



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO**  
**EM ENGENHARIA MECÂNICA**

**EVIDÊNCIAS DO USO DA TERAPIA FOTODINÂMICA**  
**ANTIMICROBIANA (aPDT) COMO AGENTE**  
**CONTROLADOR DE CRESCIMENTO MICROBIANO NO**  
**LEITO DAS ÚLCERAS VENOSAS**

**CARLOS HENRIQUE SILVA TONAZIO**

**Belo Horizonte, 01 de agosto de 2017**

Carlos Henrique Silva Tonazio

**EVIDÊNCIAS DO USO DA TERAPIA FOTODINÂMICA  
ANTIMICROBIANA (aPDT) COMO AGENTE  
CONTROLADOR DE CRESCIMENTO MICROBIANO NO  
LEITO DAS ÚLCERAS VENOSAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Engenharia Mecânica.

Área de concentração: Bioengenharia

Orientador: Orientador: Prof. Dr. Marcos Pinotti Barbosa (In memoriam)  
Prof. Dr. Leandro Soares de Oliveira (UFMG/DEMEC)

Belo Horizonte

Escola de Engenharia da UFMG

2017

T663e

Tonazio, Carlos Henrique Silva.

Evidências do uso da terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) como agente controlador de crescimento microbiano no leito das úlceras venosas [manuscrito] / Carlos Henrique Silva Tonazio. - 2017.  
80 f., enc.: il.

Orientador: Marcos Pinotti Barbosa, Leandro Soares de Oliveira.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Engenharia.

Anexos: f. 79-80.

Bibliografia: f. 68-78.

1. Engenharia mecânica - Teses. 2. Bioengenharia - Teses.  
3. Ferimentos e lesões - Teses. 4. Fotoquimioterapia - Teses. 5. Úlcera varicosa - Teses. I. Barbosa, Marcos Pinotti. II. Oliveira, Leandro Soares de. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Engenharia. IV. Título.

CDU: 621(043)



**Universidade Federal De Minas Gerais**

**Programa De Pós-Graduação Em Engenharia Mecânica**

Av. Antônio Carlos, 6627- Pampulha- 31.270-901 – Belo Horizonte – MG

Tel.: +55 31 3499-5145 – Fax.: +55 31 3443-3783

www.demec.ufmg.br – E-mail: cpgmec@demec.ufmg.br

**EVIDÊNCIAS DO USO DA TERAPIA FOTODINÂMICA  
ANTIMICROBIANA (aPDT) COMO AGENTE  
CONTROLADOR DE CRESCIMENTO MICROBIANO NO  
LEITO DAS ÚLCERAS VENOSAS**

**CARLOS HENRIQUE SILVA TONAZIO**

Dissertação defendida e aprovada em 01 de agosto de 2017, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica da Universidade Federal de Minas Gerais, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de “**Mestre em Engenharia Mecânica**”, na área de concentração de “**Bioengenharia**”.

---

**Prof. Dr. Leandro Soares de Oliveira**  
**Universidade Federal de Minas Gerais- Orientador**

---

**Prof. Dr Rudolf Huebner**  
**Universidade Federal de Minas Gerais- Examinador**

---

**Prof. Dra. Rosana da Cruz Carvalho**  
**Faculdades de Estudos Administrativos de Minas Gerais - Examinadora**

*Ao Prof. Dr. Pinotti por sua grandiosidade  
e luta contínua para transformar a  
realidade a sua volta...*

## **AGRADECIMENTOS**

Muitas pessoas foram essenciais para a finalização desse trabalho. Nelas tive força, ânimo e incentivo para continuar...

Agradeço ao Professor Dr. Marcos Pinotti pela oportunidade. Desde nosso primeiro encontro houve uma grande sintonia e toda empolgação e entusiasmo dele se misturaram com os meus, e eu decidi encarar o Mestrado. Pinotti, muito obrigado, você fez muita falta para esse processo...

Ao Prof. Dr. Leandro Soares de Oliveira, por ter me “adotado” após a partida do Pinotti. Muito obrigado pelo apoio.

À Profa. Dra. Betânia Maria Soares e à Profa. Dra. Rosana de Carvalho Cruz por estarem presentes em todo o meu percurso.

À Tenente Coronel PM QOS Enfermeira Núbia Margareth Faria, obrigado pela confiança, apoio e amizade.

Ao Capitão PM QOS André Piancastelli, médico dermatologista, amante da tecnologia, por ter me apresentado ao Pinotti e me incentivado a buscar o Mestrado.

A Tenente PM QOS Enfermeira Susiane Sucasas Frison por sua gentileza, apoio e interesse para que tudo desse certo. Você foi um apoio inestimável...

À Ten Luciana Cardoso e Juliana Cristina pelas horas de “terapia”. Me aliviavam para que eu pudesse prosseguir. Obrigado!

À Gabriela Tonazio, minha prima-irmã-amiga e grande incentivadora de tudo o que faço.

À Dra. Aline Mazon, amiga, pessoa muito especial, engenheira florestal que me apoiou na construção desse trabalho.

À Marina, do Colegiado de Pós-graduação, pela disponibilidade, gentileza e apoio.

Ao Reginaldo Alves, uma pessoa iluminada, especial, que me ajudou incansavelmente em vários aspectos e passou horas revisando esse trabalho comigo. Você foi fantástico!

Meus sinceros agradecimentos.

*“A criatividade (criação), o conhecimento e a aplicação são os três pilares que sustentam a inovação tecnológica. ”*

Marcos Pinotti Barbosa

## SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS .....	9
LISTA DE GRÁFICOS .....	10
LISTA DE TABELAS E QUADROS .....	11
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS .....	12
1 INTRODUÇÃO .....	13
2 OBJETIVOS .....	17
3 REVISÃO DA LITERATURA .....	18
3.1 Fisiopatologia das úlceras venosas .....	18
3.2. Tratamento das úlceras venosas .....	20
3.3 Infecção bacteriana em úlceras venosas .....	22
3.3.1 Ferida criticamente colonizada .....	23
3.3.2 Tratamento de infecção em úlceras venosas .....	25
3.4 O uso da luz na área da saúde .....	26
3.5 Terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) .....	27
3.5.1 Fotossensibilizador (FS) .....	28
3.6 Fontes de Luz .....	29
3.6.1 LASER .....	29
3.6.2 Light Emitting Diode (LED) .....	30
3.7 Mecanismo de ação da terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) .....	32
3.7.1 Reação tipo I .....	33
3.7.2 Reação tipo II .....	33
4 METODOLOGIA .....	36
4.1 Referencial teórico .....	36
4.2 Referencial teórico metodológico .....	39
4.3 Trajetória metodológica .....	39
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES .....	44
5.1 Desenho das pesquisas .....	46
5.2 Parâmetros usados na aplicação da aPDT .....	50
5.3 Redução de carga microbiana .....	54
5.4 Identificação de micro-organismos .....	55
5.5 Resultados clínicos nas lesões .....	56
6 CONCLUSÃO .....	64
7 SUGESTÕES PARA NOVOS TRABALHOS .....	65
ABSTRACT .....	66
REFERÊNCIAS DA REVISÃO INTEGRATIVA .....	67



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	68
ANEXO A .....	79

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 3.1 - Insuficiência Venosa .....	18
FIGURA 3.2 - Ulceração em membro inferior.....	19
FIGURA 3.3 - Úlcera Venosa .....	20
FIGURA 3.4 - Aplicação de terapia elástica .....	21
FIGURA 3.5 - Aplicação de terapia inelástica (Bota de Unna) .....	22
FIGURA 3.6 - Evolução da infecção.....	24
FIGURA 3.7 - Desenho esquemático da estrutura do LED. ....	31
FIGURA 3.8 - Reação Tipo I e Tipo II .....	32
FIGURA 4.1 - Desenho esquemático da estratégia PICO.....	38

## LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 5.1 - Tipo de luz utilizada nos estudos.....	51
GRÁFICO 5.2 - Tipo de fotossensibilizador utilizado nos estudos. ....	52
GRÁFICO 5.3 - Tempo de pré-irradiação.....	53
GRÁFICO 5.4 - Método de registro das lesões.....	56

## LISTA DE TABELAS E QUADROS

TABELA 3.1 Novas terminologias relacionadas a carga microbiana em feridas .....	24
TABELA 3.2 Critérios para escolha de tratamento de infecção .....	26
TABELA 4.1 Categorização dos níveis de evidência .....	37
TABELA 4.2 Fases do referencial teórico .....	40
TABELA 4.3 Principais descritores segundo o DeCS .....	42
TABELA 4.4 Estratégia de busca em banco de dados .....	43
TABELA 5.1 Distribuição dos artigos da revisão integrativa.....	45
TABELA 5.2 Desenho das pesquisas.....	46
TABELA 5.3 Características das amostras .....	48
TABELA 5.4 Dados sobre a fluência e tempo de tratamento .....	50
TABELA 5.5 Tempo de irradiação .....	54
TABELA 5.6 Síntese dos resultados encontrados por estudo .....	60
TABELA 5.7 Diretriz para pesquisa com a utilização de aPDT em feridas .....	63
QUADRO 3.1 Fotossensibilizadores.....	29

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALA	Ácido Aminolevulínico
aPDT	Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana
BVS	Biblioteca Virtual da Saúde
DECS	Descritores em Ciência da Saúde
EPI	Equipamento de Proteção Individual
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FS	Fotossensibilizante
h	Horas
ITB	Índice Tornozalo-Braço
LASER	<i>Light Amplification By Stimulated Emission Of Radiation</i>
LED	<i>Light Emitting Diode</i>
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
Min.	Minutos
PBE	Prática Baseada em Evidência
PDT	Terapia Fotodinâmica
PDZ	<i>Photodithazine</i>
PICO	Acrônimo que estratifica a busca de evidências
TI	Tempo de irradiação
TPI	Tempo de Pré-irradiação
UV	Úlcera Venosa

## RESUMO

A introdução de uma nova tecnologia ou tratamento deve estar alicerçada no conhecimento científico. A prática baseada em evidências é uma metodologia que recomenda a utilização de resultados de pesquisas na prática clínica dos profissionais, sendo a revisão integrativa uma das suas ferramentas. O presente estudo é uma revisão integrativa que teve como objetivo identificar as evidências do uso da terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) na redução de carga microbiana em úlceras venosas. Para a busca e seleção dos artigos foi utilizada a Biblioteca Virtual da Saúde (BVS), na qual foi identificada uma amostra de 6 artigos na base de dados MEDLINE. Após a seleção foi feita a análise sistemática, criteriosa e em seguida a interpretação dos resultados que demonstraram a efetividade do uso da aPDT na redução da carga microbiana no leito de úlcera venosa.

**Palavras-chaves:** Úlcera varicosa, fotoquimioterapia, ferimentos e lesões, úlcera de perna terapia fotodinâmica antimicrobiana.

# 1 INTRODUÇÃO

No Brasil, a utilização da luz na medicina se deu na década de 50 quando um físico brasileiro, Sérgio Porto, interessado pela temática e após experiência como espectroscopista no exterior, resolveu dedicar-se aos estudos da utilização do LASER (*light amplification by stimulated emission of radiation*) na medicina. Sua introdução foi como ferramenta cirúrgica nas especialidades de oftalmologia, otorrinolaringologia, ginecologia, mastologia e cardiologia. Desde então, houve grande incremento nas pesquisas e ampliação da sua utilização (DE SANTANA; FREIRE JUNIOR, 2010).

Segundo Barolet (2008), a terapia através da luz vem sendo utilizada há milênios com registro da sua prática no Egito, Índia e China para tratamento de lesões de pele. Devido aos resultados apresentados foram desenvolvidos estudos para que se pudesse entender seu mecanismo de ação. Na década de 60, um médico húngaro, iniciou alguns experimentos para identificar os potenciais carcinogênicos da luz na faixa do visível (rubí-694nm) e, ao contrário do que ele imaginava, percebeu os efeitos da fotobioestimulação com o LASER de baixa intensidade, a partir disso direcionou seus experimentos para a cicatrização de feridas usando o LASER e o LED (diodo emissor de luz).

Karu (2010) afirma que a fotobiomodulação, produzida pelo LASER de baixa intensidade e pelo LED, ocorre na faixa espectral do vermelho ao infravermelho próximo (600-1000 nm) estimulando processos celulares que irão desencadear efeitos terapêuticos. Alguns autores, justificam esse processo de fotobiomodulação pelo incremento de adenosina trifosfato (ATP), estimulação de neoangiogênese, aumento da atividade mitótica e da síntese proteica, favorecendo assim a multiplicação celular além de melhora da circulação local (AGNOL et al., 2009; LUBART et al., 2008).

A terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) tem se mostrado como uma possibilidade terapêutica no tratamento antimicrobiano, antifúngico e antiviral com importante ação sobre agentes altamente resistentes. Sabe-se também que ela tem sido amplamente utilizada no tratamento do câncer de pele não melanocítico e em outras doenças não neoplásicas (RAJESH, *et al.*, 2011). Atualmente, a aPDT tem sido incorporada no tratamento de lesões infectadas e, entre elas, a úlcera venosa.

As úlceras venosas são as lesões de maior prevalência no mundo, atualmente representam entre 80% a 90% das úlceras de membros inferiores, sendo a insuficiência venosa crônica a principal causa da sua existência (BORGES, 2011). A insuficiência venosa

crônica (IVC) afeta mais de 25 milhões de pessoas nos Estados Unidos e, dentre essas, cerca de 6 milhões apresentam estados avançados da doença com a presença da úlcera venosa (UV) (CHI; RAFETTO, 2015). O número exato destas lesões não é preciso, mas sua prevalência é de aproximadamente 1% no ocidente (FRANÇA; TAVARES, 2003) e, em relação aos custos, Nelson; Bell-Syer (2012) estimam que os americanos gastem de U\$1,5 a U\$3,5 bilhões de dólares ao ano com o seu tratamento. No Brasil não há estudos de custos e sua prevalência é similar aos dados internacionais (BORGES, 2011).

As úlceras venosas impactam na qualidade de vida de seus portadores em decorrência de aspectos somáticos e emocionais como, por exemplo: presença de dor, odor desagradável, distanciamento da vida laborativa, que leva a oneração para o sistema previdenciário, isolamento social, hospitalizações recorrentes, necessidade de tratamento ambulatorial prolongado, além do seu caráter recidivante que gera angústia para o paciente e a família (COSTA *et al.*, 2011; NUNES *et al.*, 2008).

Borges (2011) descreve que a UV tem como sua principal causa a insuficiência venosa que pode afetar o sistema circulatório venoso o qual se divide em superficial (veias do pé, veia safena magna, veia safena parva e as veias da face posterior e face lateral), profundo (veias do sistema venoso axial, do pé, da perna, veias solares, veias gêmeas, veia poplítea e veias femorais) ou perfurante (veias que comunicam os dois sistemas). De acordo com Vasconcelos, *et al.* (2013), um sistema venoso incompetente leva a uma hipertensão venosa que culminará com o surgimento da úlcera. Essa hipertensão, diante de uma válvula venosa com mau funcionamento, favorece o refluxo do sangue promovendo o aparecimento de veias varicosas ou varizes. Outra característica é que a mesma promove estase nos membros inferiores levando a um acúmulo de líquido, células de defesa, hemácias, fibrinogênio, proteínas, edema, alterações cutâneas e, conseqüentemente, a maior das complicações que é a úlcera venosa ativa.

Borges (2011) e Vasconcelos *et al.* (2013) afirmam que a fisiopatologia da úlcera venosa ainda não é bem definida. Atualmente, existem algumas teorias como a do “cuff”<sup>1</sup> fibrinoso, “trapping”<sup>2</sup> de células brancas e a clássica, sendo esta última a mais aceita na prática clínica. Esta teoria justifica o aparecimento da úlcera venosa devido a uma hipertensão

---

<sup>1</sup> “Cuff” fibrinoso: Teoria que afirma que as moléculas que são extravasadas, quando em contato com fatores teciduais se polimerizam em fibrinas insolúveis o que forma uma bainha (“cuff”) ao redor dos capilares que estão na derme que irá prejudicar a difusão de nutrientes e oxigênio nos tecidos provocando assim a úlcera.

<sup>2</sup> “Trapping”: Teoria que descreve que o fluxo sanguíneo é diminuído devido a hipertensão venosa permitindo assim um agrupamento de leucócitos na parede do endotélio o que obstrui a luz dos vasos gerando uma isquemia local e impedindo a passagem de hemácias que carregam o oxigênio além de estimular liberação de enzimas proteolíticas, radicais livre e mediadores inflamatórios que provocam danos como a morte celular.



venosa persistente que provoca alterações na microcirculação como o aumento no tamanho e na quantidade dos capilares na pele e subcutâneo aumentando assim a pressão em nível capilar e conseqüentemente aumentando a sua permeabilidade. Isso, favorece a passagem de macromoléculas sanguíneas além de células inflamatórias e radicais livres. Esse processo promove o aparecimento de alterações cutâneas e reduz a capacidade de regeneração tecidual favorecendo a aparecimento da úlcera venosa (BORGES, 2011).

De acordo com MacGregor (2013), os pilares do tratamento das UV envolvem:

- Controle do edema;
- Terapias tópicas;
- Controle de infecção.

Outro aspecto importante no atraso da cicatrização é a colonização crítica, que apesar de ser um termo ainda não difundido universalmente, é uma característica a ser considerada no tratamento de feridas. O descontrole do crescimento bacteriano no leito da ferida pode, rapidamente, levar à infecção. Ainda deve-se entender que a colonização crítica é uma situação permanente que colabora para a cronificação das feridas (CARVILLE *et al.*, 2008; MOORE *et al.*, 2010).

Em geral, a colonização crítica e a infecção levam a utilização de antibióticos sistêmicos e, diante do seu uso indiscriminado, surge um problema mundial que são as bactérias multirresistentes, que prolongam e elevam o custo do tratamento, devido a necessidade do uso de antibióticos de gerações mais evoluídas e de amplo espectro (SHARNA, 2011; WRIGHT, 2010). Com relação às internações hospitalares, para Carville (2008), uma das principais causas é a presença da infecção que, além de aumentar gastos do sistema de saúde, atrasa o processo cicatricial. Alguns estudos demonstram que o *Staphylococcus aureus* e a *Pseudomonas aeruginosa* são os agentes infecciosos mais prevalentes na infecção das úlceras venosas (O'MEARA *et al.*, 2014; VICENTIM *et al.*, 2009; COOPER *et al.*, 2009; WOLCOTT *et al.*, 2009; AMBROSCH *et al.*, 2008)

Diante desses aspectos, surge a necessidade de propor um tratamento alternativo que possa contribuir para o processo de cicatrização por meio de controle do crescimento bacteriano no leito da ferida: a terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT).

