UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Estudos fotofísicos e fotobiológicos de sistemas de liberação contendo o fármaco fotossensível cloro-ftalocianina de alumínio para aplicação em terapia fotodinâmica

Emanoel Pedro de Oliveira Silva

Ribeirão Preto

2016

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Estudos fotofísicos e fotobiológicos de sistemas de liberação contendo o fármaco fotossensível cloro-ftalocianina de alumínio para aplicação em terapia fotodinâmica

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas para obtenção do Título de Doutor em Ciências
Área de Concentração: Medicamentos e Cosméticos.
Orientado: Emanoel Pedro de Oliveira Silva
Orientador: Prof. Dr. Antonio Claudio Tedesco

Versão corrigida da Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas em 26/08/2016. A versão original encontra-se disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP.

Ribeirão Preto
2016

RESUMO

Silva, E. P. O. **Estudos fotofísicos e fotobiológicos de sistemas de liberação contendo o fármaco fotossensível cloro-ftalocianina de alumínio para aplicação em terapia fotodinâmica**. 2016. 161 f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

A terapia fotodinâmica (TFD) tem se apresentado nos últimos anos como uma alternativa para o tratamento de tumores cutâneos, viscerais e sistêmicos, demonstrando resultados promissores, tanto em estudos *in vitro* como *in vivo*. Trata-se de uma técnica simples e não invasiva. A terapia consiste na excitação de um fármaco fotossensibilizante por uma fonte de luz visível que depois de absorvida pela molécula, leva a produção espécies reativas de oxigênio (EROs) em presença do oxigênio molecular por uma sequencia de reações fotoquímicas. Nesse trabalho propõe-se a preparação, caracterização e detreminação da atividade fotodinâmica de uma nanoemulsão rica em colesterol e de lipossomas ultradeformáveis como novos sistemas de liberação para o fármaco fotossensibilizante cloro alumínio ftalocianina (PcAlCl), comparando com um sistema clássico de lipossoma convencional. Como modelo celular foram utilizadas células de glioblastoma (U87MG) e de melanoma (B16F10). As formulações apresentaram características desejáveis como reprodutibilidade, tamanho de partícula, estabilidade curto e em longo prazo e deformidade adequados para a utilização como meio de veiculação da PcAlCl. Pela análise dos estudos fotofísicos de rendimento quântico de fluorescência (Φ_F), tempo de vida de fluorescência (τ) e rendimento quântico de oxigênio singleto (Φ_Δ) da PcAlCl em etanol e incorporada nas formulações, pode-se observar que a incorporação a um veículo de liberação melhorou as características da PcAlCl. Nos estudos em células nenhum dos sistemas apresentou citotoxicidade na ausência de luz, mas apresentaram um aumento da atividade fotodinâmica da PcAlCl de até 80% quando comparadas à PcAlCl livre quando irradiadas. Todas as formulações apresentaram características que corrobora com o emprego como sistemas de liberação para o aumento da atividade fotodinâmica da PcAlCl podendo serem empregados no tratamento de glioblastoma e de melanoma.

Palavras-chave: Glioblastoma, Melanoma, Lipossoma, LDE, Terapia Fotodinâmica.

ABSTRACT

Silva, E. P. O. **Photophysical and photobiological studies of drug delivery systems loaded with chloro-aluminium phthalocyanine for application in photodynamic therapy**. 2016. 161 f. Thesis (Doctoral). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

The Photodynamic therapy (PDT) has been an alternative for the treatment of skin, and brain tumors, and has shown promising results, both *in vitro* and *in vivo*, is a simple and non-evasive technique. The therapy consists into a light-sensitive drug excitation by a light visible source that once absorbed by the molecule lead to produce reactive oxygen species (ROS) in the molecular oxygen presence by a sequence of photochemical reactions. This work proposes the preparation and characterization of a cholesterol-rich nanoemulsion and ultradeformable liposomes as new delivery systems for the drug photosensitizer chloro aluminum phthalocyanine (PcAlCl) compared to a classical system as the conventional liposome and their photodynamic activity in glioblastoma cells line (U87MG) and melanoma cells line (B16F10). The formulations showed suitable characteristics such as reproducibility, particle size, short and long-term stability and deformity for their use as drug delivery for PcAlCl. For the photophysical studies: absorption, fluorescence, fluorescence quantum yield (Φ_F), fluorescence lifetime (τ) and quantum yield of singlet oxygen (Φ_Δ) of PcAlCl in ethanol and incorporated in the formulations demonstrated that the incorporation was able to improve its photophysical characteristics. In in vitro studies, the drug delivery systems showed no cytotoxicity in the absence of light, but demonstrated increased in PcAlCl photodynamic activity up to 80% over the PcAlCl free when irradiated. All formulations showed characteristics, which cooperates with the use of these drug delivery systems for, increased the PcAlCl photodynamic activity for glioblastoma and melanoma treatment.

Keywords: Glioblastoma, Melanoma, Liposome, LDE, Photodynamic therapy.

1. Introdução

1.1 Gliomas e a barreira hematoencefálica (BHE)

Gliomas malignos estão entre os tipos mais comuns de tumores cerebrais, ocorrendo em 5-7 a cada 100.000 indivíduos por ano (LARJAVAARA et al., 2007; SEHMER et al., 2014). São formados por células presentes na glia que auxiliam no suporte e funcionamento do sistema nervoso central (SNC). Há três tipos de células presentes na glia capazes de desenvolver-se em gliomas: Os astrócitos que irão produzir astrocitomas (incluindo glioblastomas), os oligodendrócitos que irão produzir oligodendrogliomas e as células epidermais que irão produzir ependimomas (Figura 1A) (MORRENS , VAN DEN BROECK e KEMPERMANN, 2012; OHGAKI e KLEIHUES, 2011). Os tumores que exibem uma mistura destas diferentes células são chamados gliomas mistos (OMURO e DEANGELIS, 2013). O tipo mais comum de glioma é conhecido como glioblastoma multiforme (GBM) o qual ocorre em 60-70% dos casos (Figura 1B). Este tipo de tumor tem como características mais comuns, um crescimento rápido e agressivo de células tumorais com uma capacidade de se infiltrar no tecido adjacente saudável do cérebro de forma difusa, o que dificulta a visualização e delimitações da área tumoral e consequentemente a sua remoção total (BEAUCHESNE et al., 2016). Esse tipo de patologia é sempre associado a um prognóstico ruim, podendo acometer qualquer parte do tecido cerebral e da medula espinhal, e a uma expectativa de vida muito curta entre 12 e 15 meses (ROBERTS et al., 2011; SCHNEIDER et al., 2016).

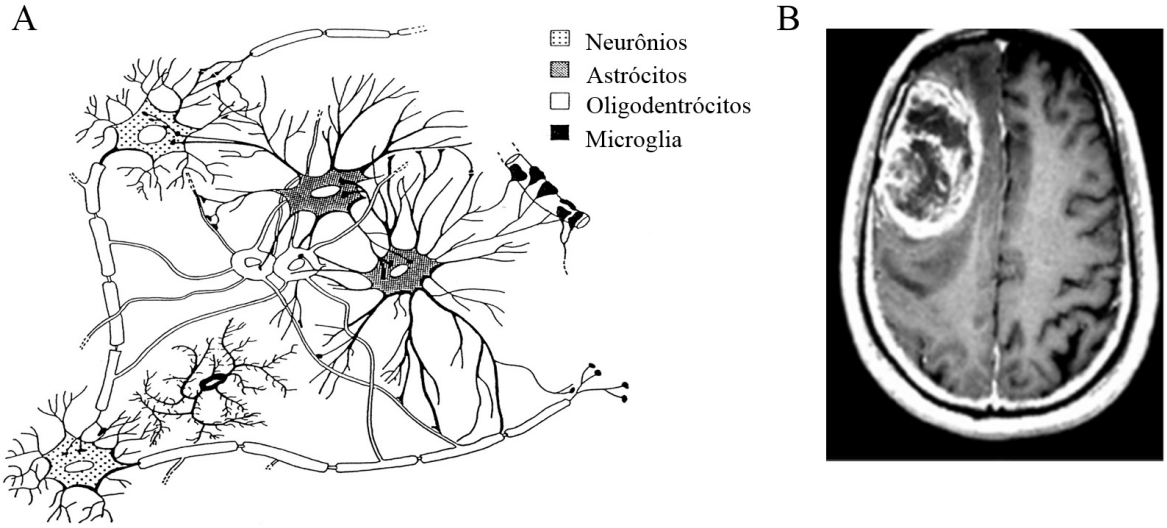


Figura 1- Representação esquemática dos diferentes tipos de células gliais no sistema nervoso central (SNC) e suas interações, entre si e com os neurônios. (A); Glioblastoma multiforme com contraste de Gadolinium (Gd^{3+}) (B). Adaptado de (BAUMANN e PHAM-DINH, 2001; BISWAS, 2012).

Como opção mais utilizada de tratamento, adota-se ressecção cirúrgica, seguida por tratamento com radiação e quimioterapia com Temozolamida, que combinadas conferem um período médio de sobrevivência do paciente de até 14,6 meses (STUPP , MASON e VAN DEN BEUF, 2005; ZHANG et al., 2016). Contudo, às células do glioma tem apresentado resistência à radiação e a quimioterapia com base nos protocolos difundidos utilizados frequentemente (JOHANSSON et al., 2010). Além disso, a natureza das células tumorais do GBM e a existência de barreiras fisiológicas, especialmente a barreira hematoencefálica (BHE), o GBM continua sem cura. A falta da capacidade de permeação de fármacos na BHE faz com que o tratamento quimioterápico do glioblastoma seja limitado (LI et al., 2014c).

A barreira hematoencefálica (BHE) é uma barreira celular que separa o sangue do tecido cerebral que regula a composição iônica de forma adequada para a sinalização sináptica, previne a entrada de macromoléculas e protege o sistema

nervoso central de neurotoxinas assegurando a nutrição cerebral (VAN TELLINGEN et al., 2015). A BHE é formada por células endoteliais que se organizam de forma alinhada e paralela aos capilares sanguíneos e por uma fina lamina basal (VIEIRA e SOUZA, 2013). Essa barreira possui junções oclusivas que impedem cerca de 98% de todas as pequenas moléculas terapêuticas e quase todas as proteínas, peptídeos, oligonucleotideos de chegarem ao sistema nervoso central (GANTA et al., 2010).

A BHE age como uma barreira física devido à presença das junções entre as células endoteliais adjacentes, o que força a maioria do transporte de substancias do sangue para o tecido cerebral ser pela via transcelular do que pela via paracelular por meio das junções (Figura 2) (ABBOTT , RONNBACK e HANSSON, 2006).

Pequenas moléculas lipossolúveis são transportadas livremente por difusão simples pela membrana plasmática, como por exemplo: gases, fármacos barbitúricos e etanol (ABBOTT et al., 2010). A presença de receptores de membrana capazes de transportar moléculas especifica regulam a via transcelular, o que proporciona um transporte seletivo, permitindo ou facilitando a entrada de moléculas importantes para a nutrição e excluindo ou expulsando moléculas capazes de causar dano ao tecido cerebral (GANTA et al., 2010). Grandes moléculas de caráter hidrofílico, como é o caso dos peptídeos e proteínas, geralmente não conseguem passar pela BHE, a não ser que possam ser transportadas por transcitose de maneira especifica por reconhecimento de um receptor ou por maneira inespecífica pelo processo de adsorção (ABBOTT et al., 2010; GOMES , DAS NEVES e SARMENTO, 2014).

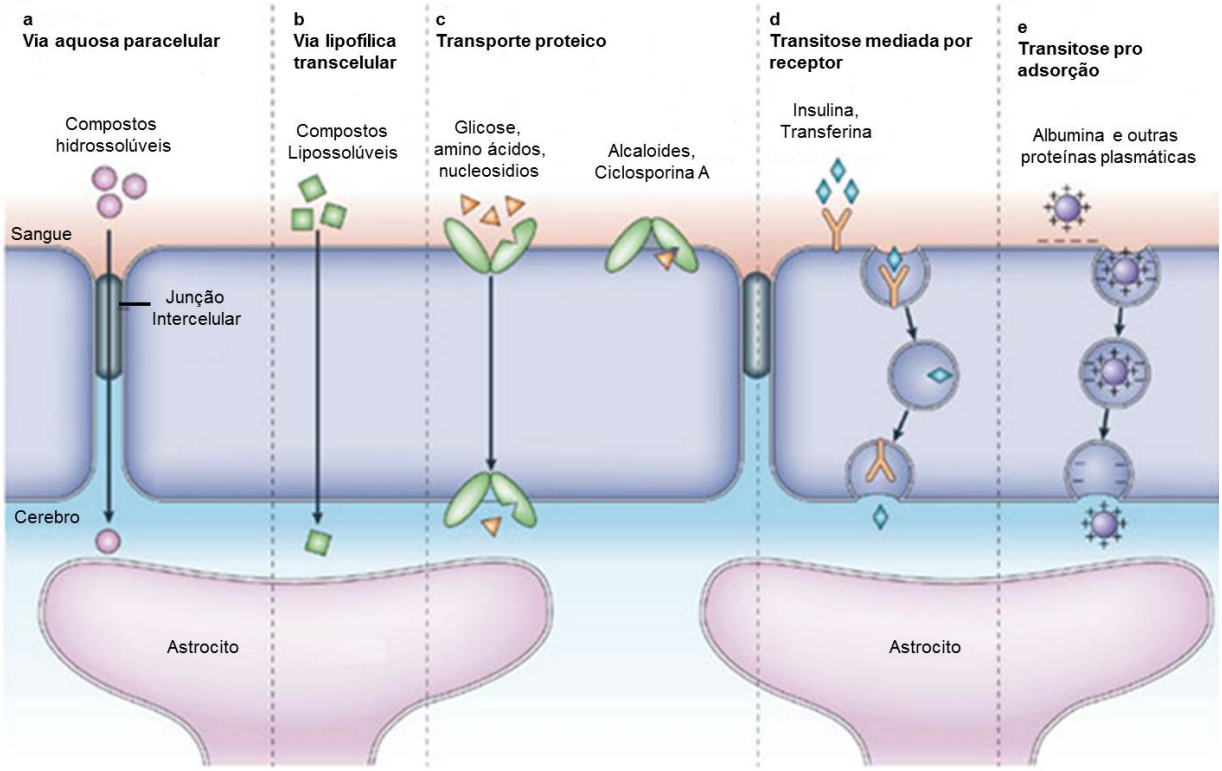


Figura 2 - Vias de permeação pela barreira hematoencefálica (BHE). Adaptado de (ABBOTT , RONNBACK e HANSSON, 2006).

Na última década, várias técnicas têm sido abordadas como alternativas para o tratamento do glioblastoma, visando o aumento da seletividade do tecido alvo e o aumento da permeabilidade da BHE com utilização de novas técnicas juntamente com a nanotecnologia (BECHET et al., 2014).

1.2 A pele e o melanoma

A pele é o maior órgão do corpo humano cobrindo uma área de 1 a 2 m² e representa, aproximadamente, 16% do total do peso corporal. Sua espessura pode variar de 1,5 mm a 4 mm. É um tecido complexo formado por várias camadas: a hipoderme (a camada mais interna), a derme (a camada intermediária) e a epiderme (a

camada mais superficial), que trabalham de forma harmônica, garantindo assim suas funções (RABELLO, 2011).

A pele age como primeira linha de defesa do corpo contra agressões do ambiente externo, possuindo características físicas e químicas promovendo uma proteção biológica. Essa proteção está intrinsecamente associada à sua camada mais externa, a epiderme (Figura 3) (KASEMSARN , BOSCO e NIXON, 2016).

