

TERAPIA FOTODINÂMICA ANTIMICROBIANA: UMA NOVA PERSPECTIVA DE TRATAMENTO EM RUMINANTES

ANTIMICROBIAL PHOTODYNAMIC THERAPY: A NEW TREATMENT PERSPECTIVE IN RUMINANTS

Gisele Dias da Silva¹, Flaviana Amado Martins² e Fernando Alzamora Filho³

- 1 Doutoranda em Ciência Animal, Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC), Ilhéus, BA, Brasil.
- 2 Médica Veterinária especializada em dermatologia, Equalis e Mestra em Medicina e Biofotônica, Universidade Nove de Julho, São Paulo, SP, Brasil.
- 3 Curso de Medicina Veterinária, Departamento de Ciências Agrárias e Ambientais (DCAA), Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC), Ilhéus, BA, Brasil.



Autor para correspondência:
fafilho@uesc.br

Revista Brasileira de Buiatria
Volume 2, Número 1, p. 32-50, 2025

Publicado em 10 de novembro de 2025

ISSN 2763-955X

DOI: 10.70061/2763-955X.2025.007



Associação Brasileira
de Buiatria

RESUMO

A terapia fotodinâmica antimicrobiana (TFDa) tem demonstrado grande potencial na inativação de vários microrganismos clinicamente importantes em diversas áreas da saúde, incluindo a Medicina Veterinária. O mecanismo de ação dessa modalidade terapêutica está associado ao desenvolvimento de reações fotofísicas e fotoquímicas que culminam com a inviabilização de células ou patógenos no tecido alvo através de espécies reativas de oxigênio (ERO). As ERO são geradas pela interação entre um comprimento de onda emitido por um dispositivo de laser e LED (Light-Emitting Diode), um fotossensibilizador (FS) e o oxigênio molecular. Na buiatria, diversas enfermidades de importância clínica, econômica e epidemiológica vêm sendo submetidas a TFDa com resultados satisfatórios, o que evidencia a possibilidade da utilização prática desta técnica de forma individual ou em associação com outras modalidades terapêuticas. Enfermidades podais, mastites, linfadenite caseosa, otites e feridas cirúrgicas em bovinos, ovinos e caprinos são alguns dos exemplos de alterações com resultados eficientes quando tratada pela TFDa. Além dos efeitos clínicos diretos ocasionados pela TFDa, sua utilização pode auxiliar no combate à resistência microbiana, que é um problema de grande relevância para a saúde animal e humana, à medida que pode reduzir o uso de fármacos em diversas situações. Para que a TFDa seja amplamente utilizada na Medicina Veterinária e promova efeitos cada vez mais satisfatórios, seguros e replicáveis é extremamente necessário a realização de novos estudos que determinem parâmetros dosimétricos para luz e para as concentrações do FS, demonstrando a eficácia da terapia e suas possíveis aplicações na buiatria.

Palavras-chave: laser, LED, luz, fotossensibilizador, espécies reativas de oxigênio.

ABSTRACT

Antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) has shown great potential in the inactivation of several clinically important microorganisms in different areas of health, including Veterinary Medicine. The mechanism of action of this therapeutic modality is associated with the development of photophysical and photochemical reactions that result in the inactivation of cells or pathogens in the target tissue through reactive oxygen species (ROS). ROS are generated by the interaction between a wavelength emitted by a laser or LED (Light-Emitting Diode) device, a photosensitizer (PS), and molecular oxygen. In buiatrics, several diseases of clinical, economic, and epidemiological importance have been subjected to aPDT with satisfactory outcomes, which highlights the practical applicability of this technique either as a stand-alone approach or in association with other therapeutic modalities. Foot diseases, mastitis, caseous lymphadenitis, otitis, and surgical wounds in cattle, sheep, and goats are some examples of conditions effectively treated with aPDT. Beyond the direct clinical effects of aPDT, its use may help to combat antimicrobial resistance, a highly relevant issue for both animal and human health, as it can reduce the use of drugs in various situations. For aPDT to be widely adopted in Veterinary Medicine and promote increasingly satisfactory, safe, and reproducible outcomes, further studies are essential to determine dosimetric parameters for light and photosensitizer concentrations, demonstrating the efficacy of the therapy and its potential applications in buiatrics.

Keywords: laser, LED, light, photosensitizer, reactive oxygen species.



INTRODUÇÃO

Os antibióticos estão entre as principais classes de medicamentos utilizados na saúde humana e animal, com efeitos significativos no tratamento de doenças infecciosas desde o início do século XX¹. Porém, o uso indiscriminado desses fármacos ao longo do tempo resultou na expressão de genes de resistência a maioria dos fármacos². A resistência microbiana é um problema de saúde única, global e emergente cujo enfrentamento requer esforços coletivos dos profissionais das diferentes áreas da saúde e também requer inovações terapêuticas práticas e eficazes na rotina clínica³.

Entre as estratégias terapêuticas para o tratamento de condições que envolvem a atuação de vários microrganismos (bactérias, fungos, vírus), a terapia fotodinâmica antimicrobiana (TFDa) tem como princípio o desenvolvimento de reações fotofísicas e fotoquímicas que culminam na morte de células tumorais ou de microrganismos, alcançados através da utilização de três componentes essenciais: fonte de luz, fotossensibilizador (FS) e oxigênio⁴.

A primeira contextualização do conceito de morte celular resultante dos efeitos da luz foi feita por Oscar Raab, que demonstrou a capacidade da luz em associação ao corante de acridina em provocar a morte de protozoários do gênero *Paramecium*⁵. A partir de então, a técnica passou a ser empregada e estudada em diversas áreas da saúde.

A TFDa é considerada uma terapia não invasiva e promissora, principalmente tendo em vista o desafio oferecido por bactérias multirresistentes e os efeitos colaterais do uso prolongado de antibióticos convencionais⁶. Os mecanismos de ação, aplicações clínicas, efeitos biológicos e as perspectivas vinculadas à TFDa serão discutidos a seguir, com ênfase nas aplicações da técnica antimicrobiana, tendo em vista a importância da resistência bacteriana para ruminantes.

FOTOSSENSIBILIZADORES

Os FS são moléculas que possuem a capacidade de absorver luz de um determinado comprimento de onda e desencadear reações fotoquímicas, gerando espécies reativas de oxigênio (EROs) que ocasionam a morte celular. Ao longo dos anos, muitos estudos foram desenvolvidos com o intuito de compreender e potencializar os efeitos dos diferentes fotossensibilizadores disponíveis, o que levou à definição de características consideradas indispensáveis para que essas moléculas apresentassem propriedades biológicas ideais para a realização da TFDa, destacando-se^{7,8}:

- Alta toxicidade na presença de luz e não ser tóxico no escuro;
- Pureza química e ser estável em temperatura ambiente;
- Rápida eliminação pelos tecidos saudáveis;
- Facilmente formulável;
- Boa reprodutibilidade;
- Alta afinidade e penetração nas células tumorais e nos agentes microbianos (bactérias, fungos, vírus e parasitas) em detrimento às células saudáveis;
- Ativação por comprimento de onda com elevada penetração no tecido;
- Tempo de vida útil do estado tripleto apropriado para interagir com o oxigênio molecular e gerar quantidade de EROs suficientes;
- Não provocar alterações carcinogênicas ou mutagênicas.

A maioria das pró-drogas utilizadas na saúde pertence ao grupo dos corantes tricíclicos (laranja de acridina, proflavina, riboflavina, azul de metileno, fluoresceína e eritrosina), tetrapirrrois (porfirinas e derivados, clorofila, filoeitrina e ftalocianinas) e furocumarinas (psoraleno e seus derivados metoxi, xantotoxina e bergapteno)⁵. Além disso, é possível categorizar os FS quanto à geração (primeira, segunda



e terceira geração), uma vez que, com o passar do tempo e o avançar das pesquisas, essas moléculas foram agrupadas de acordo com as suas capacidades funcionais^{1,9} (Quadro 1).

As porfirinas são compostos orgânicos encontrados abundantemente na natureza, que desempenham papéis importantes como transporte de oxigênio, transferência de elétrons e catálise de reações oxidativas, o que justifica seu amplo uso na terapia fotodinâmica¹². Esses fotossensibilizadores possuem em sua estrutura cadeias laterais que têm capacidade de interação com diversos grupos funcionais, além de absorverem várias regiões do espectro eletromagnético (desde a região do ultravioleta até o infravermelho próximo), o que faz com que suas características químicas sejam peculiares⁹. Deste modo, componentes porfirinóides (porfirinas, clorinas e ftalocianinas) são considerados fotossensibilizadores muito promissores para aplicações da terapia fotodinâmica^{13,14}.