A aPDT tem se demonstrado uma potente alternativa para a inativação de células bacterianas em feridas (TAYLOR *et al.*, 2002; WINCKLER, 2007), já tendo sido demonstrada a sua eficácia em experimentos *in vitro* contra bactérias, vírus, protozoários e fungos (TAYLOR *et al.*, 2002; WAINWRIGHT, 1998; COSTA *et al.*, 2008; CARVALHO *et al.*, 2009). A aPDT é um procedimento que envolve a utilização de um fotossensibilizante

(FS), uma fonte de luz de comprimento adequado e oxigênio (WAINWRIGHT, 1998; JORI; BROWN, 2004; CAMINOS *et al.*, 2008; HAMBLIN; HANSAN, 2004).

O mecanismo de ação da aPDT está relacionado a fenômenos oxidativos de foto inativação que atuarão sobre as células alvo, mediada por dois tipos de reações (tipo I e tipo II). A reação do tipo I é caracterizada pela transferência de elétrons ou hidrogênio ao oxigênio para formar espécies altamente reativas, sendo que ela pode acontecer na ausência de oxigênio. A reação do tipo II está relacionada à transferência de energia a partir do estado tripleto ao oxigênio molecular para produzir oxigênio atômico (CALI; PARASCA, 2009; COSTA *et al.*, 2008).

Ambos os processos condicionam a espécies altamente reativas de oxigênio (ROS) que são tóxicas e alteram irreversivelmente os componentes vitais das células através de dano letal oxidativo sem, contudo, afetar as células humanas. As principais características do uso da aPDT são sua especificidade e por não haver, até o momento, relatos de desenvolvimento de resistência bacteriana (CALI; PARASCA, 2009; ERGAIEG *et al.*, 2008; JORI *et al.*, 2006; WINCKLER, 2007).

Acredita-se, embasados na literatura atual, que a aPDT tem se demonstrado eficiente na redução da carga bacteriana de feridas, porém existem poucos trabalhos experimentais em humanos que envolvem o tratamento de feridas e, tampouco, que abordem as úlceras venosas (DONGYOU *et al.*, 2005). A realização desse trabalho se justifica na necessidade de encontrar na literatura científica atual evidências para a aplicação clínica dessa terapia, que tem se despontado como uma alternativa promissora, uma vez que o tratamento convencional nem sempre se mostra efetivo.

Diante do exposto, esse estudo poderá contribuir para o tratamento das úlceras venosas crônicas na medida em que propõe um tratamento tópico alternativo que visa o controle da carga microbiana no leito das úlceras venosas, sem a necessidade do uso de antibióticos sistêmicos, podendo assim reduzir custos, evitar seleção bacteriana e aumentar a efetividade no processo de cicatrização dessas lesões.

## **2 OBJETIVOS**

- Identificar pesquisas publicadas no período de 2003 a 2017 sobre o uso da terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) como agente controlador de crescimento microbiano no leito das úlceras venosas.
- Identificar evidências para o uso da terapia fotodinâmica antimicrobiana como agente controlador de crescimento microbiano no leito das úlceras venosas.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 Fisiopatologia das úlceras venosas

A insuficiência venosa é a principal causa da úlcera venosa (UV), devido a anormalidade no funcionamento do sistema venoso, provocada por incompetência das válvulas, associado a processos obstrutivos do fluxo sanguíneo, levando assim a uma hipertensão venosa (BORGES, 2011; TONAZIO; SILVA, 2015).

Esse processo de mau funcionamento das válvulas favorece o refluxo do sangue (FIG. 3.1) para o sistema venoso superficial gerando comprometimento dos vasos distais favorecendo o surgimento de veias dilatadas e varizes. Nessa condição há uma estase que culminará no extravasamento de líquido para o interstício com acúmulo de hemácias, fibrinogênio, células de defesa, além de outras proteínas que justificam a presença do edema e alterações de pigmentação bem característico das UV (BARBOSA; CAMPOS, 2010).

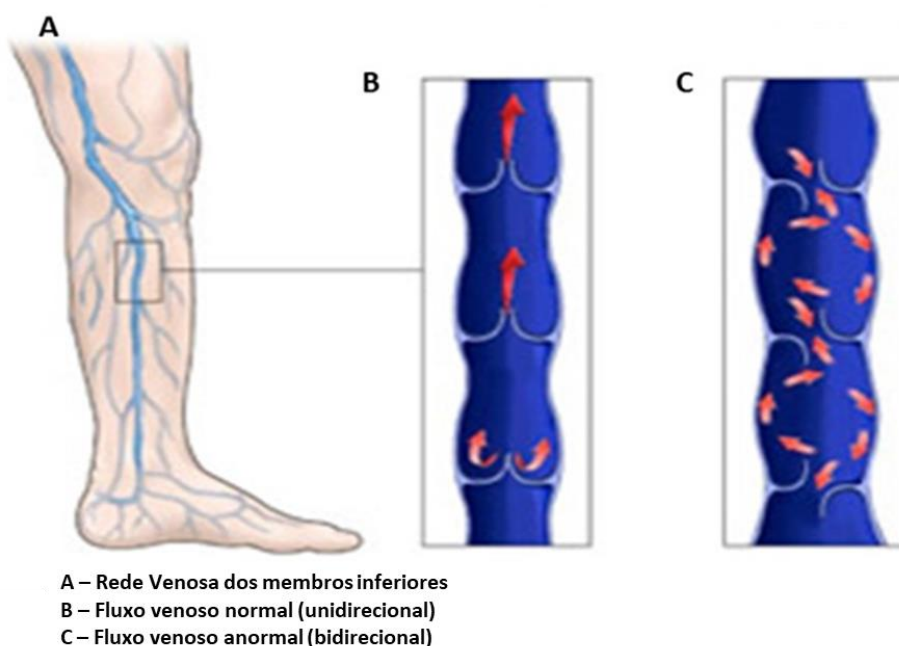


FIGURA 3.1 - Insuficiência Venosa

FONTE - Adaptado de: <http://www.veinsofhouston.com/venous-insufficiency>

A teoria clássica defende que a lesão se desenvolve após longo período de hipertensão venosa. Essa hipertensão venosa promove alterações importantes do endotélio aumentando sua permeabilidade e permitindo o extravasamento de líquidos e elementos do

sangue que irão causar uma reação inflamatória local culminando na ulceração (FIG. 3.2) (BORGES, 2011; TONAZIO; SILVA, 2015).



FIGURA 3.2 - Ulceração em membro inferior

FONTE - Arquivo pessoal do autor

Importante citar que a UV não tem relação direta com índices de mortalidade, porém, é de elevada morbidade o que impacta negativamente na qualidade de vida das pessoas devido ao seu caráter crônico, custos com o tratamento e o absenteísmo (FRANÇA; TAVARES, 2003). Estudo realizado no Reino Unido revelou que o aumento da prevalência das UV está diretamente ligado com o avançar da idade, e que esse agravo acomete entre 1% e 2% da população (CORNWALL; DORÉ; LEWIS, 1986).

A UV caracteriza-se pela ruptura da integridade da pele (FIG. 3.3), criando uma solução de continuidade e apresenta macroscopicamente bordas irregulares podendo assumir grandes dimensões que podem inclusive circundar todo o membro, além de provocar uma alta exsudação. Essas lesões têm alta prevalência chegando a 90% das úlceras de membros inferiores. Todos esses fatores, associados ao estilo de vida do indivíduo colaboram para aumentar a complexidade do seu manejo. (SILVA, 2010; NUNES *et al.*, 2008; FRANÇA; TAVARES, 2003).



FIGURA 3.3 - Úlcera Venosa

FONTE - Arquivo pessoal do autor

### 3.2. Tratamento das úlceras venosas

O manejo da UV requer um conhecimento aprofundado da sua fisiopatologia e dos aspectos clínicos e sociais que envolvem esse tipo de ferida. De acordo com MacGregor (2013), os protocolos de tratamento da UV devem abordar três pilares:

- **Tratamento da estase venosa:** obtido através de medidas comportamentais como elevação de membros, bombeamento de panturrilha, evitando longos períodos de ortostatismos, repouso relativo, assim como membros inferiores pendentes e a terapia compressiva;
- **Terapia tópica:** limpeza da ferida com produtos que não sejam citotóxicos, utilização de coberturas adequadas para cada fase do processo de cicatrização, envolvendo pensos absorventes;
- **Controle de crescimento microbiano:** avaliar criteriosamente o uso de antibioticoterapia sistêmica e utilização de pensos à base de prata.

Todos esses elementos são importantes no tratamento da úlcera venosa, porém, para a correção dessa insuficiência venosa é utilizada a terapia compressiva ou contensiva. Os

princípios da terapia compressiva estão fundamentados na Lei de Pascal que diz que a pressão aplicada em um sistema fechado será a mesma em qualquer direção, portanto, será distribuída uniformemente. Durante a aplicação do sistema compressivo (elástico) ou contensivo (inelástico) devido a anatomia do membro, essa pressão será gradativamente distribuída mantendo uma pressão maior no tornozelo o que favorecerá a correção do retorno venoso. Sendo assim, entendemos que o raio de curvatura do membro influenciará diretamente na pressão (VOWDEN; VOWDEN, 2012).

Diante disso, é importante compreender a diferença da compressão elástica (FIG. 3.4) e inelástica (FIG. 3.5) para a escolha da terapia ideal. Os sistemas elásticos, representados pelas meias e faixas promoverão a elastocompressão que mantém a pressão ofertada mesmo em repouso, já o sistema inelástico, como a Bota de Unna, exerce maior pressão de trabalho e menor de repouso (WOUNDS INTERNATIONAL, 2008). Sendo essa informação de suma importância para definir qual a terapia utilizada, embasada nas condições clínicas do paciente como associação de comprometimento arterial, diabetes e capacidade de deambulação.



FIGURA 3.4 - Aplicação de terapia elástica

FONTE - Arquivo pessoal do autor





FIGURA 3.5 - Aplicação de terapia inelástica (Bota de Unna)

FONTE - Arquivo pessoal do autor

Para uma terapia segura o profissional deverá ser capacitado no manuseio da elastocompressão, tanto por faixas elásticas quanto inelásticas. Nesse aspecto é importante uma avaliação clínica acurada a fim de descartar comprometimentos arteriais que possam estar associados à doença venosa. Essa avaliação é feita pela caracterização da ferida, avaliação da dor e suas características, perfusão periférica, pulsos distais e a realização do Índice Tornozelo Braço (ITB) que dará informações seguras sobre a patência das artérias (WOUNDS INTERNATIONAL, 2008).

### 3.3 Infecção bacteriana em úlceras venosas

Gjødsbøl *et al.* (2006) afirmam que dois agentes se destacam nas infecções de úlceras crônicas, o *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) e a *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*). Esses micro-organismos foram identificados em um grande número de lesões, sendo que o *S. aureus* chegou a estar presente em até 93.5% dessas feridas e a *P. aeruginosa* em 52.2%. Apesar de poucos estudos nacionais, há relatos de que esses dois micro-organismos são os agentes mais recorrentes nas infecções de úlceras de perna, sendo também



o mesmo achado em estudo realizado no Reino Unido (FERNANDES; PIMENTA; FERNANDES, 2007; BOWLEWR; DAVIES, 1999).

As úlceras venosas são um grande desafio para os profissionais de saúde devido aos multifatores que estão ligados ao estilo de vida, atividade laborativa e adesão às recomendações do tratamento. Associado a isso, são lesões com colonização polimicrobiana, o que dificulta a identificação do agente infeccioso. É importante entender que a susceptibilidade de um agente microbiano isolado em uma ferida pode ser diversa do mesmo micro-organismo isolado em outra ferida (DAVIES *et al.*, 2007). Portanto, evidencia-se a necessidade de monitoramento contínuo e progressivo da sensibilidade dos agentes infecciosos aos antimicrobianos e a busca por alternativas que possam driblar essa condição de resistências das bactérias (JONES *et al.*, 2006).

### 3.3.1 Ferida criticamente colonizada

O termo criticamente colonizado vem sendo estudado nos últimos anos para melhor se compreender a interferência da carga microbiana no processo de cicatrização. Para alguns estudiosos essa condição descreve os processos de infecção local onde não há invasão dos tecidos subjacentes (DAVIS, 1996). A primeira vez que esse termo foi apresentado foi no ano de 1996 no encontro da *Wound Healing Society and the European Tissue Repair Society*, onde através de estudo de caso foi demonstrado como o atraso no processo de cicatrização poderia ser minimizado através do uso de antissépticos (apropriados) locais, reafirmando assim o conceito de multiplicação de micro-organismos sem, contudo, haver invasão dos tecidos, porém, com prejuízos à cicatrização (DAVIS, 1996).

Apesar das controvérsias da terminologia, muitos cientistas acreditam que essa condição clínica é representada por um estágio em que a ferida não apresenta os sinais clássicos de infecção como odor, dor, calor, rubor e aumento de exsudação, não obstante se mantenha estagnada, associando assim, a uma carga microbiana elevada que promove um retardo na cicatrização (KINGSLEY, 2003).

Nessa condição, de criticamente colonizada (FIG. 3.6), a ferida se mantém em um estado de inflamação incontrolável que, apesar de apresentar um quadro clínico visível discreto, o atraso da cicatrização pode ser histologicamente confirmado através da identificação de uma carga microbiana excessiva por meio de exames microbiológicos (DISSEMOND *et al.*, 2011; GRAY *et al.*, 2005; PAGE *et al.*, 2006).

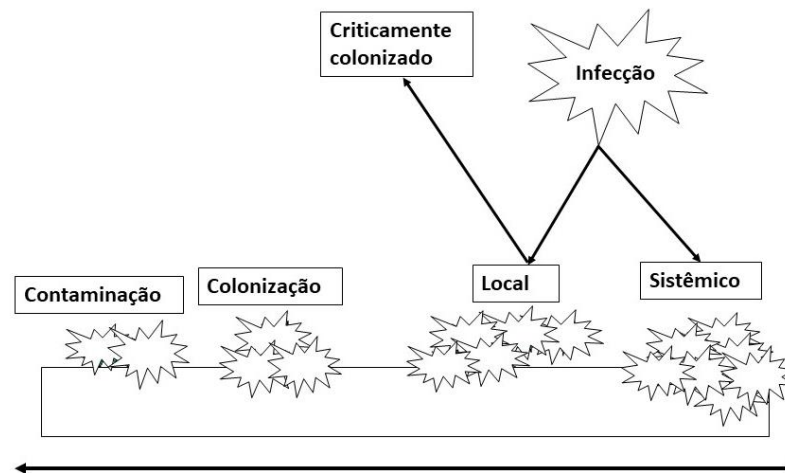


FIGURA 3.6 - Evolução da infecção

FONTE - Adaptado de: MUSTOE T.A., *et al.*, 2002.

Foi publicado, recentemente, no *International Wound Infection Institute* (2016) a recomendação da retirada do termo criticamente colonizada por não ter sido unanimemente aceito e usado de uma forma global e que deveria ser usado o termo micróbio ao invés de bactéria já que outros tipos de micro-organismos também causam infecções em feridas. A TAB. (3.1) descreve as novas terminologias.

TABELA 3.1

Novas terminologias relacionadas a carga microbiana em feridas

TERMINOLOGIA	CARACTERIZAÇÃO
<b>Contaminação</b>	Feridas que apresentem presença de micróbios não proliferativos e que não exigem uma resposta de defesa do hospedeiro.
<b>Colonização</b>	Feridas que possuem micróbios que apresentam proliferação limitada sem necessidade de uma resposta de defesa do hospedeiro. Esses micro-organismos podem ser da flora do hospedeiro ou de fontes externas ou mesmo do meio ambiente.
<b>Infecção local</b>	Feridas que apresentam micróbios que penetram os tecidos e que exige uma resposta de defesa do hospedeiro, está restrita à ferida.
<b>Infecção ascendente</b>	Ferida que possui micróbios que apresentam proliferação e promovem sinais e sintomas que vão além da borda da ferida.
<b>Infecção sistêmica</b>	Ferida que possui micróbios que se proliferam e invadem todo o organismo por meio dos sistemas vascular ou linfático. Pode levar a uma sepse, resposta inflamatória sistêmica e disfunção orgânica.

FONTE - INTERNATIONAL WOUND INFECTION INSTITUTE, 2016

### 3.3.2 Tratamento de infecção em úlceras venosas

O *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2016), declara sua preocupação com o crescimento da resistência a antibióticos que vem ocorrendo em todo o mundo. Afirma ainda que as bactérias promotoras de infecções continuam a desenvolver resistências às classes de antibióticos comumente utilizadas no dia a dia sem, contudo, terem surgidas novas classes de antibióticos. Nesse aspecto, recomenda que os antimicrobianos sejam utilizados com muito critério em qualquer situação, incluindo as feridas.

Esse documento chama a atenção para a gestão antimicrobiana que visa uma utilização cautelosa com a escolha dos melhores antimicrobianos para determinada infecção, objetivando assim atingir os melhores resultados clínicos com a menor toxicidade para o indivíduo e meio ambiente.

Para atingir esses objetivos o *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2016) sugere:

- Evitar prescrição desnecessária de antibióticos;
- Prescrever um regime adequado quando a terapia tiver indicação;
- Prescrever o tempo suficiente para que os sinais e sintomas que determinaram os diagnósticos sejam resolvidos;
- Escolher um agente com menor risco para o indivíduo e a comunidade.

Com relação à escolha do tratamento tópico ou sistêmico o *Wound Care Journal* (2015) publicou o documento *Optimizing the Moisture Management Tightrope with Wound Bed Preparation* que estabelece critérios para o tratamento das infecções em feridas.

Para auxiliar na tomada de decisão o *Wound Bed Preparation* (WBP) desenvolveu duas ferramentas que deverão ser utilizadas para a determinação da terapia tópica ou sistêmica, conforme apresentado no TAB. (3.2).