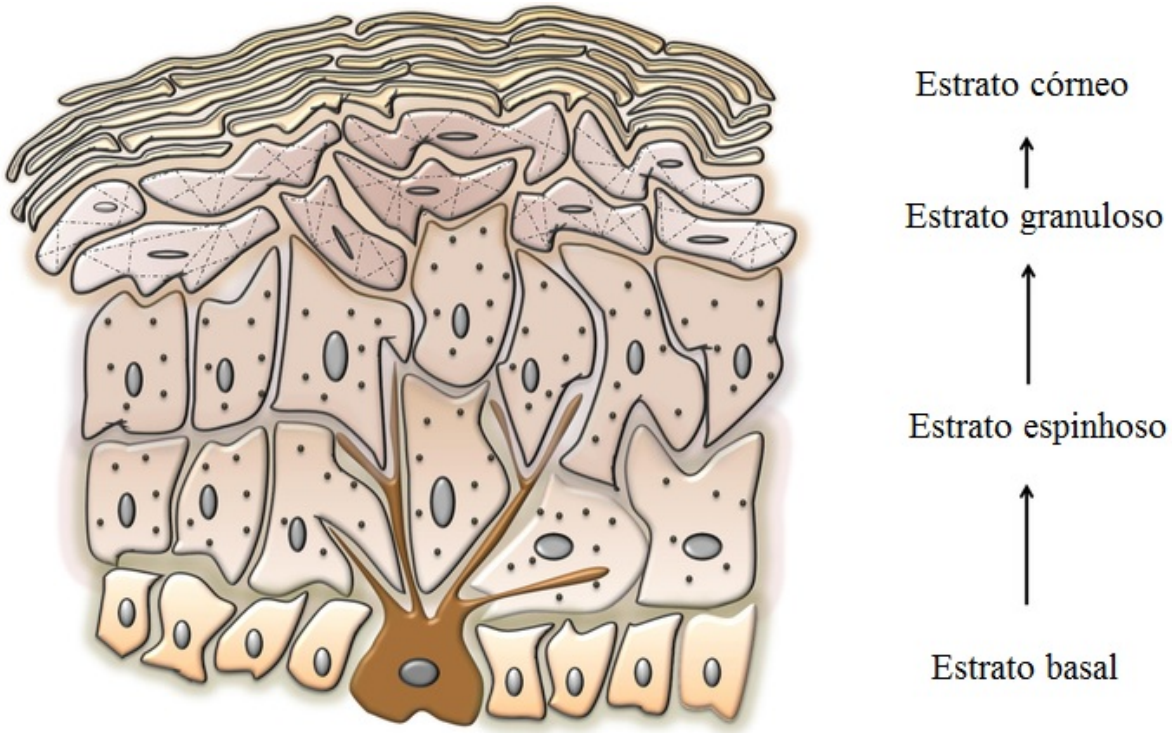


Figura 3 - Estrutura da Epiderme. Adaptada de (NATARAJAN et al., 2014).

A epiderme é constituída por quatro camadas distintas (estrato córneo, estrato granuloso, estrato espinhoso e estrato basal), que são formadas por meio da estratificação dos queratinócitos que passam do estrato basal em sentido ao estrato córneo durante o seu processo de maturação, até serem eliminadas (NAGARATNAM;

NAGARATNAM e CHEUK, 2016; NATARAJAN et al., 2014). O estrato córneo é formado pelos corneócitos, os quais são circundados por uma densa porção proteica (envelope celular) e regiões lipídicas, composição primordial na função de defesa (barreira) da pele humana que impede a entrada de agentes externos, dificultando a utilização dessa via para fins terapêuticos (JUNGERSTED et al., 2010).

O câncer de pele tem origem na epiderme, composto por células da pele (escamosas, basais e melanocíticas) que sofreram alterações e multiplicaram-se de maneira desordenada e anormal dando origem as neoplasias cutâneas. As neoplasias cutâneas podem ser classificadas em dois tipos distintos de acordo com a sua origem celular: o tipo não melanocítico, derivado de células epiteliais capazes de formar carcinomas basocelulares e epidermoide ou escamosos, e o tipo melanoma formado a partir dos melanócitos (JEE et al., 2015; PERRY et al., 2016; VISCONTI et al., 2015).

O Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima que o câncer de pele do tipo não melanocítico seja o mais incidente na população brasileira, com cerca de 175.760 casos novos a cada ano, sendo 80.850 em homens e 94.910 em mulheres, que corresponde a 29% do total estimado para o ano de 2016. Por outro lado, o melanoma de pele é menos frequente do que os carcinomas basocelulares e escamosos, porém sua letalidade é mais elevada, com previsão no Brasil de 5.670 novos casos de melanoma cutâneo para o ano de 2016, sendo 3.000 homens e 2.670 mulheres (INCA, 2016; REDMAN , GIBNEY e ATKINS, 2016; VISCONTI et al., 2015).

O tratamento do melanoma é limitado apesar dos avanços nas áreas de imunoterapia e terapia direcionada. O tratamento primário é a ressecção cirúrgica, para tumores menores que 2 mm com ou sem o acometimento de linfonodos pela metástase, seguido por radioterapia e para casos onde o melanoma já esta em um quadro

avançado é utilizado o Interferon alfa-2b (ALGAZI , SOON e DAUD, 2010). Entretanto, o efeito do tratamento com Interferon é limitado e sua indicação ainda é controversa. Outra linha de tratamento é a administração oral de Temozolamida, mas seu efeito geralmente é inferior a 15% (GARBE et al., 2011).

Apesar dos significantes progressos científicos no entendimento da biologia e genética do melanoma, nenhum tratamento efetivo contra esse tipo de câncer está disponível atualmente (ALGAZI , SOON e DAUD, 2010). Novos tratamentos vêm sendo pesquisados em busca de uma melhor resposta frente ao melanoma. Uma alternativa que vem mostrando resultados promissores é a administração tópica visando aumentar a seletividade e a concentração dos fármacos obtendo assim uma melhor resposta.

A via tópica de administração de formulações farmacêuticas oferece várias vantagens sobre as demais vias de administração, dentre elas: evitar o metabolismo de primeira passagem, liberação sustentada e controlada por um longo período de tempo, redução dos efeitos associados com toxicidade, aumento da aceitação do paciente, acesso direto ao local onde a patologia se instala além de ser uma via conveniente e que não causa dor (KERN e WEISER, 2015; THOMPSON e BROOKS, 2015).

Formulações farmacêuticas em contato com a superfície da pele podem permeá-la por diferentes mecanismos: diretamente pelo estrato córneo, pelas vias paracelular e transcelular, onde a formulação interage ou se difunde por meio do estrato córneo, ou pela via apêndices da pele (folículos de pele, ductos sudoríparos e glândulas sebáceas) (Figura 4). A contribuição da permeação de formulações farmacêuticas pela via apêndices da pele é mínima, chegando a aproximadamente 0,1%, com isso, as principais vias de permeação são as paracelular e a transcelular (CHEN et al., 2015b; DESAI , PATLOLLA e SINGH, 2010; KERN e WEISER, 2015; VISCONTI et al., 2015).

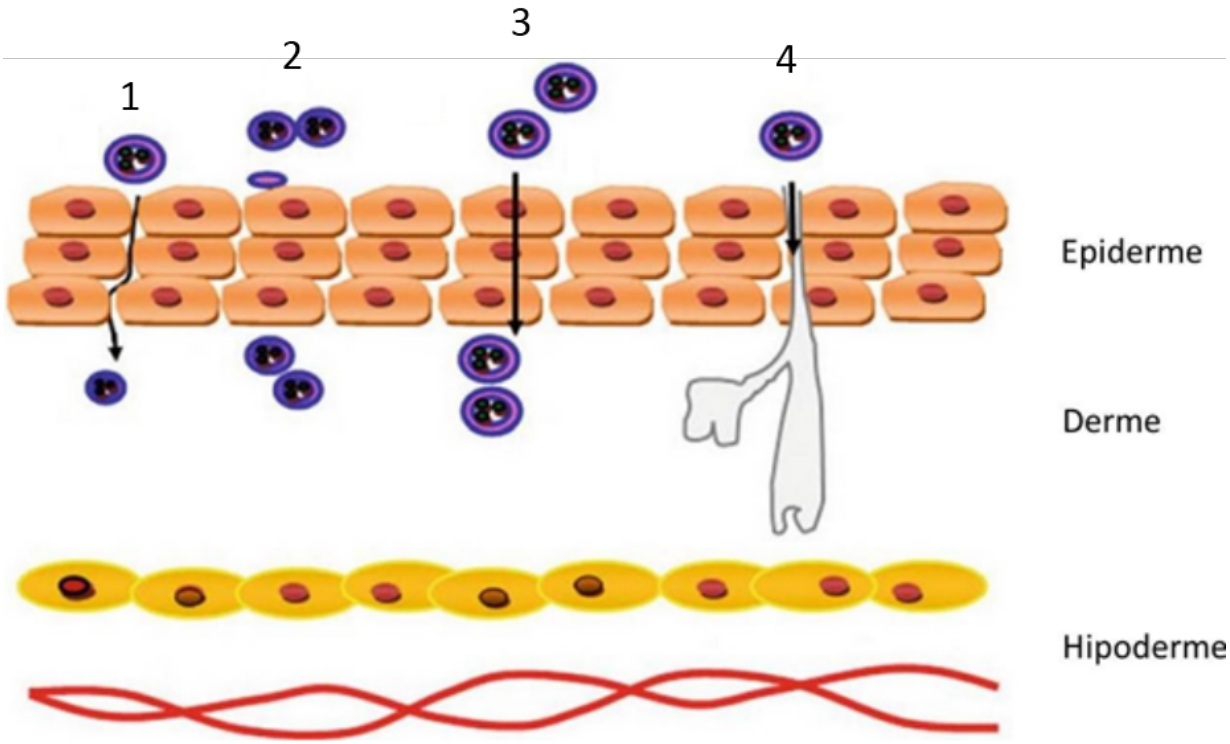


Figura 4 - Mecanismos de permeação da pele. (1) via paracelular; (2) Interação com os lipídios da pele; (3) via Transcelular; (4) via folículos de pelo e poros glandulares. Adaptado de (AGRAWAL; GUPTA e VYAS, 2016).

A passagem de fármacos por meio da pele não depende só de sua natureza química, mas também da composição da formulação onde são incorporadas. A veiculação de produtos farmacêuticos em formulações magistrais visa reduzir a ação da barreira cutânea, favorecendo a permeação do ativo medicamentoso por meio da pele.

Trabalhos como o de REDMAN , GIBNEY e ATKINS (2016) e SIQUEIRA-MOURA et al., (2013), descrevem o uso de formulações tópicas para o tratamento de melanomas, e obtiveram resultados promissores no tratamento de câncer de pele.

1.4 Terapia Fotodinâmica (TFD)

A Terapia Fotodinâmica (TFD) vem sendo apresentada como uma alternativa para o tratamento de muitas patologias como: doenças de pele, infecções localizadas, degeneração macular relacionada a idade, sobretudo neoplasias, com resultados promissores obtidos em estudos *in vitro* e *in vivo* contra gliomas e melanoma (CENGEL, 2012; KARRER et al., 2013; SAINI e POH, 2013). É uma técnica simples, não invasiva e não requer tecnologia de alto custo o que é conveniente para uso em países em desenvolvimento (AKILOV et al., 2007).

O procedimento consiste na administração de um fármaco fotossensibilizante por via sistêmica ou tópica ao paciente. Em seguida, após um período de tempo adequado, o tecido cancerígeno alvo é irradiado por uma fonte de luz visível em comprimento de onda adequado capaz de excitar a molécula do fármaco fotossensibilizante, a qual, resulta na produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) em presença do oxigênio molecular tecidual (BAPTISTA e WAINWRIGHT, 2011; CAMUR , AHSEN e DURMUS, 2011).

A maioria dos dados disponíveis sobre a TFD sugere um mecanismo comum de ação. Quando o fármaco fotossensibilizante utilizado absorve luz (irradiação), uma série de processos fotofísicos e fotoquímicos têm início. Uma vez que a molécula do fármaco fotossensibilizante alcança um estado eletronicamente excitado, existem diversos mecanismos de desativação para que a mesma retorne ao seu estado eletrônico de menor energia, que se denomina estado fundamental. Tais processos de desativação são apresentados no Diagrama de Jablonski (Figura 5)

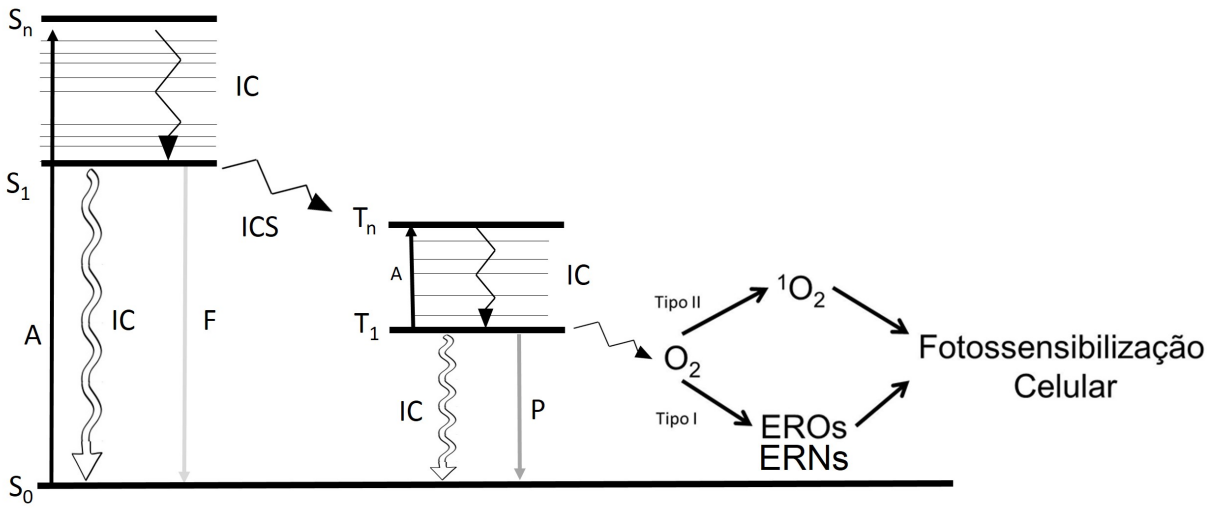


Figura 5 - Digrama de Jablonski para o processo de fotossensibilização, onde A = absorção de luz de comprimento de onda adequado, S_0 = estado fundamental, S_1 = primeiro estado excitado singleto, Sn = estados excitados singleto superiores, IC = conversão interna, F = Fluorescência, T_1= primeiro estado excitado tripleto, T_n = estados excitados tripleto superiores, O_2 = oxigênio molecular, $^1O_2$ = oxigênio singleto, EROs = espécies reativas de oxigênio, ERNs = espécies reativas de nitrogênio. Fonte: Autor.