As clorinas e seus derivados são categorizados como fotossensibilizadores de segunda geração, cuja estrutura química é muito semelhante à porfirina. A clorofila é frequentemente utilizada como base para síntese de fotossensibilizadores de clorina, sendo isolada de plantas ou algas¹⁵. Apesar das semelhanças com a porfirina, as clorinas têm síntese complexa,

difícil purificação e custos de produção elevados, por isso, são menos utilizadas na terapia fotodinâmica⁸. Por sua vez, as ftalocianinas são compostos macrocíclicos simétricos de estrutura também próxima à das porfirinas. Apesar disso, a presença de anéis de benzeno na molécula de ftalocianina ligado a anéis de pirrol leva a uma absorção mais forte de comprimentos de onda mais longo¹⁶. Essas moléculas têm baixa solubilidade em água e para reduzir os impactos dessa propriedade, a maioria das formas comerciais desses fotossensibilizadores tem veículo aquoso para facilitar sua utilização¹⁰.

Além das porfirinas e das moléculas semelhantes a ela, existem outros fotossensibilizadores, como o azul de metileno e a curcumina, que têm efeitos importantes, principalmente no tratamento de alte-rações infecciosas. O azul de metileno (AM) é um corante que pertence à classe de compostos feno-tiazínicos, sendo amplamente utilizado como foto-ssensibilizador na terapia fotodinâmica antimicro-biana nas diversas áreas da saúde. Devido ao seu baixo peso molecular e carga positiva, passa facilmente pelas membranas bacterianas gram-positivas e gram-negativas. O espectro de absorção das moléculas do AM é de 590 nm pelos dímeros e 665 nm pelos monômeros, por isso o comprimento de onda que interage com este corante

Quadro 1. Gerações dos agentes fotossensibilizadores (FS) e suas características.

Geração	Características
1ª	FS à base de porfirinas (predominavam na década de setenta, quando a TFDa começou a ganhar espaço) ⁸ .
2ª	FS derivados de porfirinas e sintéticos, tais como: ácido 5-aminolevulínico (5-ALA ou ALA), benzoporfirina, clorinas, texafrinas, bacterioclorinas, ftalocianinas e bacteriofeoforbidas, desenvolvidos com o objetivo de aprimorar os efeitos e reduzir as limitações dos componentes da 1ª geração ¹⁰ .
3ª	FS de 2ª geração modificados e vinculados a outras moléculas que aumentam sua especificidade (nanopartículas, anticorpos, peptídeos e outros), sendo utilizados predominantemente no tratamento de neoplasias ¹¹ .



deve estar na região do vermelho, por apresentar intensa absorção nessa faixa do espectro eletromagnético¹⁷.

As reações fotodinâmicas induzidas por fotoexcitação do FS são conhecidas por causar danos a diversas biomoléculas, como ácidos nucleicos, proteínas e lipídios, e essas alterações têm sido descritas na literatura^{18,19}. A curcumina é um composto fenólico com efeitos antioxidantes, antissépticos, antivirais, antitumorais e anti-inflamatórios. Diversos ensaios clínicos relataram a inativação de microrganismos pela curcumina irradiada com a luz azul, como: *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus mutans*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*²⁰. A escolha da curcumina como FS associada com a luz azul, reduz a viabilidade de microrganismos, como bactérias Gram-negativas e Gram-positivas, fungos, vírus e protozoários, tornando-se promissora nas infecções causadas por bactérias multirresistentes.

Um ponto muito importante a ser considerado é que a eficiência da TFDa depende das concentrações do fotossensibilizador, das espécies de microrganismos no sítio da lesão, do comprimento de onda e das fluências utilizadas durante a irradiação^{1,20}.

MECANISMOS DE AÇÃO DA TERAPIA FOTODINÂMICA E AS CONSEQUÊNCIAS NOS ALVOS BIOLÓGICOS

Uma fonte de luz com comprimento de onda adequado (Figura 1), um agente fotossensibilizador e oxigênio molecular são componentes básicos para a aplicação da TFDa. Desta forma, para que ocorram os efeitos fotodinâmicos, a molécula do fotossensibilizador deve absorver, durante a irradiação, pelo menos um fóton de luz específico, para ocasionar um estado excitado do FS e possuir tempo suficiente para interagir com moléculas presentes em um ambiente

oxigenado e induzir reações foto-oxidativas^{21,22}. As EROs geradas reagem rapidamente com biomoléculas presentes no sítio em que se encontra o fotossensibilizador excitado, como por exemplo as paredes celulares de micro-organismos, membranas lipídicas, proteínas e ácidos nucleicos, levando a citotoxicidade. O fotossensibilizador retorna ao seu estado inicial após este ciclo, pronto para absorver um novo fóton e gerar espécies reativas de oxigênio adicionais^{7,21,22}.



Figura 1. Equipamentos e fotossensibilizador utilizados na terapia fotodinâmica antimicrobiana (TFDa). (A) Fotossensibilizador azul de metileno. (B) Óculos de proteção individual para $\lambda = 660\text{nm}$ e $\lambda = 808\text{nm}$. (C) Cluster de laser e caneta laser (Foto: F.A. Martins).

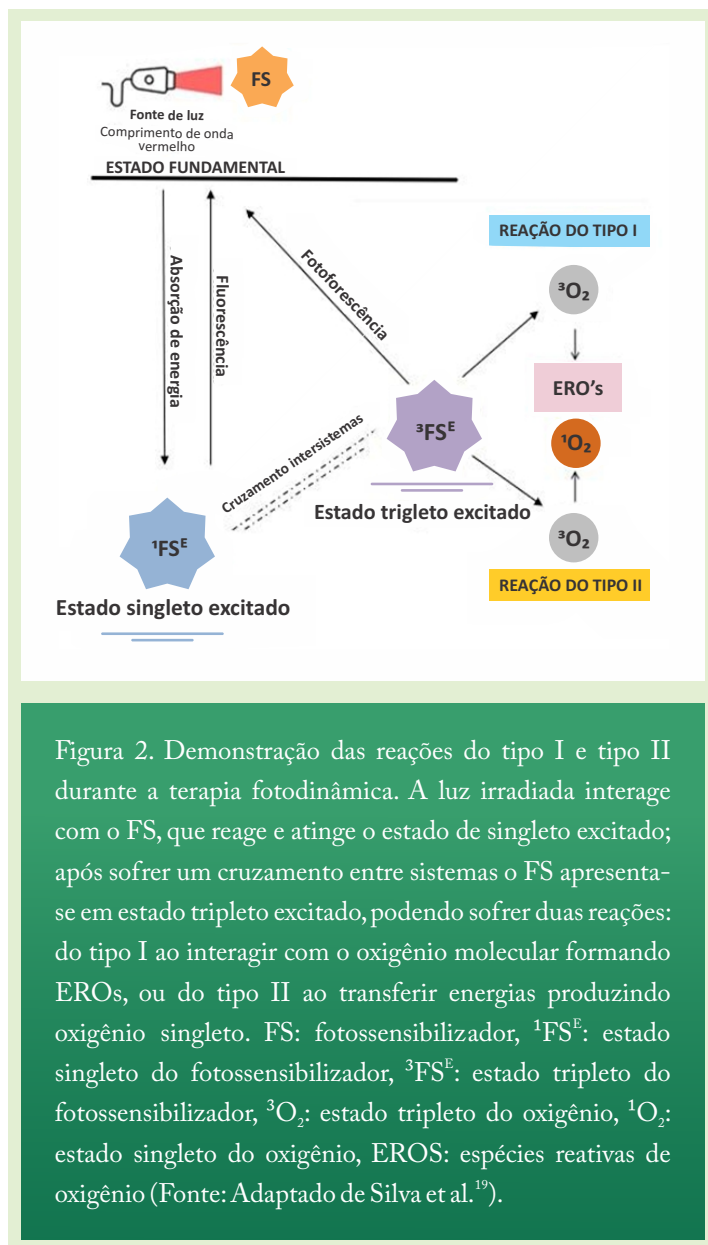
A absorção da maioria dos fotossensibilizadores, capazes de gerar EROs, ocorre na região visível do espectro eletromagnético. Quando uma molécula do FS no estado fundamental, ou seja, não excitada, absorve um fóton de luz, essa passa para uma molécula em estado excitado singleto. Para absorver um fóton, a lacuna de energia entre a molécula no estado fundamental e no estado excitado deve corresponder ao quantum de energia transportado pelo fóton. Moléculas do FS no estado singleto excitado, no entanto, são



geralmente instáveis com um curto tempo de vida e retornam rapidamente ao seu estado fundamental por processos não radioativos, fotofísicos (caso haja emissão de luz estimulada pela radiação luminosa – fluorescência) ou podem sofrer cruzamento intersistêmico para um estado tripleto de energia, com tempo de vida mais longa em comparação ao estado sigleto excitado. O FS no estado tripleto pode perder energia por processo fotofísico (fosforescência) ou participar da formação de EROs por dois diferentes fotoprocessos: reações do tipo I ou do tipo II^{21,23,24}.