TABELA 3.2  
Critérios para escolha de tratamento de infecção

AVALIAÇÃO CLÍNICA DA FERIDA		
SINAIS E SINTOMAS	CRITÉRIOS	TRATAMENTO
N - Não cicatriza E - Exsudativa R - Tecido de granulação sangrante D - Necrose amarela ou preta na superfície S - Cheiro desagradável da ferida	Presente 3 ou mais sinais e sintomas	Tópico
S - Aumento da ferida T - Aumento de temperatura O - Exposição óssea N - Novas lesões satélites E - Aumento do exsudato	Presente 3 ou mais sinais e sintomas	Sistêmico

FONTE - WOUND CARE JOURNAL, 2015

*World Union of Wound Healing Societies* (WUWHS, 2016) afirma que para a utilização de terapia local é recomendável o uso de coberturas a base de prata ao invés de antibióticos tópicos. Coloca ainda que ao se iniciar um tratamento tópico, antes da descontinuidade, esse produto deverá ser usado por um período mínimo de 7 a 10 dias levando em consideração as duas semanas de desafio para que possa ser confirmada a eficácia do tratamento e após esse período somente manter a cobertura a base de prata se os sinais locais de infecção persistirem. Diante dessa necessidade de um uso criterioso dos antibióticos e mesmo da busca por alternativas em que se minimize a seleção de bactérias multirresistentes, a aPDT parece ser uma boa proposta de tratamento das feridas criticamente colonizadas e mesmo infectadas.

### 3.4 O uso da luz na área da saúde

Existem relatos da utilização da luz como terapia desde a antiguidade. Há informações de que a fototerapia se iniciou na Grécia antiga, Índia e Egito, mas, por um motivo não revelado, ela simplesmente deixou de ser utilizada voltando a ter relatos da sua utilização apenas no início do século XX. A descrição mais detalhada do retorno da sua utilização foi para o tratamento do *Lupus Vulgaris* pelo médico Niels Finsen. Contudo, a relação da luz a um corante só foi relatada anos depois quando um aluno de medicina, Osar Raab, e seu professor Herman Von Tappeiner, descobriram que a luz associada ao corante

acridina teve uma ação sobre uma cultura de *paramecium*, um protozoário. Interessado na temática, o professor manteve seus estudos sobre o tema, o que levou a descoberta de que o oxigênio era essencial para uma atividade fotodinâmica. Anos depois, surge o termo PDT (Terapia fotodinâmica) e, em 1999 o FDA (*Food and Drug Administration*) libera essa terapia para tratamento de lesões pré-cancerígenas em pele (LUI; ANDERSON, 1992; DOUGHERLG; MARCUS, 1992; DANIEL; HILL, 1991).

A terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) tem sido amplamente utilizada para tratar infecções em diversas áreas da odontologia e medicina, sendo uma opção para o tratamento de feridas infectadas, e mesmo em condições de bactérias multirresistentes. Apesar dessa grande variedade de utilização da aPDT os resultados clínicos são extremamente variados revelando que o mecanismo de ação da terapia necessita de estudos bem elaborados para se compreender como exatamente ocorre (LULIC *et al.*, 2009).

Alguns estudos têm buscado nos modelos físicos e matemáticos uma abordagem que possa explicar as características da aPDT, a fim de subsidiar protocolos clínicos que favoreçam resultados satisfatórios da terapia (MALIK *et al.*, 1990).

### **3.5 Terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT)**

Diante da grande preocupação mundial com o uso dos antimicrobianos, a aPDT surge como uma proposta alternativa para o controle da carga microbiana no leito de feridas. Trata-se de uma terapia que requer a utilização de uma fonte de luz que seja ressonante com um fotossensibilizador (FS-corante) não tóxico o qual possui propriedades específicas. Esse corante é excitado pelo feixe de luz produzindo assim espécies reativa de oxigênio (ROS) tais como radicais de hidroxila, peróxido de hidrogênio, ânion superóxido, que são altamente tóxicos para as células devido a sua capacidade de oxidar proteínas, ácidos nucleicos e lipídeos insaturados (CASTANO; DEMIDOVA; HAMBLIN, 2004).

De acordo com Wood, *et al.* (1999), todo esse processo ocorre devido a capacidade do FS ser excitado pela luz, na presença de oxigênio e, no seu estado fundamental absorver os fótons forçando seus elétrons a passarem para uma órbita mais externa onde possui maior energia (estado excitado singleto) e, retornando ao seu estado fundamental através de processos radioativos ou não radioativos transferindo energia, produzindo assim, as espécies reativas capazes de provocar a morte de células e micro-organismos. (WOOD, *et al.*, 1999).

Devido ao seu mecanismo de ação, essa terapia tem despertado interesse na prática clínica, principalmente por não haver, até o momento, registros de seleção de bactérias multiresistentes, que é um dos grandes problemas de saúde no mundo (DAI, *et al.*, 2010).

### 3.5.1 Fotossensibilizador (FS)

Os corantes têm sido usados desde os primórdios da humanidade, comumente para dar cor e vida aos tecidos, artesanatos e pessoas. Porém, apenas no século XIX eles começaram a ser utilizados na medicina. Eles eram sintetizados com o objetivo de diferenciar células humanas de micro-organismos dando assim origem à quimioterapia, contudo, os cientistas percebiam que esse processo era limitado e desenvolveram drogas a partir do princípio de seletividade que tinham os corantes. Em 1891 o azul de metileno foi utilizado para a cura da malária e mais tardiamente introduzido no tratamento de sífilis (WAINWRIGHT, 2014).

A utilização dos fotossensibilizadores (FS) estava associada a inativação de micro-organismos que foram amplamente utilizados até a descoberta das penicilinas. Os derivados porfirínicos foram a primeira geração de FS e têm sido usados amplamente no controle de crescimento tumoral exatamente por sua capacidade de se concentrar no tecido lesado (HAMBLIN; NEWMAN, 1994). Já as fenotiazidas são substâncias que possuem estrutura tricíclica de natureza catiônica como os xantenois halogênicos e os fenotiazínicos, por exemplo. Entre esses está o azul de metileno amplamente utilizado na atualidade (DEMIDOVA; HAMBLIN, 2004).

Um FS ideal requer algumas características, como: baixa toxicidade para os tecidos vivos, farmacocinética favorável, permeabilidade no tecido, solubilidade em meio fisiológico, fórmula molecular definida, estado excitado tripleto com tempo de vida de longa duração ( $\geq 500$  ns), capacidade de reagir eficientemente com as moléculas vizinhas de oxigênio, hidrofobicidade e carga elétrica, propriedades fotofísicas e fotoquímicas com alta performance na produção de ROS (BONNETT; MARTINEZ, 2000).

Wilson (1989) afirma que para que haja eficácia na aPDT é essencial que se obtenha um comprimento de onda ressonante com o corante para que ocorra a sua fotoexcitação. Afirma que quanto maior o comprimento de onda maior será a sua penetração nos tecidos vivos, porém, restringe esse espectro a 800 nm já que a partir desse comprimento ocorre absorção pela água comprometendo sua ação.

Segundo Soares, Pietra e Cruz (2013) na aPDT os compostos mais utilizados têm sido os derivados fenotiazínicos como o orto toluidina (TBO) e azul de metileno (AM). Porém, existem atualmente diversos tipos de FS sintetizados ou naturais que são classificados de acordo com sua estrutura química (WOEHRLE *et al.*, 1995).

O AM é um corante sintetizado que tem sido usado amplamente sem produzir toxicidade para o tecido humano. Apresenta-se eficaz contra bactérias Gram positivas e Gram negativas, sua absorção máxima é com o comprimento de onda de 664 nm e o TBO entre 630-660nm sendo que este a absorção é 10 vezes maior do que o AM (SOARES, PIETRA, CRUZ, 2013). O AM é uma solução aquosa que absorve a luz visível no comprimento de onda de 600-700 nm e atua rompendo os ácidos nucleicos dos micro-organismos (MENEZES, CAPELA, CALDAS, 1990). Soares, Pietra e Cruz (2013) citam o *Chimiolux* (Aptivalux Bioengenharia Ltda., Brasil) como uma formulação comercial do AM que tem mostrado grande eficácia como FS letal para micro-organismos.

Existem outros tipos de corante que são utilizados na aPDT, seguem descritos no QUADRO (3.1) os mais comuns.

QUADRO 3.1  
Fotossensibilizadores

<b>Classificação</b>	<b>Tipos</b>	<b>Banda de absorção</b>
Fenotiazínicos	Laranja de acridina Azul de metileno Azul de toluidina	600 nm - 670 nm.
Porfirinas	Porfirina e derivados Acido 5-aminolevulínico (ALA) Derivados da benzoporfirina	610-630 nm.

FONTE – Adaptado de KONOPKA *et al.*, 2007.

### 3.6 Fontes de Luz

#### 3.6.1 LASER

O LASER apresenta algumas características que o distingue de outras fontes de luz como por exemplo sua capacidade de emitir simultaneamente uma luz monocromática, coerente e colimada (GUTKNECHT *et al.*, 2004). Uma das vantagens que se obtém com sua utilização na aPDT é que ele pode dispensar grandes quantidades de energia em menor tempo

de exposição, seu comprimento de onda é bastante variado e não há indicação do LASER de alta intensidade porque seu efeito fototérmico pode causar danos aos tecidos (ACKROYD *et al.*, 2001; GARCEZ, 2002).

### 3.6.2 Light Emitting Diode (LED)

O diodo emissor de luz foi inventado em 1962 por Nick Holonyak e desde então cresce a sua utilização em diversas áreas, inclusive, na medicina em geral. Nos últimos anos, tem sido amplamente utilizado na aPDT por não ter apresentado diferenças significativas ao ser comparado com o LASER (*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*), além de ter o mesmo mecanismo de ação em nível celular (SILVEIRA; SOUSA; FERREIRA, 2013). Para esses autores, o LED é um dispositivo eletrônico composto por um material semicondutor que emite luz através da movimentação de elétrons produzindo um feixe de luz não coerente.

A passagem da corrente elétrica que irá produzir a luz dependerá de como está ocorrendo a sua polarização, ou seja, o LED (FIG. 3.7) é do tipo bipolar, possui dois terminais, um anodo e outro catodo, porém, o *chip* semicondutor é o elemento mais importante, pois é ele que é o gerador da luz, que possui uma região p, cargas elétricas positivas e uma região n, cargas negativas (BOZKURT; ONARAL, 2004).

Existem diferenças estruturais entre o LED e o LASER que fazem com que esse tenha maior desempenho do que o diodo emissor de luz, porém, aumentam os custos da sua utilização. Uma das características que os diferencia é que o LASER precisa de grande quantidade de energia já o LED não necessita (STHAL *et al.*, 2000).



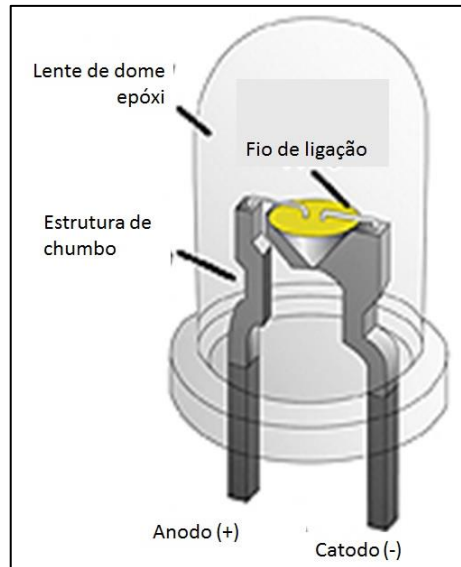


FIGURA 3.7 - Desenho esquemático da estrutura do LED.

FONTE - Adaptado de: <https://webinsider.com.br/2010/01/30/lcds-com-leds-os-ultimos-avancos/>

Chaves *et al.* (2014), descrevem as características do LASER e do LED e, entre as ações similares, estão os mecanismos de ação. Em ambos a luz produz efeitos biológicos no tecido e sua absorção é dependente do comprimento de onda e dos cromóforos teciduais (hemoglobina e melanina), outra característica comum é que as doses elevadas produzem efeito contrário, ou seja, inibitório.

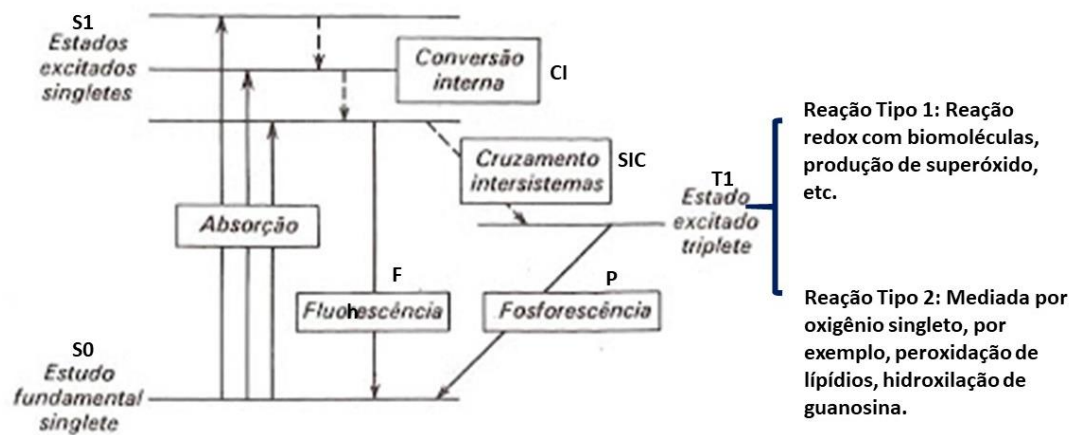
Existem algumas diferenças entre o LASER e o LED. O LASER, ao contrário do LED, possui emissão estimulada, direção colimada, onda coerente, em comprimento variado que vai de 300 a 10.600 nm. Ainda se observa que os LASERs possuem menor largura espectral, o que permite menos dispersão material e seu feixe de luz é mais concentrado, sendo mais sensíveis à temperatura e de vida útil menor do que o LED além de um custo maior devido sua complexidade na fabricação (CHAVES; PINOTTI; PIANCASTELLI, 2014).

Wilson (1998) descreve que a utilização do LED tem vantagens ao se comparar com o uso do LASER e, entre elas, se destaca que o LED apresenta menor exigência de energia, possui alta confiabilidade, baixo custo, emissão mais ampla o que permite atingir uma área maior, como no caso das feridas que precisam ter toda a sua superfície irradiada.

### 3.7 Mecanismo de ação da terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT)

A aPDT é uma reação fotoquímica que tem como objetivo causar uma destruição seletiva de um determinado micro-organismo. É uma terapia que utiliza como base a luz, um corante (fotossensibilizador) e o oxigênio. Seu mecanismo de ação ocorre através da ativação pela luz de um corante endógeno ou exógeno que irá transferir energia ao oxigênio molecular produzindo espécies reativas que irão provocar necrose celular e conseqüentemente morte microbiana. Nesse processo é importante que os micro-organismos sejam pré-irradiados pelo corante a fim de que ocorra a ligação entre o FS e o alvo, além de se considerar o tempo de vida útil do substrato excitado. Após essa etapa, é feita a irradiação de uma luz de comprimento de onda adequado para que haja a absorção dos fótons pelo corante e, através da participação de um substrato, que é o oxigênio, seja desencadeada a reação. Para que ela aconteça, a energia transmitida produz espécies reativas como oxigênio singlete, hidroxilas, íons superóxidos e mesmo radicais livres (TAUB, 2004; KURWA; BARLOW, 1999).

Nesse sentido, a efetividade da aPDT se dá por dois mecanismos ou reações, tipo I e tipo II (FIG. 3.8), que serão descritas nas seções a seguir (ALLISON *et al.*, 2004).



Onde: S<sub>0</sub>= estado fundamental singleto; S<sub>1</sub>= primeiro estado singleto excitado; SIC = Cruzamento intersistemas; T<sub>1</sub>= primeiro estado tripleto excitado; F= fluorescência; P= fosforescência; CI= conversão interna.

FIGURA 3.8 - Reação Tipo I e Tipo II

FONTE - Adaptado de: MOORE, 1976.

### 3.7.1 Reação tipo I

Essa reação envolve a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) tais como peróxido de hidrogênio, radicais hidroxila, ânion superóxido, íons hidroxila e radicais livres derivados dos lipídios que são altamente letais para os micro-organismos devido ao aumento da permeabilidade de íons e inativação de enzimas. Para que isso aconteça, ocorre a transferência de elétrons ou hidrogênio do FS no seu estado tripleto. Essa reação não requer, necessariamente, a participação do oxigênio (KAMTH *et al*, 2014).

Sousa (2007) diz que:

“Mais especificamente, o mecanismo Tipo I acontece quando o composto fotoativo no estado singleto (S1) ou tripleto (T1) pode, por reações de oxidação e redução com diferentes biomoléculas, ser foto-reduzido a ânion radical, que por transferência de um elétron à molécula de oxigênio, gera espécies reativas como peróxidos (ROO<sup>•</sup>), ânion superóxido (O<sup>2-</sup>, ânion radical hidroxila (OH<sup>•</sup>), provocando a destruição da membrana ou de macromoléculas. Finalmente o fotossensibilizador volta para seu estado fundamental”.

### 3.7.2 Reação tipo II

Nessa reação, ocorre a transferência de energia do FS no estado tripleto que reage com as moléculas de oxigênio no estado fundamental tripleto, levando à produção de oxigênio singleto. Devido a velocidade dessa reação ser mais rápida ela é mais favorecida nas fotoxidações. Além disso, o oxigênio singleto produzido não dissipa nos tecidos adjacentes, ficando restrito a uma distância de 0,02 micrometros o que dá segurança para sua utilização em terapias locais (KAMTH *et al*, 2014).

Segundo Sousa (2007):

“No mecanismo Tipo II, a molécula no estado T1 transfere sua energia para a molécula de oxigênio cujo estado fundamental é tripleto (3O<sub>2</sub>), formando finalmente seu estado excitado singleto (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>). O oxigênio singleto é o fator intermediário no processo fotodinâmico, sendo o principal responsável pela inativação da célula. O <sup>1</sup>O<sub>2</sub> pode induzir várias reações em cadeia com componentes moleculares da célula, tais como: DNA, proteínas, fosfolipídios da membrana celular, mitocôndrias e lisossomos, tendo como resultado a morte da célula, e de um modo geral a destruição do tecido”.

Os fatores que ainda são considerados no resultado da terapia são a dose aplicada, tempo de pré-irradiação, ressonância do fotossensibilizador, disponibilidade de oxigênio, comprimento de onda, densidade e fluência. Para Knopka *et al*. (2010) a relevância da utilização da aPDT está relacionada a eficácia da terapia e a não seleção de bactérias

resistentes justificado pelo seu mecanismo de ação ser rápido, seletivo e promotor de danos letais ao micro-organismo.

Sousa (2007) descreve que a ocorrência da reação tipo I ou tipo II está condicionada à competição entre o substrato e o oxigênio excitado pelo sensibilizador e afirma, que na prática clínica, a reação de maior ocorrência é a tipo II (90%).