Após a absorção de um fóton de luz, o fármaco fotossensibilizante passa a popular um estado excitado singleto mais energético (S_n), de onde pode retornar ao seu estado fundamental (S_0) por meio do processo de relaxação física conhecido como conversão interna ou por meio do processo radioativo de emissão de fluorescência. As propriedades fluorescentes dos fármacos fotossensibilizantes são úteis para a visualização, localização e delineação de lesões malignas (RANYUK et al., 2013; YAMADA et al., 2013). Por outro lado, o fármaco fotossensibilizante pode dar origem ao estado excitado tripleto, um estado de energia ligeiramente mais baixa que o estado excitado singleto e com tempo de vida mais longo (μs-ms), por meio de conversão de spin eletrônico, no processo chamado cruzamento intersistema (RONZANI et al., 2013). A ação fotodinâmica é dependente do processo de cruzamento intersistema. Os fármacos fotossensibilizantes mais eficientes para a TFD têm um alto rendimento

quântico do estado excitado tripleto e tempos de vida tripleto longos. Por meio deste processo, o fármaco fotossensibilizante passa a popular os estados excitados tripleto de maior energia (T_n). A partir de seu estado excitado tripleto mais energético, o fármaco fotossensibilizante pode perder energia, decaindo para seu estado excitado de menor energia (T_1) por meio do processo de conversão interna. Nesse estado, o fármaco fotossensibilizante pode absorver mais um fóton e retornar para seu estado excitado de maior energia (T_n) ou retornar ao seu estado fundamental pelo processo de conversão interna ou por meio do processo radiativo como emissão de fosforescência (ROBERTSON , EVANS e ABRAHAMSE, 2009).

O fármaco fotossensibilizante a partir do mais baixo estado excitado tripleto (T_1) pode ainda sofrer reações fotoquímicas do Tipo I (transferência de elétrons ou abstração de átomo de Hidrogênio) ou do Tipo II (transferência de energia). Como mencionado anteriormente, a maioria dos dados sobre TFD sugerem um mecanismo comum de ação, onde o fármaco fotossensibilizante no estado excitado tripleto na presença do oxigênio molecular presente no meio, induz a produção de espécies reativas de oxigênio ($^1O_2$, $O_2^{\bullet}$, $OH^{\bullet}$, denominados EROs) e/ou espécies reativas de Nitrogênio (NO*, NO_2*, ONOO*, denominados ERNs) que atacam centros específicos dentro dos sistemas celulares, levando à necrose ou apoptose celular (CHEN et al., 2016; KALUDERCIC e GIORGIO, 2016; KALYANARAMAN , HARDY e ZIELONKA, 2016).

O mecanismo Tipo I envolve a abstração de um átomo de hidrogênio ou reações de transferência de elétrons entre o fármaco fotossensibilizante no estado excitado tripleto e diferentes macromoléculas biológicas, levando à formação de radicais livres e/ou íons radicais (BOLFARINI et al., 2014). Poucos materiais biológicos

apresentam facilidade de fotoredução (por exemplo, quinonas e citoquinas) em processos nos quais temos a oxidação do fármaco fotossensibilizante a cátion radical-π e o substrato é reduzido (DURANTINI et al., 2016). A espécie reduzida pode transferir um elétron ao oxigênio molecular presente no meio formando espécies reativas de oxigênio como peróxidos, ânion superóxido, etc. Este tipo de fotossensibilização é conhecido como sendo do Tipo I.

Outro caminho possível para o fármaco fotossensibilizante em seu estado excitado tripleto é o de transferência de energia para o oxigênio molecular com formação do oxigênio singleto ($^1O_2$). O oxigênio singleto é uma espécie altamente reativa que oxida vários substratos biológicos. Acredita-se que o oxigênio singleto seja o principal mediador dos danos fotodinâmicos nos sistemas biológicos, pois reage rápida e indiscriminadamente com os mais variados materiais biológicos eletrofílicos, como lipídios insaturados, proteínas, ácidos nucleicos, etc. Sendo apontado como o principal responsável pela inativação da célula tumoral (CLEMENT et al., 2016). Este tipo de fotossensibilização é conhecido como fotossensibilização do Tipo II.

Nos últimos anos, o interesse nos processos de fotossensibilização tem aumentado principalmente devido aos efeitos fotodinâmicos mediados por fármacos observados em sistemas biológicos. O $^1O_2$ gerado pela reação do Tipo II é extremamente importante para o sucesso da TFD. Acredita-se que ele é um intermediário chave em muitos processos oxidativos fotoinduzidos em sistemas químicos ou biológicos, sendo considerado a principal espécie citotóxica, responsável pela inativação da célula, embora recentemente tenha sido mostrado que os mecanismos Tipo I e Tipo II, provavelmente agem em harmonia na maioria dos casos e

a razão entre eles é influênciada pelas características do fármaco fotossensibilizante, dos substratos intracelulares e pela concentração de oxigênio do meio (CLEMENT et al., 2016). Assim, ambos os mecanismos levam a danos oxidativos similares e reações em cadeia de radicais livres, induzindo morte celular e destruição tumoral.

Os produtos das reações ocorridas pelos mecanismos Tipo I e Tipo II são altamente reativos, com tempo de vida médio de 10 a 50 μs. Portanto, os danos causados por essas espécies são dependentes de sua difusão no ambiente onde são formadas, podendo chegar até a 0,1 μm de distância (CAMUR , AHSEN e DURMUS, 2011; ZEBALLOS et al., 2012). Esse comportamento combinado com o uso de um fármaco fotossensibilizante de retenção preferencial pelos tecidos de interesse é à base da seletividade da TFD (RONZANI et al., 2013).

1.4.1 Fármacos fotossensibilizantes

A excitação do fármaco fotossensibilizante depende do comprimento de onda no qual a luz é absorvida, esse fenômeno é geralmente muito seletivo e a eficiência da absorção difere entre as classes de fármacos fotossensibilizantes. Os sistemas biológicos apresentam substâncias capazes de absorver luz, tais como a melanina e a hemoglobina, que absorvem a luz na região do espectro azul e verde (MILANIC et al., 2011). Assim, para a eficiência da TFD sob o aspecto fotofísico, o fármaco fotossensibilizante deve ser fotoquimicamente ativo e com alta eficiência de absorção na porção do espectro denominada “janela terapêutica”, que compreende a faixa do vermelho ao infravermelho próximo (600 nm – 800 nm), podendo penetrar até 1 cm no tecido (FARAHI et al., 2010; XU et al., 2009).

Um dos fármacos fotossensibilizantes mais utilizado e aprovado clinicamente é um derivado da Hematoporfirina (HpD) conhecido comercialmente como Photofrin II (Figura 6) (KULBACKA, 2015; NWOGU et al., 2016; PENJWEINI et al., 2015; SCHAFFER et al., 2013). Entretanto, esses derivados, chamados de fotossensibilizantes de primeira geração, apresentaram algumas desvantagens com relação ao seu uso em TFD, como baixa seletividade ao tecido tumoral e baixa absorção de luz na região do vermelho (NAYAK et al., 2016)

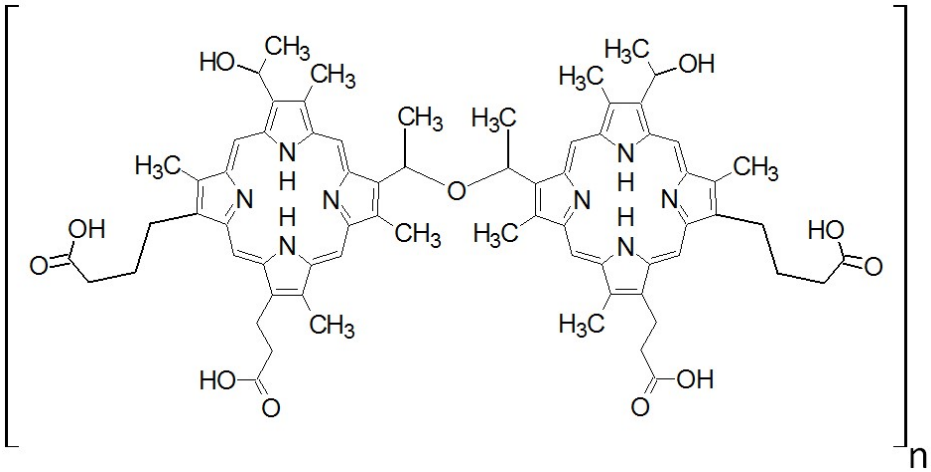


Figura 6 - Estrutura molecular do medicamento Photofrin®. Fonte: Autor.

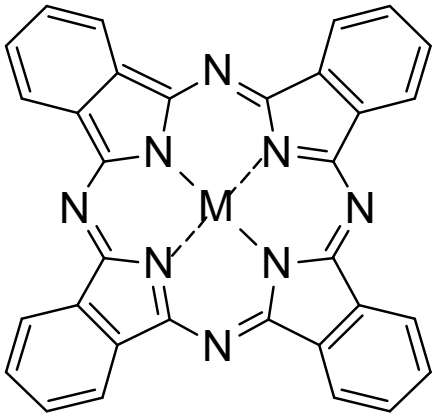
Os problemas encontrados com os compostos derivados da Hematoporfirina levaram ao desenvolvimento de novas moléculas, chamadas de fármacos fotossensibilizantes de segunda e terceira geração, como as ftalocianinas, clorinas e bacterioclorinas (MACHADO et al., 2010; RANYUK et al., 2013; XU et al., 2009).

Contudo, esses compostos apresentam características indesejadas, como baixa absorção na região acima de 600 nm, retenção no organismo por longos períodos de tempo (por volta de 4 semanas) e pouca especificidade ao tecido alvo, acumulando-se

em tecidos normais, principalmente o epitelial (MACHADO et al., 2010; RANYUK et al., 2013). Sendo assim, novos fármacos fotossensibilizantes para a TFD têm sido pesquisados em estudos clínicos no decorrer dos anos (CEYLAN et al., 2015; DE PAULA et al., 2015; PEREZ et al., 2014; SILVA et al., 2015; ZEBALLOS et al., 2012).

1.4.2 Ftalocianinas

Como fármacos fotossensibilizantes de segunda geração, as ftalocianinas possuem propriedades fotofísicas vantajosas e diversos estudos mostram seu potencial para a TFD (CAMUR , AHSEN e DURMUS, 2011; LONGO et al., 2013; MACHADO et al., 2010). As ftalocianinas são pigmentos tetraazoindólicas análogas às porfirinas com forte absorção na região do vermelho do espectro eletromagnético (670 nm 780 nm), cuja estrutura molecular pode ser modificada inserindo-se ligantes periféricos e/ou axiais, bem como metais entre quatro nitrogênios centrais (Figura 7), com extensa aplicação, industrial, tecnológica e médica (CAMUR , AHSEN e DURMUS, 2011; KULBACKA, 2015; ZEBALLOS et al., 2012).



M = Al, Ge, Si, Sn, Zn

Figura 7: Estrutura molecular das ftalocianinas. Fonte: Autor.

Entretanto, por apresentarem baixa solubilidade em água o seu uso em TFD é limitado, uma vez que impede a administração da mesma pela via intravenosa (meio fisiológico). Uma maneira de contornar esse problema é a inserção de substituintes periféricos ou axiais polares em sua estrutura como: grupos aminos, carboxilatos, sulfonatos e grupos hidroxilas (CAMUR , AHSEN e DURMUS, 2011). Estudos têm mostrado que tais ligantes podem melhorar as características físico-químicas do fármaco fotossensibilizante e consequentemente influência seu comportamento farmacocinético e farmacodinâmico. Além disso, esses grupos proporcionam um aumento no caráter hidrofílico da molécula aumentando sua solubilidade em meio aquoso, além de impedir de forma estérica a formação de agregados que inibem a atividade fotodinâmica do fármaco fotossensibilizante (JAYME , CALORI e TEDESCO, 2016)

Como as ftalocianinas dos complexos Al(III), Ge(IV), Si(IV), Sn(IV) e Zn(II) possuem íons diamagnéticos espera-se um aumento significante do tempo de meia-vida de seu estado tripleto excitado, aumentando a produção de $^1O_2$, tornando-as boas candidatas a fármacos fotossensibilizantes (OGUNSIPE e NYOKONG, 2005).

As ftalocianinas vêm sendo utilizadas na TFD para o tratamento dos mais diversos tipos de câncer, obtendo resultados promissores como tratamento complementar em quadros de melanoma e glioblastoma (ÇAKIR et al., 2015; DIXIT et al., 2015; EL-KHATIB et al., 2015; OGBODU et al., 2015).

A eficiência da TFD depende da capacidade do fármaco fotossensibilizante de se acumular seletivamente nos tecidos tumorais, o que é claramente influênciada pelas propriedades físico-químicas e pelo modo de liberação do fármaco, sendo que sua incorporação em membranas biológicas é bastante favorecida quando se utiliza um

sistema de liberação adequado utilizando várias tecnologias, dentre elas a nanotecnologia (ANDRADE et al., 2015; ARIAS et al., 2011; BARBUGLI et al., 2010; TIBBITT , DAHLMAN e LANGER, 2016)

1.5 Nanotecnologia Farmacêutica

A nanotecnologia farmacêutica propõe o desenvolvimento, caracterização e aplicação de sistemas de liberação controlada de fármacos em escala nanométrica ou micrométrica, frequentemente descritas como "*Drug Delivery Systems*" (DDS), que proporcionam características vantajosas ao fármaco quando comparados a sua administração convencional.

Os estudos de BOVIS et al., (2012) mostraram que a nanotecnologia tem um importante papel na terapia fotodinâmica. Eles estudaram a incorporação e a administração endovenosa do fármaco fotossensibilizante m-tetrahidroxi-fenilclorina (mTHPC) em lipossomas para o tratamento de fibrosarcoma em ratos. Eles observaram uma maior biodisponibilidade e seletividade do mTHPC ao tumor se comparado a sua formulação comercial (Foscan®), aumentando assim sua eficiência na terapia fotodinâmica do fibrosarcoma.

Os sistemas de liberação nanoestruturados apresentam características favoráveis, tais como: proteção do fármaco no sistema biológico contra possíveis instabilidades no organismo; aumento da biocompatibilidade do fármaco; incorporação de fármacos hidrofílicos e lipofílicos; direcionamento do fármaco a alvos específicos; aumento da transcitose do fármaco por meio das barreiras epiteliais e endoteliais; incorporação de dois ou mais fármacos para terapias combinadas; diminuição da dose terapêutica e do número de administrações e aumento da aceitação da terapia pelo

paciente (CALIXTO et al., 2016; DOS SANTOS et al., 2013; GARG et al., 2015; PIMENTEL et al., 2007).

A importância dos sistemas de liberação reside no fato de que raramente um fármaco, veiculado em solução aquosa ou numa forma convencional em meio orgânico, consegue atingir um alvo específico no organismo em concentrações adequadas para provocar o efeito terapêutico esperado, ou sem causar efeitos citotóxicos indesejáveis. Este fato pode ser facilmente entendido quando verificamos que entre o local de administração do fármaco e o órgão ou tecido alvo, se interpõem uma série de obstáculos de naturezas diversas (anatômicos, químicos e biológicos), que devem ser vencidos para que se obtenha o efeito desejado.

O fármaco para desenvolver seu efeito farmacológico, deve passar por várias barreiras biológicas além de estar sujeito à eliminação por uma variedade de processos. Além disso, os fármacos fotossensibilizantes lipofílicos (hidrofóbicos) requerem sistemas de liberação biologicamente compatíveis para sua administração intravenosa. Essas limitações têm motivado o desenvolvimento de diferentes estratégias com o objetivo de aperfeiçoar a ação de vários tipos de fármacos.

Muitas alternativas têm surgido de diferentes áreas da ciência, as quais têm contribuído para contornar estes obstáculos por meio do desenvolvimento de novas formulações, com características que têm permitido transportar substâncias farmacologicamente ativas para sítios específicos do organismo e/ou modular a velocidade de liberação em função do tempo. Estes sistemas podem modificar o perfil de biodisponibilidade do fármaco sem alterar a estrutura química da molécula transportada. (ALLEN e CULLIS, 2013; ANSELMO e MITRAGOTRI, 2016; GARG et al., 2015; TIBBITT , DAHLMAN e LANGER, 2016) Vários sistemas de liberação têm sido

propostos como excelentes veículos para compostos fototóxicos instáveis em meio biológico (ALANAZI et al., 2015; AMAR-LEWIS et al., 2014; DESAI , PATLOLLA e SINGH, 2010) Dentre estes sistemas merecem destaque: os lipossomas, os eritrócitos resselados isolados do sangue, as nanopartículas biodegradáveis, as microesferas protéicas e poliméricas entre outros sistemas (GANTA et al., 2010; JIN et al., 2012; ZHU e LIAO, 2015).

