. Fundamentalmente, quando se administra o cloridrato do ácido 5-aminolevuliníco (5-ALA -Levulan®, DUSA Pharmaceuticals, Inc.) de forma tópica, após algumas horas é observado um acúmulo de protoporfirina IX, sendo possível a irradiação local com luz (630 nm – luz vermelha) e efetuar os tratamentos por PDT. Neste caso, o 5-ALA que já é um intermediário biossintético da hematoporfirina do sangue (Esquema 2), funciona como um pró-fármaco que, em excesso no meio celular, faz com que as células acelerem a produção de

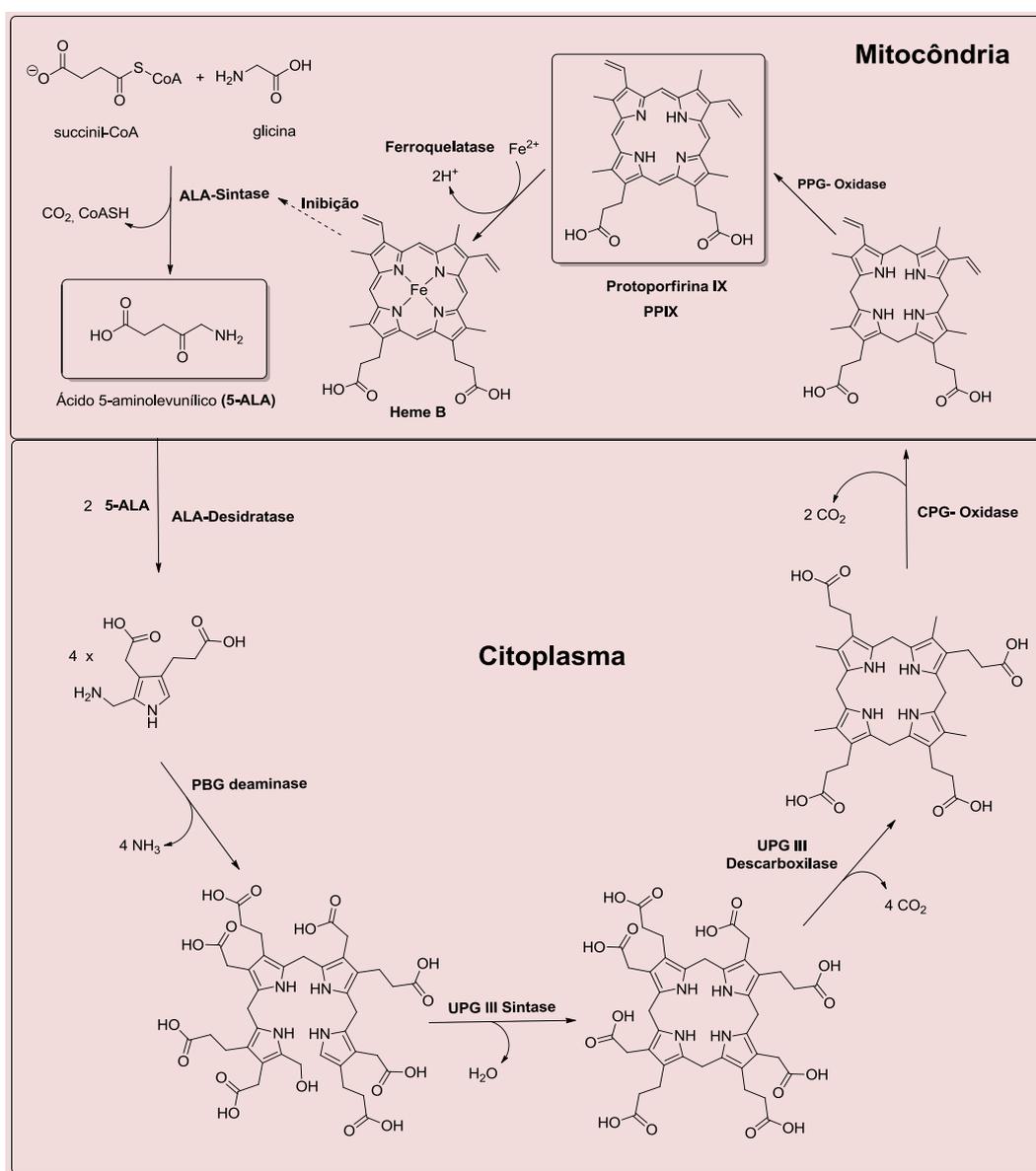
protoporfirina IX e acumulem quantidades apreciáveis deste fotossensibilizador, possibilitando os tratamentos por PDT.<sup>26,27</sup> Este método alternativo foi apresentado pela primeira vez em 1990 pelo grupo de Kennedy<sup>28</sup> sendo que estudos recentes vêm permitindo a restrição da fototoxicidade apenas ao local de aplicação de 5-ALA, ao contrário dos derivados porfirínicos sistêmicos, que podem causar fotossensibilidade geral e prolongada.

De uma maneira geral, neste processo a taxa de síntese de PPIX é determinada pelo aumento da concentração do 5-ALA no meio celular que, por sua vez, é controlada por meio de um mecanismo de “feedback”

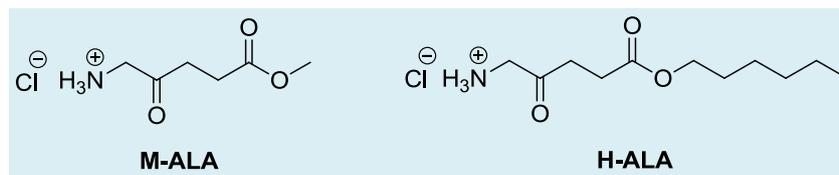
regulado através da concentração do grupo heme livre no organismo (Esquema 2). Dessa forma, a presença exógena do 5-ALA inibe esse controle de *feedback*, induzindo o acúmulo intracelular de PPIX. Também, o excesso de 5-ALA intracelular provoca a baixa atividade da enzima ferroquelase, impedindo que o heme B seja sintetizado e resultando no acúmulo ainda maior de protoporfirina IX.<sup>29</sup>

O 5-ALA tem apresentado resultados excelentes em diversos tratamentos por PDT, contudo, sua baixa permeabilidade na membrana celular, tem limitado algumas de

suas aplicações clínicas. Há ainda relatos por parte de alguns pacientes que o uso desta terapia com 5-ALA é bastante dolorosa. Diante deste problema, compostos como o cloridrato do 5-aminolevulinato de metila (M-ALA, Metvix<sup>®</sup>) e o cloridrato do 5-aminolevulinato de hexila (H-ALA, Hexvix<sup>®</sup>), foram desenvolvidos com sucesso e vêm apresentando várias melhorias terapêuticas. Nestes últimos casos, a permeabilidade destes ésteres é maior, a ocorrência de dor é bem menor e, quando localizados no citoplasma, são hidrolisados antes de entrar na via biossintética da PPIX (Figura 7).<sup>30</sup>



**Esquema 2.** Esquema geral da biossíntese e acúmulo de Protoporfirina IX induzido por excesso de 5-ALA



**Figura 7.** Estruturas de alguns ésteres derivados do 5-ALA, atualmente em uso para tratamentos por PDT

Assim, o 5-ALA e seus derivados têm sido amplamente utilizados em tratamentos de ceratose actínica, carcinoma basocelular, carcinomas de células escamosas, doença de Bowen, câncer cervical e candidíase com taxas de sucesso nos tratamentos acima dos 94%.

Recentemente, Bagnato e colaboradores<sup>31</sup> vêm desenvolvendo intensas pesquisas utilizando o 5-ALA e M-ALA em tratamentos por PDT. Também têm demonstrado o potencial biomarcador da administração tópica de 5-ALA e M-ALA, analisando sua fluorescência *in vivo* em resposta à excitação com luz (detecção de tumores). Como a PPIX apresenta alto rendimento de fluorescência quando irradiada com luz na região UV-Vis, o emprego do 5-ALA ou M-ALA como precursor do biomarcador PPIX faz desta técnica útil para diagnóstico e tratamento de lesões.

