

## Aplicação da Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana (aPDT) no tratamento de feridas: revisão de literatura

Application of Antimicrobial Photodynamic Therapy (aPDT) in wound care: literature review

Aplicación de la Terapia Fotodinámica Antimicrobiana (aPDT) en el cuidado de heridas: revisión de la literatura

Ronivaldo Pinto Ferreira<sup>1\*</sup>, Natalia de Sá Policarpo<sup>2</sup>, Zilka dos Santos de Freitas Ribeiro<sup>3</sup>, Carlos Henrique Silva Tonazio<sup>4</sup>, Amanda Maria de Oliveira Pinto<sup>5</sup>, Gustavo Henrique Pereira Pinto<sup>6</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Discutir, pautado na literatura, a aplicação da terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) no tratamento de lesões de pele em humanos no Brasil. **Métodos:** Pesquisa bibliográfica realizada entre janeiro e fevereiro de 2022, nas bases de dados BVS, PubMed, SciELO, Google Acadêmico e LILACS, por meio dos descritores do DECs: “Terapia Fotodinâmica” and “Azul de Metileno” and “Feridas”. Foram incluídos seis artigos que atenderam aos critérios de elegibilidade e com recorte temporal de 10 anos. **Resultados:** Há poucos estudos publicados no Brasil, envolvendo seres humanos, a descrição dos parâmetros do laser, do FS e do uso de outras terapias são insatisfatórias, o foco não está em descrever a ação microbiológica e sim a diminuição da área das feridas. **Considerações finais:** Foi possível realizar uma análise crítica e discursiva sobre como a literatura tem descrito a aplicação da aPDT no tratamento de lesões de pele em humanos no Brasil, além de demonstrar que a terapia contribuiu para melhorar e estimular o processo de cicatrização e reparo tecidual com diminuição dos sinais flogísticos em feridas.

**Palavras-chave:** Fotoquimioterapia, Terapia a laser de baixa intensidade, Ferimentos e lesões, Cicatrização, Azul de metileno.

### ABSTRACT

**Objective:** To discuss, based on the literature, the application of antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) in the treatment of skin lesions in humans in Brazil. **Methods:** Bibliographic research carried out between January and February 2022, in the VHL, PubMed, SciELO, Google Scholar and LILACS databases, using the DECs descriptors: “Photodynamic Therapy” and “Methylene Blue” and “Wounds”. Six articles that met the eligibility criteria and with a time frame of 10 years were included. **Results:** There are few studies published in Brazil, involving human beings, the description of laser parameters, FS and the use of other therapies are unsatisfactory, the focus is not on describing the microbiological action, but the reduction of the wound area. **Final considerations:** It was possible to perform a critical and discursive analysis on how the literature has described the application of aPDT in the treatment of skin lesions in humans in Brazil, in addition to demonstrating that the therapy contributed to improve and stimulate the healing process and tissue repair. with decreased phlogistic signs in wounds.

**Keywords:** Photochemotherapy, Low-level laser therapy, Wounds and injuries, Wound healing, Methylene blue.

<sup>1</sup> Secretaria de Saúde do Distrito Federal, Brasília - DF. \*E-mail: [ronny.pinto@hotmail.com](mailto:ronny.pinto@hotmail.com)

<sup>2</sup> Secretaria Municipal de Saúde de Jaicós, Jaicós - PI.

<sup>3</sup> Instituto Federal de Goiás, Águas Lindas - GO.

<sup>4</sup> Secretaria de Segurança Pública de Minas Gerais, Belo Horizonte - MG.

<sup>5</sup> Faculdade Anhanguera, Brasília - DF.

<sup>6</sup> Centro Universitário Unieuro, Brasília - DF.

## RESUMEN

**Objetivo:** Discutir, con base en la literatura, la aplicación de la terapia fotodinámica antimicrobiana (aPDT) en el tratamiento de lesiones cutáneas en humanos en Brasil. **Métodos:** Investigación bibliográfica realizada entre enero y febrero de 2022, en las bases de datos BVS, PubMed, SciELO, Google Scholar y LILACS, utilizando los descriptores DECs: “Terapia fotodinámica” y “Azul de metileno” y “Heridas”. Se incluyeron seis artículos que cumplieron con los criterios de elegibilidad y con un marco temporal de 10 años. **Resultados:** Hay pocos estudios publicados en Brasil, involucrando seres humanos, la descripción de los parámetros del láser, FS y el uso de otras terapias son insatisfactorias, el foco no está en describir la acción microbiológica, pero la reducción del área de la herida. **Consideraciones finales:** Fue posible realizar un análisis crítico y discursivo sobre cómo la literatura ha descrito la aplicación de aPDT en el tratamiento de lesiones cutáneas en humanos en Brasil, además de demostrar que la terapia contribuyó a mejorar y estimular el proceso de cicatrización y reparación tisular con disminución de signos flogísticos en heridas.

**Palabras clave:** Fotoquimioterapia, Terapia por láser de baja intensidad, Heridas y lesiones, Cicatrización de heridas, Azul de metileno.