Neste contexto, surgem dentre os vários sistemas carregadores disponíveis, os sistemas lipossomais, que permitem solubilizar fármacos hidrofóbicos em água, mantendo suas características físico-químicas e, além disso, promovem uma distribuição seletiva nos tecidos (ALOMRANI et al., 2014; BARBUGLI et al., 2010; CHEN et al., 2015a).

1.5.1 Lipossomas

Os lipossomas têm sido largamente estudados na medicina e em campos relacionados como sistemas de liberação de agentes terapêuticos *in vivo* ou mesmo como modelos para membranas biológicas (CHEN et al., 2015a; LONGO et al., 2013; MALAM , LOIZIDOU e SEIFALIAN, 2009). Geralmente, são formados a partir de fosfolipídios, que por sua vez, apresentam alta afinidade por bicamadas celulares. Uma das grandes vantagens do uso dos lipossomas como sistemas modelo de membranas biológicas e como sistemas carregadores de drogas, derivam do fato de que estes podem ser preparados a partir de constituintes naturais (AGRAWAL; GUPTA e VYAS, 2016).

Com a utilização de lipossomas como sistemas de liberação de fármacos anticâncer, é possível uma melhor liberação dos fármacos aos sítios alvo, acentuando e

mantendo seus efeitos clínicos, reduzindo assim a sua toxicidade e em última análise é possível ainda protegê-las do metabolismo e respostas imunes (BARBUGLI et al., 2010).

Lipossomas convencionais (LC) são partículas coloidais formadas por uma ou mais bicamadas de fosfolipídios com ou sem aditivos. Há uma grande variedade de lipídios e aditivos que podem ser utilizados na preparação dos lipossomas. Os fosfolipídios podem espontaneamente agregar-se em uma estrutura vesicular após contato com um ambiente aquoso, isso ocorre devido ao seu carácter anfifílico na presença de um solvente polar ou hidrofílico. Possuem uma parte de sua molécula com caráter hidrofílico (cabeça) que se orientam para fase aquosa e as caudas lipofílicas orientação para o outro na presença de água (Figura 8). Essa característica faz com que o lipossoma seja capaz de encapsular ambos os compostos lipofílicos (dentro da bicamada lipídica) e hidrofílicos (núcleo aquoso), além de possuírem uma elevada afinidade para bicamadas de células (ZHU e LIAO, 2015).

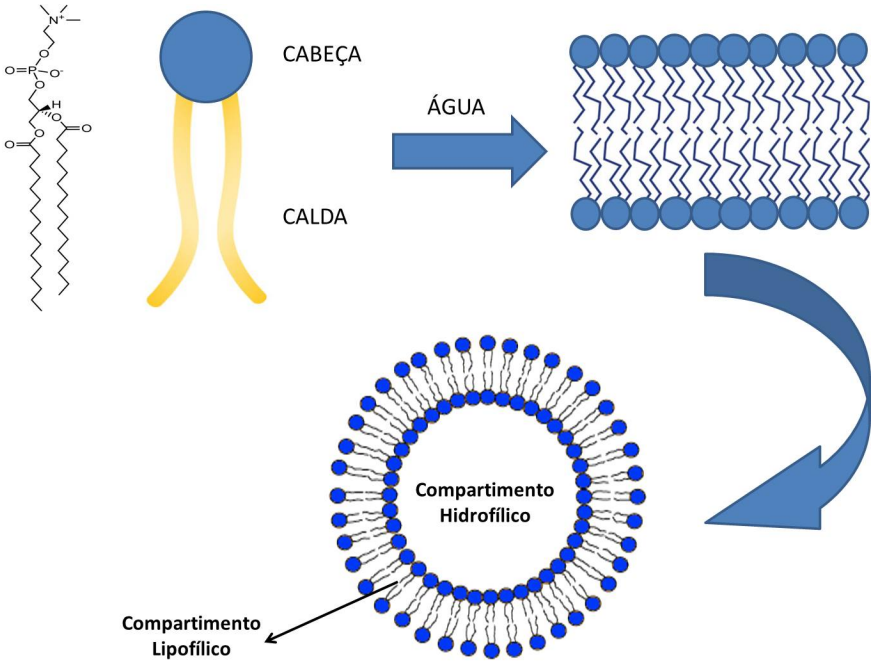


Figura 8 - No topo a esquerda uma molécula de fosfatidilcolina. Na presença de água são formadas as bicamadas de fosfolipídios, que ao formar uma vesícula, apresenta um núcleo aquoso. Substâncias lipossolúveis podem ser armazenados na fase lipídica exterior e substâncias solúveis em água na interior fase aquosa. Adaptado de (SEN e MANDAL, 2013).

Os sistemas lipossomais são caracterizados por propriedades tais como o tamanho e carga superficial das partículas, o número de lamelas (camadas) a composição lipídica e modificação da superfície (com polímeros, anticorpos) Todos estes fatores influênciam a sua estabilidade tanto em estudos *in vitro* como em estudos *in vivo* (SERCOMBE et al., 2015).

Ao incorporar fármacos fotossensibilizantes em sistemas lipossomais suas características fotofísico-quimicas sofrem alterações. Por exemplo, a incorporação de cloro-alumínio ftalocianina em nanoparticulas feitas com poli(metil vinil éter-alt-acido maleico) aumentou em 10 vezes a capacidade da ftalocianina de produzir oxigênio singleto comparada a forma livre, melhorando assim sua atividade fotodinâmica (MUEHLMANN et al., 2014).

A atividade fotodinâmica *in vitro* do alumínio ftalocianina tetrasulfonada incorporada em lipossoma (Lip-AlPcS4) e em lipossoma conjugado com a glicoproteína transferina (Tf-Lip-AlPcS4) em câncer de bexiga, foi estudado por DERYCKE et al., (2004). Eles observaram que a formulação Tf-Lip- AlPcS4 acumulou-se em maior quantidade no tecido tumoral em comparação ao tecido normal, concluindo que essa formulação pode ser um promissor sistema de liberação para AlPcS4 em células tumorais de bexiga.

A localização do fármaco fotossensibilizante no interior da célula determina a eficiência terapêutica da terapia fotodinâmica. KIM , SANTOS e PARK (2014) desenvolveram um sistema lipossomal fusogênico incorporado com a ftalocianina de zinco especifico para a membrana plasmática. Eles observaram que ao irradiar células de carcinoma de colón murinho com laser, obtiveram uma maior ruptura da membrana plasmática quando comparada com a formulação não fusogênica localizada de forma difusa no citoplasma.

1.5.2 Lipossomas Ultradeformáveis

Lipossomas podem ser classificados de acordo com os componentes de que são formados. Os LCs são formados geralmente por fosfolipídios, com ou sem a adição de colesterol. Em 1992, CEVC e BLUME (1992) introduziram os lipossomas ultradeformáveis, usualmente chamados de Transfersomas® (IDEA AG, Munique, Alemanha).

Lipossomas ultradeformáveis (UDL) são vesículas formadas por fosfolipídios e tensoativos, tais como surfactantes ou co-solventes que são capazes de enfraquecer as bicamadas lipídicas, diminuindo a tensão superficial, o que permite ao lipossoma mudar

a sua forma e, por conseguinte, levar a um aumento da deformabilidade das bicamadas que lhes permite por si só passar entre as células (ASCENSO et al., 2015) (Figura 9). Em virtude de sua natureza elástica e deformação, seu emprego como sistema de liberação transdérmica vem sendo recentemente estudado (CADDEO et al., 2015; LI et al., 2014c; RANGSIMAWONG et al., 2014; SAUVAGEOT et al., 2009; TYAGI et al., 2015).

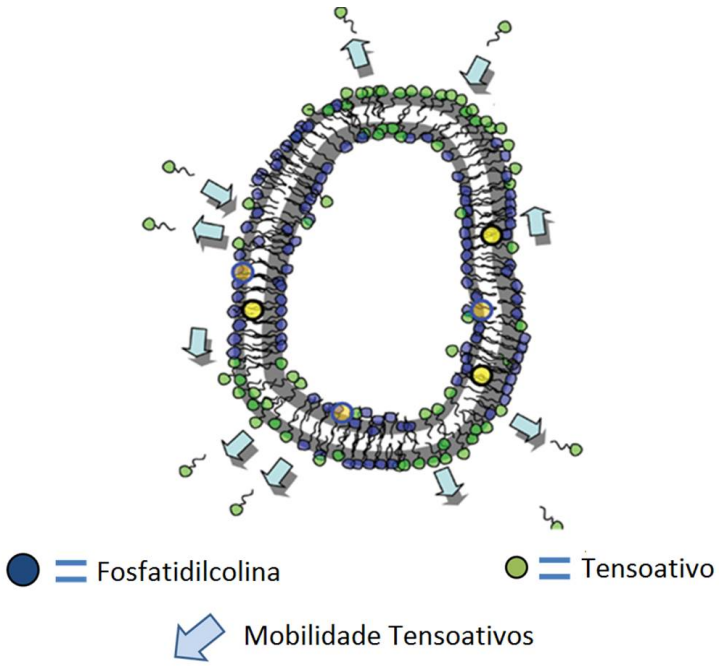


Figura 9- Esquema representativo de lipossoma ultraderfomável. Adaptado de (ROMERO e MORILLA, 2013).

A eficácia dos UDLs tanto para sistemas de liberação dérmica e transdérmica tem mostrado resultados promissores encapsulando fármacos de diversos tamanhos moleculares e lipofilicidade diferentes, como por exemplo: lidocaína, tetracaína, hidrocortisona, dexametasona, o diclofenaco, o tamoxifeno, a testosterona (DUANGJIT et al., 2012; GHARIB et al., 2015; MAESTRELLI et al., 2010; SRISUK et al., 2012).

A permeação cutânea do ácido 5-aminolevunilico incorporado em UDLs com diferentes cargas superficiais foi estudada por OH et al., (2011). Eles observaram em estudos *ex-vivo* que o ácido 5-aminolevunilico incorporado em lipossomas ultradeformáveis catiônicos mostrou-se estável e capaz de permear até as camadas mais profundas da pele tendo um maior tempo de retenção na camada epidérmica (camada responsável pela conversão do ácido 5-aminolevunilico em protoporfirina 9). Em estudos *in vivo* a permeação do ácido 5-aminolevunilico incorporado em UDLs foi aumentada em até 15 vezes em relação a sua forma livre mostrando que o ácido 5-aminolevunilico incorporado em UDLs pode ser promissor sistema de liberação para fármacos fotossensíveis para administração tópica (FANG et al., 2008).

DRAGICEVIC-CURIC et al., (2008) e DRAGICEVIC-CURIC et al., (2010) estudaram a atividade fotodinâmica de UDLs contendo o fármaco fotossensibilizador m-tetrahidroxi-fenilclorina (UDL-mTHPC) em câncer coloretal e câncer epidemoide. Em estudos in vitro foi observado uma maior atividade fotodinâmica em ambas as células cancerígenas nas formulações de UDLs contendo o mTHPC em relação a sua forma livre. Quando irradiadas com laser diiodo em 652 nm, 20 J/cm^2 e 2 μM de mTHPC a viabilidade celular foi de apenas 16%. Esses resultados são reforçados com os encontrados nos estudos *in vivo*, onde a UDL-mTHPC foi capaz de reduzir o crescimento do tumor de forma significativa em relação a sua forma livre.

A incorporação das ftalocianinas de zinco e da alumínio tetrasulfonada em UDLs, demonstrou o melhoramento de características como: aumento da permeabilidade no estrato córneo, baixa toxicidade em células não tumorais e uma maior produção de oxigênio singleto, potencializando assim sua atividade fotodinâmica (KASSAB , ABD EL FADEEL e FADEL, 2013; MONTANARI et al., 2007).

A utilização tópica de lipossomas possui várias aplicações médicas devido as suas propriedades diferenciadas que podem ser moduladas mudando a sua composição e estrutura. Além disso, os lipossomas também proporcionam uma abordagem promissora com o objetivo de aumentar a eficiência, reduzir a toxicidade e aumentar a seletividade de fármacos com aplicação tópica.

1.6 Lipoproteínas de baixa densidade (LDL)

Outro tipo de sistema de liberação de fármacos amplamente estudado são os de origem natural como as lipoproteínas de baixa densidade (LDL). A proliferação de células tumorais nos organismos vivos é um processo de divisão rápida e desordenada, o que exige grandes quantidades de colesterol para a síntese de membranas, sendo que para satisfazer sua demanda de colesterol, as células tumorais aumentam a síntese do colesterol endógeno e/ou a endocitose de LDL (SHAKEEL et al., 2015). Deste modo, muitos tipos de células tumorais expressam um número maior de receptores de LDL (rLDL) que as correspondentes células normais (DIAS et al., 2007). Tais receptores reconhecem especificamente as partículas de LDL e promovem sua internalização nas células por meio de endocitose via vesículas que são degradadas pelos lisossomos (DIAS et al., 2007). Baseado nestas informações é comum que ocorra uma maior e mais seletiva incorporação dos fármacos antitumorais quando associados à LDL (BARBUGLI et al., 2010). Isto aumentaria o efeito nas células tumorais ao passo que reduziria os efeitos tóxicos sobre as células normais. Assim, diversos pesquisadores propuseram a LDL como um sistema útil de liberação discriminatória para fármacos citotóxicos nas células tumorais, com base na maior incorporação da

LDL por estes tecidos (BARBUGLI et al., 2010; DIAS et al., 2007; MALAM , LOIZIDOU e SEIFALIAN, 2009).

Embora a LDL tenha sido um sucesso nos testes experimentais para uso como sistema de liberação de fármacos, as dificuldades no isolamento da LDL do plasma e no manuseio da preparação são desvantagens sérias para seu uso no tratamento clínico rotineiro. Além disso, devido à sua estrutura lipídica, a LDL tem uma capacidade maior de incorporar fármacos lipofílicos (ALANAZI et al., 2015). Foi relatada por Maranhão e corroboradores a síntese de uma nova família de nanopartículas biomiméticas com a porção lipídica da LDL: as nanoemulsões lipídicas sem proteína, denominadas LDE, que podem mimetizar o metabolismo de lipoproteínas plasmáticas "*in vivo*" (MARANHAO et al., 2008).

Maranhão e corroboradores mostraram em ratos e em humanos que a LDE tem um comportamento cinético plasmático semelhante aquele da LDL natural e que a emulsão é provavelmente incorporada pelos receptores B e E que promovem a internalização da LDL na célula (MARANHAO et al., 2008). A LDE é destituída de apo B, mas adquire apo E das lipoproteínas circulantes após a injeção no sangue (FEITOSA-FILHO et al., 2009). A introdução de colesterol na LDE favorece a incorporação de apo E sobre a superfície das partículas de microemulsão, deste modo facilitando o caminho endocitótico (CONTENTE et al., 2014; POZZI et al., 2015). Devido ao fato dos receptores de LDL (rLDL) também reconhecerem a apo E, a LDE é deste modo incorporada pelos tecidos vivos via caminho endocitótico mediado por receptores como a LDL natural (MATTAR et al., 2015; POZZI et al., 2015).