Existem alguns estudos que descrevem a inativação fotodinâmica de micro-organismos, sendo efetiva contra bactérias, fungos e vírus (Hamblin; Hasan, 2004). E Deminova; Hamblin (2005) afirmam que as bactérias Gram-positivas são mais susceptíveis à inativação fotodinâmica do que as Gram-negativas, isso se justifica pela constituição estrutural da parede das bactérias. Bactérias Gram-positivas têm maior facilidade em absorver o corante do que as gram-negativas, devido à complexidade de seu envelope celular, que é composto por uma complexa membrana externa constituída por duas bicamadas lipídicas que conferem à bactéria uma maior proteção do meio externo.

Estudo realizado por Usacheva *et al.* (2001) revelou a eficácia a terapia fotodinâmica antimicrobiana sobre alguns agentes microbianos como o *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *enterococcus faecalis*, *Haemophilus influenzae*, *Echerichia coli* e *Pseudomona aeruginosa*. Para tal foi utilizado o LASER argônio no comprimento de onda de 630 nm e o LASER de diodo no comprimento de onda de 664 nm com doses de 10 a 60J/cm<sup>2</sup>, e usaram FS porfirínicos na concentração de 1 a 200 µmol L. Destacam que houve destruição total dos micro-organismos com necessidade de um tempo maior de irradiação nas bactérias Gram-negativas.

No ano de 2005, cientistas fizeram um experimento para verificar a relação das concentrações do FS à base de porfirina, o tempo de pré-irradiação (5 min a 1h e 4h) e para isso fizeram uso de duas cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a metilina além de células humanas como os fibroblastos e os queratinócitos. Observaram que a pré-irradiação de 5 minutos foi suficiente para reduzir em 99,9% das cepas de *Staphylococcus aureus*, sem danos às células humanas testadas (MAISCH *et al.*, 2005).

Existem estudos *in vivo* que têm resultados semelhantes aos *in vitro*. Dai *et al.* (2010) verificaram a eficácia do FS clorina ligado covalentemente ao polímero poli-etilenoimina com o objetivo de erradicar *Staphylococcus aureus* de feridas de ratos irradiado luz vermelha não coerente (LED) identificando a redução bacteriana e aceleração na cicatrização.

Alves (2013) realizou experimento *in vivo* comprovando que a aPDT foi efetiva na redução de *Candida albicans* resistente a fluconazol, afirmando ainda que a fototerapia não provocou efeitos adversos nos animais estudados. Neste estudo foi utilizado o corante

*Photodithazine*® (PDZ) na concentração de 100 mg/L com pré-irradiação de 20 minutos, tempo de irradiação de 14 minutos sendo irradiado com LED com luz vermelha na faixa de 660 nm fluência de 37,5 J/cm<sup>2</sup> e potência do dispositivo de 44,6 mW/cm<sup>2</sup>.

Pinto (2013) avaliou a eficácia da aPDT na inativação de biofilmes produzidos por *S. aureus* suscetíveis e resistentes a meticilina. Utilizou em seu experimento a Curcumina como FS e o *Photodithazine*® (PDZ) como FS, a fonte de Luz foi o LED na faixa de 455 nm na Curcumina e 660 nm para o PDZ. Os grupos controles não receberam PS e não foram irradiados. Os resultados foram positivos para a utilização da aPDT com redução significativa para ambos os micro-organismos testados.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 Referencial teórico

A prática baseada em evidência será o referencial teórico desse trabalho. Seu conceito, características e aplicabilidade serão detalhados para melhor compreensão da sua escolha. Diante da extraordinária velocidade em que as tecnologias são desenvolvidas e incorporadas na medicina atual, e com o advento de práticas seguras que tem sido amplamente discutidas no cenário internacional, é necessário que se encontre um marco teórico para que possa nortear e assegurar uma prática segura. Nesse contexto, a prática baseada em evidência (PBE) tem sido amplamente utilizada por ter instrumentos que podem validar essas propostas terapêuticas, por ser capaz de delimitar um problema, definir parâmetros de busca na literatura e, o mais importante, permite que se faça uma avaliação crítica e aprofundada das evidências disponíveis (GALVÃO; SAWADA, 2003).

Aliada a essa necessidade de encontrar evidências para práticas seguras, a bioengenharia permite uma interface entre ciência, tecnologia e a própria medicina, através do desenvolvimento de tecnologias que favorecerão tratamentos. O departamento de bioengenharia da *Stanford University* acredita que a matéria viva estará brevemente inserida na bagagem de cada engenheiro e aposta que as questões da saúde humana, tanto em caráter preventivo, como curativo serão abordados pela engenharia. Isso reforça ainda mais a importância da utilização da Prática Baseada em Evidências.

É importante destacar que as práticas desenvolvidas na área da saúde como diagnóstico, propostas terapêuticas e resultados devem estar fundamentadas e validadas por sua relevância, isso significa que o profissional deve adotar ações que já tenham sido testadas a sua precisão, relevância e aplicabilidade (CRUZ, 2005). As evidências científicas têm sido descritas de forma hierarquizada, tendo como base o rigor metodológico usado no estudo, podendo variar a classificação das suas evidências. Para Galvão; Sawada (2003), deve ser feito um esforço para se conseguir a evidência disponível e isso em alguns momentos pode ser desanimador para o pesquisador porque envolve “experiência pessoal, observação, resultados de laboratórios ou de estudos publicados ou não”, ele ainda cita cinco fontes de informação que auxiliarão o profissional a buscar por essas evidências:

- **Livros:** pode ter limitações devido o tempo para a publicação que gira em torno de 2 anos. Outro aspecto que chama atenção é a necessidade desse livro ser revisado pelo menos uma vez por ano.
- **Periódicos:** deve ser observado se os artigos foram avaliados por pares antes da publicação, qual o seu alcance, qual a metodologia utilizada, se qualitativa ou quantitativa, ou se é referente a relato de experiências ou generalidades profissionais.
- **Base de dados:** existem diferentes métodos de acesso e etilo de pesquisa, portanto, o pesquisador deverá conhecer os métodos empregados pelas bases de dados para “realizar uma busca efetiva das melhores evidências disponíveis”.
- **Fontes específicas:** elas alimentam a prática baseada em evidência, por serem periódicos que fornecem um resumo de estudos e revisões publicadas com comentários de especialistas.
- **Internet:** excelente ferramenta para busca, pois possui fontes seguras, relevantes, válidas e recentes, porém, é necessário cuidado criterioso para avaliar a confiabilidade dos sites.

Galvão; Sawada (2003) afirmam que a partir desse entendimento é possível categorizar as evidências científicas e descreve as evidências que são baseadas na *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* dos Estados Unidos discriminados na TAB. 4.1:

TABELA 4.1  
Categorização dos níveis de evidência

CATEGORIA	DESCRITIVO
Evidência 1	Metanálise: múltiplos estudos controlados.
Evidência 2	Estudo individual com ensaios experimentais.
Evidência 3	Estudo com desenho quase-experimental como estudo sem randomização com grupo único pré e pós-teste, séries temporais ou caso-controle.
Evidência 4	Estudo com desenho não-experimental como pesquisa descritiva correlacional e qualitativa ou estudos de caso.
Evidência 5	Relatório de casos ou dado obtido de forma sistemática, de qualidade verificável ou dados de avaliação de programas.
Evidência 6	Opinião de autoridades respeitáveis baseada na competência clínica ou opinião de comitês de especialistas, incluindo interpretações de informações não baseadas em pesquisas; opiniões reguladoras ou legais.

FONTE – GALVÃO; SAWADA, 2003

Entretanto, a PBE deve manter alto rigor para que possa realmente compreender os fenômenos que envolvem o processo de decisão para a incorporação ou não de uma determinada proposta terapêutica ou mesmo diagnóstica, tentando assim, eliminar lacunas ou falhas que possam comprometer a segurança da população. Então, para garantir essa característica existem passos que devem ser seguidos (SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007):

- Identificação de um problema clínico;
- Estruturação de uma questão clínica relevante e específica;
- Busca de evidências científicas;
- Avaliação da qualidade das evidências encontradas;
- Avaliação da aplicabilidade clínica dessas evidências;
- Implementação da evidência;
- Avaliação dos resultados após a implementação.

Para auxiliar nessa tarefa, existe a estratégia PICO que é um acrônimo que estratifica e especifica a busca dessas evidências, conforme demonstra a FIG. 4.1 (NOBRE; BERNARDO; JATENE, 2004; SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007):

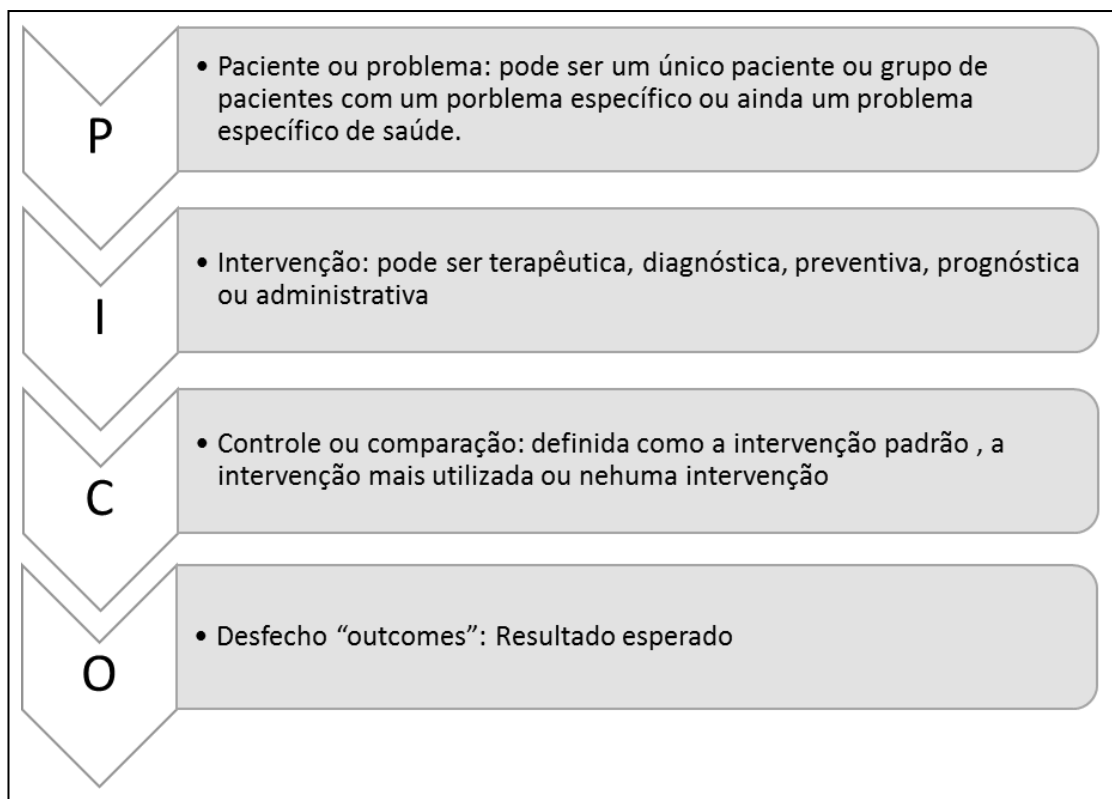


FIGURA 4.1 - Desenho esquemático da estratégia PICO

FONTE - Adaptado de: NOBRE; BERNARDO; JATENE, 2004; SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007



## **4.2 Referencial teórico metodológico**

Para construção desse trabalho foi eleita a revisão integrativa por estar dentro da PBE e permitir uma busca criteriosa de artigos recentes. Além disso, o alto volume de publicações dificulta uma análise criteriosa desses artigos pelos profissionais e serve como base para a construção da prática clínica.

Mendes; Silveira; Galvão (2008) afirmam que o papel do revisor é avaliar rigorosamente os artigos para verificar sua validade metodológica. Após a seleção dos artigos, procederá a análise sistemática e em seguida a interpretação, síntese e conclusão. Esse processo para os autores é crucial já que é através dessas etapas que se terá um produto que permite reduzir incertezas sobre as práticas sugeridas e, enfim, definir as intervenções que realmente podem promover uma terapia efetiva.

Para se garantir esses rigores são instituídos passos ou fases desse processo que podem variar de acordo com alguns autores. Mendes; Silveira; Galvão (2008) descrevem seis etapas:

(1) identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa para a elaboração da revisão integrativa; (2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos/ amostragem ou busca na literatura; (3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados/ categorização dos estudos; (4) avaliação dos estudos, incluídos na revisão integrativa; (5) interpretação dos resultados e; (6) apresentação da revisão/síntese do conhecimento.

## **4.3 Trajetória metodológica**

Seguiu-se o referencial teórico descrito por Mendes; Silveira; Galvão (2008) que contempla as seis fases do processo na TAB. 4.2.

TABELA 4.2  
Fases do referencial teórico

ETAPAS	PROCESSO
(1) Identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa para a elaboração da revisão integrativa	O problema de pesquisa é: “Existe evidência do de aPDT ( <i>antimicrobial photodynamic therapy</i> ) para controle de carga microbiana em úlceras venosas? Diante disso o PICO ficou: P – Pacientes portadores de úlcera venosa criticamente colonizada ou infectada I – Uso de aPDT (luz + corante) para controle de carga microbiana no leito de úlceras venosas C – Comparação da aPDT com outros tratamentos O – Controle da carga microbiana Redução de área
(2) Estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos/ amostragem ou busca na literatura;	<b>Crítérios de inclusão:</b> artigos publicados em português, inglês e espanhol; artigos que abordassem o uso da aPDT no tratamento de úlceras venosas; período de publicação aberto; Estudos com seres humanos; estudos com lesões de perna <b>Crítérios de exclusão:</b> estudos em animais; estudos <i>in vitro</i> ; demais lesões e somente PDT (biomodulação)
(3) Definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados/ categorização dos estudos	Utilizados descritores (DeCs) que será descrito oportunamente (TAB. 4.3)
(4) Avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa;	Aplicado instrumento (Anexo A)
(5) Interpretação dos resultados	Estarão descritos nos resultados
(6) Apresentação da revisão/síntese do conhecimento.	Estará discriminado na discussão

FONTE - MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008

As buscas foram feitas na Biblioteca da Universidade Federal de Minas Gerais no mês de março de 2017, com a ajuda de um Bibliotecário, funcionário efetivo da instituição. O profissional fez a seleção dos descritores na plataforma DeCS (Descritores em Ciência da Saúde) descritos na TAB. (4.3) e na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), que redireciona a busca para outras bases de dados. Foi necessário utilizar os filtros “humanos” e “úlceras de perna” para seleção dos artigos que, a princípio, eram lidos o título e o resumo de publicação. Além dos descritores foram feitas combinações com palavras-chaves que estão mencionadas na TAB. (4.4).

TABELA 4.3  
Principais descritores segundo o DeCS

DESCRITORES	VARIÇÃO IDIOMÁTICA		DEFINIÇÃO EM PORTUGUÊS
	INGLÊS	ESPANHOL	
Úlcera de perna	Leg Ulcer	Úlcera de la pierna	Ulceração da pele e estruturas adjacentes das baixas extremidades. Cerca de 90 por cento dos casos são devido à insuficiência venosa (úlceras varicosas), 5 por cento devido à doença arterial, e os 5 por cento restante são devido a outras causas.
Úlcera varicosa	Varicoses ulcer	Úlcera varicosa	Desarranjo ou ulceração cutânea causada por varizes em que há excessiva pressão hidrostática no sistema venoso superficial da perna. A hipertensão nervosa leva ao aumento na pressão no leito capilar, transudação de líquido e proteínas no espaço intersticial, alterando fluxo de sangue e provisão de nutrientes à pele e tecidos subcutâneos, e eventual ulceração.
Fotoquimioterapia	Photochemotherapy	Fotoquimioterapia	Terapia que utiliza agentes fotossensibilizantes orais ou tópicos, com subsequente exposição à luz.
Ferimentos e Lesões	Wounds and injuries	Heridas y Traumatismos	Danos infligidos no corpo como resultado direto ou indireto de uma força externa, com ou sem rompimento da continuidade estrutural

FONTE – Elaborado pelo autor.

TABELA 4.4  
Estratégia de busca em banco de dados

ESTRATÉGIA DE BUSCA	BASE DE DADOS	ARTIGOS LOCALIZADOS	ARTIGOS SELECIONADOS
<p>((tw:("Varicose Ulcer" OR "Úlcera Varicosa" OR "Úlcera Varicosa" OR "Úlcera por Estase" OR "Úlcera Venosa" OR "Úlcera por estasis" OR "Stasis Ulcer" OR "Venous Ulcer"))) AND ((ti:(Photochemotherapy OR Fotoquimioterapia)) OR (mh:(Photochemotherapy OR Fotoquimioterapia)) OR (ti:("Terapia Fotodinâmica" OR "Photodynamic Therapy" OR "antimicrobial photodynamic therapy" OR "Terapia fotodinâmica antimicrobiana")) OR (ab:("Terapia Fotodinâmica" OR "Photodynamic Therapy" OR "antimicrobial photodynamic therapy" OR "Terapia fotodinâmica antimicrobiana")))).</p>	BVS MEDLINE	2	1
<p>tw((((tw:("Wounds and Injuries" OR "Heridas y Traumatismos" OR "Ferimentos e Lesões" )) OR (ti:(ferida OR feridas OR ferimento OR ferimentos OR traumatismos OR lesão OR lesões OR machucado OR machucados OR machucadura OR traumatismo OR traumatismos OR trauma OR traumas OR herida OR llagas OR lesión heridas OR lesiones OR lesión OR contusión OR contusiones OR contusión OR trauma OR traumas OR wound OR wounds OR injury OR injuries OR lesion OR injured ))) AND ((ti:(photochemotherapy OR fotoquimioterapia)) OR (mh:(photochemotherapy OR fotoquimioterapia)) OR (ti:("Terapia Fotodinâmica" OR "Photodynamic Therapy" OR "antimicrobial photodynamic therapy" OR "Terapia fotodinâmica antimicrobiana")) OR (ab:("Terapia Fotodinâmica" OR "Photodynamic Therapy" OR "antimicrobial photodynamic therapy" OR "Terapia fotodinâmica antimicrobiana")))) AND (instance:"regional") AND ( limit:("humans") AND la:("en" OR "pt" OR "es"))).</p>	BVS MEDLINE	56	5
<p>((tw:(ulcer OR úlcera OR úlcera))) AND ((ti:(photochemotherapy OR fotoquimioterapia)) OR (mh:(photochemotherapy OR fotoquimioterapia)) OR (ti:("Terapia Fotodinâmica" OR "Photodynamic Therapy" OR "antimicrobial photodynamic therapy" OR "Terapia fotodinâmica antimicrobiana")) OR (ab:("Terapia Fotodinâmica" OR "Photodynamic Therapy" OR "antimicrobial photodynamic therapy" OR "Terapia fotodinâmica antimicrobiana")))) AND (instance:"regional") AND ( limit:("humans") AND la:("en" OR "es" OR "pt")) AND (instance:"regional")</p>	BVS	528	0

FONTE – Elaborado pelo autor.