▪ **Reação do tipo I:** há transferência de elétrons entre o estado tripleto do fotossensibilizador e as moléculas de oxigênio das células alvo, o que leva à formação de EROs (ânion superóxido ($O_2^{\cdot-}$), peróxido de hidrogênio = H_2O_2 e radicais hidroxila = $\cdot OH$) com capacidade de provocar danos irreversíveis à membrana plasmática^{25,26}.

▪ **Reação do tipo II:** é baseada na transferência de energia do fotossensibilizador no estado tripleto para o oxigênio molecular, que resulta na formação de oxigênio sigleto (1O_2). A molécula 1O_2 é intensamente interativa e pode provocar danos oxidativos à membrana e parede celular, desse modo, bactérias, fungos e vírus são afetados pelo oxigênio sigleto. Além disso, essa molécula tem uma meia vida e um raio de ação curto, logo, seus efeitos se desencadeiam rapidamente e em um espaço limitado, sem causar danos às células adjacentes. Por isso, considera-se a reação do tipo II como a principal via em se tratando de afecções microbianas^{7,27,28}. Espécies reativas de oxigênio, como oxigênio sigleto, ânions superóxido, peróxido de hidrogênio e radicais hidroxila, apresentam um amplo espectro de atividade que ocasionam lesões em numerosos componentes moleculares dos microrganismos, como proteínas, lipídios e ácidos nucleicos, o que torna muito improvável que esses agentes microbianos possam desenvolver resistência²⁹. A figura 2 evidencia as etapas envolvidas nas reações do tipo I e II.



Como citado anteriormente, a TFDa tem efeitos satisfatórios quando aplicada ao tratamento de processos infecciosos de diferentes origens. Todavia, nos últimos anos o uso intenso e indiscriminado de antibióticos resultou no desenvolvimento de diversas bactérias multirresistentes, o que intensificou a realização de pesquisas que objetivam a exploração de terapias alternativas que sejam capazes de debelar os agentes em questão, dentre elas a TFDa²³. Diante disso, entende-se que há uma maior tendência à utilização dessa modalidade terapêutica no tratamento de infecções provocadas por bactérias, quando comparadas às doenças virais e fúngicas, por exemplo.



Os efeitos da TFDa resultam da atuação das EROs, geradas por meio da interação entre a luz e o fotossensibilizador na presença do oxigênio, sobre os componentes moleculares das células alvo (lipídios, proteínas, carboidratos, ácidos nucleicos)^{1,10}. Por isso, o tipo de fotossensibilizador utilizado, assim como a composição das bactérias pode interferir no processo fotoquímico, de modo que bactérias gram positivas, por exemplo, são mais sensíveis a TFDa quando comparadas às gram negativas^{30,31}. Esse e outros aspectos associados aos efeitos da terapia fotodinâmica serão contextualizados à frente.

Diversas organelas celulares podem ser alvos biológicos das ERO e oxigênio singleto gerados na TFDa, sendo essas moléculas rapidamente fotooxidadas ocasionando diferentes danos celulares, por apoptose ou necrose, ou destruição de microrganismos patogênicos. Diferente dos mecanismos de ação específicos dos antibióticos, as EROs podem oxidar vários compostos microbianos como lipídios da membrana celular, proteínas e material genético^{1,32} (Figura 3).

A membrana celular possui dupla camada de fosfolipídios, interagindo intimamente entre si e com as proteínas da membrana. Reações em cadeia podem

se espalhar através da membrana, causando sérios danos que, por fim, resultam em necrose por ruptura da membrana³³. A peroxidação lipídica ocorre quando um componente pró-oxidante reage com um ácido graxo insaturado da membrana biológica. Isso causa uma mudança nas propriedades físicas e químicas das membranas, gerando dano celular crítico que, na maioria das vezes, leva à necrose^{28,34}. Vale salientar que os radicais hidroxila são espécies apolares extremamente reativas, que sequestram um átomo de hidrogênio dos lipídios saturados, formando radicais lipídicos ($L\cdot$). Pode ocorrer uma interação do radical lipídico com as moléculas de oxigênio no estado fundamental, formando radicais peroxil, que reagem com outros lipídios, propagando reações em cadeias até que ocorram reações de recombinação ou dismutação³⁵.

As proteínas, estruturas compostas por aminoácidos ligados entre si por ligações peptídicas, são as macromoléculas mais importantes das células. Essas são uns dos principais alvos de ação das EROs, além de apresentarem elevada afinidade de reação pelo oxigênio singleto^{35,36,37}. A oxidação de proteínas pode ser induzida pela oxidação direta dos aminoácidos pelas EROs ou por meio dos subprodutos gerados pelo estresse oxidativo, como por exemplo, carboidratos e lipídeos

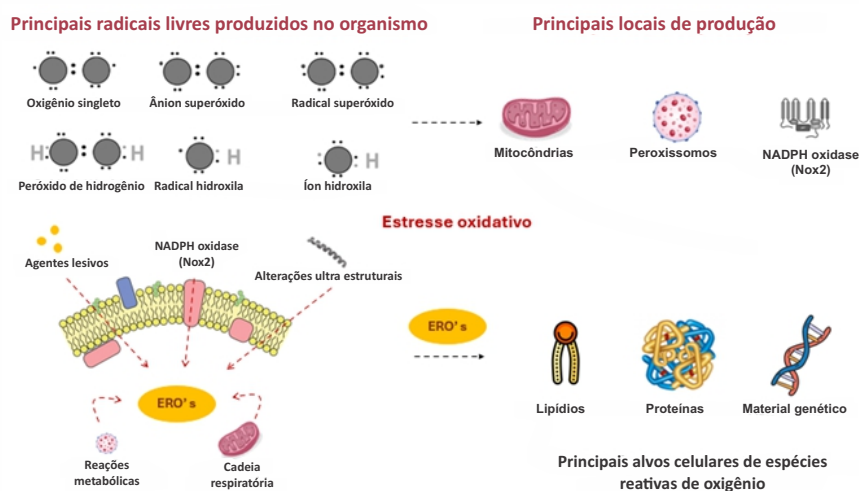


Figura 3. Estresse oxidativo – principais espécies reativas de oxigênio (ERO's), sítios de produção, eventos fisiológicos e patológicos que potencializam a produção de ERO's e alvos celulares mais importantes.



modificados pelo estresse oxidativo^{38,39}. Dos aminoácidos primários, apenas cisteína, histidina, metionina, tirosina e triptofano reagem significativamente com $^1\text{O}_2$ em pH fisiológico, formando principalmente hidróperóxido e endoperoxídeo^{20,32,35}. A formação de endoperoxídeos instáveis como resultado da ação das espécies reativas de oxigênio em proteínas altera a conformação e a funcionalidade das mesmas, afetando as atividades biológicas essenciais à sobrevivência celular^{18,32,38}.

A indução de danos oxidativos nas bases do DNA ocorre a partir da sua reação com ERO, devido à oxidação direta dos ácidos nucleicos. Podem gerar tanto as quebras em uma das cadeias do DNA quanto causar quebras simples em posições simétricas nas duas cadeias do DNA. Essas quebras simples podem ocasionar quebras duplas durante a replicação celular^{40,41}. O peróxido de hidrogênio danifica diretamente o DNA, através da degradação da cromatina e da ação do Oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$), que reage significativamente com a guanina em pH neutro^{32,40}. As EROs são importantes no mecanismo de danos aos ácidos nucleicos (DNA e RNA), prejudicando os processos de replicação, transcrição e tradução²⁸. Já o radical peroxil (ROO), uma vez formado, se reconfigura através da reação de ciclização dos endoperoxídeos (precursores do malondialdeído). O produto final do processo de peroxidação, o malondialdeído (MDA) é formado, causando danos ao reagir com as bases de DNA²⁵.

Quando o tipo e a intensidade de danos excedem a capacidade reparadora das células, os mecanismos essenciais para sobrevivência celular podem ser seriamente afetados se a replicação ou transcrição precede a reparação, podendo conduzir as células à morte ou resultar em bases mutagênicas^{18,28,42}.

EFEITOS DA INTERAÇÃO ENTRE FOTOSSENSIBILIZADORES E AGENTES MICROBIANOS

Os primeiros estudos a respeito da TFDa demonstraram a capacidade desta terapia em induzir a morte de certos microrganismos. Porém, ao longo dos anos, constatou-se que existem diferenças na forma como esse processo se desenvolve e isso se deve, entre outras coisas, às características morfológicas e estruturais dos diferentes agentes infecciosos⁷.