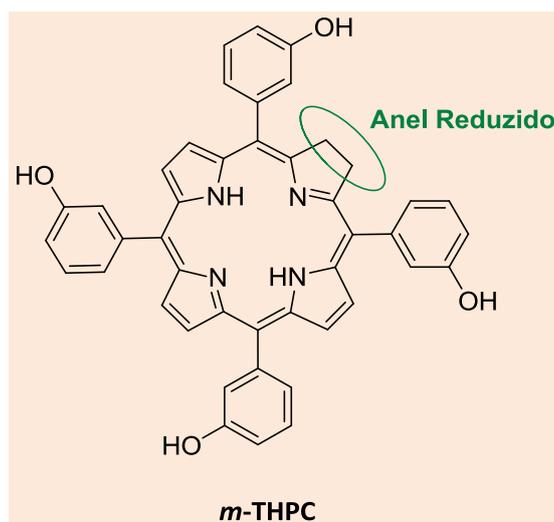
### 3. Clorinas

As clorinas têm ocupado um lugar de destaque dentre os fotossensibilizadores comerciais utilizados nos tratamentos por PDT. Isso se deve ao fato de que estes

compostos apresentam absorções relativamente intensas na região compreendida entre 630-680 nm, razão pela qual são conhecidos como fotossensibilizadores de segunda geração. As bandas de absorção nestas regiões de maior comprimento de onda permitem tratamentos de lesões mais profundas devido à alta penetração da luz vermelha.

Embora o número de compostos desenvolvidos para estudos em PDT esteja constantemente crescendo, apenas uma fração muito reduzida dos potenciais compostos chega, de fato, a ser utilizada como medicamentos em seres humanos. Isso ocorre porque grande parte dos compostos do tipo clorina apresentam algumas características que tornam inviáveis a sua produção, como: rotas sintéticas muito complexas, custo elevado de produção e dificuldade de purificação.

A *meso*-tetra(3-hidroxifenil)clorina (**m-THPC**) é um exemplo bem sucedido de clorina comercializada (Foscan® ou Temoporfin® , Biolitec Pharma, Irlanda-Figura 8). Este composto pode ser obtido a partir da porfirina correspondente, mediante redução de uma das duplas ligações periféricas do anel porfirínico.<sup>32</sup>

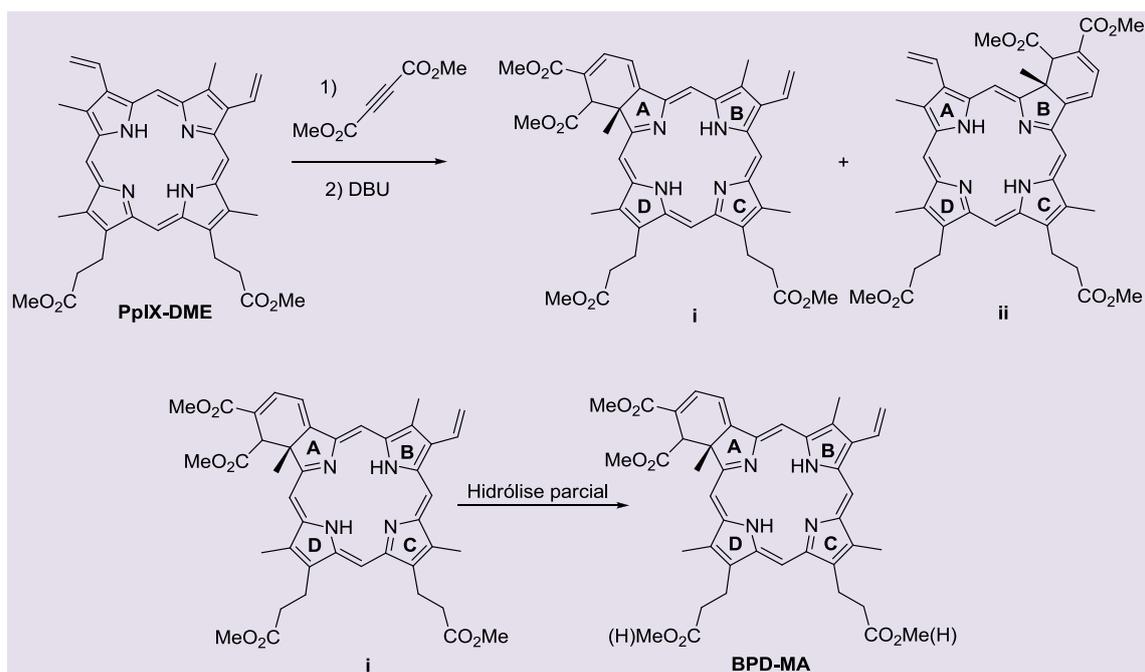


**Figura 8.** Estrutura do fotossensibilizador comercial Foscan®

A **m-THPC** apresenta baixa solubilidade em meios biológicos sendo necessária a sua formulação em polietilenoglicol 400 (PEG):etanol:água (3:2:5, v:v:v) para usos clínicos.<sup>8</sup> Sua ativação é feita por luz vermelha o que permite uma maior penetração nos tecidos celulares.<sup>33</sup> Outra característica que torna este composto atrativo como um agente fotossensibilizador é o seu elevado rendimento quântico de oxigênio singlete ( $\Phi_{\Delta} = 0,87$ ). O Foscan® já foi aprovado na Europa para tratamento de câncer de pescoço e do couro cabeludo, além de ter apresentado bons resultados no tratamento de câncer de mama, próstata e pâncreas.<sup>35</sup> Uma das desvantagens deste medicamento é que, em alguns pacientes, pode causar uma fotossensibilidade prolongada da pele.

É possível ainda encontrar alguns trabalhos nos quais são efetuadas novas funcionalizações da estrutura básica da **m-THPC** com o intuito de se obter novos fotossensibilizadores mais eficientes, contudo, estes derivados similares ainda não se encontram em fase de comercialização.<sup>34</sup>

Outro exemplo de clorina já aprovada como medicamento para uso em tratamentos por PDT é a **BPD-MA** (Esquema 3).<sup>8</sup> Este composto também é conhecido como Verteporfin ou Visudyne® e é comercializado pela Novartis Pharmaceuticals. A obtenção desse composto se faz através da reação do éster dimetílico da protoporfirina IX (**PpIX-DME**) com o acetileno dicarboxilato, seguido de isomerização de uma das duplas ligações do sistema pelo tratamento com uma base nitrogenada (DBU) (Esquema 3). Obtêm-se então uma mistura de regioisômeros **i** e **ii**, pois a reação com o acetileno dicarboxilato pode ocorrer tanto no anel A, quanto no anel B do sistema porfirínico. Nessa etapa do processo é efetuada a separação dos regioisômeros e, apenas o isômero de anel A é submetido ao processo de hidrólise parcial dos grupos éster ligados aos anéis C e D do sistema.<sup>36</sup> Este medicamento é constituído, na verdade, de uma mistura de regioisômeros, pois a etapa final de hidrólise não discrimina os grupos éster mencionados.

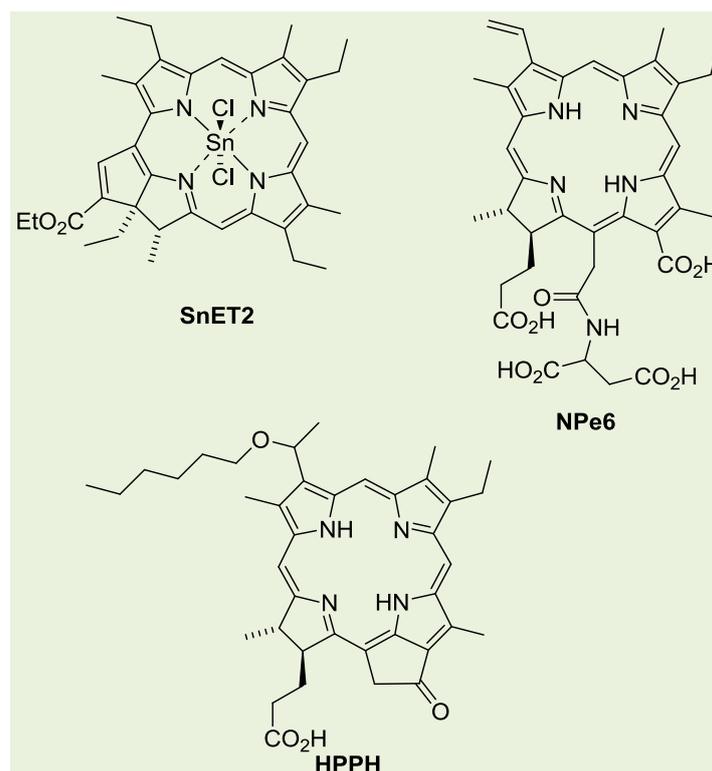


Esquema 3. Síntese da BPD-MA - Visudyne®

A **BMD-MA** apresenta ainda um elevado rendimento quântico de oxigênio singlete ( $\Phi_{\Delta} = 0,84$ ) além de baixo rendimento quântico de fotobranqueamento ( $2,1 \times 10^{-4}$ ) e baixos períodos de fotossensibilidade, sendo rapidamente excretada pelo corpo.<sup>33</sup> Este composto tem sido geralmente utilizado para o tratamento de degeneração macular da retina causada pela idade, miopia patológica, câncer de pele (com exceção de melanomas) e outras doenças oftalmológicas.<sup>8,33</sup>