## **5 RESULTADOS E DISCUSSÕES**

Para compor esse estudo foram utilizados seis artigos que estão denominados através dos códigos P1, P2, P3, P4, P5 e P6, conforme descrito na TAB. (5.1).

TABELA 5.1  
Distribuição dos artigos da revisão integrativa

<b>CÓDIGO</b>	<b>TÍTULO</b>	<b>IDIOMA</b>	<b>AUTORES</b>	<b>ANO DE PUBLICAÇÃO</b>	<b>PERIÓDICO</b>
P1	<i>A clinical study of photodynamic therapy for chronic skin ulcers in lower limbs infected with Pseudomonas aeruginosa</i>	Inglês	Xia Lei; Bo Lin; Zheng Huang; Jinjin Wu	2014	<i>Archives of Dermatology Res</i>
P2	<i>Photodynamic therapy for infected leg ulcers</i>	Inglês	J.X. Sousa Jr; E.D.; Omar; I.M. Bernardelli; M.N. Sotto; C.G. Santi; R. Romiti; M.C.R. Machado	2007	<i>British Journal of Dermatology</i>
P3	<i>Phase IIa randomized, placebo-controlled study of antimicrobial photodynamic therapy in bacterially colonized, chronic leg ulcers and diabetic foot ulcers: a new approach to antimicrobial therapy</i>	Inglês	S. Morley; J. Griffiths; G. Philips; H. Moseley; C. O'Grady; K. Mellish; C.L. Lankester; B. Faris; R.J. Young.; S.B. Brown; L.E. Rhodes	2013	<i>British Journal of Dermatology</i>
P4	<i>Photodynamic therapy of infected ulcers</i>	Inglês	H. C. Wulf; T. Karlsmark	2013	<i>British Journal of Dermatology</i>
P5	<i>Leg Ulceration after Aminolaevulinic Acid Photodynamic Therapy in a Patient with Peripheral Vascular Disease</i>	Inglês	R.M.Strauss, S. Ogden, R.A. Sheehan-Dare, V. Goulden	2003	<i>Letters to Dermatology</i>
P6	<i>Photodynamic Therapy for Chronic Venous Ulcers</i>	Inglês	Pietro Cappugi, Claudio Comacchi, Daniele Torchia	2014	<i>Acta dermatovenerologica Croatica /Acta Dermatovenerol Croat</i>

FONTE – Elaborado pelo autor.

A busca por artigos que descrevessem o uso da terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) revelou que existe uma vasta gama de publicações (586), porém, ao se filtrar direcionando para o seu uso em humanos e em úlceras de perna, esse número fica extremamente reduzido (6). Identificou-se que 50% dos artigos foram publicados no *British Journal of Dermatology* e, ao se fazer uma análise temporal, fica evidente esse “gap”. Foi localizado um artigo em 2003 e somente após quatro anos houve nova publicação do tema pesquisado, sendo que apenas em 2013 e 2014 localizou-se 2 artigos em cada ano. Nenhum dos artigos analisados apresentou intervenção com outro produto para comparação.

### 5.1 Desenho das pesquisas

Apresentamos na TAB. (5.2) o desenho das pesquisas:

TABELA 5.2  
Desenho das pesquisas.

VARIÁVEIS	n	%
<b>Objetivo da intervenção</b>		
Redução de carga microbiana	2	33%
Resolução da infecção	3	50%
Resolução da infecção / Redução da área	1	17%
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>100%</b>
<b>Desenho do Estudo</b>		
Estudo de caso	4	67%
Randomizado controlado	2	33%
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>100%</b>
<b>Grupo e controle</b>		
Não	4	67%
Sim	2	33%
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>100%</b>
<b>Número de grupos</b>		
1	4	67%
2	2	33%
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>100%</b>
<b>Uso de antibiótico sistêmico</b>		
Sim	1	17%
Não	2	33%
Não informado	3	50%
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>100%</b>

FONTE – Elaborado pelo autor.



Todos os estudos tiveram como objetivo a verificação da eficácia da aPDT no controle do crescimento bacteriano no leito das úlceras venosas. Identificou-se que 50% dos estudos buscavam a cura da infecção, 33% a redução da carga microbiana e 17% pretendia cruzar a resolução da infecção com a redução da área da ferida. Considerando ainda o desenho das pesquisas, nota-se que 33% dos estudos foram randômicos controlados, o que demonstra maior detalhamento metodológico. Os demais artigos estavam restritos a estudos de caso que possuem nível de evidência menor conforme descrição da categorização nesse trabalho. Nenhum dos artigos demonstrou estudo comparativo entre a ação da aPDT e outro antimicrobiano. Em relação ao uso de antibiótico, apenas um estudo (P6) relatou sua utilização, porém, previamente aos testes e de forma ineficaz.

A literatura evidencia que a desinfecção através da luz parece ser uma promissora alternativa para o tratamento adjuvante das úlceras venosas criticamente colonizadas ou infectadas, principalmente ao se considerar seu mecanismo de ação, facilidade no manuseio, ausência de registro de seleção bacteriana e ainda por não ocasionar reações e/ou desconfortos sistêmicos (COSTA *et al.*, 2008). Atualmente existe uma preocupação mundial com as infecções e como elas têm sido tratadas. O impacto do uso indiscriminado de antibióticos tem gerado gastos gigantescos e prejuízos imensuráveis para a saúde da população (SHARNA, 2011; WRIGHT, 2010).

Os estudos que foram utilizados nessa revisão integrativa mostraram a eficácia da aPDT no tratamento de infecção em úlceras venosas, porém, fica clara a necessidade de melhores delineamentos e rigores metodológicos para aumentar a confiabilidade dessas evidências já que a PBE é exatamente uma ferramenta para reduzir dúvidas e objetivamente respaldar uma nova terapia (SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007).

As características das amostras (artigos) estão descritas na TAB. (5.3).

TABELA 5.3  
Características das amostras

ARTIGO	SELEÇÃO	CÁLCULO AMOSTRAL	CRITÉRIOS		MENSURAÇÃO DAS LESÕES ANTES DO INÍCIO DO TRATAMENTO
			INCLUSÃO	EXCLUSÃO	
P1	Randômica	Sim	Sim	Sim	Sim
P2	Conveniência	Não	Não	Não	Sim
P3	Randômica	Sim	Sim	Sim	Sim
P4	Não descrito	Não	Não	Não	Não
P5	Não descrito	Não	Não	Não	Não informado
P6	Conveniência	Não	Sim	Sim	Não informado

FONTE – Elaborado pelo autor.

As amostras P1 e P3, representando 33 %, foram estudos experimentais com grupo controle e apesar de não ter havido tratamento comparativo, ambos tiveram uma seleção randômica de pacientes, descreveram critérios de inclusão e exclusão e realizaram registro com mensuração das feridas antes do início do tratamento o que proporcionou maior qualidade no estudo. Ainda relacionado às amostras, nota-se que 66,6% descreveram a fluência, porém, identificou-se uma oscilação de 75 J/cm<sup>2</sup> a 100 J/cm<sup>2</sup> assim como não houve homogeneidade no tempo de tratamento, que variou de 2 a 12 semanas. Importante ainda esclarecer que o P3, apesar de apresentar um bom rigor metodológico, fez apenas uma aplicação da aPDT, ou seja, aplicou a aPDT apenas no início do tratamento e não nas semanas subsequentes. A amostra P1 instituiu o tratamento com aplicação da aPDT uma vez por semana.

Outro aspecto relevante, ao se considerar uma análise crítica de uma proposta terapêutica, é ter parâmetros comparativos para se observar, avaliar e validar a eficácia e superioridade de um novo método em relação ao já preconizado. Importante também verificar a significância dos resultados através de um teste estatístico, o que ocorreu em 33% dos artigos. Para isso, têm-se a possibilidade de se desenvolver um ensaio clínico ativamente controlado, ou seja, um estudo em que se usa um grupo experimental e um grupo controle recebendo o tratamento padrão, que no caso das úlceras criticamente infectadas/infectada, poderia ser um curativo à base de prata (MOSS *et al.*, 2002).

Segundo Galvão; Sawada (2003), a PBE é uma ferramenta utilizada para se avaliar os rigores de uma pesquisa quando se pretende propor novo método para tratamento ou diagnóstico. Seus resultados devem estar bem fundamentados para que o pesquisador possa processar uma análise crítica do que foi encontrado e emitir parecer sobre o seu nível de evidência e recomendação. Dos estudos apresentados, apenas P1 e P3 tinham maior detalhamento, novamente nos apoiamos em Moss *et al.* (2002) que sugerem um estudo clínico ativamente controlado o qual permite maior detalhamento através da utilização de grupo controle e comparação com um tratamento padrão. Nas amostras em questão, não foi utilizado um produto antimicrobiano para comparação, os que tiveram grupo controle, utilizaram apenas a luz na faixa do visível vermelha (P1) e um placebo azul (P3).

## 5.2 Parâmetros usados na aplicação da aPDT

Pode ser observado uma heterogeneidade no que tange a fluência, houve uma variação de 50 a 100J/cm<sup>2</sup> (TAB. 5.4), porém, está dentro da faixa que é frequentemente relatada na literatura (DEMIDOVA, *et al.*, 2005; GIULIANI, *et al.*, 2010).

TABELA 5.4

Dados sobre a fluência e tempo de tratamento

ARTIGO	FLUÊNCIA	TEMPO DE TRATAMENTO
P1	80 J/cm <sup>2</sup>	2 semanas
P2	Não descrita	2 semanas
P3	50 J/cm <sup>2</sup>	12 semanas com uma única aplicação da terapia no início do tratamento
P4	Não descrita	Não descrito
P5	75 J/cm <sup>2</sup>	Não descrito
P6	100 J/cm <sup>2</sup>	10 semanas

FONTE - Elaborado pelo autor.

Estudos afirmam, que os efeitos desejados, como no caso da aPDT que é a inativação de micro-organismos, é essencial ter bem estabelecida a fluência e afirmam ainda que a taxa de fluência é mais importante do que o tempo de irradiação (FUCHS, *et al.*, 2007; SCHINDL; ROSADO-SCHLOSSER; TRAUTINGER, 2001).

A fonte de Luz utilizada foi o LED, que para Sousa (2007) é uma nova opção já que também possui luz monocromática e difere do LASER por apresentar feixe convergente. O GRA. 5. 1 descreve a luz usada assim como seu comprimento de onda.

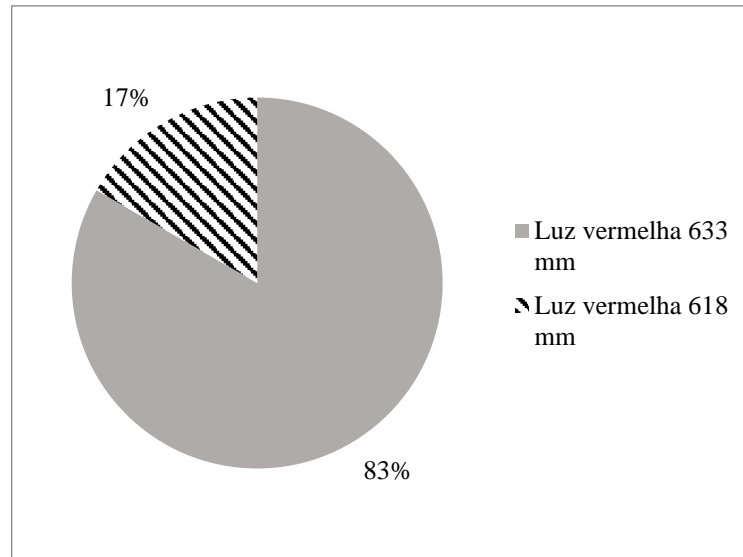


GRÁFICO 5.1 - Tipo de luz utilizada nos estudos.

FONTE – Elaborado pelo autor

Todos os estudos utilizaram a luz vermelha na faixa do visível, sendo que 16,7 % utilizou o comprimento de onda de 618 nm e os demais usaram o comprimento de 633 nm (83,3%). Sabe-se que a profundidade de penetração nos tecidos está relacionada com a absorção e dispersão da energia. Nesse comprimento de onda, não há danos aos tecidos e há, quando ressonante com o corante ideal, os efeitos bactericidas esperados (CATÃO, 2004; HENRIQUES, *et al.*, 2008).

Em relação ao fotossensibilizante, 66,7% dos estudos utilizaram o Ala (ácido aminolevulínico), enquanto 33,3 % utilizaram o PPA904 ([3,7-bis (N, N-dibutylamnio) phenothiazin-5-ium bromide]). No que se refere à concentração dos corantes usados, apenas P1 (Ala a 20%) e P6 (Ala a 16%) citaram.

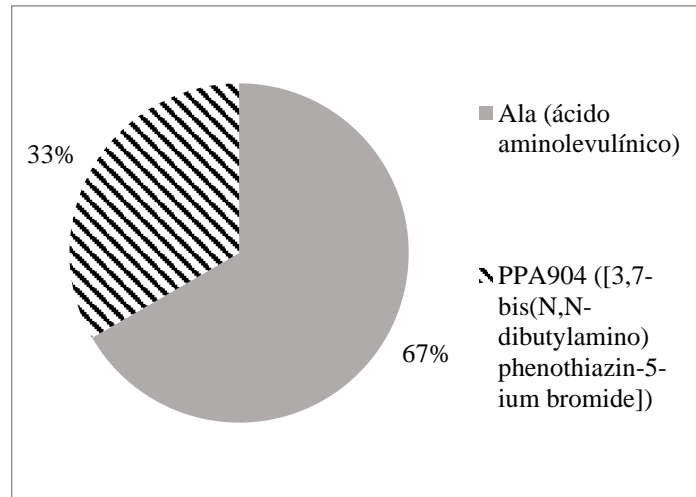


GRÁFICO 5.2 - Tipo de fotossensibilizador utilizado nos estudos.

FONTE – Elaborado pelo autor

A literatura aponta o 5-ALA como um dos corantes mais utilizados na prática clínica juntamente com o azul de metileno (AM) e o azul de orto toluidina (TBO). Devido a sua natureza catiônica atua em bactérias Gram positivas e negativas e são altamente eficientes na produção de oxigênio singleto (DEMIDOVA; HAMBLIN, 2004). Esses corantes apresentam uma ótima absorção na faixa do 633 nm, sendo esta a mais utilizada nesses estudos (83%) (DOBSON; WILSON, 1992; WILSON *et al.*, 1993). No que se refere à concentração do corante utilizado, apenas P1 e P6 descreveram, ambos usaram o 5-Ala (ácido aminolevulínico) nas concentrações de 20% e 16%, respectivamente. Sousa (2007) aponta a importância de a concentração ser adequada para que não haja citotoxicidade e danos ao alvo antes da ativação pela luz, o que ele chama de toxicidade no escuro. Em seu estudo ele diz que a concentração utilizada na aPDT é na ordem de  $\mu\text{g/ml}$ .

Ao se considerar a pré-irradiação, 50% dos estudos não descreveram o tempo que utilizaram e, quanto àqueles que citaram, houve divergência no tempo variando de 15 minutos a 3 horas (GRA. 5.3).

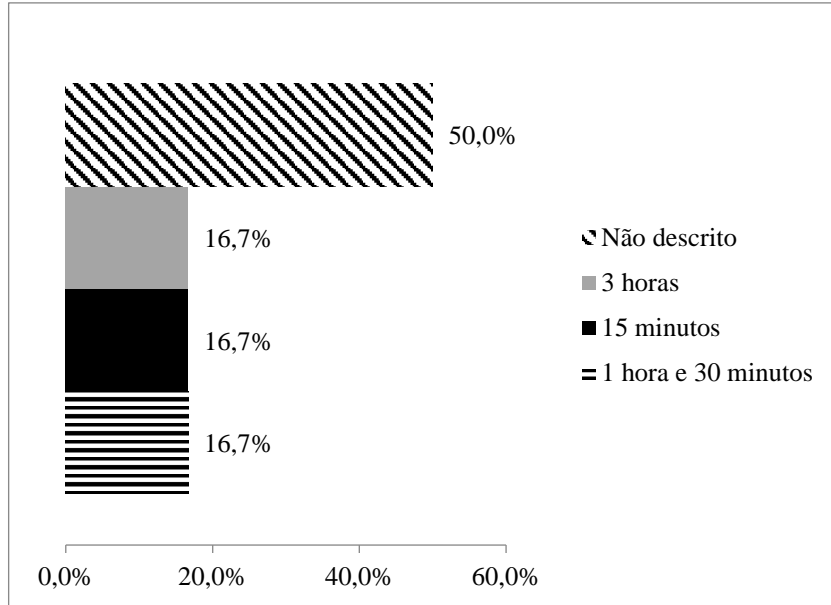


GRÁFICO 5.3 - Tempo de pré-irradiação

FONTE – Elaborado pelo autor

Dos estudos que citaram a pré-irradiação P1 (1 hora e 30 minutos) e P6 (3 horas) observamos uma variação muito grande. Este TPI é essencial para que o corante possa se ligar ao seu “alvo” e promover, ao ser ativado pela luz, a produção dos elementos citotóxicos que irão erradicar a bactéria em questão. Os relatos mais comuns são de que o tempo exigido antes da aplicação da luz varia de 1 a 10 minutos (SOUSA, 2007). Durante esse período, para que essa ligação ocorra, o FS deverá manter suas propriedades físico-químicas e, principalmente, baixa toxicidade no escuro (RIBEIRO, *et al.*, 2005; SOUSA, 2007; WAINWRIGHT, 1998).

Após essa etapa, de pré-irradiação, segue-se para a irradiação da área desejada. O tempo de irradiação foi citado por apenas um estudo (16,7%). O artigo P6 foi o único a mencionar esse aspecto, descrevendo uma irradiação da luz vermelha (618 nm), com uma fluência de  $100 \text{ J/cm}^2$  por 12 minutos. Não há consenso na literatura para o tempo de irradiação, porém, Sousa (2007) em sua tese, demonstrou através de estudo *in vitro*, que o tempo de irradiação necessário para uma FS letal de alguns micro-organismos foi de 3 minutos. Nesse estudo ele utilizou o TBO em uma concentração de 0,01% com LASERS na faixa de 660 nm e LED em 633nm. Ainda descreve alguns estudos com tempos de irradiação efetivo a partir de 30 segundos (TAB 5.5).