A parede celular das bactérias é um dos principais componentes envolvidos na interação com a luz e os fotossensibilizadores⁴³. Esta estrutura é um envoltório resistente que reveste e protege a membrana plasmática e, conseqüentemente, está associada ao controle de entrada e saída de moléculas nas células⁴⁴. É utilizada como referência para classificação das bactérias como gram positivas ou gram negativas^{25,29}.

A diferença entre a parede celular Gram positiva da negativa consiste na ausência de membrana externa, no periplasma significativamente menor, na espessura e na conformação dos peptidoglicanos. Por isso, as moléculas de superfície em organismos Gram-positivos exigem sistemas especializados para transportar e ancorar moléculas através da membrana externa⁴⁴.

Entre as bactérias Gram positivas estão *Nocardia sp.*, *Clostridium sp.*, *Corynebacterium sp.*, *Mycoplasma sp.*, *Staphylococcus sp.*, *Streptococcus sp.*. Ao passo que a *Escherichia sp.*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Pseudomonas sp.* e *Salmonella sp.* são exemplos de bactérias Gram negativas²⁵. De modo geral, ambos os grupos contêm agentes de grande importância para a saúde e que, frequentemente, estão envolvidas em situações clínicas submetidas à TFDa⁵.

Os protocolos de TFDa que visam a inativação bacteriana podem variar de acordo com a classificação destes agentes. Em razão das diferenças descritas anteriormente, bactérias Gram positivas tendem a ser



mais susceptíveis aos efeitos da técnica em relação às Gram negativas, que são mais resistentes a alguns fotossensibilizadores²⁷. Deste modo, características como a hidrofobicidade e a polaridade do fotossensibilizador podem influenciar na quantidade de moléculas que atingem o meio intracelular, na capacidade de atravessar estruturas biológicas destas moléculas e no local de atuação⁷.

As reações fotoquímicas geradas pela aplicação da TFDa ocorrem em vários níveis e se baseiam na interação entre a luz, o fotossensibilizador e diversos componentes celulares, como a água, proteínas, carboidratos, canais iônicos e ácidos nucleicos¹⁰. Apesar disso, acredita-se que danos provocados ao DNA e à membrana plasmáticas sejam os efeitos mais significativamente ligados à inativação bacteriana neste contexto²³.

Os danos causados ao DNA das células pela ação da TFDa, ocorrem principalmente, devido às espécies reativas de oxigênio produzidas a partir das reações do tipo I ou tipo II já contextualizadas³¹. O oxigênio singlete, especificamente, provoca danos mais expressivos na guanina, resultando em mudanças da estrutura química a partir da decomposição de endoperoxídeos^{7,22}. Entretanto, são observados danos tanto nas demais bases nitrogenadas, quanto nas outras estruturas que compõem as moléculas de DNA, o que leva a alterações quase irreversíveis e, portanto, letais na maioria dos casos³⁸.

Por outro lado, os radicais livres podem lesionar de forma importante a membrana plasmática, principalmente por meio das reações de peroxidação lipídica, permitindo a saída de conteúdo intracelular ou comprometendo diretamente os canais de transporte transmembrana^{10,45}.

Para que tais efeitos sejam observados, o fotossensibilizador precisa penetrar na parede celular da bactéria e alcançar a membrana plasmática ou o citoplasma. Portanto, a destruição de bactérias Gram-positivas pela TFDa, é mais fácil quando comparada às Gram-negativas. Para potencializar seus efeitos no

segundo caso, são utilizados recursos que aprimoram a estrutura química dos fotossensibilizadores, como modificação da carga, associação com fármacos, proteínas, anticorpos e outros^{31,46}.

Os vírus são parasitas intracelulares obrigatórios e a TFDa pode afetar as estruturas lipídicas ou proteicas da membrana do envelope viral. Esta ação pode ser observada até mesmo no ácido nucléico, onde ocorre a modificação de bases, a quebra de hélice e a formação de ácidos nucléicos com ligação cruzada de proteínas. Independentemente da interação específica com um receptor, a terapia fotodinâmica demonstra ser uma ferramenta eficiente para eliminar estes agentes^{19,37}. Na literatura, foi constatado que a TFDa pode ser mediada por diferentes tipos de FS para inativar tanto vírus de DNA quanto de RNA, confirmando que essa terapia, pode destruir estruturas virais como proteínas do capsídeo e lipídios do envelope, considerados seus principais alvos de fotoinativação, promovendo assim, extravasamento de conteúdo viral e inativação das enzimas virais^{32,47}. Logo, o processo de resolução da enfermidade é mais rápido, suprimindo o vírus, reduzindo a gravidade das lesões e prevenindo recidivas.

TERAPIA FOTODINÂMICA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS INFECCIOSAS EM RUMINANTES

As doenças infecciosas estão associadas frequentemente ao desenvolvimento e proliferação de agentes bacterianos. A resistência destes agentes a antibióticos constitui uma grave ameaça para a saúde pública³². Neste contexto, a terapia fotodinâmica antimicrobiana é considerada uma importante alternativa no tratamento de infecções bacterianas²³. Com o passar do tempo a técnica tem sido aprimorada e já se sabe de sua eficácia contra diversos agentes e em diferentes situações e diferentes espécies ruminantes^{48,49} (Quadro 2).



Quadro 2. Efeitos da terapia fotodinâmica no tratamento de lesões de diferentes origens.

Autor	Comprimento de onda	Fotossensibilizador	Tipo de alteração tratada	Resultado
Moreira et al. ⁵⁰	635 nm (vermelho)	Azul de toluidina 2,5%	Mastite subclínica bovina.	Terapia fotodinâmica eficaz quando aplicada <i>in vivo</i> para mastite bovina, sem necessidade de separação dos animais do rebanho.
Sellera et al. ⁵¹	660 nm (vermelho)	Azul de metileno 0,01%	Dermatite digital bovina	Terapia fotodinâmica mostrou-se mais eficaz que a terapia convencional e pode ser utilizada na prática veterinária no tratamento desta doença.
Seeger et al. ²⁰	455 nm (Azul)	Porfirinas tetra-catiônicas (H ₂ TMeP e ZnTMeP) 4,0 µM	Ceratoconjuntivite bovina por <i>Moraxella bovis</i> (<i>in vitro</i>)	Inativação <i>in vivo</i> das cepas e isolados clínicos de <i>Moraxella</i> spp. após 2,5 min de irradiação, atingindo inativação completa até 7,5 minutos.
Silva et al. ⁵²	660 nm (vermelho)	Azul de metileno (100 µM)	Mastite clínica e subclínica ovina	O tratamento diminuiu a contagem bacteriana total de <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp e <i>Escherichia coli</i> , com inativação de todas as bactérias a partir de 48 horas após o tratamento.
Sellera et al. ⁴⁹	660 nm (vermelho)	Azul de metileno (60 µM)	Linfadenite caseosa em ovinos	Todos os animais responderam ao protocolo, não havendo sinais inflamatórios após uma semana de tratamento. Todos os linfonodos voltaram ao tamanho normal após duas semanas.
Silva et al. ⁵²	660 nm (vermelho)	Azul de metileno (0,01%)	Otite ovina bacteriana	O tratamento foi eficaz no tratamento de otites bacterianas sem uso de antibiótico, promovendo melhora clínica e bem-estar do paciente.
Alzamora Filho et al. ⁵³	660 nm (vermelho)	Azul de metileno (0,01%)	Dermatite interdigital ovina	Observaram, ao término do tratamento, cicatrização completa das lesões podais e ausência de claudicação.
Franco et al. ⁴⁵	665 nm (vermelho)	Azul de metileno (20 µM)	Lesões podais infecciosas (<i>Candida</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp.)	Terapia fotodinâmica foi eficaz na melhora clínica na claudicação dos animais e no controle das populações de microrganismos contaminantes.
Valandro et al. ⁵⁴	660 nm (vermelho)	Azul de metileno (0,01%)	Ferida cirúrgica em bovinos (rumenostomia)	Melhor fechamento das feridas cirúrgicas e diminuição das complicações pós-cirúrgicas.



A TFDa tem sido utilizada em diferentes áreas da saúde como principal modalidade terapêutica ou associada a terapias convencionais e tem demonstrado resultados satisfatórios, seja por meio da redução direta da carga de microrganismos ou pela potencialização das respostas vinculadas a outros protocolos⁴³. Na medicina veterinária, a terapia fotodinâmica pode ser indicada no tratamento de uma variedade de enfermidades em animais de produção, ruminantes e equinos. Seu uso é relatado em casos de feridas infectadas, otites, papilomatose, abscessos de linfadenite caseosa, pododermatites, dermatite digital, entre outras^{26,51,53}.