## INTRODUÇÃO

Uma das complicações mais comuns em feridas que leva ao atraso da cicatrização é a infecção. As infecções bacterianas são particularmente frequentes em feridas de difícil cicatrização. Em se tratando de feridas infectadas a terapia mais aplicada é o uso dos antibióticos sistêmicos. Porém, os antibióticos têm se tornado cada vez menos eficazes para infecções bacterianas em feridas devido ao uso sem vigilância e ao surgimento de espécies bacterianas multirresistentes. Outras terapias locais para feridas infectadas incluem coberturas com prata, coberturas com Polyexametileno Biguanida (PHMB) e terapia de pressão negativa. No entanto, todas essas terapias, incluindo os antibióticos, tem custo elevado aos serviços de saúde e aos usuários desses serviços e não apresentam rápida resolutividade e eficácia. Dessa forma, existe uma grande demanda de terapias adjuvantes para feridas contaminadas ou infectadas (DUQUE APN, et al., 2016).

Todas as feridas que cicatrizam por 2ª intenção contêm bactérias. Mas é preciso avaliar se a ferida está em equilíbrio bacteriano (contaminação com organismos na superfície ou colonização com organismos no tecido dispostos em micro colônias sem causar danos) ou desequilíbrio bacteriano (colonização crítica e infecção), pois são pontos de importância primária para a correta cicatrização e tratamento. No entanto, se essas bactérias continuarem a se multiplicar, pode ocorrer colonização crítica ou infecção local (infecção velada, aumento da carga bacteriana). Essas bactérias relacionadas a feridas as tornam exsudativas e esse exsudato colabora na liberação das metaloproteases, redução das TIMPs (enzimas inibidoras da metaloprotease) e outros mediadores de inflamação que levarão a danos nos tecidos locais. O primeiro sinal de colonização crítica ou infecção local pode ser um atraso no processo de cicatrização para que não haja mudança no tamanho da ferida (SIBBALD R, et al., 2019).

Apesar de novos produtos e melhores práticas, a carga microbiana das feridas não está diminuindo. Não existe uma receita mágica que melhore rapidamente feridas que não cicatrizam com resultados consistentes e reprodutíveis. As evidências estão aumentando de que essa peça que está faltando no tratamento de lesões de pele é o gerenciamento de biofilme. O Consenso Internacional de 2020, recomenda a implementação de uma nova estratégia, chamada higiene da ferida, que envolve duas etapas adicionais: limpeza da ferida e da pele perilesional e remodelação da borda da ferida. A higiene de feridas é um método estruturado e repetitivo para superar as barreiras à cicatrização associadas ao biofilme (MURPHY C, et al. 2020).

Uma das possibilidades para o controle da carga microbiana no leito de feridas juntamente com a higiene é a Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana (aPDT). Ela é uma terapia que requer a utilização de uma fonte de luz que seja ressoante com um Fotossensibilizador (FS). O processo inicia-se com a aplicação tópica do FS na lesão-alvo. A aplicação é seguida por um período de incubação (300 segundos) que possibilita que as células em proliferação anormal na ferida capturem o FS e o convertam em um componente da via biosintética

do heme, denominado protoporfirina - IX. Quando a ferida é iluminada com luz do comprimento de onda apropriado, a fotoporfirina - IX torna-se ativada e transforma o oxigênio molecular em espécies reativas de oxigênio, ocorrendo assim a apoptose ou necrose celular (OZOG DM, et al., 2016).

A substância de sensibilização utilizada na terapia, necessita apresentar algumas características, como: concentração ideal, permeabilidade no tecido, farmacocinética favorável, baixa toxicidade para os tecidos vivos, solubilidade em meio fisiológico, fórmula molecular definida, estado excitado tripleto com tempo de vida de longa duração, capacidade de reagir eficientemente com as moléculas vizinhas de oxigênio, hidrofobicidade e carga elétrica, propriedades fotofísicas e fotoquímicas com alta performance na produção de Espécies Reativas de Oxigênio (ROS). Entre os FS o Azul de Metileno (AM), um fenotiazina, é largamente empregado e contém essas características ideais (CECATTO RB, et al., 2020).

O fotossensibilizador AM é um corante sintetizado que tem sido aplicado amplamente e não produz toxicidade para o tecido humano e apresenta-se eficaz contra bactérias Gram positivas e Gram negativas (SOARES BM, et al., 2013). É uma solução aquosa, classificada como fenotiazina, que absorve a luz visível no comprimento de onda de 630-680 nm e atua rompendo os ácidos nucleicos dos micro-organismos (BACELLAR IOL, et al., 2014).

Dessa forma, além dos elementos essenciais para aplicação da aPDT, fatores como o tempo de pré-irradiação do AM, ressonância do fotossensibilizador, disponibilidade de oxigênio, comprimento de onda, densidade, fluência e cobertura deverão ser observados e ajustados para acelerar a cicatrização e controle microbiano em feridas infectadas (BERNARDES LO e JURADO SR, 2018; ARMELIN MVAL, et al., 2019).

Deste modo, o objetivo do estudo foi discutir, pautado em uma revisão de literatura, a aplicação da terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) no tratamento de lesões de pele em humanos no Brasil.