TABELA 5.5  
Tempo de irradiação

TEMPO DE IRRADIAÇÃO	MICRO-ORGANISMO/CORANTE	ESTUDO
30 segundos	<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> , <i>Streptococcus sanguis</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> e <i>Porphyromonas gingivalis</i> , 27 compostos de FS entre eles azul de toluidina, azul de metileno e cloridrato azure B	Wilson, Dobson e Harley (1992)
30 segundos	<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> , <i>P.gingivalis</i> , <i>F.nucleatum</i> e <i>S.sanguis</i> , azul de toluidina, azul de metileno e cloridrato de azure B	Wilson (1993)
80 segundos	<i>P.gingivalis</i> , <i>F.nucleatum</i> e <i>A.a.</i> (azul de metileno, azul de toluidina, ftalociacina dissulfonada de alumínio e diematoporfirina éster	Wilson, Dobson e Srakar (1993)
80 segundos	<i>P.gingivalis</i> e do <i>F.nucleatum</i> , azul de toluidina, derivados de hematoporfirina e ftalociacina dissulfonada de alumínio	Wilson e Dobson (1993)
30 segundos	Bactérias da placa subgengival de pacientes com periodontite crônica, azul de toluidina	Sarkar e Wilson (1993)
60 a 120 segundos	<i>S.aureus</i> , ftalociacina dissulfonada de alumínio	Wilson e Pratten (1994)

FONTE – Adaptado de SOUSA, 2007.

Experimento apresentado no XXIV Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica (2014), descreveu um tempo de irradiação de 12,5 minutos para erradicação de *Staphylococcus aureus* em lesões de ratos (PAOLOLOLO, *et al.*, 2014). Percebe-se que existe uma grande variação no tempo de irradiação.

A características dos dispositivos usados, assim como sua potência não foram citadas. Segundo Sousa (2007), a potência do dispositivo é um dado importante para que haja a absorção necessária. Para corroborar essa sua afirmação, ele fez testes comparativos entre a potência do dispositivo declarada pelo fabricante e a potência efetiva, constatando que alguns LASERs e LEDs de potência fixa precisavam de filtro e os que possuíam regulagem de potência não era necessário.

### 5.3 Redução de carga microbiana

Não houve análise entre a eficácia de tratamentos, ou seja, não foi utilizado um produto antimicrobiana para que se pudesse ser comparado com os resultados encontrados com o uso da aPDT. O P1 teve como grupo controle apenas a aplicação de luz vermelha na faixa de 633 nm e o P3 fez uso de placebo, porém não o descreve. Esses dois estudos representam 33,4% da amostra. Como já descrito nesse trabalho, o objetivo dos estudos foi controlar a carga microbiana no leito das úlceras venosas, sendo que 50% tinham como



objetivo a resolução da infecção, 16.7% cruzou a resolução da infecção com a redução da área da ferida e 33,3% desejava verificar apenas se ocorria a redução da carga microbiana.

O objetivo foi alcançado por 100% dos trabalhos realizados, obtendo assim resultados positivos no que tange a redução da carga microbiana e mostrando que a associação da luz e o corante, desde que sejam ressonantes, é capaz de reduzir a carga microbiana no leito das úlceras venosas. Em P1 e P3 notou-se uma metodologia mais bem detalhada sendo estudos randomizados e controlados apesar de não terem feito comparação através de um ensaio clínico ativamente controlado. O *International Wound Infection Institute* (2016) afirma que o uso de antibiótico está restrito àquelas situações em que há repercussão sistêmica e deverá ser associada a um correto manejo do leito da ferida e quando a infecção for local deverão ser usadas as coberturas antimicrobianas, tais como as que contêm prata. Nesse aspecto, a aPDT pode ser uma opção alternativa para o controle microbiano em leito de úlceras venosas por seu mecanismo de ação e ter aplicação tópica.

#### 5.4 Identificação de micro-organismos

Com relação à verificação da presença de micro-organismos no leito das UV, 50% dos estudos não especificaram o método de isolamento utilizado. Foi feita coleta com *Swab*<sup>3</sup> em 33,4% e após cultura em meio adequado para o crescimento das bactérias pesquisadas. Em apenas um estudo (16,7%) foi realizada análise microbiológica através de um *software* (*VITEK<sup>R</sup>*). Neste estudo, após a coleta da amostra por *Swab*, era feita a identificação e quantificação do micro-organismo através de um software.

A falta de descrição detalhada da metodologia usada para identificação e quantificação de micro-organismos mostra uma fragilidade 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, 2016). A literatura cita, como método de coleta da amostra, o *Swab*, porém, é importante uma técnica correta para se garantir a sua viabilidade (FERREIRA; ANDRADE, 2006; INTERNATIONAL WOUND INFECTION INSTITUTE, 2016).

Os meios de cultura, para a identificação de micro-organismos, têm sido questionados por permitirem uma identificação genérica dos mesmos. Existem tecnologias, como a PCR em tempo real e mesmo aparelhos como o *VITEK-60 (automated microbiology*

---

<sup>3</sup> Swab: instrumento estéril utilizado para coletar amostras de material para análise microbiológica.

*analyzer*), citado no estudo P1, que permitem uma maior precisão na identificação do agente infeccioso. Esse aspecto é relevante ao se considerar a importância de isolar os microrganismos de impacto clínico nas infecções de feridas e principalmente por ser necessário o uso do antibiótico correto (INTERNATIONAL WOUND INFECTION INSTITUTE, 2016; NADKARNI, *et al.*, 2002).

### 5.5 Resultados clínicos nas lesões

Para o acompanhamento dos resultados foram feitas culturas de controle, observação clínica e registro das lesões (GRA 5.4), sendo que a mensuração com o registro fotográfico foi feita em dois estudos, P1 e P3, que representam 33,4%; O estudo P6 fez somente o registro fotográfico (16,7%) e P2, representando também 16,7% relata somente a mensuração da área da ferida. Os estudos P4 e P5 que representam 33,4% da amostra não mencionaram nenhuma metodologia de registro.

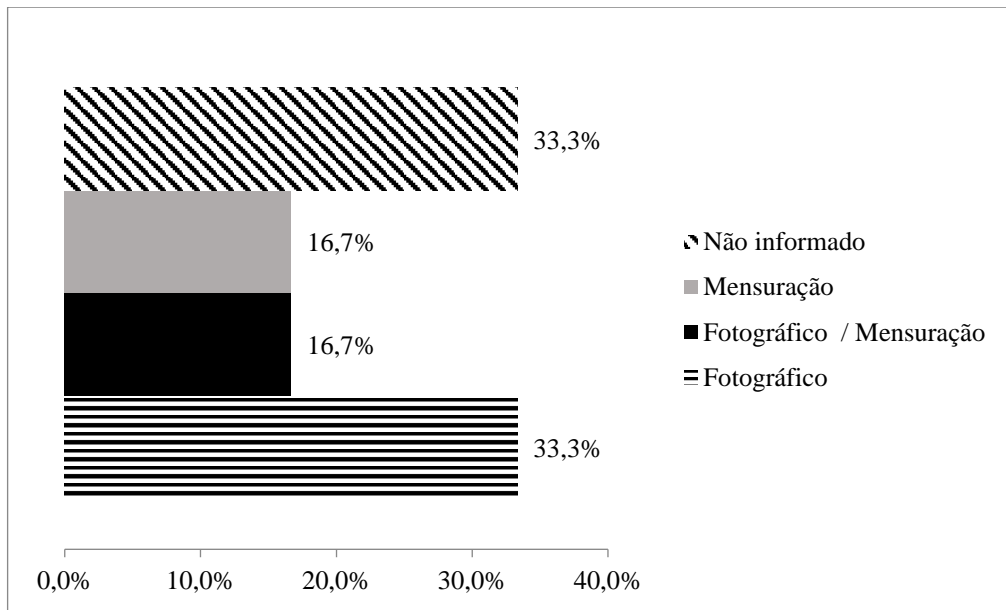


GRÁFICO 5.4 - Método de registro das lesões.

FONTE – Elaborado pelo autor

Na amostra P1 há descrição da redução dos sinais flogísticos após o uso da aPDT (16,7%), os demais não citaram essa característica que serve como parâmetro clínico para verificação do tratamento instituído. Em 66,7 % dos estudos há descrição da forma como que fizeram o registro da ferida antes, durante e após o tratamento com a aPDT. Esse registro

permite a observação de parâmetros para se cruzar informações com relação ao favorecimento da cicatrização quando se controla a carga microbiana das feridas.

Os estudos P1 e P2 fizeram o registro através da mensuração, P3 realizou a mensuração e o registro fotográfico e P6 apenas o registro fotográfico. Borges (2012) afirma que a mensuração das úlceras venosas é importante porque fornece indícios clínicos para se avaliar a evolução além de permitir a identificação de problemas associados. Para ela, a mensuração da ferida pode ser feita traçando-se o perímetro, esse dado pode fornecer um índice confiável para a cicatrização. Eberhardt *et al.*, (2015) descrevem as técnicas invasivas e não invasivas para a mensuração das feridas, sendo que as invasivas levam ao risco de dano ao tecido e contaminação. Para esses autores, é considerado um método invasivo o decalque que é feito com um acetato e logo após a área mensurada por um planímetro. Como técnicas não invasivas citam *softwares* que foram desenvolvidos para suprir as limitações do método invasivo, mas possuem como desvantagem os elevados custos e necessidade de treinamentos.

O registro fotográfico tem se mostrado muito eficiente na prática clínica exatamente por permitir uma melhor e maior comparação evolutiva das lesões. Moraes e Mahl (2004) corroboram as afirmações de Hess (2002) quando afirmam que as fotografias são instrumentos importantes para o registro do atendimento ao portador de feridas e que as fotos digitais atendem aos padrões de exigências científicas sendo uma ferramenta capaz de permitir ao profissional acompanhar visualmente, ao longo do tempo, a evolução das mesmas. A frequência desse registro está vinculada a protocolos institucionais (BORGES, 2011).

Como desfecho dos tratamentos propostos com a utilização da aPDT, nota-se que 100% dos estudos tiveram resultado positivo e esperado com relação à carga microbiana, porém, apenas 16,7% efetivamente mostrou que a redução de carga microbiana favorece a redução da área das lesões. Outro aspecto relevante é que não houve relato de evento adverso ou repercussões locais e/ou sistêmica com a terapia.

Ao se avaliar os aspectos relacionados ao protocolo de pesquisa que foi instituído nos artigos (6) encontrados, ficou nítido que a maioria apresentou falhas, sendo considerado, de melhor nível, os artigos P1 e P3, devido ao seu melhor delineamento metodológico.

Os achados desse estudo mostram que a aPDT pode ser uma proposta terapêutica eficaz para o controle de carga microbiana no leito de úlceras venosas. Porém, é evidente que é necessário um maior rigor metodológico nos estudos futuros. Existe um grande número de artigos que aborda a terapia fotodinâmica antimicrobiana, mas poucos tratam a sua utilização em úlceras venosas, revelando uma baixa produção na área, principalmente ao se considerar a relevância do assunto.

No que tange às lacunas dos critérios usados em cada estudo, nota-se que 100% deixou de abordar algum aspecto importante ao se considerar uma proposta de intervenção clínica.

Pôde-se observar uma melhor metodologia e delineamento em P1, com menos lacunas no que diz respeito aos critérios necessários para se testar a aPDT. Nesse estudo foram descritas a fonte de luz, o fotossensibilizante, sua concentração, fluência, tempo de pré-irradiação, tempo de tratamento e número de sessões, além de possuir grupo experimental e grupo controle. Foram ainda descritos critérios de inclusão e exclusão, porém, não foi relatada a potência e características do dispositivo utilizado, o tempo de irradiação e não houve registro fotográfico.

A amostra P2 revelou falhas grosseiras, não citando aspectos extremamente relevantes como a fluência, potência do dispositivo, tempo de pré-irradiação, tempo de irradiação, grupo controle e não houve registro fotográfico nem mensuração. Tratou-se de um estudo de caso que teve um único paciente, o que não gera força suficiente para recomendação, apesar de também ter demonstrado a efetividade da aPDT na redução de carga microbiana no leito de úlcera venosa.

O estudo P3, como P1 utilizou um grupo controle em que foi aplicado um placebo azul, porém não descreveu suas características, fluência, potência do dispositivo nem tempo de irradiação. Um aspecto que poderia ser considerado como fator de limitação desse estudo foi a aplicação da aPDT apenas na primeira sessão, os pacientes foram acompanhados por 3 meses onde se observou a redução da carga microbiana e da área, diferente de P1 que instituiu o tratamento por 2 semanas com aplicação de aPDT semanalmente.

Já P4 e P5, assim como P2, foram relatos de caso com n=1 e com as mesmas lacunas. O P6 também realizou estudo de caso, o qual fez acompanhamento de 19 pacientes, todos com resultados positivos em relação a redução da carga microbiana, porém, não mencionou a potência do dispositivo, sendo o único trabalho que determinou o tempo de irradiação (12 minutos).

Nenhum dos estudos realizou comparação com a utilização de uma cobertura antimicrobiana. Em linhas gerais, percebeu-se que os estudos com grupo controle tiveram maior consistência (P1 e P3). O estudo P6, apesar de n=19, apresentou apenas os casos acompanhados. É importante refletir que todos os seis estudos apontam a aPDT como uma alternativa promissora e eficaz para o controle da carga microbiana nas úlceras venosas, associando ainda essa redução a um favorecimento ao processo de cicatrização das úlceras venosas. Os artigos citados de estudos *in vitro* e *in vivo* corroboram a eficácia da aPDT no

controle microbiano (HAMBLIN; HASSAN, 2004; MAISCH *et al.*, 2005, USACHEVA *et al.*, 2001; ALVES, 2013 e PINTO, 2013)

Como síntese dos resultados temos os seguintes achados descritos no TAB (5.6), os estudos tiveram como objetivo verificar a redução da carga microbiana em leite de UV com a utilização da aPDT.

TABELA 5.6

Síntese dos resultados encontrados por estudo

ESTUDO	TRATAMENTO	CARGA MICROBIANA	TAMANHO DA LESÃO	OBJETIVO ALCANÇADO	NÍVEL DE EVIDÊNCIA
P1	LED com luz vermelha (633nm) FS: 5- Ala (ácido aminolevulínico) Fluência: 80J/cm <sup>2</sup> Pré irradiação: 1h e 30 minutos Irradiação: não descrita Tempo de tratamento: 2 semanas Nº de sessões: 02 (uma por semana) n: 26 Grupo controle: 13 Idade: > 25 anos Sexo: ambos Comparação: luz vermelha (633nm)	Avaliação da carga bacteriana pré-tratamento: (6.3 9 10 <sup>5</sup> ± 1.7 9 10 <sup>6</sup> CFU/cm <sup>2</sup> ) e pré-tratamento (8.9 9 10 <sup>7</sup> ± 1.7 9 10 <sup>8</sup> CFU/cm <sup>2</sup> ). Já no grupo controle pós-tratamento (3.4 9 10 <sup>7</sup> ± 7.1 9 10 <sup>7</sup> CFU/cm <sup>2</sup> ) e pré-tratamento (5.5 9 10 <sup>7</sup> ± 1.6 9 10 <sup>8</sup> CFU/cm <sup>2</sup> ). Observa-se que houve maior significância no grupo que recebeu a ALA-PDT.	Com relação ao tamanho da ferida 14 dias após o início do experimento, o grupo ALA-PDT apresentou redução de área mais significativa 12.72 ± 8.58 para 3.4 ± 3.4 cm <sup>2</sup> ao se comparar com o grupo controle (11.85 ± 6.83 to 7.8 ± 4.9 cm <sup>2</sup> ).	<b>Sim</b>	<b>2</b>
P2	LED com luz vermelha (633nm) FS: 5- Ala (ácido aminolevulínico) Fluência: não descrita Pré irradiação: não descrito Irradiação: não descrita Tempo de tratamento: 2 semanas Nº de sessões: 02 (uma por semana) n: 1 Grupo controle: não houve Idade: 72 anos Sexo: feminino Comparação: não houve	Houve redução, não há descrição nem quantificação.	Houve redução, não há descrição das medidas	<b>Sim</b>	<b>4</b>

(continua)

(continuação)

ESTUDO	TRATAMENTO	CARGA MICROBIANA	TAMANHO DA LESÃO	OBJETIVO ALCANÇADO	NÍVEL DE EVIDÊNCIA
P3	<p>LED com luz vermelha (633nm)            FS: PPA904 (3,7-bis (N,N-dibutylamnio phenothiazin-5-ium bromide).            Fluência: 50J/cm<sup>2</sup>            Pré irradiação: 15 minutos            Irradiação: não descrita            Tempo de tratamento: 12 semanas            Nº de sessões: 01 (uma única aplicação no início do tratamento)            n: 16            Grupo controle: 8            Idade: &gt; 40 anos            Sexo: ambos            Comparação: placebo azul + luz vermelha (633nm)</p>	<p>O grupo experimental apresentou redução significativa da carga de micro-organismos após os 3 meses de acompanhamento porém, nenhum dos dois grupos apresentou redução estatisticamente significativa após 24 horas (apenas uma aplicação da aPDT).</p>	<p>Com relação à área d aferida o grupo controle teve menor redução ao se comprar com o experimental.</p>	<p><b>Sim</b></p>	<p><b>2</b></p>
P4	<p>LED com luz vermelha (633nm)            FS: PPA904 (3,7-bis (N,N-dibutylamnio phenothiazin-5-ium bromide) e PPA904 (3,7-bis (N,N-dibutylamnio phenothiazin-5-ium bromide).            Fluência: não informada            Pré irradiação: não informada            Irradiação: não descrita            Tempo de tratamento: não informado            Nº de sessões: não informado            n: ---            Grupo controle: não houve            Idade: ----            Sexo: ----            Comparação: ----</p>	<p>Ambos FS foram efetivos na redução da carga microbiana</p>	<p>Não relata</p>	<p><b>Sim</b></p>	<p><b>4</b></p>

(continua)

(conclusão)

ESTUDO	TRATAMENTO	CARGA MICROBIANA	TAMANHO DA LESÃO	OBJETIVO ALCANÇADO	NÍVEL DE EVIDÊNCIA
P5	<p>LED com luz vermelha (633nm)            FS: 5- Ala (ácido aminolevulínico)            Fluência: 75J/cm<sup>2</sup>            Pré irradiação: 4 horas            Irradiação: não descrita            Tempo de tratamento: 6 semanas            Nº de sessões: 06 (uma por semana)            n: 1            Grupo controle: não houve            Idade: 78 anos            Sexo: feminino            Comparação: não houve</p>	<p>A 5-ALA-PDT foi efetiva para o tratamento de infecção em úlceras venosas</p>	<p>Não relata</p>	<p><b>Sim</b></p>	<p><b>4</b></p>
P6	<p>LED com luz vermelha (618nm)            FS: 5- Ala (ácido aminolevulínico)            Fluência: 100J/cm<sup>2</sup>            Pré irradiação: 3h            Irradiação: 12 minutos            Tempo de tratamento: 10 semanas            Nº de sessões: 10 (uma por semana)            n: 19            Grupo controle: não houve            Idade: &gt; 50 anos            Sexo: ambos            Comparação: não houve</p>	<p>Estudo mostrou efetividade no controle de infecção com o uso da aPDT .</p>	<p>78,9 % das úlceras cicatrizaram com 6.8 sessões e o restante apresentou grande melhora ao final de 10 sessões.</p>	<p><b>Sim</b></p>	<p><b>4</b></p>



Diante das falhas metodológicas encontradas e da relevância do tema, sugere-se uma diretriz para futuros trabalhos científicos com a aPD. A TAB. 5.7 especifica as premissas básicas para futuras pesquisas.

