

# Estudos *in vitro* das Propriedades Fotodinâmicas de Derivados de Clorofila Formulados com Micelas Poliméricas

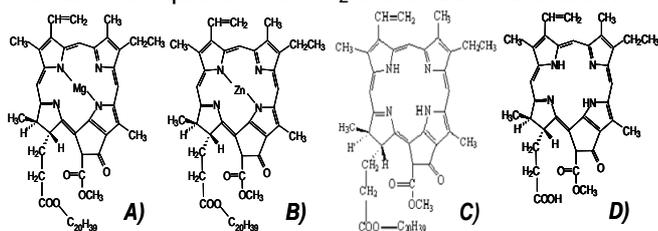
Amanda Santana<sup>1</sup> (IC), Adriana P. Gerola<sup>1</sup> (PG), Polyana B. França<sup>1</sup> (IC), Elza Kimura<sup>2</sup> (PQ), Laís Gambini<sup>1</sup> (IC), \* Wilker Caetano<sup>1</sup> (PQ), Noboru Hioka<sup>1</sup> (PQ), e-mail: [wcaetano@uem.br](mailto:wcaetano@uem.br).

<sup>1</sup> Departamento de Química–UEM / Maringá PR, <sup>2</sup> Departamento de Farmácia e Farmacologia–UEM / Maringá – PR

Palavras Chave: Clorofilas, microrganismos, Fotodinâmica.

## Introdução

A Terapia fotodinâmica (TFD) tem sido utilizada no tratamento de doenças caracterizadas pelo crescimento celular anormal, como o câncer [1]. A TFD faz uso da combinação de um fotossensibilizador (PS) excitado por  $h\nu$  adequado e  $^3\text{O}_2$ , produzindo oxigênio singlete ( $^1\text{O}_2$ ), espécie reativa que induz danos foto-oxidativos na célula. A clorofila *a* (Chla) e seus derivados, clorofila de zinco (Zn-Chla), Feofitina *a* (Phea), e o Feoforbídeo (Pheid; Fig.1) apresentam intensa absorção de luz na janela terapêutica (600-800nm), elevado rendimento quântico de  $^1\text{O}_2$  e alta hidrofobicidade.



**Fig.1.** (a) Clorofila *a* (Chla); (b) Zn-Chla, (c) Feofitina *a* (Phea), (d) Feoforbídeo [Pheid; (d)+Zn = Zn-Chld]

A auto-agregação desses compostos em meio aquoso pode comprometer suas propriedades fotofísicas[1]. Deste modo tem-se buscado por derivados mais hidrofílicos (Pheid e Zn-Chld), e formulações com micelas poliméricas (Tween 80) e lipossomos. Neste trabalho, a ação foto-tóxica dos PSs estabilizados em Tween 80 foi avaliada sobre as bactérias *S.aureus* e *E.coli*, e no fungo *C. Albicans*, associando-se estudos físico-químicos (reações de fotobranqueamento e atividade fotodinâmica (P.A.) [1]) com a atividade microbicida.

## Resultados e Discussão

Nos ensaios com microorganismos (Tab. 1) todos derivados foram muito eficazes na foto-erradicação da bactéria *S. aureus*: com destaque para a **Zn-Chld** (Total: 99.1%; PA 8.9), apesar de apresentar efeito citotóxico na ausência de luz (ET 93.9%). O **Pheid** (Total: 98.7%; PA 7.4) apresentou efeito semelhante ao Zn-Chld, no entanto com maior eficiência fotodinâmica (ET 40.7 vs 5.2%). Finalmente a **Phea**, apesar da menor PA de 4.3, apresentou um efeito total relativamente satisfatório (80.3%) comparado aos outros derivados tendo efeito fotodinâmico similar ao Pheid (39.2%). A erradicação mais difícil da *E. coli* (Gram-negativa)

pelo Pheid comparada ao *S. aureus* foi atribuída à proteção extra exercida pela membrana externa da bactéria Gram-negativa.

**Tab.1.** Efeito bactericida dos PS em Tween 80 (1%).

[PS] + Tween 80	ET (%)	EF (%)	Total (%)	PA
<b>Pheid</b> + <i>Candida</i>	51,9	29,6	81,5	7.4
+ <i>S.aureus</i>	58,0	40,7	98,7	7.4
+ <i>E.coli</i>	1,2	37,1	38,3	7.4
<b>Zn-Chld</b> + <i>S.aureus</i>	93,9	5,2	99,1	8.9
<b>Phea</b> + <i>S.aureus</i>	41,1	39,2	80,3	4.3
<b>Zn-Chla</b>	-	-	-	6.4
<b>Chla</b>	-	-	-	3.6

\*[PS]=  $10,2 \times 10^{-6}$  mol.L<sup>-1</sup>; \*\*[PS]=  $0,76 \times 10^{-6}$  mol.L<sup>-1</sup>. ET: Efeito tóxico (no escuro), EF: Efeito Fotodinâmico (luz de LED).

Nos estudos levou-se em conta as reações de fotobranqueamento do fármaco. Enquanto a Phea e o Pheid não sofrem reações de fotobranqueamento em Tween 80, 58,3% da Zn-Chld é fotodegradada, justificando baixo valor de EF (5.2%), mesmo este apresentando maior valor de PA, de 8.9.

## Conclusões

O Pheid e Phea mostraram-se eficientes na erradicação fotodinâmica da bactéria *S.aureus*. A Zn-Chld apresentou efeito citotóxico significativo no escuro, apesar de alta PA e baixa EF, atribuída talvez à alta sensibilidade às reações de fotobranqueamento. Os derivados de clorofilas se apresentaram promissores nos formulados estudados para aplicações em TFD.

## Agradecimentos

Ao PIBIC/UEM/CNPq, à Fundação Araucária (PR), CNPq (577430/2008-4) e CAPES

<sup>1</sup> Fischer, F.; Granchew, G.; Sinn, H.-J.; Maier-Borst, W.; Lorenz, W.J.; e Schlag, P.M. *Clin. Chim. Acta* **1998**, 274, 89.