## MÉTODOS

O método utilizado foi uma pesquisa bibliográfica. Esse tipo de pesquisa é uma importante metodologia no âmbito da educação, a partir de estudos já realizados, o pesquisador examina-os para responder seu problema do objeto de estudo ou confirmar suas hipóteses, obtendo novos conhecimentos sobre o assunto em análise. O pesquisador tem que ler, refletir e escrever sobre o que examinou, se dedicar a análise crítica para reconstruir a teoria e aperfeiçoar os fundamentos teóricos (SOUSA AS, et al., 2021).

A pesquisa foi realizada no período compreendido entre janeiro e fevereiro de 2022. Para isso, foram consultadas as bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), pois indexa as principais revistas científicas como Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), a Scientific Electronic Library Online (SciELO) e a Público/editora Medline (PubMed) e também no Google Acadêmico. A estratégia de busca adotada foi à utilização de descritores e operador booleano "AND". Os descritores utilizados foram: "Terapia Fotodinâmica" and "Azul de Metileno" and "Feridas" com o filtro de idioma ou páginas em português.

Como critérios de inclusão foram considerados estudos, relatos de casos e ensaios clínicos realizados no Brasil e que realizaram tratamento de aPDT com azul de metileno em lesões de pele em humanos com restrição temporal de 10 anos. Foram excluídos estudos experimentais com ratos ou in vitro, artigos de revisão com seres humanos ou outras espécies animais e outros idiomas que não fosse o português. Nos estudos selecionados foram avaliados os seguintes itens: objetivo, amostra, comprimento de onda, fluência, porcentagem do fotossensibilizador, número de participantes, frequência de aplicação da aPDT, outros tratamentos, resultados e conclusão.

Primeiramente foi efetivada a identificação de estudos que tiveram como terapêutica a aPDT com azul de metileno em feridas nas bases de dados selecionadas. Foram encontrados registros apenas na base do Google Acadêmico que apontou 281 estudos.

Em seguimento, foi realizada a pré-seleção dos estudos por meio da análise do assunto através da leitura do título e do resumo. Foram descartados 275 estudos por se tratar de temática discordante do objetivo da pesquisa. Na etapa seguinte foi considerada a elegibilidade de 6 estudos selecionados por meio da leitura completa na íntegra e que realmente possuíam capacidade de contribuir com a discussão e o escopo da análise.

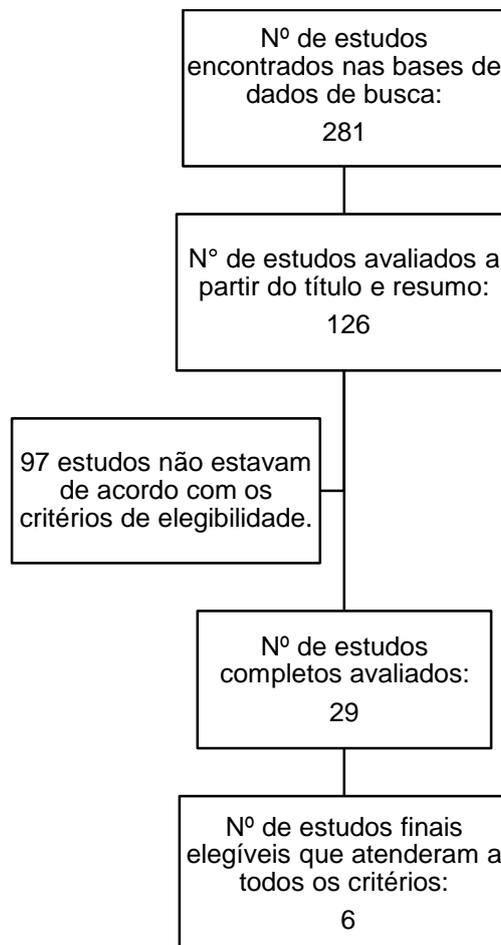
## RESULTADOS

Incluíram-se, nesta pesquisa bibliográfica, seis estudos oriundos do Brasil, e publicados em distintos periódicos. Foram encontrados registros apenas na base do Google Acadêmico que apontou 281 estudos. Foram excluídos 275 estudos por se tratar de temática divergente. Foi considerada a elegibilidade de 6 estudos selecionados por meio da leitura completa na íntegra e que realmente possuíam capacidade de contribuir com a discussão e o escopo da análise (**Figura 1**).

Os seis estudos incluídos na análise estão apresentados no **Quadro 1**, os quais tiveram a aPDT como terapêutica para lesões de pele. Em relação ao ano de publicação, um estudo datado de 2019, três de 2018, um de 2017 e um de 2014. Quanto ao idioma, todas as publicações estão em idioma português.

As características e uso do fotossensibilizador azul de metileno além de outras terapias usadas em conjunto com a aPDT estão descritas no **Quadro 2**. Os resultados e conclusões de cada estudo analisado estão apresentados no **Quadro 3**.

**Figura 1** - Fluxograma de seleção amostral dos estudos incluídos na revisão de literatura.



Fonte: Ferreira RP, et al., 2022.