Outra clorina que tem sido utilizada em tratamentos com PDT é a **SnET2** (Figura 9). Este composto tem o nome comercial de Purlytin™ e já foi aprovado nas fases I e II para tratar doenças como: sarcoma de Kaposi<sup>37</sup> e adenocarcinomas de mama.<sup>38</sup> O Purlytin™ apresenta absorção em 664 nm<sup>8</sup> porém, ainda não foi aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration). Os pontos negativos dessa droga são toxicidade no escuro e fotossensibilidade prolongada.<sup>35</sup>

Outro fotossensibilizador que também pode ser irradiado em 664 nm é a clorina *N*-Aspartil (**NPe6**) (Figura 9). Este composto é conhecido por diversos nomes comerciais, tais como: MACE, Laser-phyrin, Litx™, Photolon, Apoptosin™, dentre outros.<sup>33</sup> A **NPe6** possui um rendimento quântico de oxigênio singlete ( $\Phi_{\Delta} = 0,77$ ) um pouco menos elevado, quando comparado ao Foscan® ( $\Phi_{\Delta} = 0,87$ ) e ao Visudyne® ( $\Phi_{\Delta} = 0,84$ ), e seu rendimento quântico de fotobranqueamento é muito baixo.<sup>3</sup> Essa droga já foi aprovada em 2003 no Japão para tratamento de câncer de pulmão e também já foi utilizada para tratar outros tipos de câncer como o de boca, fígado, cérebro, dentre outros tipos.<sup>33</sup> De forma semelhante à Visudyne®, este composto também apresenta baixa fotossensibilidade da pele após seu uso, devido a sua eliminação rápida do organismo, dando uma clara indicação de que o organismo humano metaboliza rapidamente fotossensibilizadores baseados na estrutura da **PPIX**.



**Figura 9.** Estruturas de alguns importantes fotossensibilizadores do tipo clorina, atualmente em uso ou em fase de estudos clínicos para tratamentos por PDT

O **HPPH** (Figura 9) é um composto derivado da clorofila *a* e pode ser irradiado em um comprimento de onda de 665 nm. Este composto possui o nome comercial de Photochlor® e se encontra em fase de testes clínicos I e II para tratamento de câncer de esôfago, testes clínicos de fase I para câncer de pele basal e fase II para câncer de pulmão e pâncreas.<sup>33</sup>

Além destes derivados comerciais do tipo clorina é possível encontrar na literatura<sup>33</sup> vários outros exemplos de fotossensibilizadores desta natureza, que apresentam boas características para seu uso em PDT,<sup>39</sup> entretanto, a baixa viabilidade sintética destes compostos impedem com que estudos mais avançados e eventuais aplicações avancem.

#### 4. Ftalocianinas

As ftalocianinas pertencem a uma classe de compostos aromáticos constituídos por 4

unidades isoindólicas unidas por átomos de nitrogênio (Figura 10).<sup>40,41</sup> Estes compostos foram primeiramente obtidos como subprodutos na síntese da *orto*-cianobenzamida no início do século XX, entretanto, sua estrutura foi caracterizada somente por volta de 1930 por R. P. Linstead e R. M. Robertson.<sup>40,41</sup> A partir desse período, as ftalocianinas ocuparam um lugar de destaque na indústria têxtil e de corantes (pela estabilidade térmica e baixa solubilidade), sendo que somente em 1935 passaram a ser disponíveis comercialmente.<sup>40,41</sup>

As ftalocianinas são geralmente planares, com elevada conjugação eletrônica e consequente absorção na região do visível (Figura 11), apresentando uma banda larga em torno de 350 nm e duas ou mais bandas na região de 600 nm – 750 nm.

A síntese destes compostos pode ser realizada através de um processo não pericíclico denominado ciclotetramerização de seus monômeros; derivados de ftalimidas,

anidrido ftálicos, derivados de isoindóis ou ftalonitrilos (Figura 12).<sup>40,41</sup>

Apesar do destaque inicial para aplicação na indústria têxtil, estes compostos também demonstraram ser aplicáveis em áreas de alta tecnologia como: *displays* ópticos,<sup>42</sup> materiais semicondutores,<sup>43</sup> sensores de gás,<sup>44</sup> células solares,<sup>40b,45</sup> tecnologias envolvendo cristais

líquidos,<sup>40b,46</sup> catálise,<sup>47</sup> PDT,<sup>48</sup> dentre outras.<sup>49</sup>

Em relação às potenciais aplicações destes compostos em PDT pode-se destacar a intensa absorção na região do infravermelho próximo (650-800 nm), onde a penetração tecidual da luz é maior.

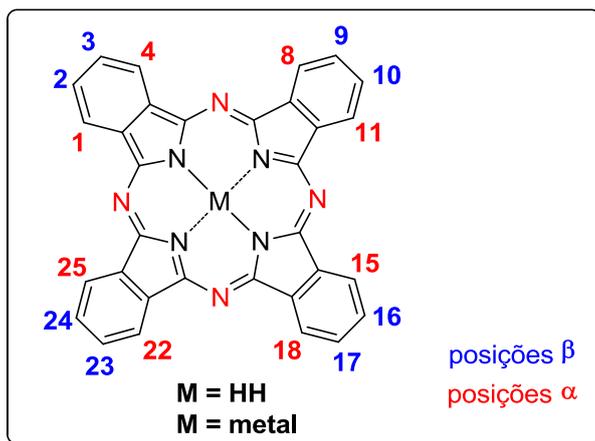


Figura 10. Estrutura geral de uma ftalocianina

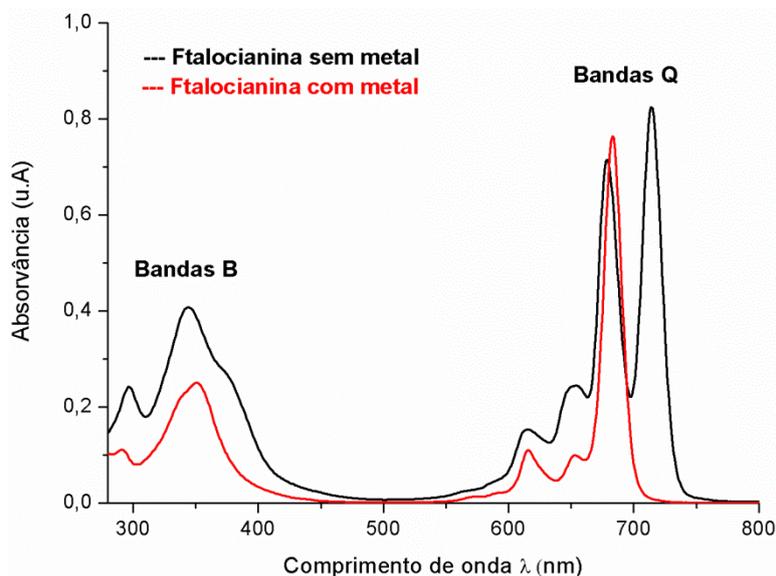


Figura 11. Espectros de absorção na região do UV-Vis de derivados ftalocianínicos