O complexo LDE-fármaco deve, então, apresentar um acúmulo seletivo nas células tumorais seguindo um processo endocitótico mediado por receptores, idêntico ao apresentado pela LDL natural (DIAS et al., 2007; TEIXEIRA et al., 2008).

A LDE é uma partícula homogênea, esférica e estável e de aproximadamente 400A^{o} de diâmetro (Figura 10) (TEIXEIRA et al., 2008). O colesterol esterificado se localiza no interior da partícula de forma similar à LDL natural e os fosfolipídios formam a monocamada superficial. O colesterol não esterificado se encontra localizado primeiramente na superfície destes sistemas modelo.

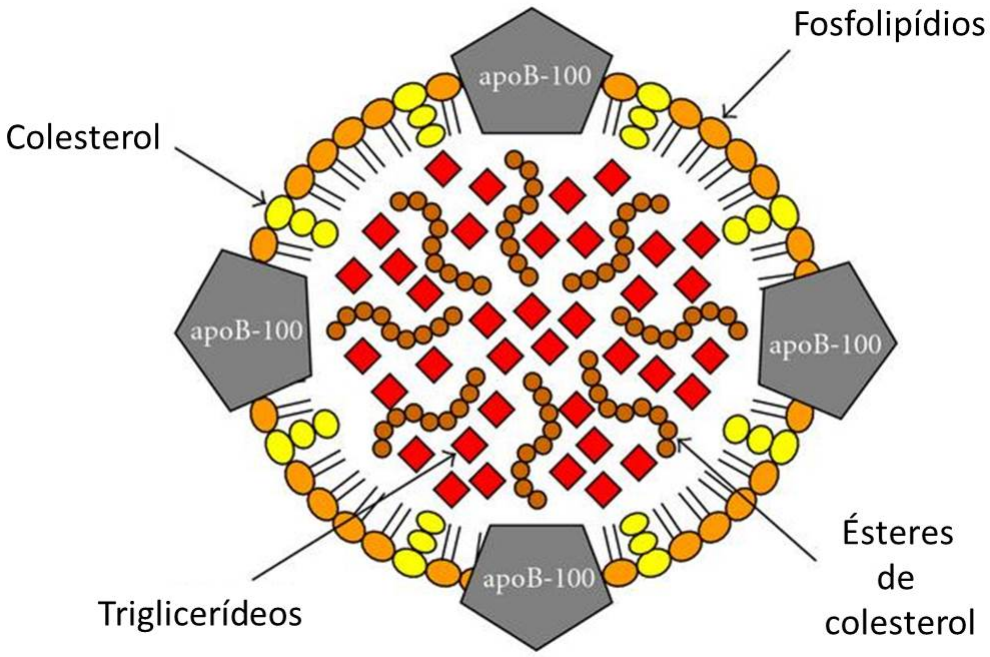


Figura 10 - Figura representativa de partícula de LDE. Adaptado de (MILIOTI et al., 2008).

Assim, como nos lipossomos, a LDE é capaz de incorporar tanto substâncias hidrofóbicas em suas cadeias hidrocarbônicas como substâncias hidrofílicas nas estruturas polares dos fosfolipídios e do colesterol. Devido ao fato de nenhum dos

componentes da LDE ser imunológico e a emulsão ser meramente um análogo estrutural de uma lipoproteína existente no plasma sanguíneo, é improvável que sua administração sistêmica possa causar qualquer dano aos organismos vivos.

5. Conclusão

As formulações apresentaram características desejáveis como reprodutibilidade, tamanho de partícula, estabilidade em curto e longo prazo e deformidade adequados para a utilização como meio de veiculação da PcAlCl. Obteve-se uma formulação com propriedades físico-químicas de acordo com o exigido pelos princípios da tecnologia farmacêutica e conforme proposto nos objetivos do projeto de tese, possuindo propriedades nanotecnológicas, alta compatibilidade biológica e eficiência adequada de incorporação de fármaco.

Pela análise dos estudos fotofísicos de rendimento quântico de fluorescência (Φ_F), tempo de vida de fluorescência (τ) e rendimento quântico de oxigênio singleto (Φ_Δ) da PcAlCl em etanol e incorporada nas formulações, pode-se observar que a incorporação a um veículo de liberação melhorou as características da PcAlCl que propicia sua utilização em ensaios *in vitro* e testes fotobiológicos.

A presença dos tensoativos nas formulações de lipossoma ultradeformáveis alteraram as características fotofísicas e fotobiológicas da PcAlCl melhorando suas propriedades em comparação a formulação de lipossoma convencional.

Os experimentos com cultura de célula nos forneceram dados com relação à toxicidade das formulações em estudo, e nenhum dos sistemas apresentou citotoxicidade na ausência de luz, sendo está uma característica importante, já que os sistemas só podem apresentar ação na presença da luz. Contudo, as formulações apresentaram um aumento da atividade fotodinâmica da PcAlCl em relação à PcAlCl livre, o que corrobora com o emprego de sistemas de liberação para o aumento da atividade fotodinâmica da PcAlCl.

6.Referências Bibliográficas

ABBOTT, N. J.; PATABENDIGE, A. A. K.; DOLMAN, D. E. M.; YUSOF, S. R.; BEGLEY, D. J. Structure and function of the blood-brain barrier, ***Neurobiology of Disease***, v. 37, p. 13-25, 2010.

ABBOTT, N. J.; RONNBACK, L.; HANSSON, E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier, ***Nat Rev Neurosci***, v. 7, p. 41-53, 2006.

AGGARWAL, N.; GOINDI, S. Preparation and evaluation of antifungal efficacy of griseofulvin loaded deformable membrane vesicles in optimized guinea pig model of Microsporum canis-Dermatophytosis, ***International Journal of Pharmaceutics***, v. 437, p. 277-287, 2012.

AGRAWAL, U.; GUPTA, M.; VYAS, S. P. Vesicular Carriers for Transcutaneous Immunization. In: DRAGICEVIC, N., MAIBACH, H. **Percutaneous Penetration Enhancers: Chemical Methods in Penetration Enhancement**. 2016. Capítulo 21, p. 319-333.

AHMAD, M. Z.; ALKAHTANI, S. A.; AKHTER, S.; AHMAD, F. J.; AHMAD, J.; AKHTAR, M. S.; MOHSIN, N.; ABDEL-WAHAB, B. A. Progress in nanotechnology-based drug carrier in designing of curcumin nanomedicines for cancer therapy: current state-of-the-art, ***Journal of Drug Targeting***, v. 24, p. 273-293, 2016.

AKILOV, O. E.; KOSAKA, S.; O'RIORDAN, K.; HASAN, T. Photodynamic therapy for cutaneous leishmaniasis: the effectiveness of topical phenothiaziniums in parasite

eradication and Th1 immune response stimulation, ***Photochemical & Photobiological Sciences***, v. 6, p. 1067-1075, 2007.

ALANAZI, F. K.; HAQ, N.; RADWAN, A. A.; ALSARRA, I. A.; SHAKEEL, F. Formulation and evaluation of cholesterol-rich nanoemulsion (LDE) for drug delivery potential of cholesteryl-maleoyl-5-fluorouracil, ***Pharmaceutical Development and Technology***, v. 20, p. 266-270, 2015.

ALGAZI, A. P.; SOON, C. W.; DAUD, A. I. Treatment of cutaneous melanoma: current approaches and future prospects, ***Cancer management and research***, v. 2, p. 197-211, 2010.

ALLEN, T. M.; CULLIS, P. R. Liposomal drug delivery systems: From concept to clinical applications, ***Advanced Drug Delivery Reviews***, v. 65, p. 36-48, 2013.

ALLISON, R. R.; MOGHISSI, K. Photodynamic Therapy (PDT): PDT Mechanisms, ***Clinical Endoscopy***, v. 46, p. 24-29, 2013.

ALOMRANI, A. H.; SHAZLY, G. A.; IMARA, A. A.; BADRAN, M. M. Itraconazole-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin loaded deformable liposomes: In vitro skin penetration studies and antifungal efficacy using Candida albicans as model, ***Colloids and Surfaces B-Biointerfaces***, v. 121, p. 74-81, 2014.

AMAR-LEWIS, E.; AZAGURY, A.; RAMESH, C.; GOLDBART, R.; TRAITEL, T.; PRESTWOOD, J.; LANDESMAN-MILO, D.; PEER, D.; KOST, J. Quaternized starch-based carrier for siRNA delivery: From cellular uptake to gene silencing, ***Journal of Controlled Release*** 2014.

ANDRADE, B.; SONG, Z. Y.; LI, J.; ZIMMERMAN, S. C.; CHENG, J. J.; MOORE, J. S.; HARRIS, K.; KATZ, J. S. New Frontiers for Encapsulation in the Chemical Industry, ***Acs Applied Materials & Interfaces***, v. 7, p. 6359-6368, 2015.

ANSELMO, A. C.; MITRAGOTRI, S. Impact of particle elasticity on particle-based drug delivery systems, ***Advanced Drug Delivery Reviews*** 2016.

ARIAS, J. L.; CLARES, B.; MORALES, M. E.; GALLARDO, V.; RUIZ, M. A. Lipid-Based Drug Delivery Systems for Cancer Treatment, ***Current Drug Targets***, v. 12, p. 1151-1165, 2011.

ASCENSO, A.; RAPOSO, S.; BATISTA, C.; CARDOSO, P.; MENDES, T.; PRACA, F. G.; BENTLEY, M. V. L. B.; SIMOES, S. Development, characterization, and skin delivery studies of related ultradeformable vesicles: transfersomes, ethosomes, and transethosomes, ***International Journal of Nanomedicine***, v. 10, p. 5837-5851, 2015.

BAPTISTA, M. S.; WAINWRIGHT, M. Photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT) for the treatment of malaria, leishmaniasis and trypanosomiasis, ***Brazilian Journal of Medical and Biological Research***, v. 44, p. 1-10, 2011.

BARBUGLI, P. A.; SIQUEIRA-MOURA, M. P.; ESPREAFICO, E. M.; TEDESCO, A. C. In Vitro Phototoxicity of Liposomes and Nanocapsules Containing Chloroaluminum Phthalocyanine on Human Melanoma Cell Line, ***Journal of Nanoscience and Nanotechnology***, v. 10, p. 569-573, 2010.

BATISTA, C. M.; CARVALHO, C. M. B.; MAGALHAES, N. S. S. Lipossomas e suas aplicações terapêuticas: estado da arte, ***Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas***, v. 43, p. 167-179, 2007.

BAUMANN, N.; PHAM-DINH, D. Biology of oligodendrocyte and myelin in the mammalian central nervous system, ***Physiological Reviews***, v. 81, p. 871-927, 2001.

BEAUCHESNE, P.; QUILLIEN, V.; FAURE, G.; BERNIER, V.; NOEL, G.; QUETIN, P.; GORLIA, T.; CARNIN, C.; PEDEUX, R. A concurrent ultra-fractionated radiation therapy and temozolomide treatment: A promising therapy for newly diagnosed, inoperable glioblastoma, ***International Journal of Cancer***, v. 138, p. 1538-1544, 2016.

BECHET, D.; MORDON, S. R.; GUILLEMIN, F.; BARBERI-HEYOB, M. A. Photodynamic therapy of malignant brain tumours: A complementary approach to conventional therapies, ***Cancer Treatment Reviews***, v. 40, p. 229-241, 2014.

BECHET, D.; COULEAUD, P.; FROCHOT, C.; VIRIOT, M. L.; GUILLEMIN, F.; BARBERI-HEYOB, M. Nanoparticles as vehicles for delivery of photodynamic therapy agents, ***Trends in Biotechnology***, v. 26, p. 612-621, 2008.

BISWAS, T. Simulation Of Contrast Enhancement Of Various Brain Lesions (Without Iv Gadolinium) By Using The Neural Network. **The Internet Journal of Radiology** , v.14, n.1, p.1-12, 2012.

BOLFARINI, G. C.; SIQUEIRA-MOURA, M. P.; DEMETS, G. J. F.; TEDESCO, A. C. Preparation, characterization, and in-ávitro phototoxic effect of zinc phthalocyanine cucurbit[7]uril complex encapsulated into liposomes, ***Dyes and Pigments***, v. 100, p. 162-167, 2014.

BOVIS, M. J.; WOODHAMS, J. H.; LOIZIDOU, M.; SCHEGLMANN, D.; BOWN, S. G.; MACROBERT, A. J. Improved in vivo delivery of m-THPC via pegylated liposomes for use in photodynamic therapy, ***Journal of Controlled Release***, v. 157, p. 196-205, 2012.

CADDEO, C.; MANCONI, M.; SINICO, C.; VALENTI, D.; CELIA, C.; MONDUZZI, M.; FADDA, A. M. Penetration Enhancer-Containing Vesicles: Does the Penetration Enhancer Structure Affect Topical Drug Delivery?, ***Current Drug Targets***, v. 16, p. 1438-1447, 2015.

ÇAKIR, D.; GOKSEL, M.; ÇAKIR, V.; DURMUS, M.; BIYIKLIOGLU, Z.; KANTEKIN, H. Amphiphilic zinc phthalocyanine photosensitizers: synthesis, photophysicochemical properties and in vitro studies for photodynamic therapy, ***Dalton Transactions***, v. 44, p. 9646-9658, 2015.

CALIXTO, G. M. F.; BERNEGOSSI, J.; DE FREITAS, L. M.; FONTANA, C. R.; CHORILLI, M. Nanotechnology-Based Drug Delivery Systems for Photodynamic Therapy of Cancer: A Review, ***Molecules***, v. 21, p. 342-360, 2016.

CAMUR, M.; AHSEN, V.; DURMUS, M. The first comparison of photophysical and photochemical properties of non-ionic, ionic and zwitterionic gallium (III) and

indium (III) phthalocyanines, ***Journal of Photochemistry and Photobiology A-Chemistry***, v. 219, p. 217-227, 2011.

CASTANO, A. P.; DEMIDOVA, T. N.; HAMBLIN, M. R. Mechanisms in photodynamic therapy: part one-photosensitizers, photochemistry and cellular localization, ***Photodiagnosis and Photodynamic Therapy***, v. 1, p. 279-293, 2004.

CENGEL, K. Adapting Preclinical Concepts for Use in Clinical Trials of Serosal and Interstitial Photodynamic Therapy, ***Journal of the National Comprehensive Cancer Network***, v. 10, p. S18-S22, 2012.

CEVC, G.; BLUME, G. Lipid Vesicles Penetrate Into Intact Skin Owing to the Transdermal Osmotic Gradients and Hydration Force, ***Biochimica et Biophysica Acta***, v. 1104, p. 226-232, 1992.

CEYLAN, N.; GUMURKCU, G.; KARAOGLAN, G. K.; GUL, A. Synthesis, characterization, fluorescence spectra and energy transfer properties of a novel unsymmetrical zinc phthalocyanine with peripherally coordinated Ru(II) complex, ***Synthetic Metals***, v. 206, p. 55-60, 2015.

CHEN, W. J.; CUI, H. X.; ZHAO, X.; CUI, J. H.; WANG, Y.; SUN, C. J.; CUI, B.; LEI, F. Characterization and Insights Into the Nano Liposomal Magnetic Gene Vector Used for Cell Co-Transfection, ***Journal of Nanoscience and Nanotechnology***, v. 15, p. 5530-5536, 2015a.

CHEN, X. Q.; GREGOIRE, S.; FORMANEK, F.; GALEY, J. B.; RIGNEAULT, H. Quantitative 3D molecular cutaneous absorption in human skin using label free nonlinear microscopy, ***Journal of Controlled Release***, v. 200, p. 78-86, 2015b.