**Quadro 1** - Descrição dos estudos incluídos na análise.

Título	Autores Ano	Objetivo	Amostra	Onda	Fluência	Nº sessões
Análise da terapia fotodinâmica associada ao uso de membrana celular em feridas diabéticas – um estudo de caso.	Souza RM e Pinto MVM (2014).	Descrever como o programa de residência possibilitou o contato e o aprimoramento da aplicação laser de baixa potência em ferida de Fournier.	1	632,8 nm	120 J/cm <sup>2</sup>	Total: 16 sessões 2 x na semana
Efeitos biológicos produzidos pela terapia fotodinâmica na reparação de feridas diabéticas em humanos.	Aureliano PMC (2017).	Analisar os efeitos da TFD na reparação de úlceras diabéticas em humanos, por meio da avaliação macro e microscópica.	12	660 nm	6 J/cm <sup>2</sup>	Total: 10 sessões 3 x na semana
Estudo da Terapia Fotodinâmica (PDT) no reparo de lesões teciduais: estudo de casos clínicos.	Moura JPG, et al. (2018).	Avaliar a evolução clínica de feridas humanas tratadas e não tratadas com a PDT.	16	660 nm	90 J/cm <sup>2</sup>	01 sessão
Eficácia da terapia fotodinâmica (PDT) e da fotobiomodulação (FBM) no controle da mucosite oral quimioinduzida de pacientes oncológicos pediátricos.	Silva VCR (2018).	Avaliar e comparar a eficácia da terapia fotodinâmica e da fotobiomodulação no controle da mucosite oral de pacientes pediátricos submetidos a tratamento quimioterápico.	43	660 nm	107 J/cm <sup>2</sup>	Total: 6 sessões 1 x ao dia
Tratamento de úlcera venosa com compressão inelástica associada à laserterapia e fototerapia dinâmica: relato de caso.	Méllo DC (2018).	Relatar e evolução e prognóstico do tratamento de uma úlcera venosa com laserterapia e terapia fotodinâmica.	1	Não informado	9 J/cm <sup>2</sup>	Total: 30 sessões 1 x na semana
A contribuição da residência multiprofissional para o aprimoramento das práticas de enfermagem com lesão de Fournier	Pereira TO, et al. (2019).	Descrever o aprimoramento da aplicação laser de baixa potência em uma ferida de Fournier.	1	Não informado	9 J/cm <sup>2</sup>	Total: 4 sessões

Fonte: Ferreira RP, et al., 2022.

**Quadro 2 - Características e uso do fotossensibilizador.**

<b>Autores Ano</b>	<b>Concentração do Azul de metileno</b>	<b>Tempo de pré-irradiação e oclusão</b>	<b>Outras terapias aplicadas</b>
Souza RM e Pinto MVM (2014).	1%	Não informado	Membrana Celular Porosa de formato retangular, 20,0 cm x 15,0 cm, com poros de 2 mm de espessura, sendo substituída a cada 7 dias ou quando o volume de exsudação era muito grande.
Aureliano PMC (2017).	0,01%	5 minutos, mas não informa se ocorreu a oclusão com papel alumínio.	Colagenase 0,6 U/g + cloranfenicol 0,01 g/g + laser vermelho 6 J/cm <sup>2</sup> em bordas.
Moura JPG, et al. (2018).	0,01%	5 minutos, mas não informa se ocorreu a oclusão com papel alumínio.	Alginate de cálcio em fibra
Silva VCR (2018).	0,01%	3 minutos, mas não informa se ocorreu a oclusão com papel alumínio.	Não informado
Méllo DC (2018).	Não informado	Não informado	1º-Hidrofibra com prata + Laser vermelho e infravermelho 2 J/cm <sup>2</sup> . 2º- Espuma de poliuretano com prata + compressão elástica e inelástica + Laser vermelho e infravermelho 3 J/cm <sup>2</sup> .
Pereira TO, et al. (2019).	Não informado	Não informado	Aplicação do laser vermelho em leito 0,5J/cm <sup>2</sup> pontual por toda a extensão da lesão e 1J/cm <sup>2</sup> infravermelho em bordas.