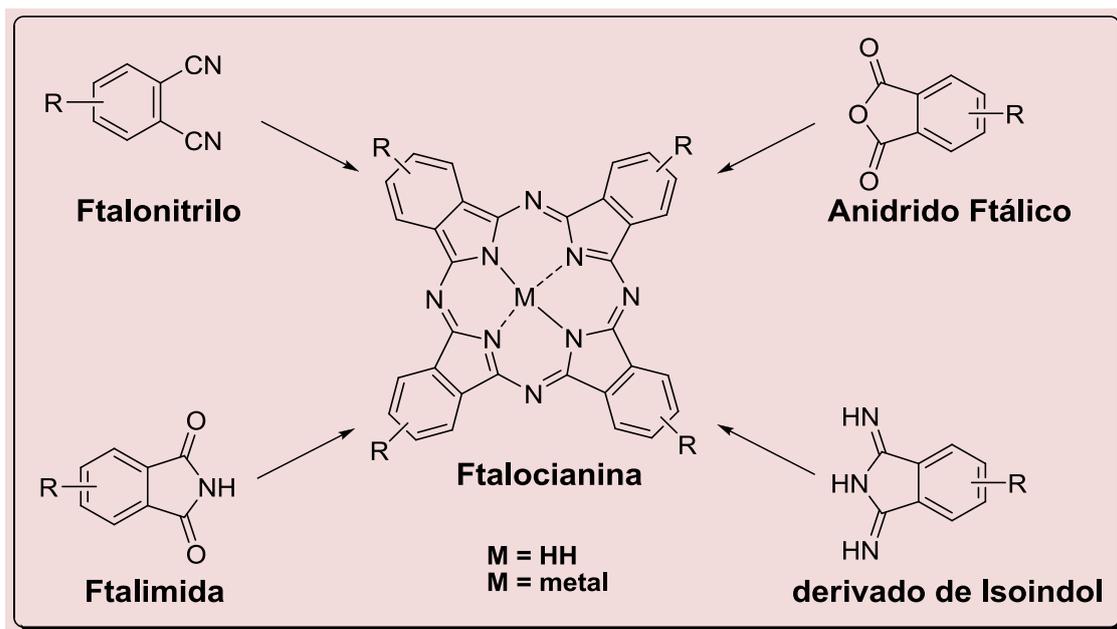


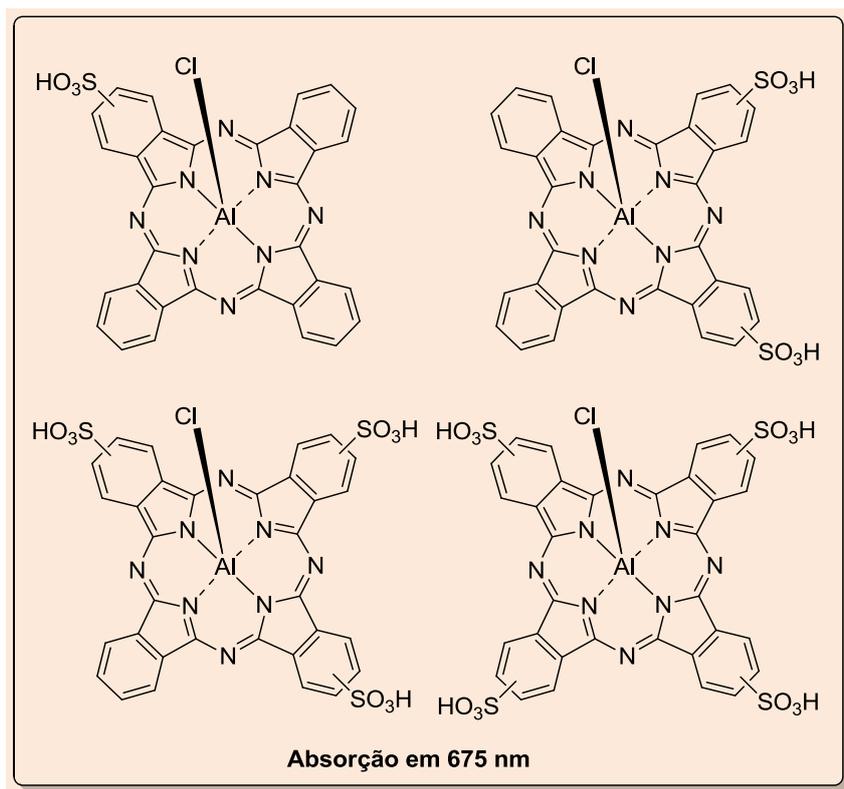
Figura 12. Estratégias gerais para a síntese de ftalocianinas

Já estão descritas na literatura ftalocianinas com absorção maiores que 800 nm, entretanto, esses compostos não são interessantes para aplicação em PDT, pois em comprimentos de onda acima de 800 nm, a água presente nos tecidos passa a absorver energia térmica. Por outro lado, esses compostos podem ser aplicados como biomarcadores fluorescentes para proteínas e anticorpos, como é o caso das ftalocianinas comercialmente conhecidas como **La Jolla Blue**<sup>®</sup> e **IRD700X**<sup>®</sup>.<sup>40g</sup>

Mesmo apresentando essas vantagens frente aos fotossensibilizadores de primeira

geração, até o presente momento existe apenas uma ftalocianina comercialmente disponível como medicamento e duas outras em testes clínicos avançados.<sup>40g</sup>

O **Photosens**<sup>®</sup> é um exemplo de composto comercial e foi desenvolvido *no Instituto de Física Geral da Academia Russa de Ciência* sendo comercializado pela NIOPIK. Trata-se de uma mistura regioisomérica de ftalocianinas mono, di, tri e tetra sulfonadas, tendo como metal coordenante o alumínio ligado ao íon cloreto em posição axial (Figura 13).<sup>40g</sup>

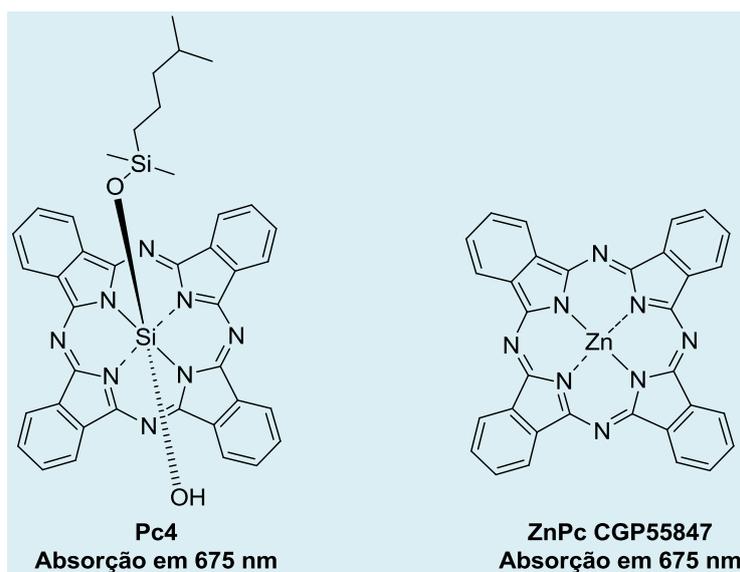


**Figura 13.** Estruturas das ftalocianinas presentes no Photosens®

Com sua utilização permitida na Rússia e na Índia, este fármaco se mostrou eficiente no tratamento de tumores de coróide, olhos, pálpebra, sarcoma, cervical e bexiga.<sup>40g</sup>

Dentre outros compostos que estão em testes clínicos avançados podemos destacar uma ftalocianina de silício (**Pc4**), desenvolvida na Case Western Reserve University no início

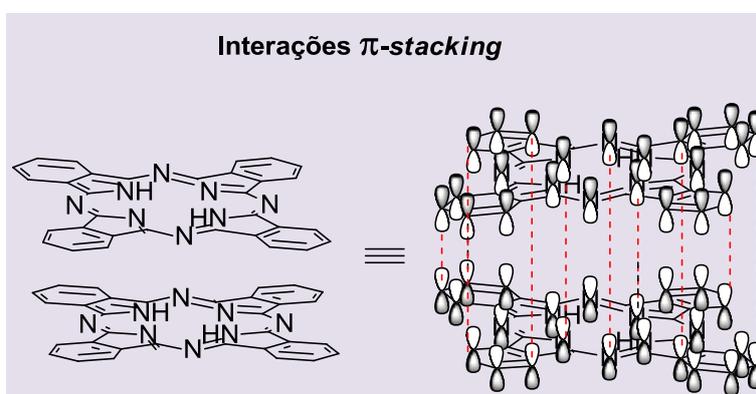
dos anos 90, e outra ftalocianina de zinco (**CGP55847**), representadas na Figura 14.<sup>40g</sup> Testes clínicos indicaram que **Pc4** se mostrou eficiente no tratamento de lesões cutâneas e subcutâneas,<sup>50</sup> ao passo que a ftalocianina de zinco **CGP55847** no tratamento de tumores em células escamosas do trato digestivo.<sup>40g,51</sup>