CHEN, X.; WANG, F.; HYUN, J. Y.; WEI, T.; QIANG, J.; REN, X.; SHIN, I.; YOON, J. Recent progress in the development of fluorescent, luminescent and colorimetric probes for detection of reactive oxygen and nitrogen species, ***Chemical Society Reviews***, v. 45, p. 2976-3016, 2016.

CHIU, H. T.; YANG, H. M.; LIU, C. S.; HSU, H. Y. Synthesis, Stability and Properties of Polyurethane/Acrylic Hybrids Using m-TMXDI-based Anionic Poly(urethane-urea) Dispersion, ***Polymer-Plastics Technology and Engineering***, v. 51, p. 943-951, 2012.

CLEMENT, S. et al. X-ray induced singlet oxygen generation by nanoparticle-photosensitizer conjugates for photodynamic therapy: determination of singlet oxygen quantum yield. **SCIENTIFIC REPORTS** , v.6, n.p.1215-25, 2016.

CONTENTE, T. C.; KRETZER, I. F.; FILIPPIN-MONTEIRO, F. B.; MARIA, D. A.; MARANHAO, R. C. Association of daunorubicin to a lipid nanoemulsion that binds to low-density lipoprotein receptors enhances the antitumour action and decreases the toxicity of the drug in melanoma-bearing mice, ***Journal of Pharmacy and Pharmacology***, v. 66, p. 1698-1709, 2014.

COUVREUR, P.; BARRATT, G.; FATTAL, E.; LEGRAND, P.; VAUTHIER, C. Nanocapsule technology: A review, ***Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems***, v. 19, p. 99-134, 2002.

DÀBROWSKA, A. K.; ROTARU, G. M.; DERLER, S.; SPANO, F.; CAMENZIND, M.; ANNAHEIM, S.; ST+ÑMPFLI, R.; SCHMID, M.; ROSSI, R. M. Materials used to simulate physical properties of human skin, ***Skin Research and Technology***, v. 22, p. 3-14, 2016.

DE ASSIS, D. N.; MOSQUEIRA, V. C. F.; VILELA, J. M. C.; ANDRADE, M. S.; CARDOSO, V. N. Release profiles and morphological characterization by atomic force microscopy and photon correlation spectroscopy of (99m)Technetium-fluconazole nanocapsules, ***International Journal of Pharmaceutics***, v. 349, p. 152-160, 2008.

DE PAULA, C. S.; TEDESCO, A. C.; PRIMO, F. L.; VILELA, J. M. C.; ANDRADE, M. S.; MOSQUEIRA, V. C. F. Chloroaluminium phthalocyanine polymeric nanoparticles as photosensitisers: Photophysical and physicochemical characterisation, release and phototoxicity in vitro, ***European Journal of Pharmaceutical Sciences***, v. 49, p. 371-381, 2013.

DE PAULA, L. B.; PRIMO, F. L.; PINTO, M. R.; MORAIS, P. C.; TEDESCO, A. C. Combination of hyperthermia and photodynamic therapy on mesenchymal stem cell line treated with chloroaluminum phthalocyanine magnetic-nanoemulsion, ***Journal of Magnetism and Magnetic Materials***, v. 380, p. 372-376, 2015.

DE SOUZA, T. D.; ZIEMBOWICZ, F. I.; M++LLER, D. F.; LAUERMANN, S. C.; KLOSTER, C. L.; SANTOS, R. C. V.; LOPES, L. Q. S.; OURIQUE, A. F.; MACHADO, G.; VILLETTI, M. A. Evaluation of photodynamic activity, photostability and in vitro drug release of zinc phthalocyanine-loaded nanocapsules, ***European Journal of Pharmaceutical Sciences***, v. 83, p. 88-98, 2016.

DERYCKE, A. S. L.; KAMUHABWA, A.; GIJSENS, A.; ROSKAMS, T.; DE VOS, D.; KASRAN, A.; HUWYLER, J. +.; MISSIAEN, L.; DE WITTE, P. A. M. Transferrin-Conjugated Liposome Targeting of Photosensitizer AlPcS4 to Rat Bladder Carcinoma Cells, ***Journal of the National Cancer Institute***, v. 96, p. 1620-1630, 2004.

DESAI, P.; PATLOLLA, R. R.; SINGH, M. Interaction of nanoparticles and cell-penetrating peptides with skin for transdermal drug delivery, ***Molecular Membrane Biology***, v. 27, p. 247-259, 2010.

DESMET, E.; BRACKE, S.; FORIER, K.; TAEVERNIER, L.; STUART, M. C. A.; DE SPIEGELEER, B.; RAEMDONCK, K.; VAN GELE, M.; LAMBERT, J. An elastic liposomal formulation for RNAi-based topical treatment of skin disorders: Proof-of-concept in the treatment of psoriasis, ***International Journal of Pharmaceutics***, v. 500, p. 268-274, 2016.

DETLOFF, T.; SOBISCH, T.; LERCHE, D. Particle size distribution by space or time dependent extinction profiles obtained by analytical centrifugation, ***Particle & Particle Systems Characterization***, v. 23, p. 184-187, 2006.

DHERMAIN, F. G.; HAU, P.; LANFERMANN, H.; JACOBS, A. H.; VAN DEN BENT, M. J. Advanced MRI and PET imaging for assessment of treatment response in patientswith gliomas, ***Lancet Neurology***, v. 9, p. 906-920, 2010.

DIAS, M. L. N.; CARVALHO, J. P.; RODRIGUES, D. G.; GRAZIANI, S. R.; MARANHAO, R. C. Pharmacokinetics and tumor uptake of a derivatized form of paclitaxel associated to a cholesterol-rich nanoemulsion (LDE) in patients with gynecologic cancers, ***Cancer Chemotherapy and Pharmacology***, v. 59, p. 105-111, 2007.

DINÇER, H.; MERT, H.; +ÇAL-¦+¦KAN, E.; ATMACA, G. Y. a.; ERDO-¦MU+¦, A. Synthesis and photophysicochemical studies of poly(ethylene glycol) conjugated symmetrical and asymmetrical zinc phthalocyanines, ***Journal of Molecular Structure***, v. 1102, p. 190-196, 2015.

DIXIT, S.; MILLER, K.; ZHU, Y.; MCKINNON, E.; NOVAK, T.; KENNEY, M. E.; BROOME, A. M. Dual Receptor-Targeted Theranostic Nanoparticles for Localized Delivery and Activation of Photodynamic Therapy Drug in Glioblastomas, ***Molecular Pharmaceutics***, v. 12, p. 3250-3260, 2015.

DOS SANTOS, F. K.; OYAFUSO, M. H.; KIILL, C. P.; DAFLON-GREMIAO, M. P.; CHORILLI, M. Nanotechnology-Based Drug Delivery Systems for Treatment of Hyperproliferative Skin Diseases - A Review, ***Current Nanoscience***, v. 9, p. 159-167, 2013.

DRAGICEVIC-CURIC, N.; GRAFE, S.; ALBRECHT, V.; FAHR, A. Topical application of temoporfin-loaded invasomes for photodynamic therapy of subcutaneously

implanted tumours in mice: A pilot study, ***Journal of Photochemistry and Photobiology B-Biology***, v. 91, p. 41-50, 2008.

DRAGICEVIC-CURIC, N.; GRAFE, S.; GITTER, B.; FAHR, A. Efficacy of temoporfin-loaded invasomes in the photodynamic therapy in human epidermoid and colorectal tumour cell lines, ***Journal of Photochemistry and Photobiology B-Biology***, v. 101, p. 238-250, 2010.

DUANGJIT, S.; OBATA, Y.; SANO, H.; KIKUCHI, S.; ONUKI, Y.; OPANASOPIT, P.; NGAWHIRUNPAT, T.; MAITANI, Y.; TAKAYAMA, K. Menthosomes, Novel Ultradeformable Vesicles for Transdermal Drug Delivery: Optimization and Characterization, ***Biological & Pharmaceutical Bulletin***, v. 35, p. 1720-1728, 2012.

DURANTINI, A. s. M.; GREENE, L. E.; LINCOLN, R.; MART+¡NEZ, S. R.; COSA, G. Reactive Oxygen Species Mediated Activation of a Dormant Singlet Oxygen Photosensitizer: From Autocatalytic Singlet Oxygen Amplification to Chemicontrolled Photodynamic Therapy, ***Journal of the American Chemical Society***, v. 138, p. 1215-1225, 2016.

EL MAGHRABY, G. M. M.; WILLIAMS, A. C.; BARRY, B. W. Oestradiol skin delivery from ultradeformable liposomes: refinement of surfactant concentration, ***International Journal of Pharmaceutics***, v. 196, p. 63-74, 2000.

EL-KHATIB, M.; TEPE, C.; SENGER, B.; DIBU+®-ADJEI, M.; RIEMENSCHNEIDER, J. M.; STUMMER, W.; STEIGER, J. H.; CORNELIUS, F. J. Aminolevulinic Acid-

Mediated Photodynamic Therapy of Human Meningioma: An in Vitro Study on Primary Cell Lines, v. 16, 2015.

ERDOGMUS, A.; NYOKONG, T. Synthesis of zinc phthalocyanine derivatives with improved photophysicochemical properties in aqueous media, ***Journal of Molecular Structure***, v. 977, p. 26-38, 2010.

FANG, Y. P.; TSAI, Y. H.; WU, P. C.; HUANG, Y. B. Comparison of 5-aminolevulinic acid-encapsulated liposome versus ethosome for skin delivery for photodynamic therapy, ***International Journal of Pharmaceutics***, v. 356, p. 144-152, 2008.

FARAHI, S.; MONTEMEZZANI, G.; GRABAR, A. A.; HUIGNARD, J. P.; RAMAZ, F. Photorefractive acousto-optic imaging in thick scattering media at 790 nm with a Sn2P2S6:Te crystal, ***Optics Letters***, v. 35, p. 1798-1800, 2010.

FEITOSA-FILHO, G. S. et al. Transferências Lipídicas para HDL em Diabéticos Tipo 2: Associações com Microalbuminúria, Estatina e Insulina. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia** , v.92, n.6, p.100-6, 2009.

FRANCHI, L. P.; MANSHIAN, B. B.; DE SOUZA, T. A. J.; SOENEN, S. J.; MATSUBARA, E. Y.; ROSOLEN, J. M.; TAKAHASHI, C. S. Cyto- and genotoxic effects of metallic nanoparticles in untransformed human fibroblast, ***Toxicology in Vitro***, v. 29, p. 1319-1331, 2015.

GANTA, S.; DESHPANDE, D.; KORDE, A.; AMIJI, M. A review of multifunctional nanoemulsion systems to overcome oral and CNS drug delivery barriers, ***Molecular Membrane Biology***, v. 27, p. 260-273, 2010.

GARBE, C.; EIGENTLER, T. K.; KEILHOLZ, U.; HAUSCHILD, A.; KIRKWOOD, J. M. Systematic Review of Medical Treatment in Melanoma: Current Status and Future Prospects, ***Oncologist***, v. 16, p. 5-24, 2011.

GARG, T.; JAIN, N.; RATH, G.; GOYAL, A. K. Nanotechnology-Based Photodynamic Therapy: Concepts, Advances, and Perspectives, ***Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems***, v. 32, p. 389-439, 2015.

GHARIB, R.; GREIGE-GERGES, H.; FOURMENTIN, S.; CHARCOSSET, C.; AUEZOVA, L. Liposomes incorporating cyclodextrin-drug inclusion complexes: Current state of knowledge, ***Carbohydrate Polymers***, v. 129, p. 175-186, 2015.

GILLET, A.; EVRARD, B.; PIEL, G. Liposomes and parameters affecting their skin penetration behaviour, ***Journal of Drug Delivery Science and Technology***, v. 21, p. 35-42, 2011.

GILLET, A.; GRAMMENOS, A.; COMPERE, P.; EVRARD, B.; PIEL, G. Development of a new topical system: Drug-in-cyclodextrin-in-deformable liposome, ***International Journal of Pharmaceutics***, v. 380, p. 174-180, 2009.

GIRIBABU, L.; SINGH, V. K.; JELLA, T.; SOUJANYA, Y.; AMAT, A.; DE ANGELIS, F.; YELLA, A.; GAO, P.; NAZEERUDDIN, M. K. Sterically demanded unsymmetrical zinc phthalocyanines for dye-sensitized solar cells, ***Dyes and Pigments***, v. 98, p. 518-529, 2013.

GOLKAR, N.; TAMADDON, A. M.; SAMANI, S. M. Effect of lipid composition on incorporation of trastuzumab-PEG-lipid into nanoliposomes by post-insertion

method: physicochemical and cellular characterization, ***Journal of Liposome Research***, v. 26, p. 113-125, 2016.

GOMES, M. J.; DAS NEVES, J.; SARMENTO, B. Nanoparticle-based drug delivery to improve the efficacy of antiretroviral therapy in the central nervous system, ***International Journal of Nanomedicine***, v. 9, p. 1757-1769, 2014.

HAREL, Y.; AZOUBEL, S.; MAGDASSI, S.; LELLOUCHE, J. P. A dispersability study on poly(thiophen-3-yl-acetic acid) and PEDOT multi-walled carbon nanotube composites using an analytical centrifuge, ***Journal of Colloid and Interface Science***, v. 390, p. 62-69, 2013.

HUEBINGER, J.; HAN, H. M.; HOFNAGEL, O.; VETTER, I. R.; BASTIAENS, P. I. H.; GRABENBAUER, M. Direct Measurement of Water States in Cryopreserved Cells Reveals Tolerance toward Ice Crystallization, ***Biophysical Journal***, v. 110, p. 840-849, 2016.

INCA Instituto Nacional de Câncer. *Pele Melanoma*. 2 Feb 2016.

JAYME, C. C.; CALORI, I. R.; TEDESCO, A. C. Spectroscopic analysis of aluminum chloride phthalocyanine in binary water/ethanol systems for the design of a new drug delivery system for photodynamic therapy cancer treatment, ***Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy***, v. 153, p. 178-183, 2016.

JEE, B. A.; LIM, H.; KWON, S. M.; JO, Y.; PARK, M. C.; LEE, I. J.; WOO, H. G. Molecular classification of basal cell carcinoma of skin by gene expression profiling, ***Molecular Carcinogenesis***, v. 54, p. 1605-1612, 2015.

JIANG, Y.; LEUNG, A. W.; WANG, X.; ZHANG, H.; XU, C. Effect of photodynamic therapy with hypocrellin B on apoptosis, adhesion, and migration of cancer cells, ***International Journal of Radiation Biology***, v. 90, p. 575-579, 2014.

JIN, H. L.; CHEN, J.; LOVELL, J. F.; ZHANG, Z. H.; ZHENG, G. Synthesis and Development of Lipoprotein-Based Nanocarriers for Light-Activated Theranostics, ***Israel Journal of Chemistry***, v. 52, p. 715-727, 2012.

JOHANSSON, A.; PALTE, G.; SCHNELL, O.; TONN, J. C.; HERMS, J.; STEPP, H. 5-Aminolevulinic Acid-induced Protoporphyrin IX Levels in Tissue of Human Malignant Brain Tumors, ***Photochemistry and Photobiology***, v. 86, p. 1373-1378, 2010.

JUNGERSTED, J. M.; SCHEER, H.; MEMPEL, M.; BAURECHT, H.; CIFUENTES, L.; HOGH, J. K.; HELLGREN, L. I.; JEMEC, G. B. E.; AGNER, T.; WEIDINGER, S. Stratum corneum lipids, skin barrier function and filaggrin mutations in patients with atopic eczema, ***Allergy***, v. 65, p. 911-918, 2010.