**Fonte:** Ferreira RP, et al., 2022.

**Quadro 3 - Resultados e Conclusões.**

Autores Ano	Resultados	Conclusões
Souza RM e Pinto MVM (2014).	Após oito semanas de tratamento, a ferida se encontrava com 80% de cicatrização, não apresentava sinais flogísticos e estava fora de risco de amputação.	O laser em conjunto com a aplicação da membrana celular apresenta uma boa influência no tratamento de feridas em pacientes diabéticos, sinalizando vantagens de natureza terapêutica no processo rápido de regeneração das bordas, controle infeccioso, melhora da oxigenação e controle efetivo da dor.
Aureliano PMC (2017).	Melhora dos aspectos clínicos, redução estatisticamente significativa na área das lesões, na análise histomorfológica melhora das variáveis estudadas onde observou-se diferenças estatísticas na morfologia tecidual relacionadas a necrose, reepitelização, atividade neutrofílica e neoformação vascular; houve redução de microrganismos.	Conclui-se que a terapia fotodinâmica mostrou-se efetiva na aceleração e na melhora da qualidade do reparo tecidual de úlceras diabéticas em humanos.
Moura JPG, et al. (2018).	Redução de secreções, restos necróticos e odores, destaca-se a visível diminuição das dimensões das feridas especialmente nos contornos das bordas quando comparados leito, após o tratamento com aPDT. Diminuição da dor.	A aPDT evidenciou-se nas condições deste estudo como uma terapêutica promissora no reparo tecidual, pois apresentou eficácia quanto à redução da área da lesão, assim como melhora nos aspectos clínicos das feridas. Nessa perspectiva, o estudo mostra que a aPDT apresenta indícios positivos no processo de cicatrização e reparo tecidual.
Silva VCR (2018).	Não houve diferença entre os grupos quanto ao número de sessões necessárias à cura clínica das lesões bucais, redução da dor, dificuldade em deglutir ou mastigar.	A terapia fotodinâmica apresentou resultados satisfatórios, semelhantes à fotobiomodulação, na minimização da dor e duração da mucosite oral de pacientes jovens submetidos a quimioterapia.
Méllo DC (2018).	A lesão evoluiu para fechamento total com epitelização em seis meses, alertando para fechamento de uma fistula sinovial, sem qualquer infecção durante o tratamento e sem uso de antibioticoterapia.	O laser apresenta qualidade na cicatrização de feridas e na redução da carga microbiana.
Pereira TO, et al. (2019).	No início da internação em 01/05/2019, a lesão mensurava 20x23cm, dolorosa e com abundante secreção esverdeada, leito com hipergranulação, após nove semanas, na alta em 09/07/2019, houve diminuição considerável da extensão da lesão medindo 1,0x12cm, erradicação da dor e secreção.	Proporcionou para a paciente, que possuía a lesão de Fournier, o reestabelecimento do processo cicatricial.

Fonte: Ferreira RP, et al., 2022.

## DISCUSSÃO

As feridas de difícil cicatrização estão associadas a altos custos, morbidade, mortalidade e assistência contínua. A cicatrização natural habitualmente é lentificada por colonização ou infecção microbiana, o que pode acarretar a complicações graves, como a amputação. Apesar de que seja um princípio muitas vezes esquecido, apenas as feridas infectadas requerem terapia antimicrobiana sistêmica, enquanto as lesões colonizadas devem receber tratamento tópico (MARTINELLI N, et al., 2019).

A descrição dos parâmetros de aplicação da aPDT são necessários para compreender a ação do laser no tratamento de lesões de pele, pois segundo Cecatto RB, et al. (2020) vários aspectos podem interferir na eficácia da terapia sobre o processo cicatricial e controle microbiano, sendo destacados: o comprimento de onda, a densidade de potência, a intensidade, a potência, a fluência, o tempo de aplicação, a periodicidade no emprego da aPDT, a técnica de aplicação, as características do FS e o tempo de pré-irradiação. Esses dados não foram apresentados de forma satisfatória nos estudos da pesquisa.

A partir da análise dos resultados, observou-se que os estudos conduzidos com aPDT em feridas não apontaram uso simultâneo com antibiótico sistêmico, somente Mélo DC (2018) relatou uso de antibioticoterapia padrão no pós-operatório por 48 horas antes de iniciar a fototerapia. Vale destacar que estudos sugerem que há um uso excessivo de antibióticos em indivíduos com feridas que não cicatrizam. Evidências crescentes identificam que o uso de antibióticos para controlar a infecção da ferida deve e pode ser reduzido significativamente. Isso é apoiado pela observação de que a antibioticoterapia é frequentemente prescrita sem justificativa clínica, sem abordar as causas etiológicas da ferida e muitas vezes sem benefício clínico significativo (BLASER ML, et al., 2021).

Os parâmetros mencionados por Souza RM e Pinto MVM (2014), Aureliano PMC (2017), Moura JPG, et al. (2018) e Silva VCR (2018) quanto ao comprimento de onda estão dentro do recomendado para a aPDT. Essa especificação é um fator que deve ser mencionado pois, o AM, fotossensibilizador usado na terapia, é uma solução aquosa que absorve a luz visível no comprimento de onda de 600-700 nm e sua absorção máxima é com o comprimento de onda de 664 nm (SOARES BM, et al., 2013). Com isso parâmetros não recomendados podem influenciar no efeito letal sobre o micróbio, especialmente ao romper o biofilme e na desestruturação dos ácidos nucleicos destes (WARRIER A, et al., 2021). Nos estudos de Mélo DC (2018) e Pereira TO, et al. (2019) não foi descrito o comprimento de onda utilizado.

A fluência ou densidade de energia é a quantidade de energia depositada em uma superfície e expressa em J/cm<sup>2</sup> (SILVA CC, et al., 2018). Os estudos apontaram uma variação entre 6 e 120 J/cm<sup>2</sup> de densidade de energia com total de sessões entre 1 a 30. Com isso Souza RM e Pinto MVM (2014), Moura JPG, et al. (2018) e Silva VCR (2018) utilizaram um parâmetro que não vem de acordo com o recomendado por Enwemeka CS, et al. (2011) onde a alta densidade de energia (acima de 20 J/cm<sup>2</sup>) pode comprometer o processo de reparo tecidual e estagnar uma lesão de pele.