**Figura 14.** Estruturas de ftalocianinas em fase de testes clínicos

Como se pode observar nas estruturas destes compostos, a alta conjugação deve proporcionar interações  $\pi$ -stacking entre as nuvens eletrônicas do sistema aromático, o

que provoca a formação de dímeros, trímeros e estruturas de maior ordem em solução, fenômeno conhecido como agregação (Figura 15).<sup>41</sup>



**Figura 15.** Representação de interações do tipo  $\pi$ -stacking em ftalocianinas

Esse fenômeno altera as propriedades eletrônicas e solubilidade das ftalocianinas de maneira a torná-las às vezes inviáveis para aplicações em PDT. Portanto, compostos ftalocianínicos que sofrem altas taxas de agregação, possuem menor eficiência como fotossensibilizadores, uma vez que o tempo de vida do estado excitado tripleto torna-se menor, provavelmente devido à dissipação de energia do estado excitado por processos não-radiantes (como por energia térmica). Consequentemente, os rendimentos

quânticos dos estados excitados são inferiores com baixa produção de oxigênio singleto.<sup>41</sup>

Para minimizar esse problema, já foram realizadas algumas tentativas de modificações estruturais, geralmente de 2 tipos: (i) Modificações dos substituintes nas posições  $\alpha$  e  $\beta$ , com a inserções de grupos volumosos hidrofílicos e/ou hidrofóbicos e (ii) Alteração do metal coordenante de modo a permitir a inserção ligantes axiais. Em ambos

os casos, a inserção dos grupos é estrategicamente avaliada para minimizar a agregação e, conseqüentemente, tornar estes compostos solúveis em meios fisiológicos e/ou formulações farmacêuticas visando a rápida absorção pelas células.<sup>40,51</sup>

Vários trabalhos da literatura,<sup>40,52,53</sup> envolvendo estruturas estrategicamente desenhadas (anfifílicas) para sua aplicação em PDT vêm apresentando sucesso em testes fotofísicos preliminares, contudo, a complexidade das abordagens e os baixos rendimentos na rota sintética têm inviabilizado estudos posteriores.<sup>54</sup>

Há ainda um grande esforço de viabilizar o uso de ftalocianinas em PDT pela formulação ou encapsulamento de compostos sinteticamente viáveis utilizando sistemas micelares,<sup>55</sup> ou nanopartículas (podendo ser até magnéticas),<sup>56</sup> com características apropriadas que possibilitem que a molécula do fotossensibilizador esteja presente na sua forma monomérica.

Nota-se que estes compostos possuem potencial já comprovado para aplicação em PDT, sendo que alguns já estão em testes clínicos avançados (**Pc4** e **CGP55847**) e outro já comercializado (**Photosens**<sup>®</sup>). Entretanto, ainda há muito a ser explorado tanto na química destes fotossensibilizadores para se atingir as características de um fotossensibilizador ideal, quanto no desenvolvimento de estratégias que facilitem a entrega destes ao tecido neoplásico (“*Targeted Photodynamic Therapy*”).<sup>57</sup> Estes desafios integram o trabalho de grupos de pesquisa brasileiros e de outras partes do mundo.<sup>58</sup>

## 5. Conclusões e Perspectivas Futuras

A combinação luz-fotossensibilizador-oxigênio pode ser considerada uma das mais bem sucedidas modalidades terapêuticas desenvolvidas nos últimos anos dentro do

grande conjunto de terapias fotônicas já consolidadas. A PDT vem assumindo esferas de uso bastante amplas, contudo, na opinião de muitos autores e desenvolvedores desta tecnologia, encontra ainda resistência para sua ampla aplicação e difusão. Talvez o complexo sistema farmacêutico mundial contribua para esta lenta difusão por razões econômicas, talvez o setor médico necessite ser trabalhado no sentido de convencimento da efetividade desta tecnologia, principalmente enquanto processo não invasivo. Do ponto de vista econômico, a PDT pode viabilizar inúmeras curas e soluções de problemas neoplásicos, principalmente nas regiões mais afastadas do Brasil e, para isso, são necessárias ações governamentais e/ou público-privadas que venham depositar confiança e investimentos nesta tecnologia.

Do ponto de vista químico o desafio nacional é ainda maior. Por um lado fica o desafio de buscar compostos viáveis do ponto de vista sintético e adequados com relação às suas propriedades fotofísicas, por outro, prevalece o desafio de se investir e fomentar a indústria de química fina e farmoquímica nacional, na atualidade, inexpressivas e sem potencial/incentivos para seu real acontecimento. O Brasil não pode mais negligenciar dados como o saldo negativo de balança comercial em química fina de 31,2 bilhões de dólares/ano.<sup>59</sup>

## Agradecimentos

Os autores agradecem à FAPESP (Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de São Paulo), CNPq e CAPES pelos financiamentos e bolsas concedidos ao grupo de pesquisas, LQBO – Laboratório de Química Bioorgânica do DQ-UFSCar (2013/06532-4, 2013/07276-1, 2012/24092-9, 2012/24096-4 e 2011/13993-2).

## Referências Bibliográficas

- <sup>1</sup> Manoel, C. A.; Paolillo, F.R.; de Menezes, P. F. C.; *Conceitos fundamentais e práticos da Fotoestética*, Compacta: São Carlos, 2014.
- <sup>2</sup> Hönigsmann, H. History of phototherapy in dermatology. *Photochemical Photobiological Sciences* **2013**, *12*, 16. [[CrossRef](#)]
- <sup>3</sup> Bagnato, V.S.; *Novas técnicas ópticas para as áreas de saúde*, 1<sup>a</sup>. ed., Livraria da Física: São Paulo, 2008.
- <sup>4</sup> Bagnato, V. *S Laser e Suas Aplicações Em Ciência e Tecnologia* – 1<sup>a</sup> ed., Livraria da Física: São Paulo, 2008.
- <sup>5</sup> a) Tetard, M. C.; Vermandel, M.; Mordon, S.; Lejeune, J.P.; Reyns, N. Experimental use of photodynamic therapy in high grade gliomas: A review focused on 5-aminolevulinic acid. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* **2014**, *11*, 319; [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] b) Darlenski, R.; Fluhr, J. W. Photodynamic therapy in dermatology: past, present, and future. *Journal of Biomedical Optics* **2013**, *18*, 61208; [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] c) Master, A.; Livingston, M.; Sen Gupta, A. Photodynamic nanomedicine in the treatment of solid tumors: Perspectives and challenges. *Journal of Controlled Release* **2013**, *168*, 88; [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] d) Ormond, A. B.; Freeman, H. S. Dye sensitizers for photodynamic therapy. *Materials*, **2013**, *6*, 817; [[CrossRef](#)] e) Sharma, S. K.; Mroz, P.; Dai, T.; Huang, Y. Y.; St. Denis, T. G.; Hamblin, M. R. Photodynamic Therapy for Cancer and for Infections: What Is the Difference? *Israel Journal of Chemistry* **2012**, *52*, 691; [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] f) Lee, Y.; Baron, E. D. Photodynamic Therapy: Current Evidence and Applications in Dermatology. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, **2011**, *30*, 199; [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] g) Nann, T. Nanoparticles in photodynamic therapy. *Nano Biomedicine and Engineering* **2011**, *3*, 137. [[CrossRef](#)]
- <sup>6</sup> Jesionek, A.; von Tappeiner, H. Zur Behandlung der Hautcarcinome mit fluoreszierenden Stoffen. *Deutsches Archiv für klinische Medizin*, **1905**, *82*, 223.
- <sup>7</sup> a) Laurens, H.; *The Physiological Effects of Radiation Energy*, Tudor Press: New York, 1933. b) Pandey, R. K., Zheng, G. The porphyrin Handbook – Applications: Past, Present and Future, Kadish, K. M., Smith, K. M., Guillard, R., Ed., Academic Press, VI, 2000.
- <sup>8</sup> Simplicio, F. I.; Maionchi, F.; Hioka, N. Terapia fotodinâmica: Aspectos farmacológicos, aplicações e avanços recentes no desenvolvimentos de medicamentos. *Química Nova*, **2002**, *25*, 801. [[CrossRef](#)]
- <sup>9</sup> a) Majumdar, P.; Nomula, R.; Zhao, J. Activatable triplet photosensitizers: magic bullets for targeted photodynamic therapy. *Journal of Materials Chemistry C* **2014**, *2*, 5982; [[CrossRef](#)] b) Pereira, P. M. R.; Carvalho, J. J.; Silva, S.; Cavaleiro, J. A. S.; Schneider, R.; Fernandes, R.; Tomé, J. P. C. Porphyrin conjugated with serum albumins and monoclonal antibodies boosts efficiency in targeted destruction of human bladder cancer cells. *Organic Biomolecular Chemistry* **2014**, *12*, 1804; [[CrossRef](#)] c) Sibrian-Vazquez, M.; Nesterova, I. V.; Jensen, T. J.; Vicente, M. G. H. Mitochondria Targeting by Guanidine- and Biguanidine-Porphyrin Photosensitizers. *Bioconjugate Chemistry* **2008**, *19*, 705; [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] d) Sehgal, I.; Sibrian-Vazquez, M.; Vicente, M. G. H. Photo-induced Cytotoxicity and Biodistribution of Prostate Cancer Cell-targeted Porphyrins. *Journal of Medicinal Chemistry* **2008**, *51*, 6014. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>10</sup> Hopper, C. Photodynamic therapy: a clinical reality in the treatment of cancer. *The Lancet Oncology* **2000**, *1*, 212. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>11</sup> Taub, A. F. Photodynamic therapy in dermatology: history and horizons. *Journal of Drugs in Dermatology* **2004**, *3*, 8. [[PubMed](#)]
- <sup>12</sup> a) Cavalcante, R. S.; Imasato, H.; Bagnato, V. S.; Perussi, J. R. A combination of techniques to evaluate photodynamic efficiency of photosensitizers. *Laser Physics Letters* **2009**, *6*, 64; [[CrossRef](#)] b) Ferreira, J.;