KALUDERCIC, N.; GIORGIO, V. The Dual Function of Reactive Oxygen/Nitrogen Species in Bioenergetics and Cell Death: The Role of ATP Synthase, ***Oxidative Medicine and Cellular Longevity***, v. 2016, p. 1-17, 2016.

KALYANARAMAN, B.; HARDY, M.; ZIELONKA, J. A Critical Review of Methodologies to Detect Reactive Oxygen and Nitrogen Species Stimulated by NADPH Oxidase Enzymes: Implications in Pesticide Toxicity, ***Current Pharmacology Reports***p. 1-9, 2016.

KARRER, S.; KOHL, E.; FEISE, K.; HIEPE-WEGENER, D.; LISCHNER, S.; PHILIPP-DORMSTON, W.; PODDA, M.; PRAGER, W.; WALKER, T.; SZEIMIES, R. M. Photodynamic therapy for skin rejuvenation: review and summary of the literature GÇô results of a consensus conference of an expert group for aesthetic photodynamic therapy, ***JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft***, v. 11, p. 137-148, 2013.

KASEMSARN, P.; BOSCO, J.; NIXON, R. L. The Role of the Skin Barrier in Occupational Skin Diseases, ***Current Problems in Dermatology***, v. 49, p. 135-143, 2016.

KASSAB, K.; ABD EL FADEEL, D.; FADEL, M. Topical photodynamic therapy using transfersomal aluminum phthalocyanine tetrasulfonate: in vitro and in vivo study, ***Lasers in Medical Science***, v. 28, p. 1353-1361, 2013.

KERN, K. U.; WEISER, T. Topical ambroxol for the treatment of neuropathic pain. A first clinical observation, ***Schmerz***, v. 29, p. 632-640, 2015.

KIM, J.; SANTOS, O. A.; PARK, J. H. Selective photosensitizer delivery into plasma membrane for effective photodynamic therapy, ***Journal of Controlled Release***, v. 191, p. 98-104, 2014.

KOLAROVA, H.; TOMANKOVA, K.; BAJGAR, R.; KOLAR, P.; KUBINEK, R. Photodynamic and Sonodynamic Treatment by Phthalocyanine on Cancer Cell Lines, ***Ultrasound in Medicine and Biology***, v. 35, p. 1397-1404, 2009.

KOLAROVA, H.; TOMANKOVA, K.; KOLAR, P. **Sonodynamic and photodynamic effect induced by light, ultrasound and disulfonated chloroaluminium phthalocyanine on G361 melanoma cell lines** 2008, p. 484-488.

KULBACKA, J. Nanosecond pulsed electric fields (nsPEFs) impact and enhanced Photofrin II (R) delivery in photodynamic reaction in cancer and normal cells. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy** , v.12, n.4, p.621-9, 2015.

LARJAVAARA, S.; MANTYLA, R.; SALMINEN, T.; HAAPASALO, H.; RAITANEN, J.; JAASKELAINEN, J.; AUVINEN, A. Incidence of gliomas by anatomic location, ***Neuro-Oncology***, v. 9, p. 319-325, 2007.

LEE, E. H.; KIM, A.; OH, Y. K.; KIM, C. K. Effect of edge activators on the formation and transfection efficiency of ultradeformable liposomes, ***Biomaterials***, v. 26, p. 205-210, 2005.

LI, K. T.; ZHANG, J.; DUAN, Q. Q.; BI, Y.; BAI, D. Q.; OU, Y. S. Apoptosis triggered by pyropheophorbide-alpha methyl ester-mediated photodynamic therapy in a giant cell tumor in bone, ***Laser Physics***, v. 24, 2014a.

LI, Q.; LIU, Q.; WANG, P.; FENG, X.; WANG, H.; WANG, X. The effects of Ce6-mediated sono-photodynamic therapy on cell migration, apoptosis and autophagy in mouse mammary 4T1 cell line, ***Ultrasonics***, v. 54, p. 981-989, 2014b.

LI, X. Y.; ZHAO, Y.; SUN, M. G.; SHI, J. F.; JU, R. J.; ZHANG, C. X.; LI, X. T.; ZHAO, W. Y.; MU, L. M.; ZENG, F.; LOU, J. N.; LU, W. L. Multifunctional liposomes loaded with paclitaxel and artemether for treatment of invasive brain glioma, ***Biomaterials***, v. 35, p. 5591-5604, 2014c.

LONGO, J. P. F.; DE MELO, L. N. D.; MIJAN, M. C.; VALOIS, C. R. A.; JOANITTI, G. A.; SIMIONI, A. R.; TEDESCO, A. C.; DE AZEVEDO, R. B. Photodynamic Therapy Mediated by Liposomal Chloroaluminum-Phthalocyanine Induces Necrosis in Oral Cancer Cells, ***Journal of Biomaterials and Tissue Engineering***, v. 3, p. 148-156, 2013.

MACHADO, A. H. A.; MORAES, K. C. M.; SOARES, C. P.; BELTRAME, M.; DA SILVA, N. S. Cellular Changes After Photodynamic Therapy on HEp-2 Cells Using the New ZnPcBr8 Phthalocyanine, ***Photomedicine and Laser Surgery***, v. 28, p. S143-S149, 2010.

MAESTRELLI, F.; GONZALEZ-RODRIGUEZ, M. L.; RABASCO, A. M.; GHELARDINI, C.; MURA, P. New "drug-in cyclodextrin-in deformable liposomes" formulations to improve the therapeutic efficacy of local anaesthetics, ***International Journal of Pharmaceutics***, v. 395, p. 222-231, 2010.

MALAM, Y.; LOIZIDOU, M.; SEIFALIAN, A. M. Liposomes and nanoparticles: nanosized vehicles for drug delivery in cancer, ***Trends in Pharmacological Sciences***, v. 30, p. 592-599, 2009.

MARANHAO, R. C.; TAVARES, E. R.; PADOVEZE, A. R.; VALDUGA, C. J.; RODRIGUES, D. G.; PEREIRA, M. D. Paclitaxel associated with cholesterol-rich nanoemulsions promotes atherosclerosis regression in the rabbit, ***Atherosclerosis***, v. 197, p. 959-966, 2008.

MARCHISIO, A.; MINELLA, M.; MAURINO, V.; MINERO, C.; VIONE, D. Photogeneration of reactive transient species upon irradiation of natural water samples: Formation quantum yields in different spectral intervals, and implications for the photochemistry of surface waters, ***Water Research***, v. 73, p. 145-156, 2015.

MATTAR, A.; FERREIRA, L. B.; GEBRIM, L. H.; HEGG, R.; MARANHAO, R. C. Safety and feasibility of neoadjuvant combined chemotherapy of breast cancer with paclitaxel carried in a lipid nanoemulsion (LDE) associated with adriamycin and cyclophosphamide, ***Cancer Research***, v. 75, 2015.

MEYER, S.; PETERS, N.; MANN, T.; WOLBER, R.; P+ÂRTNER, R.; NIERLE, J. In Vitro Efficacy and Release Study with Anti-Inflammatory Drugs Incorporated in Adhesive Transdermal Drug Delivery Systems, ***Journal of Pharmaceutical Sciences***, v. 103, p. 1142-1148, 2014.

MILANIC, M.; JIA, W. C.; NELSON, J. S.; MAJARON, B. Numerical Optimization of Sequential Cryogen Spray Cooling and Laser Irradiation for Improved Therapy of Port Wine Stain, ***Lasers in Surgery and Medicine***, v. 43, p. 164-175, 2011.

MILENKOVIC, S. M.; BARBINTA-PATRASCU, M. E.; BARANGA, G.; MARKOVIC, D. Z.; TUGULEA, L. Comparative spectroscopic studies on liposomes containing chlorophyll a and chlorophyllide a, ***General Physiology and Biophysics***, v. 32, p. 559-567, 2013.

MILIOTI, N.; BERMUDEZ-FAJARDO, A.; PENICHET, M. L.; OVIEDO-ORTA, E. Antigen-induced immunomodulation in the pathogenesis of atherosclerosis, ***Clinical & Developmental Immunology*** 2008.

MONTANARI, J.; PEREZ, A. P.; DI SALVO, F.; DIZ, V.; BARNADAS, R.; DICELIO, L.; DOCTOROVICH, F.; MORILLA, M. J.; ROMERO, E. L. Photodynamic ultradeformable liposomes: Design and characterization, ***International Journal of Pharmaceutics***, v. 330, p. 183-194, 2007.

MORA-HUERTAS, C. E.; FESSI, H.; ELAISSARI, A. Polymer-based nanocapsules for drug delivery, ***International Journal of Pharmaceutics***, v. 385, p. 113-142, 2010.

MORRENS, J.; VAN DEN BROECK, W.; KEMPERMANN, G. Glial cells in adult neurogenesis, ***Glia***, v. 60, p. 159-174, 2012.

MOSMANN, T. Rapid Colorimetric Assay for Cellular Growth and Survival - Application to Proliferation and Cyto-Toxicity Assays, ***Journal of Immunological Methods***, v. 65, p. 55-63, 1983.

MUEHLMANN, L. A.; MA, B. C.; LONGO, J. P. F.; MENEZES, M. D.; SANTOS, A.; AZEVEDO, R. B. A luminum-phthalocyanine chloride associated to poly(methyl

vinyl ether-co-maleic anhydride) nanoparticles as a new third-generation photosensitizer for anticancer photodynamic therapy, ***International Journal of Nanomedicine***, v. 9, p. 1199-1213, 2014.

NAGARATNAM, n.; NAGARATNAM, K.; CHEUK, G. Skin disorder in the Elderly. In: **Disease in Eldery:Age-Related Changes and Pathophysiology**. Springer International Publishing, 2016. Capítulo 8, p. 215-226.

NATARAJAN, V. T.; GANJU, P.; RAMKUMAR, A.; GROVER, R.; GOKHALE, R. S. Multifaceted pathways protect human skin from UV radiation, ***Nature Chemical Biology***, v. 10, p. 542-551, 2014.

NAYAK, S.; MUNIZ, J.; SALES, C. M.; TIKEKAR, R. V. Fructose as a novel photosensitizer: Characterization of reactive oxygen species and an application in degradation of diuron and chlorpyrifos, ***Chemosphere***, v. 144, p. 1690-1697, 2016.

NWOGU, C. et al. Photodynamic therapy of human lung cancer xenografts in mice. **JOURNAL OF SURGICAL RESEARCH** , v.200, n.1, p.8-12, 2016.

OGBODU, R. O.; LIMSON, J. L.; PRINSLOO, E.; NYOKONG, T. Photophysical properties and photodynamic therapy effect of zinc phthalocyanine-spermine-single walled carbon nanotube conjugate on MCF-7 breast cancer cell line, ***Synthetic Metals***, v. 204, p. 122-132, 2015.

OGBODU, R. O.; NYOKONG, T. Enhanced triplet state parameters for zinc carboxy phenoxy phthalocyanine following conjugation to ascorbic acid: Effects of

adsorption on single walled carbon nanotubes, ***Polyhedron***, v. 90, p. 175-182, 2015.

OGUNSIPE, A.; NYOKONG, T. Photophysicochemical consequences of bovine serum albumin binding to non-transition metal phthalocyanine sulfonates, ***Photochemical & Photobiological Sciences***, v. 4, p. 510-516, 2005.

OH, E. K.; JIN, S. E.; KIM, J. K.; PARK, J. S.; PARK, Y.; KIM, C. K. Retained topical delivery of 5-aminolevulinic acid using cationic ultradeformable liposomes for photodynamic therapy, ***European Journal of Pharmaceutical Sciences***, v. 44, p. 149-157, 2011.

OHGAKI, H.; KLEIHUES, P. Genetic profile of astrocytic and oligodendroglial gliomas, ***Brain Tumor Pathology***, v. 28, p. 177-183, 2011.

OLUWOLE, D. O.; TILBURY, C. M.; PRINSLOO, E.; LIMSON, J.; NYOKONG, T. Photophysicochemical properties and in vitro cytotoxicity of zinc tetracarboxyphenoxy phthalocyanine GÇô quantum dot nanocomposites, ***Polyhedron***, v. 106, p. 92-100, 2016.

OMURO, A.; DEANGELIS, L. M. Glioblastoma and Other Malignant Gliomas A Clinical Review, ***Jama-Journal of the American Medical Association***, v. 310, p. 1842-1850, 2013.

PENJWEINI, R. et al. Explicit dosimetry for 2-(1-hexyloxyethyl)-2-devinyl pyropheophorbide-a-mediated photodynamic therapy: macroscopic singlet

oxygen modeling. **JOURNAL OF BIOMEDICAL OPTICS** , v.20, n.12, p.128003, 2015.

PEREIRA, M. A.; MOSIQUEIRA, V. C.; VILELA, J. M. C.; ANDRADE, M. S.; RAMALDES, G. A.; CARDOSO, V. N. PLA-PEG nanocapsules radiolabeled with (99m)Technetium-HMPAO: Release properties and physicochemical characterization by atomic force microscopy and photon correlation spectroscopy, ***European Journal of Pharmaceutical Sciences***, v. 33, p. 42-51, 2008.

PEREZ, A. P.; CASASCO, A.; SCHILRREFF, P.; TESORIERO, M. V. D.; DUEMPELMANN, L.; ALTUBE, M. J.; HIGA, L.; MORILLA, M. J.; PETRAY, P.; ROMERO, E. L. Enhanced photodynamic leishmanicidal activity of hydrophobic zinc phthalocyanine within archaeolipids containing liposomes, ***International Journal of Nanomedicine***, v. 9, p. 3335-3345, 2014.

PERRY, J. D.; POLITO, S. C.; CHUNDURY, R. V.; SINGH, A. D.; FRITZ, M. A.; VIDIMOS, A. T.; GASTMAN, B. R.; KOYFMAN, S. A. Periocular Skin Cancer in Solid Organ Transplant Recipients, ***Ophthalmology***, v. 123, p. 203-208, 2016.

PETZOLD, G.; GOLTZSCHE, C.; MENDE, M.; SCHWARZ, S.; JAEGER, W. Monitoring the Stability of Nanosized Silica Dispersions in Presence of Polycations by a Novel Centrifugal Sedimentation Method, ***Journal of Applied Polymer Science***, v. 114, p. 696-704, 2009.

PIMENTEL, L. c. F.; J+ÍCOME J+¦NIOR, A. T.; MOSQUEIRA, V. C. F.; SANTOS-MAGALH+ÚES, N. S. Nanotecnologia farmac+¬utica aplicada ao tratamento da

mal+ía, ***Revista Brasileira de Ci+¬ncias Farmac+¬uticas***, v. 43, p. 503-514, 2007.

POZZI, F. S.; MARANHAO, R. C.; GUEDES, L. K.; BORBA, E. F.; LAURINDO, I. M. M.; BONFA, E.; VINAGRE, C. G. Plasma kinetics of an LDL-Like non-protein nanoemulsion and transfer of lipids to high-density Lipoprotein (HDL) in patients with rheumatoid arthritis, ***Journal of Clinical Lipidology***, v. 9, p. 72-80, 2015.

PRZYBYLO, M.; GLOGOCKA, D.; DOBRUCKI, J. W.; FRACZKOWSKA, K.; PODBIELSKA, H.; KOPACZYNSKA, M.; BOROWIK, T.; LANGNER, M. The cellular internalization of liposome encapsulated protoporphyrin IX by HeLa cells, ***European Journal of Pharmaceutical Sciences***, v. 85, p. 39-46, 2016.

QASSEM, M.; KYRIACOU, P. A. Reflectance near-infrared measurements for determining changes in skin barrier function and scattering in relation to moisturizer application, ***JOURNAL OF BIOMEDICAL OPTICS***, v. 20, 2015.