Essa discrepância de densidade de energia entre 6 e 120 J/cm<sup>2</sup> pode ser devido aos erros de interpretações de profissionais que confundem a expressão de dose (J) com a expressão J/cm<sup>2</sup> da densidade de energia. Só foi possível conferir se a densidade estava corretamente informada nos estudos de Souza RM e Pinto MVM (2014), Moura JPG, et al. (2018) e Silva VCR (2018). A conferência foi realizada através da fórmula Fluência (F) = Potência (P) X Tempo de aplicação / Área de irradiação (A).

Outro fator relacionando a densidade de energia é que a aPDT consome oxigênio, com isso é importante usar uma taxa de fluência apropriada (ou seja, irradiância), pois uma alta irradiância pode consumir as moléculas de oxigênio muito rapidamente, levando a uma diminuição de sua eficiência. Alguns pesquisadores acreditam que isso diminui significativamente o efeito clínico do uso de lasers na aPDT. Assim, a irradiância deve ser mantida na faixa de 150 a 200 mW/cm<sup>2</sup> para evitar efeitos hipóxicos no tecido. Alguns estudos relatam que de fato, há evidências para apoiar que doses de luz cumulativas superiores a 40 J/cm<sup>2</sup> podem esgotar todas as fontes de oxigênio disponíveis durante a reação de oxidação, produzindo doses mais altas de energia desencerrarias durante a aplicação da aPDT (CECATTO RB, et al., 2020; WARRIER A, et al., 2021; YOON J, et al., 2021).

Para a aPDT ter sua ação antimicrobiana é preciso o uso de um FS em concentração não prejudicial ao processo cicatricial e com tempo de fotossensibilização ideal para que este possa se situar na membrana plasmática, ou se ligar ao material genético das células microbianas e criar espécies reativas de oxigênio e induzir a morte celular (SHARMA SK, et al., 2012). O AM foi descrito por Aureliano PMC (2017), Moura JPG, et al. (2018) e Silva VCR (2018) na concentração de 0,01%; Souza RM e Pinto MVM (2014) utilizaram a concentração de 1% e Mélo DC (2018) e Pereira TO, et al. (2019) não descreveram a concentração utilizada.

A pré-irradiação é aquele tempo em que o corante FS associa-se com as células microbianas para que esse possa adentrar ou, ao menos, se ligar à membrana plasmática e, conseqüentemente, gerar ROS que podem realizar um efeito letal sobre os micro-organismos, principalmente no rompimento do biofilme. Em estudos in vitro, o tempo mais empregado, para pré-irradiação foi de 5 minutos, porém, bactérias gram-negativas por possuírem uma estrutura molecular mais avançada, com uma membrana externa a mais que as gram-positivas, precisam de parâmetros mais eficientes, devendo-se aumentar o tempo de pré-irradiação (GARCEZ AS, et al., 2011). Somente três estudos (AURELIANO PMC, 2017; MOURA JPG, et al., 2018 e SILVA VCR, 2018) descreveram o tempo de pré-irradiação, variando entre 3 e 5 minutos. Nenhum estudo mencionou a oclusão com papel alumínio, visto que o FS é sensível a luz e este deverá manter suas propriedades físico-químicas e, principalmente, baixa toxicidade no escuro (MEEROVICH GA, et al., 2019).

Todos esses processos de aplicação da aPDT são adjuvantes no tratamento de feridas, é preciso aplicar uma cobertura que contenha um antimicrobiano junto a higiene da ferida para potencializar o processo cicatricial e manter a ação bactericida e bacteriostática nos intervalos de aplicações da fototerapia. Na pesquisa observou-se que somente Mélo DC (2018) descreveu a aplicação de coberturas contendo prata (hidrofibra com prata e espuma de poliuretano com prata), outras terapias descritas foram: membrana celular, colagenase 0,6 U/g + cloranfenicol 0,01 g/g, alginato de cálcio em fibra, compressão elástica e inelástica, laser infravermelho e vermelho em bordas e laser vermelho além do aplicado na aPDT (SOUZA RM e PINTO MVM, 2014; AURELIANO PMC, 2017; MOURA JPG, et al., 2018; SILVA VCR, 2018; MÉLLO DC, 2018; PEREIRA TO, et al., 2019).

O *International Wound Infection Institute* em seu consenso de 2022 traz as seguintes recomendações sobre o uso tópico de antimicrobianos: aplique tratamentos antimicrobianos tópicos para tratar feridas que apresentam sinais e sintomas de infecção local e suspeitas ou confirmadas como tendo biofilme e utilizar tratamentos antimicrobianos tópicos em combinação com antibióticos sistêmicos para feridas que apresentam sinais e sintomas de disseminação ou infecções sistêmicas. Dessa forma, é recomendado uma avaliação sistêmica do indivíduo e da ferida, aplicação de terapia padrão ouro em cada etiologia e a aplicação de uma cobertura contendo um antimicrobiano junto a aPDT para potencializar a sua ação e diminuir o uso desnecessário de antibioticoterapia sistêmica (INTERNATIONAL WOUND INFECTION INSTITUTE, 2022).