A *Corynebacterium pseudotuberculosis* é a bactéria responsável pela linfadenite caseosa, que é uma doença inflamatória crônica e contagiosa de grande importância em todo o mundo, com prevalência expressiva em pequenos ruminantes (Figura 4), o que gera perdas importantes à cadeia produtiva nesse contexto³⁹. Sellera et al.⁴⁹ demonstraram a efetividade da TFDa no tratamento das lesões associadas à linfadenite, que se baseou na aplicação do azul de metileno no interior das lesões após incisão cirúrgica e drenagem do abscesso. Esse protocolo proporcionou a regressão do volume nodal e a cicatrização das lesões em todos os

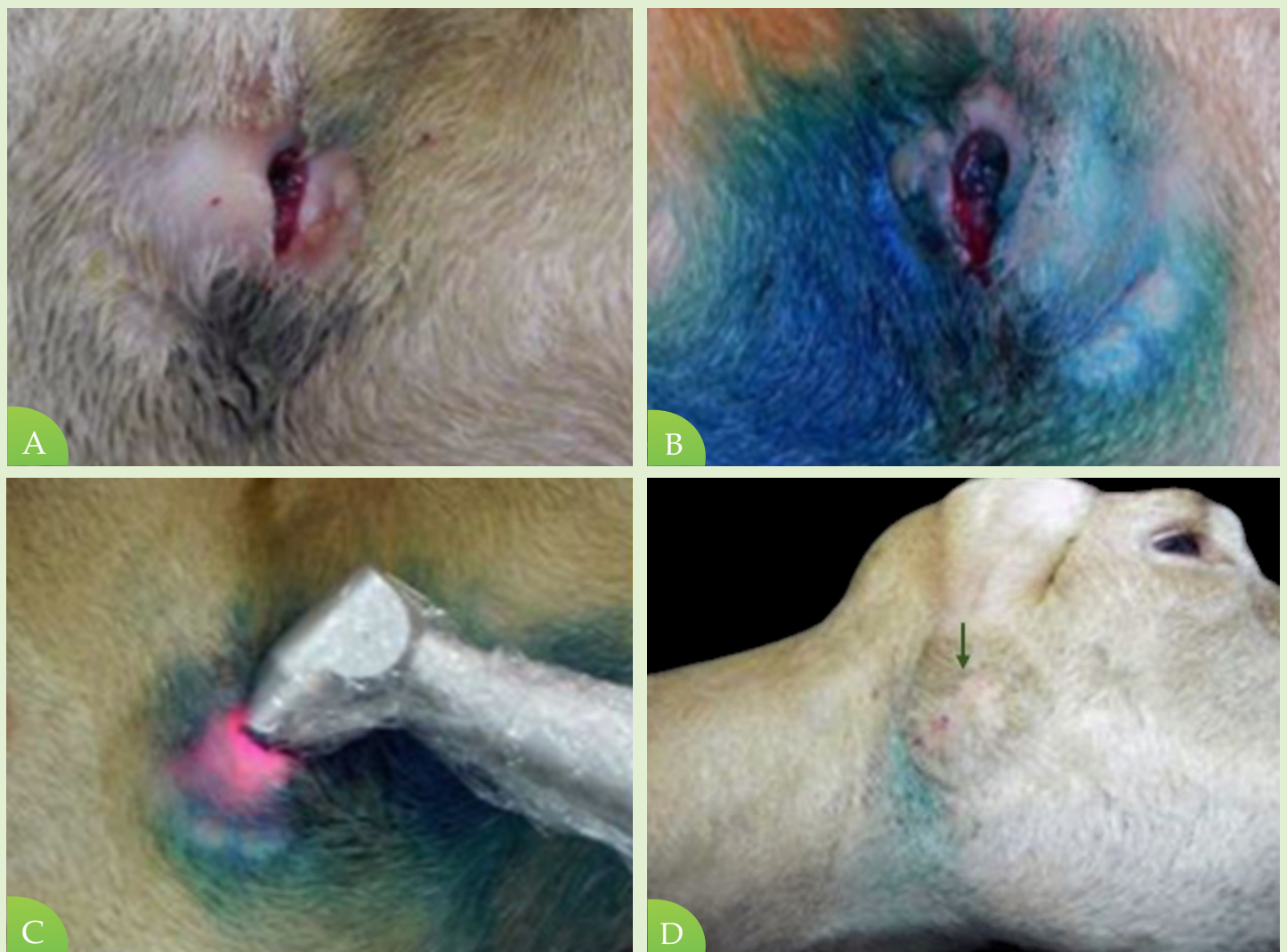


Figura 4. Aplicação da PDT em linfonodos em um quadro de linfadenite caseosa ovina. (A) Incisão no linfonodo para aplicação do azul de metileno. (B) Aplicação do fotossensibilizador em toda a extensão exposta do linfonodo. (C) Aplicação do laser com comprimento de onda vermelho. (D) Redução do volume nodal e cicatrização completa após o término do tratamento (seta) (Fonte: Sellera et al.¹⁸).



animais avaliados³¹ (Figuras 4 e 5).

Processos inflamatórios infecciosos ou com contaminação bacteriana secundária também são muito comuns nos cascos de ruminantes, sendo considerados agravos de grande relevância na buiatria. Franco et al.⁴⁵ estudaram os efeitos da TFDa no tratamento de diferentes alterações podais em vacas leiteiras, a exemplo da dermatite interdigital, doença da linha branca, podridão do casco e erosão do talão, o protocolo se baseou na utilização do azul de metileno (20 μ M), comprimento de onda vermelho ($\lambda = 660\text{nm}$), modo contínuo, 192 Joules/cm² por 20 minutos. Os resultados demonstraram a capacidade do tratamento de promover melhora clínica na claudicação dos animais e no controle das populações de microrganismos contaminantes como *Candida spp.*, *Staphylococcus aureus* e *Micrococcus spp.*

Em adição a isso, Alzamora Filho et al.⁵³ utilizaram a TFDa no tratamento da dermatite interdigital em ovinos e também constataram a efetividade da modalidade terapêutica, sendo observada nessa situação cicatrização completa das lesões podais (Figura 6) e ausência de claudicação⁵⁴. Neste caso, utilizou-se solução aquosa de azul de metileno (300 μ M), com tempo de pré-irradiação de cinco

minutos e irradiada com laser vermelho ($\lambda = 660\text{nm}$), energia de 9J por ponto de aplicação, fluência/ponto de 321J/cm² e tempo de exposição/ponto de 90 segundos.

A mastite é outra afecção de grande relevância, que provoca impactos importantes na cadeia produtiva dos rebanhos bovinos, ovinos e caprinos no Brasil, e a TFDa tem sido considerada uma alternativa no tratamento dessa alteração. Moreira et al.⁵⁰ avaliaram os efeitos desta modalidade terapêutica no tratamento da mastite bovina subclínica (Figura 7) e observaram que a técnica foi eficaz quando aplicada *in vivo*, sem necessidade de separação dos animais do rebanho⁵⁷. Por sua vez, Silva et al.⁵² averiguaram a efetividade da terapia fotodinâmica no tratamento da mastite ovina clínica e subclínica e evidenciaram que o tratamento diminuiu a contagem bacteriana total de *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* e *Escherichia coli*, com inativação de todas as bactérias a partir de 48 horas após o tratamento.

A ceratoconjuntivite infecciosa bovina também é uma doença importante que provoca perdas econômicas significativas, cujo tratamento convencional tem eficácia limitada. Nesse contexto, Seeger et al.¹⁸ demonstraram que a TFDa é capaz de inativar a *Moraxella bovis* cultivada a partir de lesões em bovinos



Figura 5. Aplicação da TFDa e fotobiomodulação em abscesso ocasionado pelo *Corynebacterium pseudotuberculosis* em ovino, diagnosticado pelo laboratório de bacteriologia do Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Santa Cruz, Ilhéus, BA. (A) Lesão com secreção caseosa. (B) Irradiação com laser de $\lambda = 660\text{nm}$, energia de 9J/ponto de aplicação, densidade energética de 321,4 J/cm² e azul de metileno a 0,01%. (C) Ferida sem infecção e ausência de inflamação na borda e (D) ferida cicatrizada⁵³ (círculo pontilhado).



com ceratoconjuntivite infecciosa⁵¹. Neste estudo o fotossensibilizador utilizado foi a porfirina de zinco (4 μ M), luz LED com uma taxa de fluência de 25 mW/cm² e dosagem total de luz de 45 J/cm² em 30 minutos.