- Menezes, P. F. C.; Kurachi, C.; Sibata, C. H.; Allison, R. R.; Bagnato, V. S. Comparative study of photodegradation of three hematoporphyrin derivative: Photofrin, Photogem, and Photosan. *Laser Physics Letters* **2007**, *4*, 743. [[CrossRef](#)]
- <sup>13</sup> DiNello, R. K., Chang, C.K. *The Porphyrins Structure and Synthesis (Handbook), Part A, Vol. 1*, Dolphin, D., ed.; Academic Press, INC, 1978, cap. 7.
- <sup>14</sup> Dolmans, D. E.; Fukumura, D.; Jain, R. K. Photodynamic therapy for cancer. *Nature Reviews Cancer* **2003**, *3*, 380. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>15</sup> Sharman, W. M.; Allen, C. M.; van Lier, J. E. Photodynamic therapeutics: Basic principles and clinical applications. *Drug Discovery Today* **1999**, *4*, 507. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>16</sup> Allison, R. R.; Cuenca, R.; Downie, G. H.; Randall, M. E.; Bagnato, V. S.; Sibata, C. H. PD/PDT for gynecological disease: A clinical review. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* **2005**, *2*, 5. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>17</sup> Trushina, O. I.; Novikova, E. G.; Sokolov, V. V.; Filonenko, E. V.; Chissov, V. I.; Vorozhtsov, G. N. Photodynamic Therapy of virus-associated precancer and early stages cancer of cervix uteri. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* **2005**, *5*, 256. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>18</sup> Dovigo, L. D.; Pavarina, A. C.; Mima, E. G. O., Giampaolo, E. T.; Vergani, C. E.; Bagnato, V. S. Fungicidal effect of photodynamic therapy against fluconazole-resistant *Candida albicans* and *Candida glabrata*. *Mycoses* **2009**, *54*, 123. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>19</sup> a) Feyh, J. Photodynamic treatment for cancers of the head and neck. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* **1996**, *36*, 175; [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] b) Dougherty, T. J.; Cooper, M. T.; Mang, T. S. Cutaneous phototoxic occurrences in patients receiving photofrin. *Lasers in Surgery and Medicine* **1990**, *10*, 485; [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] c) Chiang, C. P.; Huang, W. T.; Lee, J. W.; Hsu, Y. C. Effective treatment of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced hamster buccal pouch precancerous lesions by topical photosan-mediated photodynamic therapy. *Head & Neck* **2012**, *34*, 505. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>20</sup> Sekkat, N.; van den Bergh, H.; Nyokong, T.; Lange, N. Like a Bolt from the Blue: Phthalocyanines in Biomedical Optics. *Molecules* **2012**, *17*, 98. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>21</sup> Stylli, S. S.; Kaye, A. H. Photodynamic therapy of cerebral glioma – A review Part I – A biological basis. *Journal of Clinical Neuroscience* **2006**, *13*, 615. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>22</sup> Vicente, M. G. H. Porphyrin-based Sensitizers in the Detection and Treatment of Cancer: Recent Progress. *Current Medicinal Chemistry* **2001**, *1*, 175. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>23</sup> Soloway, H. A.; Tjarks, W.; Barnum, B. A.; Rong, F. G.; Barth, R. F.; Codogni, I. M.; Wilson, J. G. The Chemistry of Neutron Capture Therapy. *Chemical Review* **1998**, *98*, 1515. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>24</sup> a) Tibbitts, J.; Sambol, N. C.; Fike, J. R.; Bauer, W. F.; Kahl, S. B. Plasma Pharmacokinetics and Tissue Biodistribution of Boron Following Administration of a Boronated Porphyrin in Dogs. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2000**, *89*, 469; [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] b) Tibbitts, J.; Fike, J. R.; Lamborn, K. R.; Bollen, A. W.; Kahl, S. B. Toxicology of a boronated porphyrin in dogs. *Photochemistry and Photobiology* **1999**, *69*, 587; [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] c) Rosenthal, M. A.; Kavar, B.; Hill, J. S.; Morgan, D. J.; Nation, R. L.; Stylli, S. S.; Basser, R. L.; Uren, S.; Geldard, H.; Green, M. D.; Kahl, S. B.; Kaye, A. H. Phase I and Pharmacokinetic Study of Photodynamic therapy for High-Grade Gliomas Using a Novel Boronated Porphyrin. *Journal of Clinical Oncology* **2001**, *19*, 519. [[PubMed](#)]
- <sup>25</sup> El-Zaria, M. E.; Ban, H. S.; Nakamura, H. Boron-Containing Protoporphyrin IX Derivatives and Their Modification for Boron Neutron Capture Therapy: Synthesis, Characterization, and Comparative *in vitro*