A identificação e quantificação de micro-organismos não foi analisada entre a eficácia de tratamentos, ou seja, não foi utilizado um produto antimicrobiano para que se pudesse ser comparado com os resultados encontrados com o uso da aPDT, isso poderá trazer uma fragilidade nestes estudos já que essa questão é essencial para um tratamento adequado principalmente ao se considerar as diretrizes internacionais para o uso de antibióticos (INTERNATIONAL WOUND INFECTION INSTITUTE, 2022).

Podemos observar nos resultados apresentados que a questão principal foi a diminuição do tamanho da área das lesões e não a sua ação nos micro-organismos que poderiam estar retardando o processo cicatricial. É preciso que estudos que tenham utilizados ou irão utilizar essa terapia, na impossibilidade de análises microbiológicas, descrevam melhor as características das lesões antes e após as sessões. Nesse sentido é sugerido a mnemônica NERDS e STONEES (SIBBALD RG, et al., 2011) de avaliação para a construção de um plano de tratamento dirigido aos sinais clínicos da infecção visíveis no leito da ferida, nas estruturas mais profundas e na pele circundante.

Já os resultados apresentados foram de acordo com os objetivos dos estudos de avaliar, comparar, descrever e analisar o uso da terapia fotodinâmica no tratamento de feridas. Cinco estudos apontaram a redução da área da lesão e diminuição dos sinais flogísticos (SOUZA RM e PINTO MVM, 2014; AURELIANO

PMC, 2017; MOURA JPG, et al., 2018; MÉLLO DC, 2018; PEREIRA TO, et al., 2019), um estudo não encontrou diferenças entre o número de aplicações entre aPDT e a fotobioestimulação para cura clínica em mucosite (SILVA VCR, 2018).

Em relação a redução da carga microbiana, somente Aureliano PMC (2017), através de análise estatística, descreveu que houve diminuição da carga microbiana de *Staphylococcus aureus* e de *Candida albicans* e aumento de análises com resultados negativos para cultura microbiana, onde três dos seis indivíduos tratados com aPDT demonstraram resultados negativos para a presença de micro-organismos, indicando a eficácia do uso da terapia fotodinâmica. Esses resultados se devem ao fato de que a aPDT auxilia de diversas maneiras para o processo cicatricial de lesões de pele. Além de proporcionar a morte celular de micro-organismos patogênicos, estimula a proliferação de fibroblastos, colágeno e elastina, diminui a inflamação e estimula o fator de crescimento transformador beta e metaloproteinases (NESI-REIS V, et al., 2018).

Somente a aplicação da aPDT não atingirá resultados satisfatórios e rápidos. É preciso que o profissional tenha conhecimento no tratamento de feridas e qual cobertura será mais adequada para as necessidades no processo cicatricial, é preciso olhar para a lesão e entender o que ela está pedindo. Esse processo de avaliação das necessidades do leito das lesões foi insatisfatório nos estudos apresentados e segundo Atikin LB, et al. (2019), ele pode ser aplicado utilizando o acrônimo TIMERS (Tecido, Inflamação, Umidade, Borda, Regeneração/Reparo, Fatores Sociais) em todas as feridas.

A quebra na cascata dos processos infecciosos decorre do mecanismo de ação da aPDT, que se dá pela ativação luminosa do FS (azul de metileno), que assimila fótons de luz, e faz com que seus elétrons passem a um estado excitado. Na presença do oxigênio tecidual, o FS, ao retornar ao seu estado natural fornece energia ao substrato e forma espécies de radicais fortemente reativas, capaz de proporcionar a morte bacteriana e agilizar o processo de restauração tecidual (NESI-REIS V, et al., 2018).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dessa forma, foi possível realizar uma análise crítica e discursiva pautada na literatura sobre a aplicação da aPDT no tratamento de lesões de pele em humanos no Brasil. Apesar da limitação na quantidade de estudos, os dados aqui apresentados apontam a relevância de uma terapia antimicrobiana que pode ser utilizada em conjunto com o tratamento convencional e contribuir com a diminuição do uso indiscriminado de antibióticos sistêmicos além de acelerar o processo de cicatrização com diminuição dos sinais flogísticos nas lesões de pele. Espera-se que novos estudos descrevam melhor os benefícios e parâmetros de uso da aPDT em pessoas com lesões de pele no Brasil.