TABELA 5.7

Diretriz para pesquisa com a utilização de aPDT em feridas

<b>DIRETRIZ PARA PESQUISA</b>
<b>Características da fonte de luz</b>
Fonte de Luz ( ) LASER ( ) LED Comprimento de onda
<b>Característica do dispositivo</b>
Potência do dispositivo Fluência
<b>Características do Fotossensibilizador</b>
Fotossensibilizante (corante) Concentração do fotossensibilizante
<b>Tratamento</b>
TPI (tempo de pré-irradiação) TI (Tempo de irradiação) Distância do feixe de luz da área a ser irradiada Uso de EPI (óculos)
<b>Desenho da pesquisa</b>
Grupo experimental Grupo controle
<b>Amostra</b>
Cálculo amostral Critérios de seleção de amostra Critérios de inclusão Critérios de exclusão Justificar perdas da pesquisa Tratamento estatístico (nível de significância) Intervenções realizadas Método de coleta de material Método de identificação de micro-organismos Método de registro da ferida Desfecho do estudo

FONTE – Elaborado pelo autor.

Os futuros trabalhos com utilização da aPDT para controle de crescimento de micro-organismos em úlceras venosas, deverão considerar a necessidade de se criar um protocolo clínico para nortear a prática dos profissionais. Além disso, deve-se observar não só os critérios expostos relacionados a metodologia do experimento, mas, demonstrar a percepção do paciente, deixando claro a ocorrência ou não de eventos adversos e/ou desconfortos sistêmicos.

## **6 CONCLUSÃO**

Esta revisão integrativa possibilitou confirmar que a terapia fotodinâmica antimicrobiana é efetiva na redução de carga microbiana em leito de úlcera venosa. Os 06 artigos analisados mostraram sua eficácia e possibilidade de incorporação na prática clínica. Constatou-se também, que existem evidências da terapia fotodinâmica antimicrobiana e, de acordo com a literatura usada neste estudo, os níveis de evidências variaram de nível 2 a 4.

Diante desses aspectos, os resultados deste estudo evidenciam que novos trabalhos deverão ser feitos com o objetivo de aprofundar nos aspectos relacionados a utilização da aPDT no tratamento de feridas infectadas e possibilitar um tratamento alternativo evitando-se assim a resistência microbiana que é um problema mundial.

## **7 SUGESTÕES PARA NOVOS TRABALHOS**

Os resultados deste estudo sugerem que a aPDT é eficaz para o tratamento de úlceras venosas criticamente colonizadas e/ou infectadas, porém, diante das falhas metodológicas observadas nos artigos, novos trabalhos deverão ser desenvolvidos com o objetivo de:

- 1) Desenvolver ensaio clinicamente controlado observando os parâmetros sugeridos na Diretriz para pesquisa com a utilização de aPDT em feridas;
- 2) Desenvolver protocolos clínicos para a utilização da aPDT em feridas criticamente colonizadas e/ou infectadas;
- 3) Verificar o menor tempo de irradiação da luz para a redução da carga microbiana no leito da ferida através de ensaio clinicamente controlado;
- 4) Avaliar a percepção do paciente/cliente em relação ao tratamento com a aPDT;
- 5) Avaliar o custo x benefício do tratamento com a aPDT em relação ao tratamento convencional com antibióticos.

## **ABSTRACT**

The introduction of a new technology or treatment must be based on scientific knowledge. Evidence-based practice is a methodology that recommends the use of research results in the professionals' clinical practice, integrative review is one of their tools. The present study is an integrative review aimed at identifying the evidence of the use of antimicrobial Photodynamic Therapy in the reduction of microbial load in venous ulcers. For the search and selection of articles, the Virtual Health Library (VHL) was used, which identified a sample of 6 articles in the MEDLINE database. After the selection was made the systematic, careful analysis and then the interpretation of the results that has showed the effectiveness of using aPDT in the reduction of the microbial load in the bed of venous ulcer.

**Key words:** *Varicose ulcer, photochemotherapy, leg ulcer, wounds and injuries, antimicrobial photodynamic therapy.*

## REFERÊNCIAS DA REVISÃO INTEGRATIVA

- P1. LEI, Xia *et al.* A clinical study of photodynamic therapy for chronic skin ulcers in lower limbs infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Archives of dermatological research*, v. 307, n. 1, p. 49-55, 2014.
- P2. J.X. Sousa *et al.* Photodynamic therapy for infected leg ulcers. *British Journal of Dermatology*, p. 384-385, 2007.
- P3. MORLEY, S. *et al.* Phase IIa randomized, placebo- controlled study of antimicrobial photodynamic therapy in bacterially colonized, chronic leg ulcers and diabetic foot ulcers: a new approach to antimicrobial therapy. *British Journal of Dermatology*, v. 168, n. 3, p. 617-624, 2013.
- P4. H. C. Wulf; T. Karlsmark. Photodynamic therapy of infected ulcers. *British Association of Dermatologists*, p. 465–466, 2013.
- P5. R.M.Strauss, S. Ogden, R.A. Sheehan-Dare, V. Goulden. Leg Ulceration after Aminolaevulinic Acid Photodynamic Therapy in a Patient with Peripheral Vascular Disease. *Letters to Dermatology*, p. 85, 2003.
- P6. CAPPUGI, Pietro; COMACCHI, Claudio; TORCHIA, Daniele. Photodynamic therapy for chronic venous ulcers. *Acta dermatovenerologica Croatica*, v. 22, n. 2, p. 129-129, 2014.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACKROYD, R., *et al.* **The history of photodetection and photodynamic therapy.** Photochem Photobiol, 2001. Feb; v.74(5) p.656-69.
2. AGNOL, M. A. D., *et al.* **Comparative analysis of coherent light action (LASER) versus non-coherent light (light-emitting diode) for tissue repair in diabetic rats.** LASERs Med Sci. 2009; 24:909-16.
3. ALLISON, R. R., *et al.* **Photosensitizers in clinical PDT.** Photodiag. Photodyn. Ther, Amsterdam. p. 27-42, mai. 2004
4. ALVES, F. **Estudo in vivo dos efeitos da terapia fotodinâmica, mediada pelo Photodithazine® e luz LED, sobre Candida albicans resistente a fluconazol** [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2013.
5. AMBROSCH, A.; LOCMANN, R.; POTT, A. **Interleukin-6 concentrations in wound fluids rather than serological markers are useful in assessing bacterial triggers of ulcer inflammation.** International Wound Journal. [], p. 99-106. Mar. 2008. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/iwj.2008.5.issue-1/issuetoc>>. Acesso em: 01 abr. 2015.
6. BARBOSA, J. A. G.; CAMPOS, L. M. N. **Directrices para el tratamiento de ulcera venosa.** Enfermería global, 2010. Disponível em: <http://revistas.um.es/global/article/view/111001>. Acessado em 27 de setembro de 2016.
7. BAROLET, D. **Light-emitting diodes (led) in dermatology.** Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery, v. 27, p. 227-238, 2008.
8. BONNETT, R.; MARTINEZ, G. **Photobleaching studies on azabenzoporphyrins and related systems:** a comparison of the photobleaching of the zinc(II) complexes of the tetrabenzoporphyrin, 5-azadibenzo[b,g]porphyrin and phthalocyanine systems. Journal of Porphyrins and Phthalocyanines, 04:05, 544-550, 2000.
9. BORGES, E. L.; CALIRI, M. H. L. Funcionamento do sistema venoso. *In:* BORGES, E. L. **Úlceras de membros inferiores.** Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan: 2011. 3-8.
10. BOWLER, P. G.; DAVIES, B. J. **The microbiology of infected and noninfected leg ulcers.** Int J Dermatol, 38, 573-8, 1999.

11. BOZKURT, A.; ONARAL, B. **Safety assesement of near infrared light emitting diodes for diffuse optical measurements.** Biomed. Eng. On line, 2004. Disponível em <<http://www.biomed.drexel.edu/fnir/J2.pdf>>.
12. CALIN, M. A.; PARASCA, S. V. **Light sources for photodynamic inactivation of bacteria.** LASERs Med Sci, 24, 453–460, 2009.
13. CAMINOS, D. A., *et al.* **Mechanisms of Escherichia coli photodynamic inactivation by an amphiphilic tricationic porphyrin and 5, 10 ,15 ,20 - tetra (4-N,N,N-trimethylammoniumphenyl) porphyrin.** Photochem Photobiol Sci, 7, 1071–1078, 2008.
14. CAPES. **Classificação da Produção Intelectual.** 2014. Ministério da Educação. Disponível em: <<http://www.capes.gov.br/avaliacao/instrumentos-de-apoio/classificacao-da-producao-intelectual>>. Acesso em: 26 mar. 2017
15. CARVALHO, C. M. B., *et al.* **Antimicrobial photodynamic activity of porphyrin derivatives: Potential application on medical and water disinfection.** J Porphyrins Phthalocyanines, 13, 574–577, 2009.
16. CARVILLE, K., *et al.* **Wound infection in clinical practice.** An international consensus. London: MEP Ltd; 2008. p. 1-10.
17. CASTANO, A. P.; DEMIDOVA, T. N.; HAMBLIN, M. R. **Mechanisms in photodynamic therapy: Part one.** Photosensitizers, photochemistry and cellular localization. Photodiagn Photodyn Ther, 1, 279–293, 2004.
18. CATÃO, M. H. C. V. **Os benefícios do LASER de baixa intensidade na clínica odontológica na estomatologia.** Rev Bras Patol Oral, 3, 214-8, 2004.
19. CHAVES, M. E. A., *et al.* **Efeitos da luz de baixa potência na cicatrização de feridas: LASER x LED.** Anais Brasileiro de Dermatologia. 2014;89(4):616-23. ISSN-e 1806-4841. Disponível em: <http://www.anaisdedermatologia.org.br/detalhe-artigo/102095/Efeitos-da-luz-de-baixapotencia-na-cicatrizacao-de-feridas--LASER-x-LED>. Acessado em 12 de junho de 2015.
20. CHI, Y-W.; RAFETTO, J. D. **Venous leg ulceration pathophysiology and evidence based treatment.** Vasc Med, 20, 168-181, 2015.
21. COOPER, R. A., *et al.* **A clinical investigation into the microbiological status of ‘locally infected’ leg ulcers.** Int Wound J, 6(6), 453-62, 2009.

22. CORNWALL, J. V.; DORÉ, C. J.; LEWIS, J. D. **Leg ulcers: epidemiology and aetiology.** *Br J Surg*, 73(9), 693-6, 1986.
23. COSTA, I. K. F., *et al.* **Pessoas com úlceras venosas: estudo do modo psicossocial do Modelo Adaptativo de Roy.** *Rev Gaúcha Enferm.*, Porto Alegre (RS), 32(3), 561-8, 2011 set.
24. COSTA, L., *et al.* **Sewage bacteriophage photoinactivation by cationic porphyrins: A study of charge effect.** *Photochem Photobiol Sci*, 7, 415–422, 2008.
25. CRUZ, D. A. L. M.; PIMENTA, C. A. M. **Prática baseada em evidências, aplicada ao raciocínio diagnóstico.** *Rev Latino-am Enfermagem.* v. 13, n. 3, p. 415-422, 2005.
26. DAI, T., *et al.* **Photodynamic therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in a mouse skin abrasion model.** *LASERs Surg Med*, 42, 38–44, 2010.
27. DAI, T.; YING-YING H.; HAMBLIN M. R. **Photodynamic therapy for localized infections-State of the art.** *Photodiagn Photodyn Ther.* 2009;6(3-4):170-88.
28. DAVIES, C. E., *et al.* **A prospective study of the microbiology of chronic venous leg ulcers to reevaluate the clinical predictive value of tissue biopsies and swabs.** *Wound Repair Regen*, 15(1), 17-22, Jan-Feb 2007.
29. DAVIS, E. **Don't deny the chance to heal!** Presented at: 2nd Joint Meeting of the Wound Healing Society and the European Tissue Repair Society, Boston, Mass; May 15–19, 1996.
30. DE ROSA, M.; CRUTCHLEY, R. **Photosensitized singlet oxygen and its applications.** *Coord Chem Rev*, 233, 351–371, 2002.
31. DE SANTANA, W. A. L.; FREIRE JUNIOR, O. **Contribuição do físico brasileiro Sergio Porto para as aplicações do LASER e sua introdução no Brasil.** *Revista Brasileira de Ensino de Física*, v. 32, n. 3, p. 3601, 2010.
32. DEMIDOVA, T. N. *et al.* **Monitoring photodynamic therapy of localized infections by bioluminescence imaging of genetically engineered bacteria.** *J Photochem Photobiol B*, 81, 15–25, 2005.
33. DEMIDOVA, T. N.; HAMBLIN, M. R.; **Effect of Cell-Photosensitizer Binding and Cell Density on Microbial Photoinactivation.** *Antimicrobial Agents And Chemotherapy.* June 2005, p. 2329–2335.



34. DEMIDOVA, T. N.; HAMBLIN, M. R. **Photodynamic Therapy targeted to Pathogens.** Int J Immunopathol Pharmacol. 17, 245-254, 2004.
35. DENIELL, M. D.; HILL, J. S. **A history of Photodynamic therapy.** Aust N Z J Surg, 61, 340–8. 1991.
36. DERESINSKI, S. **Principles of antibiotic therapy in severe infections:** optimizing the therapeutic approach by use of laboratory and clinical data. Clin Infect Dis, 45(Suppl 3), S177-83, 2007.
37. DISSEMOND, J., *et al.* **Classification of wounds at risk and their antimicrobial treatment with polihexanide:** a practiceoriented expert recommendation. Skin Pharmacol Physiol, 24, 5, 245–255, 2011.
38. DOBSON, J.; WILSON, M. **Sensitization of oral bacteria in biofilms to killing by light from a low-power LASER.** Arch Oral Biol, 37, 883-887, 1992.
39. DONGYOU, L., *et al.* **Rapid identification of Streptococcus pyogenes with PCR primers from a putative transcriptional regulator gene.** Original Research Article. Research in Microbiology, v. 156, Issue 4, p. 564-567, May 2005.
40. DOUGHERLG, T. J.; MARCUS, S. L. **Photodynamic therapy.** Eur J Cancer, 28, 1734–42, 1992.
41. EBERHARDT, T. D., *et al.* **Mensuração de feridas.** Ciência & Saúde. maio-ago. 2015, 8(2), 79-84. Disponível em: <<http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/faenfi/article/viewFile/19947/13476>>. Acessado em 31 de março de 2017.
42. ERGAIEG, K., *et al.* **Involvement of both type I and type II mechanisms in Gram-positive and Gram-negative bacteria photosensitization by a meso-substituted cationic porphyrin.** Sol Energy, 82, 1107–1117, 2008.
43. FERNANDES, L. F.; PIMENTA, F. C.; FERNANDES, F. F. **Isolamento e perfil de suscetibilidade de bactérias de pé diabético e úlcera de estase venosa de pacientes admitidos no pronto-socorro do principal hospital universitário do Estado de Goiás, Brasil.** J Vasc Bras, 6(3), 211-7, 2007.
44. FERREIRA, A. M.; ANDRADE, D. **SWAB de feridas:** recomendável? Enferm UERJ, Rio de Janeiro, 14(3), 440-6, jul/set 2006.

45. FRANÇA, L. H. G.; TAVARES, V. **Insuficiência venosa crônica**. Uma atualização. J Vasc Br, 2 (4), 318-28, 2003.
46. FUCHS, B. B. *et al.* **Susceptibility of *Cryptococcus neoformans* to photodynamic inactivation is associated with cell wall integrity**. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51(8): 2929-36.
47. GALVÃO, C. M.; SAWADA, N. O. **Prática baseada em evidências: estratégias para sua implementação na enfermagem**. Rev Bras Enferm, v. 56, n. 1, p. 57-60, 2003.
48. GARCEZ A. S. **LASER em baixa intensidade associado a fotoabsorvedor para redução bacteriana intracanal comparado ao controle químico** [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares; 2002.
49. GIULIANI, F., *et al.* **In vitro resistance selection studies of RLP068/Cl, a new Zn(II) phthalocyanine suitable for antimicrobial photodynamic therapy**. Antimicrob Agents Chemother, 54, 637–42, 2010.
50. GJØDSBØLK, K., *et al.* **Multiple bacterial species reside in chronic wounds: a longitudinal study**. Int Wound J, 3(3), 225–31, 2006.
51. GRAY, D., *et al.* **Using the wound infection continuum to assess wound bioburden**. Wounds-UK, 1(2 suppl), S15–S21, 2005.
52. GUTKNECHT C. P. E. N. **A odontologia e o LASER: atuação do LASER na especialidade odontológica**. São Paulo: Quintessence, 2004. p.19-23.
53. HAMBLIN, M. R.; HASAN, T. **Photodynamic therapy: A new antimicrobial approach to infectious disease**. Photochem Photobiol Sci, 3, 436–450, 2004.
54. HAMBLIN, M. R.; NEWMAN, E. L. J. **Photochem**. Photobiol, B23, 3, 1992.
55. HENRIQUES, A. C. G., *et al.* **A LASERterapia na odontologia: propriedades, indicações e aspectos atuais**. Odontologia Clín Científ, 7, 197-200, 2008.
56. HESS, C. T. **Tratamento de Feridas e Úlceras**. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso, 2002. 226 p.
57. INTERNATIONAL WOUND INFECTION INSTITUTE (IWII). **Wound infection in clinical practice**. Wounds International, 2016.