- Toxicity Evaluation. *Chemistry European Journal* **2010**, *16*, 1543. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>26</sup> Gold, M. H.; Goldman, M. P. 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy: where we have been and where we are going. *Dermatologic Surgery* **2004**, *30*, 1077. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>27</sup> Fotinos, N.; Campo, M. A.; Popowycz, F.; Gurny, R.; Lange, N. 5-Aminolevulinic Acid Derivatives in Photomedicine Characteristics, Application and Perspectives. *Photochemistry and Photobiology* **2006**, *82*, 994. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>28</sup> Kennedy, J. C.; Pottier, R. H.; Pross, D.C. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* **1990**, *6*, 143. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>29</sup> Kennedy, J. C.; Pottier, R. H.; Endogenous protoporphyrin IX, a clinically useful photosensitizer for photodynamic therapy. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* **1992**, *14*, 275. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>30</sup> Tunstall, R. G.; Bamett, A. A.; Schofield, J.; Griffiths, J.; Vernon, D. I.; Brown, S. B.; Roberts, D. J. H. Porphyrin accumulation induced by 5-aminolaevulinic acid esters in tumour cells growing *in vitro* and *in vivo*. *British Journal of Cancer* **2002**, *87*, 246. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>31</sup> Andrade, C. T.; Vollet-Filho, J. D.; Salvio, A. G.; Bagnato, V. S.; Kurachi, C. Identification of skin lesions through aminolaevulinic acid-mediated photodynamic detection. *Photodiagnosis Photodynamic Therapy* **2014**, *11*, 409; [CrossRef] [PubMed] b) Nicolodelli, G.; Kurachi, C.; Rego, R. F.; Omairi, T.; Bagnato, V. S. Evidence of 5-aminolevulinic acid (ALA) penetration increase due to microdrilling in soft tissue using femtosecond laser ablation. *Lasers in Medical Science* **2012**, *27*, 1067; [CrossRef] [PubMed] c) Inada, N. M.; da Costa, M. M.; Guimarães, O. C. C.; Ribeiro, E. S.; Kurachi, C.; Quintana, S. M.; Lombardi, W.; Bagnato, V. S. Photodiagnosis and treatment of *condyloma acuminatum* using 5-aminolevulinic acid and homemade devices. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* **2012**, *9*, 60; [CrossRef] [PubMed] d) Inada, N. M.; Costa, M.; Ribeiro, E.; Kurachi, C.; Lombardi, W.; Bagnato, V. S. Protoporphyrin IX production and photobleaching during treatment of condyloma by HPV with methyl aminolevulinic acid. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* **2011**, *8*, 216; [CrossRef] e) Souza, C. S.; Felicio, L. B. A.; Ferreira, J.; Kurachi, C.; Bentley, M. V. B.; Tedesco, A. C.; Bagnato, V. S. Long-Term follow-up of topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy diode laser, for non melanoma skin cancer. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* **2009**, *6*, 207. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>32</sup> Banfi, S.; Caruso, E.; Caprioli, S.; Mazzagatti, L.; Canti, G.; Ravizza, R.; Gariboldia, M.; Montia, E. Photodynamic effects of porphyrin and chlorin photosensitizers in human colon adenocarcinoma cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2004**, *12*, 4853. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>33</sup> de Oliveira K. T.; Momo, P. B.; de Assis, F. F.; Ferreira, M. A. B.; Brocksom, T. J. Chlorins: Natural Sources, Synthetic Developments and Main Applications. *Current Organic Synthesis* **2014**, *11*, 42. [CrossRef]
- <sup>34</sup> a) Laville, I.; Figueiredo, T.; Loock, B.; Pigaglio, S.; Maillard, P.; Grierson, D. S.; Carrez, D.; Croisyc, A.; Blais, J. Synthesis, cellular internalization and photodynamic activity of glucoconjugated derivatives of tri and tetra(meta-hydroxyphenyl)chlorins. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2003**, *11*, 1643; [CrossRef] b) Bonnett, R.; Martínez, G. Photobleaching of Compounds of the 5,10,15,20-Tetrakis(m-hydroxyphenyl)porphyrin Series (m-THPP, m-THPC, and m-THPBC). *Organic Letters* **2002**, *4*, 2013. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>35</sup> Ormond, A. B.; Freeman, H. S. Dye Sensitizers for Photodynamic Therapy. *Materials* **2013**, *6*, 817. [CrossRef]
- <sup>36</sup> Meunier, I.; Pandey, R. K.; Senge, M. O.; Dougherty, T. J., Smith, K. M. Benzoporphyrin

derivatives: synthesis, structure and preliminary biological activity. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1994**, 961. [CrossRef]

<sup>37</sup> Allison, R. R.; Mang, T. S.; Wilson, B. D.; Vongtama, V. Tin ethyl etiopurpurin—induced photodynamic therapy for the treatment of human immunodeficiency virus-associated kaposi's sarcoma. *Current Therapeutic Research* **1998**, *59*, 23. [CrossRef]

<sup>38</sup> Kaplan, M. J.; Somers, R. G.; Greenberg, R. H.; Ackler, J. Photodynamic therapy in the management of metastatic cutaneous adenocarcinomas: case reports from phase 1/2 studies using tin ethyl etiopurpurin (SnET2). *Journal of Surgical Oncology* **1998**, *67*, 121. [CrossRef]

<sup>39</sup> a) de Souza, J. M.; de Assis, F. F.; Carvalho, C. M. B.; Cavaleiro, J. A. S.; Brocksom, T. J.; de Oliveira, K. T. Synthesis of non-aggregating chlorins and isobacteriochlorins from meso-tetrakis(pentafluorophenyl)porphyrin: a study using 1,3-dipolar cycloadditions under mild conditions. *Tetrahedron Letters* **2014**, *55*, 1491; [CrossRef] b) de Assis, F. F.; de Souza, J. M.; Assis, B. H. K.; Brocksom, T. J.; de Oliveira, K. T. Synthesis and photophysical studies of a chlorin sterically designed to prevent self-aggregation. *Dyes and Pigments* **2013**, *98*, 153; [CrossRef] c) dos Santos, F. A. B.; Uchoa, A. F.; Baptista, M. S.; Iamamoto, Y.; Serra, O. A.; Brocksom, T. J.; de Oliveira, K. T. Synthesis and photophysical studies of a chlorin sterically designed to prevent self-aggregation. *Dyes and Pigments* **2013**, *99*, 402; [CrossRef] d) Uchoa, A. F.; de Oliveira, K. T.; Baptista, M. S.; Bortoluzzi, A. J.; Iamamoto, Y.; Serra, O. A. Chlorin Photosensitizers Sterically Designed To Prevent Self-Aggregation. *Journal of Organic Chemistry* **2011**, *76*, 8824; [CrossRef] [PubMed] e) de Oliveira, K. T.; Silva, A. M. S.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Neri, C. R.; Garcia, V. S.; Serra, O. A.; Cavaleiro, J. A. S. Synthesis of new amphiphilic chlorin derivatives from protoporphyrin-IX dimethyl ester. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8709. [CrossRef]

<sup>40</sup> a) de la Torre, G.; Torres, T. Synthetic advances in phthalocyanine chemistry. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines* **2002**, *6*, 274; [CrossRef] b) Claessens, C. G.; Hahn, U.; Torres, T. Phthalocyanines: from outstanding electronic properties to emerging applications. *Chemical Record* **2008**, *8*, 75; [CrossRef] [PubMed] c) Dumoulin, F.; Durmus, M.; Ahsen, V.; Nyokong, T. Synthetic pathways to water soluble phthalocyanines and close analogs. *Coordination Chemistry Reviews* **2010**, *254*, 2792; [CrossRef] d) Lukyanets, E. A.; Nemykin, V. The key role of peripheral substituents in the chemistry of phthalocyanines and their analogs. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines* **2010**, *14*, 1; [CrossRef] e) Mack, J.; Kobayashi, N. Low symmetry phthalocyanines and their analogues. *Chemical Reviews* **2011**, *111*, 281; [CrossRef] [PubMed] f) Wang, A.; Long, L.; Zhang, C. Synthesis of unsymmetrical phthalocyanines: a brief overview. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2433; [CrossRef] g) Sekkat, N.; van den Bergh, H.; Nyokong, T.; Lange, N. Like a bolt in the blue: phthalocyanines in biomedical optics. *Molecules* **2012**, *17*, 98; [CrossRef] [PubMed] h) Pereira, P. M. R.; Silva, S.; Cavaleiro, J. A. S.; Fontes, R. C. A.; Tome, J. P. C.; Fernandes, R. Galactodendritic phthalocyanine targets carbohydrate-binding proteins enhancing photodynamic therapy. *PLOS ONE* **2014**, *9*, e95529; [CrossRef] i) Lourenço, L. M. O.; Pereira, P. M. R.; Maciel, E.; Válega, M.; Domingues, F. M. J.; Domingues, M. R. M.; Neves, M. G. P. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Fernandes, R.; Tomé, J. P. C. Amphiphilic phthalocyanine-cyclodextrin conjugates for cancer photodynamic therapy. *Chemical Communication* **2014**, *50*, 8363; [CrossRef] j) Silva, S.; Pereira, P. M. R.; Silva, P.; Almeida Paz, F. A.; Faustino, M. A. F.; Cavaleiro, J. A. S.; Tomé, J. P. C. Porphyrin and phthalocyanine glycodendritic conjugates: synthesis, photophysical, photochemical behaviours. *Chemical Communication* **2012**, *48*, 3608; [CrossRef] k) Rawling, T.; McDonagh, A. Ruthenium phthalocyanine and naphthalocyanine complexes: synthesis,