## REFERÊNCIAS

1. ARMELIN MVAL, et al. O uso do laser de baixa potência por enfermeiro no tratamento de lesões cutâneas e orais. *Nursing*, 2019; 22(253): 3006-3010.
2. ATKIN LB, et al. Implementing TIMERS: the race against hard-to-heal wounds. *Journal Of Wound Care*, 2019; 28(3): 1-50.
3. AURELIANO PMC. Efeitos biológicos produzidos pela terapia fotodinâmica na reparação de feridas diabéticas em humanos. Tese (Doutorado) - Curso de Programa de Pós Graduação em Engenharia Biomédica, Universidade Brasil, São Paulo, 2017; 127 p.
4. BARCELLAR IOL, et al. Membrane damage efficiency of phenothiazinium photosensitizers. *Photochem Photobiol*. 2014 ;90(4):801-13.
5. BERNARDES LO, JURADO SR. Efeitos da laserterapia no tratamento de lesões por pressão: uma revisão sistemática. *Rev. Cuid.* 2018; 9(3):1-12.
6. BLASER MJ, et al. Accounting for variation in and overuse of antibiotics among humans. *Bioessays*, 2021; 43(2): 2000163.
7. CECATTO RB, et al. Methylene blue mediated antimicrobial photodynamic therapy in clinical human studies: the state of the art. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2020; 31: 101828.
8. DUQUE APN, et al. In vivo wound healing activity of gels containing *Cecropia pachystachya* leaves. *Journal Of Pharmacy And Pharmacology*, 2016; 68(1): 128-138.

9. ENWEMEKA CS. The Relevance of Accurate Comprehensive Treatment Parameters in Photobiomodulation. *Photomedicine And Laser Surgery*, 2011; 29(12): 783-784.
10. GARCEZ AS, et al. Antimicrobial mechanisms behind photodynamic effect in the presence of hydrogen peroxide. *Photochem. Photobiol*, 2011; 10(4): 483-490.
11. INTERNATIONAL WOUND INFECTION INSTITUTE (IWII). Wound infection in clinical practice. *Wounds International*. 2022. Disponível em: <https://bityli.com/lfnEFE>. Acessado em 15 de mar. de 2022.
12. MARTINELLI N, et al. The benefits of antimicrobial photodynamic therapy with RLP068 in the management of diabetic foot ulcers. *Drugs In Context*, 2019; 8: 1-8.
13. MEEROVICH GA, et al. Novel Polycationic Photosensitizers for Antibacterial Photodynamic Therapy. *Advances In Experimental Medicine And Biology*, 2019: 1-19.
14. MÉLLO DC. Tratamento de úlcera venosa com compressão inelástica associada à laserterapia e fototerapia dinâmica: relato de caso. *Revista Feridas*, 2018; 32(6): 1084-1088.
15. MOURA JPG, et al. Estudo da Terapia Fotodinâmica (PDT) no reparo de lesões teciduais: estudo de casos clínicos. *Estação Científica (UNIFAP)*, 2018; 8(1): 103-110.
16. MURPHY C, et al. Defying hard-to-heal wounds with an early antibiofilm intervention strategy: wound hygiene. *Journal Of Wound Care*, 2020; 29(3): 1-26.
17. NESI-REIS V, et al. Contribution of photodynamic therapy in wound healing: a systematic review. *Photodiagnosis And Photodynamic Therapy*, 2018; 21: 294-305.
18. OZOG DM, et al. Photodynamic Therapy: a clinical consensus guide. *Dermatologic Surgery*, 2016; 42(7): 804-827.
19. PEREIRA TO, et al. A contribuição da residência multiprofissional para o aprimoramento das práticas de enfermagem com lesão de Fournier. *Perspectivas Experimentais e Clínicas, Inovações Biomédicas e Educação em Saúde*, 2019; 5(2): 31-31.
20. SHARMA SK, et al. Photodynamic Therapy for Cancer and for Infections: what is the difference? *Israel Journal Of Chemistry*, 2012; 52(8-9): 691-705.
21. SIBBALD R, et al. Aumento da carga bacteriana e infecção, *Advances in Skin & Wound Care*, 2019; 19(8): 447-461.
22. SIBBALD RG, et al. Special Considerations in Wound Bed Preparation 2011. *Advances In Skin & Wound Care*, 2011; 24(9): 415-436.
23. SILVA CC, et al. Antimicrobial Photodynamic Therapy Associated with Conventional Endodontic Treatment: a clinical and molecular microbiological study. *Photochemistry And Photobiology*, 2018; 94(2): 351-356.
24. SILVA VCR. Eficácia da terapia fotodinâmica (pdt) e da fotobiomodulação (fbm) no controle da mucosite oral quimioinduzida de pacientes oncológicos pediátricos. Tese (Doutorado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Odontologia, – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2018; 154 p.
25. SOARES BM, et al. Fotossensibilizadores (FS). In: SOUZA, G.R., et al. *Terapia Fotodinâmica em Odontologia. Atlas Clínico*. São Paulo: Napoleão, 2013; 223 p.
26. SOUZA RM, PINTO MVM. Análise da terapia fotodinâmica associada ao uso de membrana celular em feridas diabéticas – um estudo de caso. *XXIV Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica*, 2014; 1: 675-677.
27. SOUSA AS, et al. A pesquisa bibliográfica: princípios e fundamentos. *Cadernos da Fucamp, Monte Carmelo*, 2021; 20(43): 64-83.
28. WARRIER A, et al. Photodynamic therapy to control microbial biofilms. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2021; 33:102090.
29. YOON, J, et al. Optimal fluence and duration of low-level laser therapy for efficient wound healing in mice. *Annals Of Dermatology*, 2021; 33(4): 318.