RABELLO, T. **Guia de produtos cosméticos** 9 ed. São Paulo: Editora Senac São Paulo, 2011,224.

RANGSIMAWONG, W.; OPANASOPIT, P.; ROJANARATA, T.; NGAWHIRUNPAT, T. Terpene-Containing PEGylated Liposomes as Transdermal Carriers of a Hydrophilic Compound, ***Biological & Pharmaceutical Bulletin***, v. 37, p. 1936-1943, 2014.

RANYUK, E.; CAUCHON, N.; KLARSKOV, K.; GUERIN, B.; VAN LIER, J. E. Phthalocyanine-Peptide Conjugates: Receptor-Targeting Bifunctional Agents for

Imaging and Photodynamic Therapy, ***Journal of Medicinal Chemistry***, v. 56, p. 1520-1534, 2013.

RASTOGI, R.; ANAND, S.; KOUL, V. Flexible polymerosomes-An alternative vehicle for topical delivery, ***Colloids and Surfaces B-Biointerfaces***, v. 72, p. 161-166, 2009.

REDMAN, J. M.; GIBNEY, G. T.; ATKINS, M. B. Advances in immunotherapy for melanoma, ***Bmc Medicine***, v. 14, 2016.

ROBERTS, D. W.; VALDES, P. A.; HARRIS, B. T.; FONTAINE, K. M.; HARTOV, A.; FAN, X. Y.; JI, S. B.; LOLLIS, S. S.; POGUE, B. W.; LEBLOND, F.; TOSTESON, T. D.; WILSON, B. C.; PAULSEN, K. D. Coregistered fluorescence-enhanced tumor resection of malignant glioma: relationships between delta-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX fluorescence, magnetic resonance imaging enhancement, and neuropathological parameters Clinical article, ***Journal of Neurosurgery***, v. 114, p. 595-603, 2011.

ROBERTSON, C. A.; EVANS, D. H.; ABRAHAMSE, H. Photodynamic therapy (PDT): A short review on cellular mechanisms and cancer research applications for PDT, ***Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology***, v. 96, p. 1-8, 2009.

ROMERO, E. L.; MORILLA, M. J. Highly deformable and highly fluid vesicles as potential drug delivery systems: theoretical and practical considerations, ***International Journal of Nanomedicine***, v. 8, p. 3171-3186, 2013.

RONZANI, F.; ARZOUMANIAN, E.; BLANC, S.; BORDAT, P.; PIGOT, T.; CUGNET, C.; OLIVEROS, E.; SARAKHA, M.; RICHARD, C.; LACOMBE, S. Efficient cyanoaromatic photosensitizers for singlet oxygen production: synthesis and characterization of the transient reactive species, ***Physical Chemistry Chemical Physics***, v. 15, p. 17219-17232, 2013.

ROSSETTI, F. C.; DEPIERI, L. v. V.; PRA+ºA, F. o. G.; DEL CIAMPO, J. O.; FANTINI, M. C. A.; PIERRE, M. B. R.; TEDESCO, A. n. C.; BENTLEY, M. V. r. L. B. Optimization of protoporphyrin IX skin delivery for topical photodynamic therapy: Nanodispersions of liquid-crystalline phase as nanocarriers, ***European Journal of Pharmaceutical Sciences***, v. 83, p. 99-108, 2016.

SAINI, R.; POH, C. F. Photodynamic therapy: a review and its prospective role in the management of oral potentially malignant disorders, ***Oral Diseases***, v. 19, p. 440-451, 2013.

SAUVAGEOT, C. M. E.; WEATHERBEE, J. L.; KESARI, S.; WINTERS, S. E.; BARNES, J.; DELLAGATTA, J.; RAMAKRISHNA, N. R.; STILES, C. D.; KUNG, A. L. J.; KIERAN, M. W.; WEN, P. Y. C. Efficacy of the HSP90 inhibitor 17-AAG in human glioma cell lines and tumorigenic glioma stem cells, ***Neuro-Oncology***, v. 11, p. 109-121, 2009.

SCHAFFER, M.; HOFSTETTER, A.; ERTL-WAGNER, B.; BATASH, R.; P+ÂSCHL, J.; SCHAFFER, P. M. Treatment of astrocytoma grade-áIII with Photofrin-áII as a radiosensitizer, ***Strahlenther Onkol***, v. 189, p. 972-976, 2013.

SCHNEIDER, M.; STR+ÂBELE, S.; NONNENMACHER, L.; SIEGELIN, M. D.; TEPPER, M.; STROH, S.; HASSLACHER, S.; ENZENM++LLER, S.; STRAUSS, G.; BAUMANN, B.; KARPEL-MASSLER, G.; WESTHOFF, M. A.; DEBATIN, K. M.; HALATSCH, M. E. A paired comparison between glioblastoma GÇ£stem cellsGÇØ and differentiated cells, ***International Journal of Cancer***, v. 138, p. 1709-1718, 2016.

SEHMER, E. A. J.; HALL, G. J.; GREENBERG, D. C.; O'HARA, C.; WALLINGFORD, S. C.; WRIGHT, K. A.; GREEN, A. C. Incidence of glioma in a northwestern region of England, 2006-2010, ***Neuro-Oncology***, v. 16, p. 971-974, 2014.

SEN, K.; MANDAL, M. Second generation liposomal cancer therapeutics: Transition from laboratory to clinic, ***International Journal of Pharmaceutics***, v. 448, p. 28-43, 2013.

SERCOMBE, L.; VEERATI, T.; MOHEIMANI, F.; WU, S. Y.; SOOD, A. K.; HUA, S. Advances and Challenges of Liposome Assisted Drug Delivery, ***Frontiers in Pharmacology***, v. 6, 2015.

SHAKEEL, F.; ALANAZI, F. K.; RAISH, M.; HAQ, N.; RADWAN, A. A.; ALSARRA, I. A. Pharmacokinetic and in vitro cytotoxic evaluation of cholesterol-rich nanoemulsion of cholesteryl-succinyl-5-fluorouracil, ***Journal of Molecular Liquids***, v. 211, p. 164-168, 2015.

SILVA, E. P. O.; MITTMANN, J.; FERREIRA, V. T. P.; CARDOSO, M. A. G.; BELTRAME, M. Photodynamic effects of zinc phthalocyanines on intracellular

amastigotes of Leishmania amazonensis and Leishmania braziliensis, ***Lasers in Medical Science***, v. 30, p. 347-354, 2015.

SILVA, J.; FERREIRA-STRIXINO, J.; FONTANA, L.; PAULA, L.; RANIERO, L.; MARTIN, A.; CANEVARI, R. Apoptosis-associated genes related to photodynamic therapy in breast carcinomas, ***Lasers in Medical Science***, v. 29, p. 1429-1436, 2014.

SIQUEIRA-MOURA, M. P.; PRIMO, F. L.; PETI, A. P. F.; TEDESCO, A. C. Validated spectrophotometric and spectrofluorimetric methods for determination of chloroaluminum phthalocyanine in nanocarriers, ***Pharmazie***, v. 65, p. 9-14, 2010.

SIQUEIRA-MOURA, M. P.; PRIMO, F. L.; ESPREAFICO, E. M.; TEDESCO, A. C. Development, characterization, and photocytotoxicity assessment on human melanoma of chloroaluminum phthalocyanine nanocapsules, ***Materials Science and Engineering: C***, v. 33, p. 1744-1752, 2013.

SRISUK, P.; THONGNOPNUA, P.; RAKTANONCHAI, U.; KANOKPANONT, S. Physico-chemical characteristics of methotrexate-entrapped oleic acid-containing deformable liposomes for in vitro transepidermal delivery targeting psoriasis treatment, ***International Journal of Pharmaceutics***, v. 427, p. 426-434, 2012.

STAICU, A.; PASCU, A.; NUTA, A.; SORESCU, A.; RADITOIU, V.; PASCU, M. L. Studies About Phthalocyanine Photosensitizers to be Used in Photodynamic Therapy, ***Romanian Reports in Physics***, v. 65, p. 1032-1051, 2013.

STUPP, R.; MASON, W. P.; VAN DEN BEUF, M. J. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for newly diagnosed glioblastoma (vol 352, pg 19, 2005), ***Annals of Oncology***, v. 16, p. 949, 2005.

TASTEMEL, A.; KARACA, B. Y.; DURMUS, M.; BULUT, M. Photophysical and photochemical properties of novel metallophthalocyanines bearing 7-oxy-3-(m-methoxyphenyl) coumarin groups, ***Journal of Luminescence***, v. 168, p. 163-171, 2015.

TEIXEIRA, R. S.; VALDUGA, C. J.; BENVENUTTI, L. A.; SCHREIER, S.; MARANHAO, R. C. Delivery of daunorubicin to cancer cells with decreased toxicity by association with a lipidic nanoemulsion that binds to LDL receptors, ***Journal of Pharmacy and Pharmacology***, v. 60, p. 1287-1295, 2008.

THOMPSON, D. F.; BROOKS, K. G. Systematic review of topical amitriptyline for the treatment of neuropathic pain, ***Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics***, v. 40, p. 496-503, 2015.

TIBBITT, M. W.; DAHLMAN, J. E.; LANGER, R. Emerging Frontiers in Drug Delivery, ***Journal of the American Chemical Society***, v. 138, p. 704-717, 2016.

TURRO, N. J.; RAMAMURTHY, V.; SCAIANO, J. C. Modern Molecular Photochemistry of Organic Molecules, ***Photochemistry and Photobiology***, v. 88, p. 1033, 2012.

TYAGI, R. K.; GARG, N. K.; JADON, R.; SAHU, T.; KATARE, O. P.; DALAI, S. K.; AWASTHI, A.; MAREPALLY, S. K. Elastic liposome-mediated transdermal

immunization enhanced the immunogenicity of P-falciparum surface antigen, MSP-1(19), ***Vaccine***, v. 33, p. 4630-4638, 2015.

VALE, B. R. C.; VIEIRA, K. O.; SOUSA, J. C. L.; FERRARI, J. L.; SCHIAVON, M. A. EFFECT OF THE MOLECULAR STRUCTURE OF SURFACE LIGANDS ON WATER-SOLUBLE CdTe QUANTUM DOTS, ***Química Nova***, v. 38, p. 22-29, 2015.

VAN TELLINGEN, O.; YETKIN-ARIK, B.; DE GOOIJER, M. C.; WESSELING, P.; WURDINGER, T.; DE VRIES, H. E. Overcoming the blood-brain tumor barrier for effective glioblastoma treatment, ***Drug Resistance Updates***, v. 19, p. 1-12, 2015.

VIEIRA, G. D.; SOUZA, C. M. Physiological aspects of the Blood Brain Barrier, ***Journal of Health and Biological Sciences***, v. 1, p. 166-170, 2013.

VILSINSKI, B. H.; GEROLA, A. P.; ENUMO, J. A.; CAMPANHOLI, K. d. S. S.; PEREIRA, P. C. d. S.; BRAGA, G.; HIOKA, N.; KIMURA, E.; TESSARO, A. L.; CAETANO, W. Formulation of Aluminum Chloride Phthalocyanine in PluronicGäó P-123 and-áF-127 Block Copolymer Micelles: Photophysical properties and Photodynamic Inactivation of Microorganisms, ***Photochemistry and Photobiology***, v. 91, p. 518-525, 2015.

VISCONTI, B.; PAOLINO, G.; CAROTTI, S.; PENDOLINO, A. L.; MORINI, S.; RICHETTA, A. G.; CALVIERI, S. Immunohistochemical expression of VDR is associated with reduced integrity of tight junction complex in psoriatic skin,

Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, v. 29, p. 2038-2042, 2015.

VISTICA, D. T.; SKEHAN, P.; SCUDIERO, D.; MONKS, A.; PITTMAN, A.; BOYD, M. R. Tetrazolium-Based Assays for Cellular Viability - A Critical-Examination of Selected Parameters Affecting Formazan Production, ***Cancer Research***, v. 51, p. 2515-2520, 1991.

WANG, M.; WANG, H.; ZHANG, R.; MA, M.; MEI, K.; FANG, F.; WANG, X. Photolysis of Low-Brominated Diphenyl Ethers and Their Reactive Oxygen Species-Related Reaction Mechanisms in an Aqueous System, ***PLoS ONE***, v. 10, p. e0135400, 2015.

XU, Y.; YOUNG, M. J.; BATTAGLINO, R. A.; MORSE, L. R.; FONTANA, C. R.; PAGONIS, T. C.; KENT, R.; SOUKOS, N. S. Endodontic Antimicrobial Photodynamic Therapy: Safety Assessment in Mammalian Cell Cultures, ***Journal of Endodontics***, v. 35, p. 1567-1572, 2009.

YAMADA, K.; OGATA, A.; KAISE, H.; ODA, M.; KIMURA, F.; KOMATSU, S.; NAKAMURA, Y.; HOSONAGA, M.; MATSUMURA, M.; KAWATE, T.; MIYAHARA, K.; KAWAI, Y.; UEDA, A.; TERAOKA, S.; KOHNO, N. Accuracy and validity of sentinel lymph node biopsy for breast cancer using a photosensitizer: 8-year follow-up, ***Lasers in Surgery and Medicine***, v. 45, p. 558-563, 2013.

YANG, Z. Z.; LI, J. Q.; WANG, Z. Z.; DONG, D. W.; QI, X. R. Tumor-targeting dual peptides-modified cationic liposomes for delivery of siRNA and docetaxel to gliomas, ***Biomaterials***, v. 35, p. 5226-5239, 2014.

YU, G.; ZHANG, G. J.; FLACH, C. R.; MENDELSOHN, R. Vibrational spectroscopy and microscopic imaging: novel approaches for comparing barrier physical properties in native and human skin equivalents, ***JOURNAL OF BIOMEDICAL OPTICS***, v. 18, 2013.

ZEBALLOS, N. C. L.; VIOR, M. C. G.; AWRUCH, J.; DICELIO, L. E. An exhaustive study of a novel sulfur-linked adamantane tetrasubstituted zinc(II) phthalocyanine incorporated into liposomes, ***Journal of Photochemistry and Photobiology A-Chemistry***, v. 235, p. 7-13, 2012.

ZHANG, I.; CUI, Y.; AMIRI, A.; DING, Y.; CAMPBELL, R. E.; MAYSINGER, D. Pharmacological inhibition of lipid droplet formation enhances the effectiveness of curcumin in glioblastoma, ***European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics***, v. 100, p. 66-76, 2016.

ZHANG, J.; SHAO, L.; WU, C.; LU, H.; XU, R. Hypericin-mediated photodynamic therapy induces apoptosis of myoloma SP2/0 cells depended on caspase activity in vitro, ***Cancer Cell International***, v. 15, 2014a.

ZHANG, W. L.; WANG, G. J.; FALCONER, J. R.; BAGULEY, B. C.; SHAW, J. P.; LIU, J. P.; XU, H. T.; SEE, E.; SUN, J. G.; AA, J. Y.; WU, Z. M. Strategies to Maximize

Liposomal Drug Loading for a Poorly Water-soluble Anticancer Drug, ***Pharmaceutical Research***, v. 32, p. 1451-1461, 2015.

ZHANG, X. F.; LIN, Y.; GUO, W. F.; ZHU, J. Z. Spectroscopic insights on imidazole substituted phthalocyanine photosensitizers: Fluorescence properties, triplet state and singlet oxygen generation, ***Spectrochimica Acta Part A-Molecular and Biomolecular Spectroscopy***, v. 133, p. 752-758, 2014b.

ZHU, Y. Y.; LIAO, L. M. Applications of Nanoparticles for Anticancer Drug Delivery: A Review, ***Journal of Nanoscience and Nanotechnology***, v. 15, p. 4753-4773, 2015.