Além disso, Silva et al.⁵⁸ evidenciaram os efeitos da TFDa no tratamento da otite ovina bacteriana, que foi eficaz sem uso de antibiótico, promovendo melhora

clínica e bem-estar, tornando-se uma alternativa ao tratamento convencional⁵⁹ (Figura 8). Em ambos os casos as lesões eram higienizadas antes da aplicação do FS, com o intuito de potencializar os efeitos da técnica terapêutica, o fotossensibilizador utilizado foi o azul de metileno (300 μ M), intervalo de 48 horas, pré-irradiação de cinco minutos, comprimento de onda vermelho (660nm) e energia de 9J por ponto.



Figura 6. Aplicação da terapia fotodinâmica antimicrobiana em um caso de pododermatite ovina. (A) Remoção da parede abaxial e fissura vertical (seta) na haste lateral do membro torácico direito. (B) Remoção estruturas necróticas na sola da unha medial do membro torácico esquerdo. (C) Presença de tecidos epidérmicos queratinizados e redução de fissura (seta) no membro torácico direito no 5º dia. (D) Recuperação clínica de lesões nos pés do membro torácico esquerdo no 11º dia⁵³.

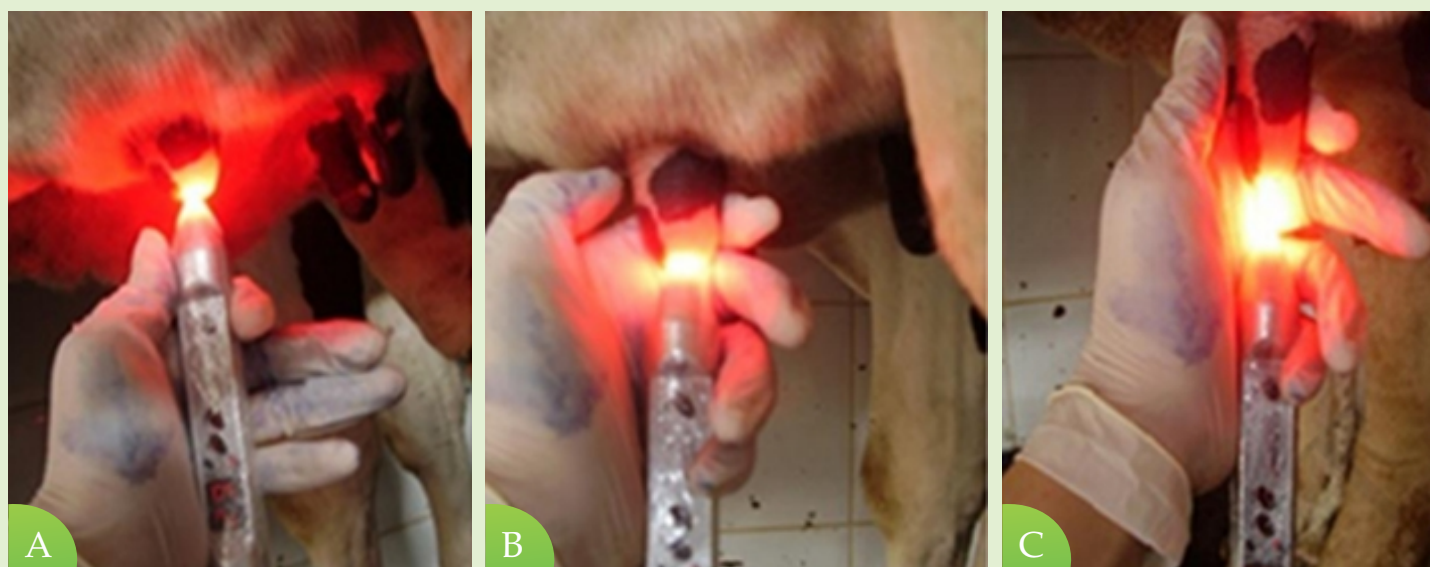


Figura 7. Aplicação da terapia fotodinâmica antimicrobiana (PDT) nos tetos de vacas lactantes com mastite subclínica (Fonte: Moreira et al.³⁷).

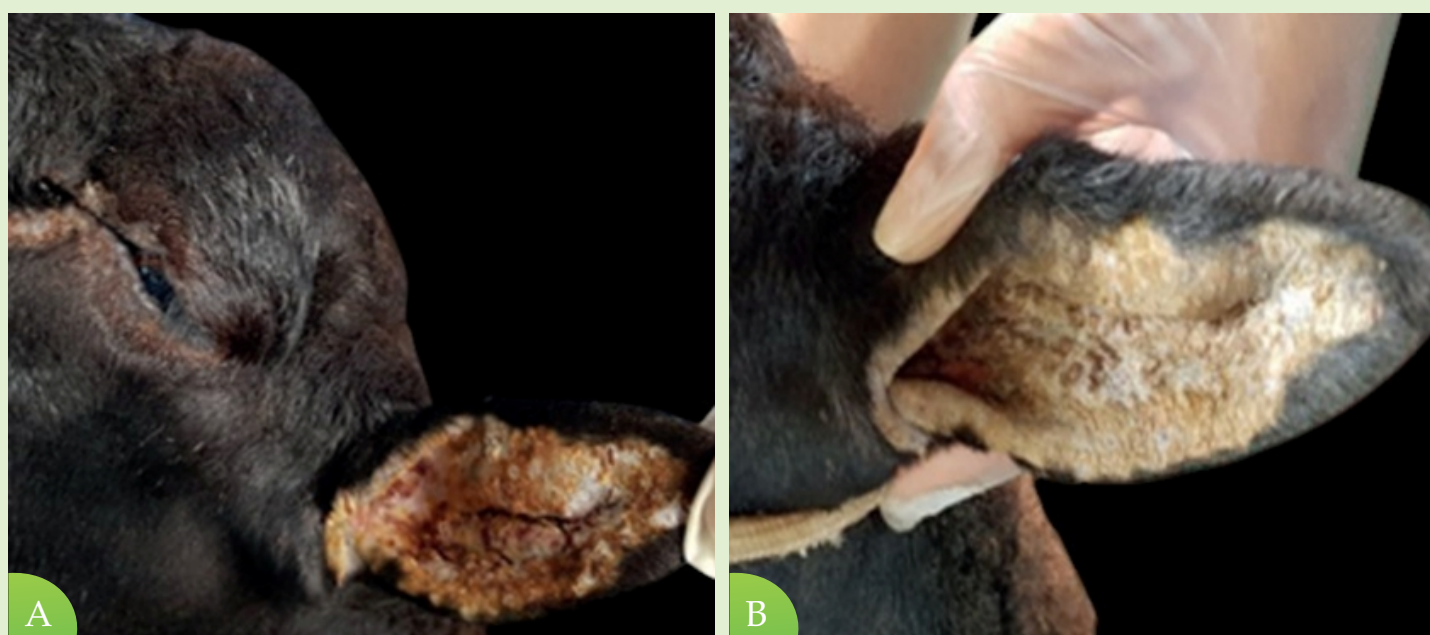


Figura 8. Ovino com otite bacteriana submetido à terapia fotodinâmica. (A) Edema e crostas difusas no pavilhão auricular no primeiro dia de tratamento e (B) redução das alterações três dias após o início do tratamento (Fonte: Silva et al.⁵²).

Além de doenças infecciosas específicas, a TFDa pode ser utilizada no tratamento de feridas contaminadas, sejam elas acidentais ou cirúrgicas. Valandro et al.⁵⁴ utilizaram a técnica em questão no período pós-operatório de bovinos submetidos à rumenostomia, o que resultou em um melhor fechamento das feridas cirúrgicas e diminuição das compli-

cações pós-cirúrgicas (Figura 9). O fotossensibilizador utilizado foi o azul de metileno a 0,01%, comprimento de onda vermelho (660 nm) e energia de 9J/ponto.

A terapia fotodinâmica é utilizada para tratamento do herpes em humanos e baseado nesse conceito, utilizou-se essa metodologia com uma alternativa no tratamento de um caso clínico de Ectima Contagio-



Figura 9. Aplicação da terapia fotodinâmica antimicrobiana (PDT) como tratamento pós rumenostomia. (A) PDT imediatamente após à cirurgia, (B) pontos de aplicação entre as suturas (junção entre rúmen e pele) e (C) nas bordas da lesão. Evolução da cicatrização da ferida cirúrgica (D) catorze e (E) 28 dias após o início do tratamento (Fonte: Valandro et al.⁵⁴).

so em um caprino. Esse procedimento favoreceu a redução da contaminação microbiana e viral e da inflamação, acelerou o processo cicatricial das feridas e promoveu analgesia em um período de 24 horas após a TFDa, permitindo a ingestão de alimentos (Figura 10). Realizou-se a aplicação do azul de metileno 0,03%, seguida da irradiação com comprimento de onda vermelho (660nm), energia de 9J/ ponto de aplicação e densidade energética de 321,4J/cm².