58. JONES, R. S. H., *et al.* **Antibiotic prescribing for chronic skin wounds in primary care.** *Wound Repair Regen*, 14, 387-93, 2006.
59. JORI, G.; BROWN, S. B. **Photosensitized inactivation of microorganisms.** *Photochem Photobiol Sci*, 3, 403–405, 2004.
60. JORI, G., *et al.* **Photodynamic therapy in the treatment of microbial infections: Basic principles and perspective applications.** *LASERs Surg Med*, 38, 468–481, 2006.
61. JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2016; 71: 3026–3035 doi:10.1093/jac/dkw287 Advance Access publication 25 July 2016.
62. KAMTH, V. K., *et al.* **Photodynamic Therapy in Periodontics.** *Univ Res J Dent*, 4, 133-8, 2014.
63. KANOPKA, K., *et al.* **Susceptibility of Candida biofilms to histatin 5 and fluconazole.** *Antonie van Leeuwenhoek*. v. 97. p. 413-417. 2010.
64. KANOPKA K., GOSLINSKI, T. **Photodynamic therapy in dentistry.** *Journal of Dental Research*. 2007. v.86(8) p.694-707.
65. KARU, T.I. Low-power LASER therapy. In: VO-DINH, T. **Biomedical photonics handbook.** Florida: CRC Press, cap. 48, 2003.
66. KAWANO Y., *et al.* **The production of VEGF involving MAP kinase activation by low level LASER therapy in human granulosa cells.** *LASER Ther*, 21, 269–274, 2012.
67. KINGSLEY, A. **The wound infection continuum and its application to clinical practice.** *Ostomy Wound Manage*, 49(7 suppl A), S1–S7, 2003.
68. KURWA, H. A; BARLOW, R. J. **The role of photodynamic therapy in dermatology.** *Clin Exp Dermatol*, 24, 143-8, 1999.
69. LUBART R., *et al.* **A new light device for wound healing.** *Recent Pat Biomed Eng*. 2008;1:13-7.
70. LUI, H.; ANDERSON, R. R. **Photodynamic therapy in dermatology: Shedding a different light on Skin disease.** *Arch Dermatol*, 128, 1631–6, 1992.

71. LULIC, M. *et al.* **One-year outcomes of repeated adjunctive photodynamic therapy during periodontal maintenance: a proof-of-principle.** J Clin Periodontol, 36 (8), 661-6, 2009.
72. MACGREGOR, L. **Principles of compression in venous disease: a practitioner's guide to treatment and prevention of venous leg ulcer.** Wounds Int. 2013. Disponível em: <http://woundsinternational.com/clinical-guidelines/principles-of-compression-in-venous-disease-a-practioners-guide-yp-treatment-and-prevention-of-venous-leg-ulcers>.
73. MAISCH, T., *et al.* **Photodynamic effects of Novel XF porphyrin derivatives on prokaryotic and eukaryotic cells.** Antimicrob Agents Chemother. 2005;49(4):1542-52.
74. MALIK, Z.; HANANIA, J.; NITZAN, Y. **New trends in photobiology bactericidal effects of photoactivated porphyrins: an alternative approach to antimicrobial drugs.** J. Photochem. Photobiol. B: Biol, 5(3-4), 281-293, 1990.
75. MCDONOUGH, M. S; BAXTER, D. G. Principles of electrotherapy in veterinary physiotherapy. In: STUBBS N., GOFF L., MCGOWAN M.C. (eds). **Animal physiotherapy.** Blackwell, Oxford, p 182-186, 2007.
76. MENDES, C., *et al.* **Antimicrobial susceptibility in intensive care units: MYSTIC Program Brazil 2002.** Braz J Infect Dis, v. 9, n. 1, p. 44-51, 2005.
77. MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. **Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem.** Texto & contexto enferm [Internet], 17 (4), 758-64, 2008 Oct/Dec [cited 2013 Oct 20].
78. MENEZES, S; CAPELLA, M. A; CALDAS, L. R. **Photodynamic action of methylene blue: repair and mutation in Escherichia coli.** J Photochem Photobiol B, 5, 505-517, 1990.
79. MOORE, K., *et al.* **Surface bacteriology of venous leg ulcers and healing outcome.** J. Clin. Pathol. 2010. 63:830 - 834. Disponível em <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.2010.077032>. Acessado em 11 de abril de 2015.
80. MORAES, J. E. G. P.; MAHL, C. R. W. Documentação digital em Imaginologia. In: **Odontologia.** Clín. -Científ, Recife, 3 (3), 173-179, set/dez.
81. MOSS, A. J., *et al.* **Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction.** N Engl J Med, 346, 877-83, 2002.

82. NADKARNI, M. A., *et al.* **Determination of bacterial load by real-time PCR using a broad-range (universal) probe and primers set.** *Microbiology*, 148(Pt 1), 257-66, jan. 2002.
83. NELSON, E. A.; BELL- SYER, S. E. M. **Compression for preventing recurrence of venous ulcers.** *The Cochrane Library*, 2012.
84. NOBRE, M. R. C.; BERNARDO, W. M.; JATENE, F. B. **A Prática Clínica Baseada em evidências.** Parte III – Avaliação crítica das informações de pesquisas clínicas. *Rev Assoc Med Bras.* v. 50, n. 2, p. 221-228, 2004.
85. NUNES, J. P., *et al.* **Venous ulcers in patients treated at Family health units in Natal, Brazil:** prevalence and socio-demographic and health characterization. *FIEP Bull*,78(1), 338-41, 2008.
86. O'MEARA, S., *et al.* **Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcer.** *Cochrane Database Syst Rev*, jan. 2014.
87. PAGE, K. R.; SCOTT, A. L.; MANABE, Y. C. **The expanding realm of heterologous immunity:** friend or foe? *Cell Microbiol*, 8(2), 185–196, 2006.
88. PAOLILLO, F. R., *et al.* **Inativação microbiana com terapia fotodinâmica e pele artificial em ratos.** São Carlos, 2014.
89. PINTO, G. C. S. **Eficácia da terapia fotodinâmica antimicrobiana em biofilmes de Staphylococcus aureus suscetível e resistente à meticilina** [Dissertação de Mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2013.
90. RAJESH, S., *et al.* **Antimicrobial Photodynamic Therapy:** An Overview. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 15.4, 323–327, Oct. 2011. PMC. Web. 23 mar. 2017.
91. RIBEIRO, M. S., *et al.* **Terapia fotodinâmica antimicrobiana:** Aplicações na odontologia. Cap. 07, livro virtual, 25º CIOSP, São Paulo, 2005.
92. SANTOS, C. M. C.; PIMENTA, C. A. M.; NOBRE, M. R. C. **A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências.** *Rev Latino-am Enfermagem* [online]. v. 15, n. 3, p. 508-511, 2007. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1590/S010411692007000300023>>. Acesso em 25 mar. 17. ].
93. SCHINDL, A., ROSADO-SCHLOSSER, B. TRAUTINGER, F. **Reciprocity regulation in photobiology:** An overview. *Hautarzt*. 2001;52(9):779-85.

94. SHARNA, A. **Antimicrobial resistance: no action today, no cure tomorrow.** Indian J Med Microbiol, 29, 91-2, 2011.
95. SILVA, J. L. A.; LOPES, M. J. M. **Educação em saúde a portadores de úlcera varicosa através de atividades de grupo.** Rev Gaúcha Enferm [Internet], 27(2), 240-50, 2006 [citado 2010 jul 06]. Disponível em <http://www.seer.ufrgs.br/index.php/RevistaGauchadeEnfermagem/article/view/4602/2522>.
96. SILVEIRA, L. B.; SOUSA, G. R.; FERREIRA, M. V. L. Fontes de Luz. *In: SOUZA, G. R., et al. Terapia Fotodinâmica em Odontologia.* Atlas Clínico. São Paulo: Napoleão, 2013. p. 34-49.
97. SOARES, B. M.; PIETRA, R. C. C. S.; CRUZ, R. C. Fotossensibilizadores (FS). *In: SOUZA, G.R., et al. Terapia Fotodinâmica em Odontologia.* Atlas Clínico. São Paulo: Napoleão, 2013. p.52-59.
98. SOUSA, G.R. **Análise comparativa da emissão de luz por LED e LASERs emitindo no vermelho do espectro eletromagnético na redução bacteriana de bactérias periodonyopatogênicas.** Estudo “in vitro” [Tese de Doutorado] Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, 2007.
99. STANFORD, BIOENGINEERING SCHOOLS OF ENGINEERING & MEDICINE. Department Overview. <https://bioengineering.stanford.edu/about/departments-overview>. Acesso em: 25 de mar. 2017.
100. STEVENS, D. L., *et al.* **Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections.** Clin Infect Dis, 41(10), 1373-406, 2005.
101. STHAL, F., *et al.* **Light-emitting diode (LED) polymerization of dental composites: flexural properties and polymerization potential.** Biomaterials, Guildford, v.21, n.13, p.1379-1385, July 2000.
102. TAUB, A. F. **Photodynamic therapy in dermatology: history and horizons.** J Drugs Dermatol, 3(1Suppl), S8-25, 2004.
103. TAYLOR, P. W.; STAPLETON, P. D.; LUZIO, J. P. **New ways to treat bacterial infections.** Drug Discovery Today, 7, 1086–1091, 2002.
104. TONAZIO, C. H. S.; SILVA, R. A. O manejo da úlcera venosa. *In: MALAGUTTI W. Feridas: Conceitos e atualidades.* São Paulo: Martinari, 2015. p. 93-107.

105. USACHEVA, M. N.; TEICHERT, M. C.; BIEL, M. A. **Comparasion of the methylene blue and toluidine blue photobactericidal efficacy against Gram-positive and Gram-negative microorganisms.** *LASER Surg Med.* 2001;29(2):165-73.
106. VASCONCELOS, G. T., *et al* . **Caracterização das pessoas com úlcera venosa no Brasil e Portugal: estudo comparativo.** *Enferm. glob., Murcia,* v. 12, n. 32, oct. 2013. Disponível em <[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1695-61412013000400005&lng=es&nrm=iso](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1695-61412013000400005&lng=es&nrm=iso)>. Acessado em 11 abril de 2015.
107. VICENTIM, A. L., *et al*. **Etiologia da microbiota presente em úlceras venosas de usuários de bota de unna.** *Salusvita, Bauru,* v. 28, n. 1, p. 65-72, 2009.
108. VOWDEN, K; VOWDEN. O. **How to guide: effective compression therapy.** *Wound Essentials.* 2012. Disponível em: <http://wounds-uk.com/how-to-guides/effective-compression-therapy>.
109. WAINWRIGTH, M. **In defense of dye therapy.** *International Journal of Antimicrobial Agents,* v. 44, Issue 1, p. 26-29, July 2014.
110. WAINWRIGHT, M. **Photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT): A review.** *J Antimicrob Chemother,* 42, 13–28, 1998.
111. WILSON, B. C. **Light sources for photodynamic therapy.** *Photodynamic Therapy News.* v. 1. p. 6-8. 1998.
112. WILSON, M.; DOBSON, J.; HARVEY, W. **Sensitization of oral bactéria to killing by low-power LASER radiation.** *Current Micobiology,* 25, 77-81, 1992.
113. WILSON P. C. **Photosensitizing Compounds: their Chemistry, Biology and Clinical Use.** Wiley Interscience, 1989. v.1 p.73
114. WINCKLER, K. D. **Special section: Focus on anti-microbial photodynamic therapy (PDT).** *J Photochem Photobiol B Biol,* 86, 43–44, 2007.
115. WOEHRLE D. **Phtalocyanines and related macrocyles for multi-electron transfer in catalysis.** *Polymers for Advanced Technologies,* 1995. v.6 p.118-130
116. WOLCOTT, R. D., *et al*. **Evaluation of bacterial diversity leg ulcers using bacterial tag-encoded FLX and titanium amplicon pyrosequencing and metagenomic approches.** *BMC Microbiol,* 9, 226, 2009.

117. WOOD S., *et al.* **An in vitro study of the use of photodynamic therapy for the treatment of natural oral plaque biofilms formed in vivo.** Journal of Photochemistry and Photobiology B., 1999. v.50, p.1-7.
118. WORLD UNION OF WOUND HEALING SOCIETIES (WUWHS). **Position Document: Management of Biofilm.** Florence Congress: Wounds International, 2016.
119. WOUND CARE JOURNAL. **Optimizing the Moisture Management Tightrope with Wound Bed Preparation 2015.** Advances in Skin & Wound Care, v. 28, N. 10, Wolters Kluwer Health, 2015.
120. WOUNDS INTERNATIONAL. **Compression in venous legs ulcers: a consensus document.** Principles of the best practice, 2008. Disponível em: <http://my.clevelandclinic.org/heart/disorders/vascular/legfootulcer.aspx>.
121. WRIGHT, G. D. **Antibiotic resistance in the environment: a link to the clinic.** Curr Opin Microbiol, 13, 589-94, 2010.
122. YOSHIYASU, R. Y. A. **Um estudo in vitro sobre os efeitos da irradiação pelo LASER de Er: YAG combinado com a terapia com flúor na resistência ácida do esmalte de dentes submetidos a aparelho ortodôntico fixo.** [Dissertação]. São Paulo (SP): Instituto de Pesquisas Energéticas Nucleares da Faculdade de odontologia da Universidade de São Paulo, 2001.83 p.



## ANEXO A

### A.1 Instrumento de coleta de dados

Tonazio, C.H.S. Evidência do uso da *antimicrobial photodynamic therapy* (aPDT) no controle de carga microbiana em úlceras venosas.

#### 1. Publicação

<b>Código do Artigo</b>	
<b>Título do Periódico</b>	
<b>Nome dos Autores</b>	
<b>Número de autores</b>	
<b>Idioma</b>	<input type="checkbox"/> inglês <input type="checkbox"/> espanhol <input type="checkbox"/> português
<b>Ano da publicação</b>	
<b>Base de dados</b>	<input type="checkbox"/> CINAHL <input type="checkbox"/> COCHRANE <input type="checkbox"/> MEDLINE <input type="checkbox"/> PUBMED

#### 2. Identificação da Pesquisa

<b>Objetivo (s) do estudo</b>	
<b>Envolvimento de países</b>	<input type="checkbox"/> 01País <input type="checkbox"/> 02 Países <input type="checkbox"/> 03Países
<b>Pesquisa multicêntrica</b>	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informação
<b>Tipo de fonte de Luz</b>	<input type="checkbox"/> LED <input type="checkbox"/> LASER
<b>Tipo de Luz (comprimento de onda)</b>	
<b>Fluência</b>	
<b>Potência</b>	
<b>Fotossensibilizador</b>	
<b>Potência</b>	
<b>Pré-irradiação</b>	
<b>Tempo de irradiação</b>	
<b>Tempo de tratamento</b>	
<b>Objetivo da intervenção</b>	<input type="checkbox"/> Redução de carga microbiana <input type="checkbox"/> Resolução da infecção <input type="checkbox"/> Cura da ferida <input type="checkbox"/> Redução de área
<b>Desenho da pesquisa</b>	<input type="checkbox"/> Randomizado controlado <input type="checkbox"/> Não randomizado controlado <input type="checkbox"/> Coorte com controle <input type="checkbox"/> Coorte sem controle <input type="checkbox"/> Descritivo
<b>Amostra</b>	<b>Seleção:</b> <input type="checkbox"/> Randômica <input type="checkbox"/> Conveniência <input type="checkbox"/> Aleatória <input type="checkbox"/> Conveniência
	<b>Cálculo amostral:</b> <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
	<b>Crítérios de inclusão:</b> <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não informado
	<b>Crítérios de exclusão:</b> <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não informado
	<b>Tamanho(n):</b> Inicial: _____ Final: _____
	<b>As perdas da pesquisa foram justificadas:</b> <input type="checkbox"/> não houve perdas <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
<b>Grupo controle:</b> <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não informado <b>O que foi usado:</b> _____	

<b>Amostra</b>	<b>Nº de Grupos:</b>
	<b>Amostra por grupo:</b> <b>Etiologia da lesão:</b> <input type="checkbox"/> Úlcera por pressão <input type="checkbox"/> Úlcera venosa <input type="checkbox"/> Úlcera arterial <input type="checkbox"/> Úlcera mista <input type="checkbox"/> Úlcera em pé de diabético <input type="checkbox"/> Queimadura <input type="checkbox"/> Deiscência <input type="checkbox"/> Outro
<b>Análise</b>	Tratamento estatístico <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não informação Nível de significância _____
<b>Intervenções realizadas</b>	<b>Comparação da aPDT com outro produto:</b> <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não <b>Tempo de tratamento:</b> _____
<b>Método de identificação de microorganismos</b>	<input type="checkbox"/> Especificado: _____ <input type="checkbox"/> Não Especificado
<b>Método de registro das lesões</b>	<input type="checkbox"/> fotográfico <input type="checkbox"/> mensuração <input type="checkbox"/> não informado

### 3. Desfecho do estudo

1-Microbiota Número: <input type="checkbox"/> aumento <input type="checkbox"/> redução <input type="checkbox"/> inalterado <input type="checkbox"/> Não informado Forma de avaliação: <input checked="" type="checkbox"/> cultura quantitativa <input type="checkbox"/> cultura qualitativa <input type="checkbox"/> Outra _____
2-Sinais flogísticos/infecção: <input type="checkbox"/> aumento <input type="checkbox"/> diminuição <input type="checkbox"/> inalterado <input type="checkbox"/> Não informado Forma de avaliação: _____
3-Cura da lesão: <input type="checkbox"/> total <input type="checkbox"/> parcial <input type="checkbox"/> inalterado <input type="checkbox"/> Não informado Forma de avaliação: _____
4- Necessidade de uso de antibióticos sistêmicos: <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> não informado
5- Outras informações pertinentes: _____
6- Estabelecido Protocolo de tratamento: <input type="checkbox"/> sim _____ <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> não informado

### 4. Resultados

<b>Síntese dos Resultados</b>	
<b>Recomendado</b>	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Por que: _____ Qual: _____
<b>Lacunas</b>	Não informou: <input type="checkbox"/> Fluência <input type="checkbox"/> Potência do dispositivo <input type="checkbox"/> Tempo de pré-irradiação(TPI) <input type="checkbox"/> Grupo controle <input type="checkbox"/> Tempo de irradiação

### 5. Avaliação do rigor metodológico

<b>Clareza na identificação da trajetória metodológica</b>	Método: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Sujeitos participantes: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Cálculo amostral: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Critérios de inclusão: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Critérios de exclusão: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Intervenção: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Descrição de mortalidade: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Resultados: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
<b>Nível de evidência</b>	<input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> VI

FONTE - Adaptado de: Frison, S.S. Evidências para o tratamento de lesões cutâneas com curativo de biguanida de polihexametileno (PHMB). Monografia. Curso de Especialização em Assistência em Enfermagem de Média e Alta Complexidade. Estomaterapia UFMG. 2013.