- properties and applications. *Coordination Chemistry Reviews* **2007**, *251*, 1128. [CrossRef]
- <sup>41</sup> Gobo, N. R. S. *Estratégias sintéticas para preparação de novos fotossensibilizadores do tipo ftalocianinas*, Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de São Carlos, 2013. [Link]
- <sup>42</sup> Li, J.; Gryko, D.; Dabke, R. B.; Diers, J. R.; Bocian, D. F.; Kuhr, W. G.; Lindsey, J. S. Synthesis of thiol-derivatized europium porphyrinic triple-decker sandwich complexes for multibit molecular information storage. *Journal of Organic Chemistry* **2000**, *65*, 7379. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>43</sup> Lu, Z.; Zhan, C.; Yu, X.; He, W.; Jia, H.; Chen, L.; Tang, A.; Huang, J. & Yao, J. Large-scale, ultra-dense and vertically standing zinc phthalocyanine  $\pi$ - $\pi$  stacks as a hole-transporting layer on an ITO electrode. *Journal of Materials Chemistry* **2012**, *22*, 23492. [CrossRef]
- <sup>44</sup> Qi, D.; Zhang, L.; Wan, L.; Zhao, L.; Jiang, J. Design of a universal reversible bidirectional current switch based on the fullerene-phthalocyanine supramolecular system. *Journal of Physical Chemistry A* **2012**, *116*, 6785. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>45</sup> Varotto, A.; Nam, C.; Radivojevic, I.; Tomé, J. P. C.; Cavaleiro, J. A. S.; Black, C. T.; Drain, C. M. Phthalocyanine blends improve bulk heterojunction solar cells. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132*, 2552. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>46</sup> Bechtold, I. H.; Eccher, J.; Faria, G. C.; Gallardo, H.; Molin, F.; Gobo, N. R. S.; de Oliveira, K. T.; von Seggern, H. New columnar Zn-phthalocyanine designed for electronic applications. *Journal of Physical Chemistry B* **2012**, *116*, 13554. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>47</sup> Paradine, S. M.; White, M. C. Iron-catalyzed intramolecular allylic C-H amination. *Journal of the American Chemical Society* **2012**, *134*, 2036; [CrossRef] [PubMed]
- b) Shinu, V. S.; Pramitha, P.; Bahulayan, D. A novel highly stereoselective multi-component synthesis of *N*-substituted  $\beta$ -amino ketone derivatives using copper(II) phthalocyanine as reusable catalyst. *Tetrahedron Letters* **2011**, *52*, 3110; [CrossRef] c) Li, W.; Yu, A.; Higgins, D. C.; Llanos, B. G.; Chen, Z. Biologically inspired highly durable iron phthalocyanine catalysts for oxygen reduction reaction in polymer electrolyte membrane fuel cells. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132*, 17056. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>48</sup> a) do Nascimento, F. B.; Manieri, T.M.; Cerchiaro, G.; Ribeiro, A. O. Synthesis of unsymmetrical phthalocyanine derivatives and their interaction with mammary MCF7 cells. *Dyes and Pigments* **2013**, *99*, 316; [CrossRef] b) Bolfarini, G. C.; Siqueira-Moura, M. P.; Demets, G. J. F.; Tedesco, A. C. Preparation, characterization, and in vitro phototoxic effect of zinc phthalocyanine cucurbit[7]uril complex encapsulated into liposomes. *Dyes and Pigments* **2014**, *100*, 162. [CrossRef]
- <sup>49</sup> a) Ranta, J.; Kumpalainen, T.; Lemmetyinen, H.; Efimov, A. Synthesis and characterization of monoisomeric 1,8,15,22-substituted ( $A_3B$  and  $A_2B_2$ ) phthalocyanines and phthalocyanine-fullerene dyads. *Journal of Organic Chemistry* **2010**, *75*, 5178; [CrossRef] [PubMed] b) Kobayashi, N.; Furuyama, T.; Satoh, K. Rationally designed phthalocyanines having their main absorption band beyond 1000 nm. *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133*, 19642. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>50</sup> Baron, E. D.; Malbasa, C. L.; Santo-Domingo, D.; Fu, P.; Miller, J. D.; Hanneman, K. K.; Hsia, A. H.; Oleinick, N. L.; Colussi, V. C.; Cooper, K. D. Factors influencing tumor response to photodynamic therapy sensitized by intratumor administration of methylene blue. *Lasers Surgery and Medicine* **2010**, *42*, 728. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>51</sup> Tomazini, M. V.; Souza, C. S.; Garcia, S. B.; Tedesco, A. C. Terapia fotodinâmica com ftalocianina de zinco tópica: avaliação da intensidade de fluorescência, absorção cutânea, alterações histológicas e imuno-histoquímicas na pele do modelo animal. *Anais Brasileiros de Dermatologia* **2007**, *82*, 535. [CrossRef]

- <sup>52</sup> de Oliveira, K. T.; de Assis, F. F.; Ribeiro, A. O.; Neri, C. R.; Fernandes, A. U.; Baptista, M. S.; Serra, O. A.; Iamamoto, Y. Synthesis of Phthalocyanines-ALA Conjugates: Water-Soluble Compounds with Low Aggregation. *Journal of Organic Chemistry* **2009**, *74*, 7962. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>53</sup> Ribeiro, A. O.; Tomé, J. P. C.; Neves, M. G. P. M. S. Tomé, A. C.; Cavaleiro, J. A. S.; Iamamoto, Y.; Torres, T. [1,2,3,4-Tetrakis( $\alpha/\beta$ -D-galactopyranos-6-yl)phthalocyaninato]zinc (II): a water-soluble phthalocyanine. *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 9177. [CrossRef]
- <sup>54</sup> Gobo, N. R. S., Brocksom, T. J., Zukerman-Schpector, J.; de Oliveira, K. T. Synthesis of an Octa-*tert*-butylphthalocyanine: A Low-Aggregating and Photochemically Stable Photosensitizer. *European Journal of Organic Chemistry* **2013**, 5028. [CrossRef]
- <sup>55</sup> Obando, M. P. R.; Gobo, N. R. S.; de Oliveira, K. T.; Iamamoto, Y.; Serra, O. A.; Louro, S. R. W. Photophysical properties and photodynamic activity of a novel menthol-zinc phthalocyanine conjugate incorporated in micelles. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **2013**, *253*, 22. [CrossRef]
- <sup>56</sup> Simioni, A. R.; Primo, F. L.; Tedesco, A. C. Silicon(IV) phthalocyanine-loaded-nanoparticles for application in photodynamic process. *Journal of Laser Applications* **2012**, *24*, 012004-1. [CrossRef]
- <sup>57</sup> Bugaj, A. M. Targeted photodynamic therapy – a promising strategy of tumor treatment. *Photochemical & Photobiology Sciences* **2011**, *10*, 1097. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>58</sup> a) Bicalho, L. S.; Longo, J. P. F.; Cavalcanti, C. E. O.; Simioni, A. R.; Lorrenzetti, A. B.; Almeida-Santos, M. F. M.; Tedesco, A. C.; de Azevedo, R. B. Photodynamic Therapy Leads to Complete Remission of Tongue Tumors and Inhibits Metastases to Regional Lymph Nodes. *Journal of Biomedical Nanotechnology* **2013**, *9*, 811; [CrossRef] b) Tomazini, M. V.; Souza, C. S.; Garcia, S. B.; Tedesco, A. C. Terapia fotodinâmica com ftalocianina de zinco tópica: avaliação da intensidade de fluorescência, absorção cutânea, alterações histológicas e imuno-histoquímicas na pele do modelo animal. *Anais Brasileiro de Dermatologia* **2007**, *82(6)*, 535 [CrossRef] c) Siqueira-Moura, M. P.; Primo, F. P.; Espreadico, E. M.; Tedesco, A. C. Development, characterization, and photocytotoxicity assessment on human melanoma of chloroaluminum phthalocyanine nanocapsules. *Materials Science and Engineering: C* **2013**, *33*, 1744; [CrossRef] e) Ribeiro, A. O.; Tomé, J. P. C.; Neves, M. G. P. M. S. Tomé, A. C.; Cavaleiro, J. A. S.; Serra, O. S.; Torres, T. First phthalocyanine- $\beta$ -cyclodextrin dyads. *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 6129; [CrossRef] f) Siqueira-Moura, M. P.; Franceschi-Messant, S.; Blanzat, M. Ré, M. I.; Perez, E.; Rico-Lattes, I.; Lattes, A.; Tedesco, A. C. Gelled oil particles: A new approach to encapsulate a hydrophobic metallophthalocyanine. *Journal of Colloid and Interface Science* **2013**, *401*, 155. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>59</sup> Sítio da Associação Brasileira da Indústria Química. Disponível em: <www.abiquim.org.br>. Acesso em: 29 de setembro de 2014.