A terapia fotodinâmica é uma alternativa eficaz para infecções fúngicas localizadas sem efeitos adversos graves¹⁵, sendo uma nova abordagem de terapia. A dermatofitose é uma das doenças mais comuns, afetando pessoas que vivem em países de clima quente e úmido ou pacientes imunossuprimidos. Os dermatófitos causam lesões na pele ou nas unhas. Os tratamentos mais comuns são realizados com antifúngicos

tópicos e orais. Alguns fármacos utilizados por via oral, podem apresentar efeitos adversos, principalmente hepatotoxicidade. A TFDa é capaz de matar fungos dermatófitos como o *Trichophyton mentagrophytes* e o *Microsporum gypseum*^{3,47}. Fungos, incluindo leveduras, também foram submetidos ao tratamento fotodinâmico com os corantes fenotiazínicos. O azul de metileno associado a luz vermelha, é capaz de inativar *Candida albicans*⁶⁰. As hifas e as leveduras podem apresentar diferentes suscetibilidades a terapia.

Conforme contextualizado anteriormente, a terapia fotodinâmica é um tratamento minimamente invasivo cujos efeitos se desencadeiam por meio da interação entre um fotossensibilizador e luz, na presença do oxigênio, com o objetivo de matar células tumorais ou destruir as células microbianas, sejam bactérias, fungos, vírus ou parasitas. Até o momento, não existem

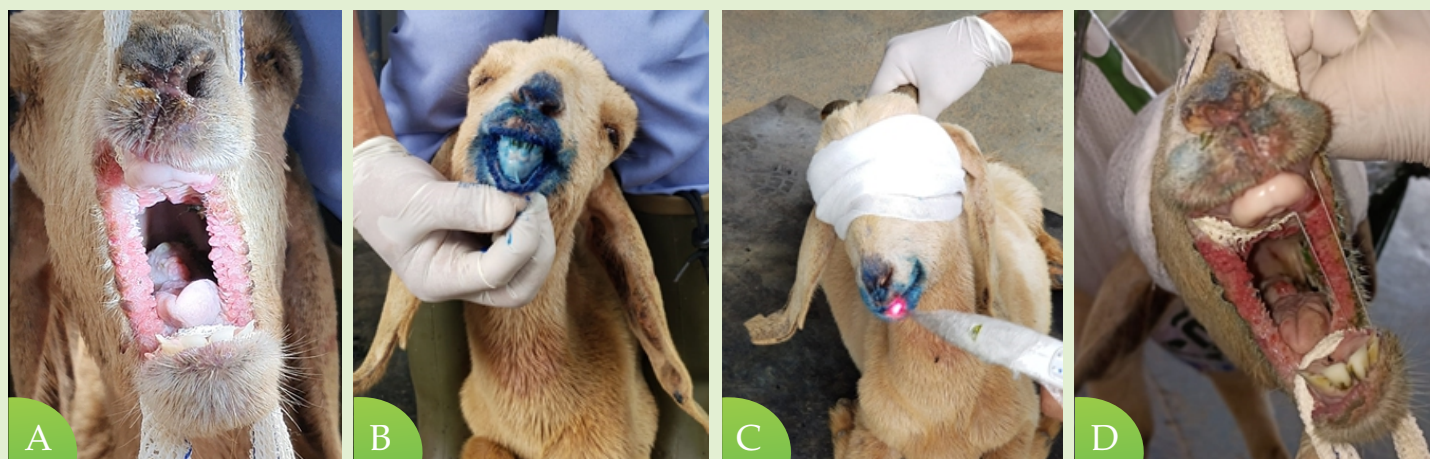


Figura 10. Aplicação da terapia fotodinâmica antimicrobiana (PDTa) como tratamento de ectima contagioso em caprino. (A) Ovino com lesões crostosas na comissura labial, língua e narinas. (B) Aplicação do azul de metileno 0,03% e (C) irradiação com laser de $\lambda = 660\text{nm}$, energia de 9 J/ponto de aplicação e densidade energética de $321,4\text{ J/cm}^2$. (D) Após 24 horas da PDT.

evidências de resistência microbiana à TFDa, sendo uma alternativa terapêutica para lidar com o aumento da resistência aos fármacos observada nos pacientes com infecções¹⁴.

Os parâmetros empregados na terapia fotodinâmica, como dose por ponto de aplicação, dose total e tempo de irradiação devem ser considerados para obter uma melhor eficácia da técnica. Sabe-se que, quando utilizada uma potência constante e um maior período de irradiação, maior será a quantidade de microrganismos mortos. Outro fator importante a ser considerado são as características dos microrganismos no local da lesão e presença de conteúdo orgânico ou biofilme. Nestes casos, os parâmetros da terapia devem ser ajustados de acordo com as características da lesão infectada^{16,37}.



CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste artigo, foram descritos alguns aspectos fundamentais para a compreensão da terapia fotodinâmica e os potenciais alvos biológicos. Desta forma, com base nessas informações, a TFDa pode ser utilizada como terapia complementar ao tratamento convencional, aumentando a eficácia na morte microbiana. É uma ferramenta eficiente, com potencial de reduzir problemas futuros relacionados principalmente, a resistência dos microrganismos aos fármacos, destacando-se os antibióticos. Vale ressaltar que a TFDa é uma técnica que pode ser facilmente aplicada por profissionais de diversas áreas da saúde, porém, é extremamente necessário a realização de novas pesquisas que determinem parâmetros dosimétricos para luz e para concentrações do FS, permitindo o desenvolvimento de protocolos seguros e com resultados cada vez mais eficazes nas diversas enfermidades dos ruminantes.

REFERÊNCIAS

1. BACELLAR, I.O. et al. Photodynamic efficiency: from molecular photochemistry to cell death. *International Journal of Molecular Sciences*, v.16, p.20523-20559, 2015.
2. VELAZQUEZ-MEZA, M.E. et al. Antimicrobial resistance: One Health approach. *Veterinary World*, v.15, p.743-749, 2022.
3. WU, X.; HU, Y. Photodynamic therapy for the treatment of fungal infections. *Infection and Drug Resistance*, v.15, p.3251-3266, 2022.
4. KOLARIKOVA, M. et al. Photodynamic therapy: innovative approaches for antibacterial and anticancer treatments. *Medicinal Research Reviews*, v.43, p.717-774, 2023.
5. OKAMOTO, C.B. et al. Photodynamic therapy for endodontic treatment of primary teeth: a randomized controlled clinical trial. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, v.30, p.1-6, 2020.
6. PERUSSI, J.R. Photodynamic inactivation of microorganisms. *Química Nova*, v.30, p.1-9, 2007.
7. HABERMEYER, B.; GUILAR, R. Some activities of PorphyrinChem illustrated by the applications of porphyrinoids in PDT, PIT and PDI. *Photochemical & Photobiological Sciences*, v.11, p.1-7, 2018.
8. KATTAN, H.F. Efficacy of antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) in reducing cariogenic bacteria in primary deciduous dentine. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, v.36, p.1-23, 2021.
9. ROLA, P. et al. The use of low-level energy laser radiation in basic and clinical research. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, v.23, n.5, p.835-842, 2014.
10. DOVIGO, L.N. et al. Curcumin-mediated photodynamic inactivation of *Candida albicans* in a murine model of oral candidiasis. *Medical Mycology*, v.51, p.243-251, 2013.
11. SOBOTTA, L. et al. Porphyrinoid photosensitizers mediated photodynamic inactivation against bacteria. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v.175, p.72-106, 2019.



12. SABINO, C.P. et al. The biochemical mechanisms of antimicrobial photodynamic therapy. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, v.99, p.742-750, 2022.
13. GILABERTE, Y. et al. Cutaneous sporotrichosis treated with photodynamic therapy: an in vitro and in vivo study. *Photomedicine and Laser Surgery*, v.32, p.54-57, 2014.
14. YOON, I. et al. Advance in photosensitizers and light delivery for photodynamic therapy. *Clinical Endoscopy*, v.46, p.7-23, 2013.
15. YANG, F. et al. Spotlight on porphyrins: classifications, mechanisms and medical applications. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v.164, p.1-15, 2023.
16. SELLERA, F.P. et al. *Photodynamic Therapy in Veterinary Medicine: From Basics to Clinical Practice*. Switzerland: Springer, p.228-230, 2016.
17. SILVA, E.S. et al. Terapia fotodinâmica. In: FERNANDES, K.P.S. et al. *Biofotônica: conceitos e aplicações*. São Paulo: Universidade Nove de Julho – UNINOVE, 249p., 2017.
18. SELLERA, F.P. et al. Methylene blue-mediated antimicrobial photodynamic therapy can be a novel non-antibiotic platform for bovine digital dermatitis. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, v.34, p.102274, 2021.
19. SILVA, L.O. et al. Use of photodynamic therapy and photobiomodulation as alternatives for microbial control on clinical and subclinical mastitis in sheep. *Lasers in Medical Science*, v.37, n.4, p.2305-2310, 2022.
20. BERRA, C.M. et al. Estresse oxidativo, lesões no genoma e processos de sinalização no controle do ciclo celular. *Química Nova*, v.29, p.1340-1344, 2006.
21. BARBOSA, A.F.S. et al. Anti-*Trypanosoma cruzi* effect of the photodynamic antiparasitic chemotherapy using phenothiazine derivatives as photosensitizers. *Lasers in Medical Science*, v.35, p.79-85, 2020.
22. RODHE, M. The Gram-positive bacterial cell wall. *Microbiology Spectrum*, v.7, n.3, p.10-20, 2019.
23. HAMBLIN, M.R.; HASAN, T. Photodynamic therapy: a new antimicrobial approach to infectious disease? *Photochemistry and Photobiology*, v.3, p.436-450, 2004.
24. LA SELVA, A. et al. Treatment of herpes labialis by photodynamic therapy: study protocol clinical trial (SPIRIT compliant). *Medicine*, v.99, n.12, p.e19500, 2020.
25. LOZANO, C.; TORRES, C. Actualización en la resistencia antibiótica en Gram positivos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, v.35, p.2-8, 2017.
26. SABINO, C.P. et al. *Photodynamic Therapy in Veterinary Medicine: From Basics to Clinical Practice*. Switzerland: Springer, p.228-234, 2016.
27. NUÑEZ, S.C. et al. *Terapia fotodinâmica antimicrobiana na odontologia*. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p.258-300, 2019.
28. RKEIN, A.M.; OZOG, D.M. Photodynamic therapy. *Dermatologic Clinics*, v.32, p.415-428, 2014.
29. HOU, Y.J. et al. Pathological mechanism of photodynamic therapy and photothermal therapy based on nanoparticles. *International Journal of Nanomedicine*, v.15, p.6827-6838, 2020.
30. FISHER, J.F.; MOBASHARY, S. Constructing and deconstructing the bacterial cell wall. *Protein*



Science, v.29, p.629-646, 2020.

31. SHARMA, B. et al. Efficient photodynamic therapy against Gram-positive and Gram-negative bacteria using Rose Bengal encapsulated in metallocatanionic vesicles in the presence of visible light. *ACS Applied Bio Materials*, v.12, p.8515-8524, 2020.

32. MAROTTI, J. et al. Photodynamic therapy can be effective as a treatment for herpes simplex labialis. *Photomedicine and Laser Surgery*, v.27, p.357-363, 2009.

33. GUO, Y. et al. Photodynamic therapy treats acne by altering the composition of the skin microbiota. *Skin Research and Technology*, v.29, p.132-169, 2023.

34. LI, W. Nanotechnology-based strategies to enhance the efficacy of photodynamic therapy for cancers. *Entrepreneurship, Innovation and Sustainability in Times of Austerity*, v.10, p.851-860, 2009.

35. RAJESH, S. et al. Antimicrobial photodynamic therapy: an overview. *Journal of Indian Society of Periodontology*, v.5, p.323-335, 2018.

36. DENG, K. et al. Recent progress in near infrared light triggered photodynamic therapy. *Small*, v.13, p.1-27, 2017.

37. MOREIRA, L.H. et al. Use of photodynamic therapy in the treatment of bovine subclinical mastitis. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, v.21, p.246-251, 2018.

38. CALIN, M.A.; PARASCA, S.V. Light sources for photodynamic inactivation of bacteria. *Lasers in Medical Science*, v.24, p.453-460, 2009.

39. CALZAVARA-PINTON, P.G. et al. A comprehensive overview of photodynamic therapy in the treatment of superficial fungal infections of the skin. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, v.6, p.1-6, 2005.

40. BRUNDAGE, C.; BURMAYAN, A. Caseous lymphadenitis outbreak in a small ruminant herd. *Open Veterinary Journal*, v.11, n.4, p.530-535, 2021.

41. RONSEIN, G.E. et al. Oxidação de proteínas por oxigênio singlete: mecanismos de dano, estratégias para detecção e implicações biológicas. *Química Nova*, v.29, p.563-568, 2006.

42. SPERANDIO, F.F.; HUANG, Y.Y.; HAMBLIN, M.R. Antimicrobial photodynamic therapy to kill Gram-negative bacteria. *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery*, v.8, p.108-120, 2013.

43. SEEGER, M.G. et al. Antimicrobial efficacy of in vitro and ex vivo photodynamic therapy using porphyrins against *Moraxella* spp. isolated from bovine keratoconjunctivitis. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, v.38, n.6, p.103, 2022.

44. FISCHETTI, V.A. Surface proteins on Gram-positive bacteria. *Microbiology Spectrum*, v.4, p.11-28, 2019.

45. FRANCO, J.P. et al. Evidências do efeito da terapia fotodinâmica sobre infecções podais em vacas leiteiras no município de Fernandópolis, São Paulo, Brasil. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, v.38, n.3, p.1-7, 2016.

46. HALLIWELL, B.; CHIRICO, S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. *American Journal of Clinical Nutrition*, v.57, n.5 Suppl, p.715S-724S, 1993.



47. CONRADO, P.C.V. et al. A systematic review of photodynamic therapy as an antiviral treatment: potential guidance for dealing with SARS-CoV-2. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, v.34, p.1222-1231, 2021.
48. SELLERA, F.P. et al. Antimicrobial photodynamic therapy for caseous lymphadenitis abscesses in sheep: report of ten cases. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, v.13, p.120-122, 2016.
49. SENGE, M.O.; SEVEEGA, N.N.; HALE, K.J. Classic highlights in porphyrin and porphyrinoid total synthesis and biosynthesis. *Chemical Society Reviews*, v.50, p.4730-4789, 2021.
50. MOYES, R.B.; REYNOLDS, J.; BREAKWELL, D.P. Differential staining of bacteria: Gram stain. *Current Protocols in Microbiology*, v.15, p.1-8, 2009.
51. SELLERA, F.P. et al. Effective treatment and decolonization of a dog infected with carbapenemase (VIM-2)-producing *Pseudomonas aeruginosa* using probiotic and photodynamic therapies. *Veterinary Dermatology*, v.30, p.152-170, 2018.
52. SILVA, M.V.A. et al. Laser photobiomodulation and antimicrobial photodynamic therapy in the treatment of ovine otitis. *Acta Scientiae Veterinariae*, v.49, p.1-7, 2021.
53. ALZAMORA FILHO, F. et al. Utilização da terapia fotodinâmica antimicrobiana e fototerapia a laser no tratamento da dermatite interdigital infecciosa ovina. *Revista Acadêmica Ciência Animal*, v.16, p.1-5, 2018.
54. BABINSKI, T.P. et al. Uso da curcumina na terapia fotodinâmica antimicrobiana: uma revisão. *Brazilian Journal of Health Review*, v.5, p.7259-7271, 2022.
55. VALANDRO, P. et al. Antimicrobial photodynamic therapy can be an effective adjuvant for surgical wound healing in cattle. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, v.33, p.1-5, 2021.
56. SONGCA, S.P.; YAW, Y. Applications of antimicrobial photodynamic therapy against bacterial biofilms. *International Journal of Molecular Sciences*, v.23, p.3-15, 2022.
57. NUNES, L.P. et al. Antimicrobial photodynamic therapy in endodontic reintervention: a systematic review and meta-analysis. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, v.39, p.1-15, 2022.
58. SILVA, M.V.A. et al. Fotobiomodulação a laser e terapia fotodinâmica antimicrobiana no tratamento da otite ovina. *Acta Scientiae Veterinariae*, v.49, p.1-6, 2021.
59. SILVA, W.R. et al. Photodynamic therapy in the coadjuvant treatment of *Sporothrix schenckii* complex. *Special Care in Dentistry*, v.32, p.54-57, 2023.
60. FERNANDES, K.P.S.; FERRARI, R.A.M.; FRANÇA, C.M. *Biofotônica: conceitos e aplicações*. São Paulo: UNINOVE, p.71-92, 2017.
61. KOLARIKOVA, M. et al. Photodynamic therapy: innovative approaches for antibacterial and anticancer treatments. *Medicinal Research Reviews*, v.43, n.4, p.717-774, 2023.
62. HALLIWELL, B.; CHIRICO, S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v.57, Supl.5, p.715-724, 1993.
63. CONRADO, P.C.V. et al. A systematic review of photodynamic therapy as an antiviral treatment: Potential guidance for dealing with SARS-CoV-2. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, v.34, 102221, 2021.