

Rio de Janeiro, 08 de maio de 2017.

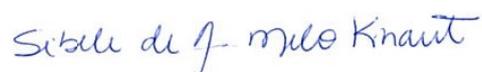
Ofício ABRAFIN 033/2017

Ao Ilmo. Senhor Presidente do COFFITO

DR. Roberto Mattar Cepeda

Assunto: Resposta ao Ofício COFFITO/GAPRE/Nº 226/2017

A Associação Brasileira de Fisioterapia Neurofuncional (ABRAFIN) envia anexo o parecer referente ao uso da Fototerapia por Terapia Eletrodinâmica sem medicamentos no tratamento de úlceras.



Sibeles Melo Knaut
Diretora-Presidente da ABRAFIN
www.abrafin.org.br

1. RELATÓRIO

Em resposta ao Senhor Presidente do Conselho Federal de Fisioterapia e Terapia Ocupacional (COFFITO), Dr. Roberto Mattar Cepeda, solicitando à ABRAFIM emissão de parecer técnico sobre a Fototerapia Eletrodinâmica, segue o parecer. Tal parecer foi solicitado pelo COFFITO por meio do Ofício Nº 226/2017 expedido em 26 de abril de 2017.

2. FUNDAMENTAÇÃO TÉCNICO-CIENTÍFICA

2.1. HISTÓRICO

A atividade fotodinâmica de compostos químicos para microrganismos foi publicada, pela primeira vez, há mais de 100 anos. H. von Tappeiner estudava organismo unicelular denominado *paramecia caudatum* e relatou que efeitos tóxicos na presença da luz não ocorriam nesse organismo devido ao calor, mas decorrente de reações químicas na presença da luz. No pressuposto de von Tappeiner, a atividade química da luz está sempre associada à absorção. Uma parte da luz absorvida é convertida de um comprimento de onda para outro. Em seus experimentos para excluir a influência direta da luz, von Tappeiner cunhou o termo “reação fotodinâmica” (von Tappeiner, 1904).

Um marco histórico da terapia fotodinâmica em dermatologia ocorreu nos idos de 1999. O uso do ácido 5-aminolevulínico (ALA), um precursor da biossíntese de heme¹ induzindo a protoporfirina IX, foi o primeiro agente tópico de terapia fotodinâmica a receber aprovação nos Estados Unidos da América. Nas últimas décadas, diferentes classes de compostos químicos com propriedades fotoativas foram testadas com diferentes resultados contra bactérias gram positivas e negativas² (Maisch *et al.*, 2004).

1

¹ Heme ou hemo consiste da presença de um átomo de ferro no centro de um grande anel orgânico heterocíclico denominado de porfirina. ² Nas bactérias gram negativas a parede celular representa uma fração menor do total da parede em relação às bactérias gram positivas.

2.2. CONCEITO

De modo geral, a terapia fotodinâmica antibacteriana utiliza luz visível ou luz ultravioleta em combinação com um agente fotossensibilizante para induzir a reação fototóxica que resulta em dano ou morte celular (efeito terapêutico desejado) (Maisch *et al.*, 2004). Os princípios da terapia fotodinâmica utiliza a combinação de uma droga fotossensibilizante e luz visível. O potencial da terapia fotodinâmica em terapia antimicrobiana tem sido reconhecido e muitos estudos *in vitro* tem demonstrado eficácia para morte de bactéria, fungos e vírus. Quase todos os fotossensibilizadores mostram atividade fotodinâmica contra bactéria gram positiva. Contudo, atividade contra bactéria gram negativa é limitada a certos fotossensibilizadores catiônicos e esses são requeridos para um amplo espectro de terapia fotodinâmica antibacteriana (Morley *et al.*, 2013).

2.3. Aplicação

A terapia fotodinâmica é considerada um recurso para o tratamento de infecção bacteriana (Lei *et al.*, 2014). De acordo com Lei *et al.* (2014) poucos relatos clínicos sobre a aplicação da terapia fotodinâmica em úlceras cutâneas estão disponíveis na literatura. A terapia fotodinâmica pode ser aplicada repetidas vezes e não parece induzir resistência bacteriana ao uso de novos fármacos.

Em estudos *in vitro*, O'Grady (2003) mostrou que certos derivados de fenotiazínico (análogos ao azul de metileno) tem um alto espectro de atividade fotodinâmica, evidenciando morte de bactérias gram positivas, gram negativas e fungos em baixos níveis de fotossensibilizadores (em quantidade micromolar) e muito baixo nível de luz (variação de 1-5 Jcm⁻²).

2.4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS SOBRE A APLICAÇÃO DA TERAPIA FOTODINÂMICA

MECANISMO FISIOLÓGICO DA TERAPIA FOTODINÂMICA

Para que a atividade fotodinâmica induza o dano ou morte celular, é necessário que algumas das propriedades fotofísica/fotoquímica estejam presentes. Os processos nos quais a absorção da luz por um cromóforo (fotossensibilizador) induz reações químicas em uma outra molécula (substrato) são definidos como reações fotossensibilizantes (Aveline, 2001). Resumidamente, quando um fotossensibilizador é exposto à luz, esse assume uma forma ativada e pode seguir duas vias: (1) oxigênio simples reativo ou (2) peróxido de hidrogênio, radical hidroxila (tipo II) ou substrato orgânico (tipo I). Os produtos resultantes das reações vias tipos 1 e 2 geram produtos oxidados e reagem com parede e membrana celulares, peptídeos e ácidos nucleicos (Aveline, 2001). Nos casos onde a morte celular ocorre em organismos patogênicos, denomina-se esse processo como “inativação fotodinâmica” ou “desinfecção fotoativada” (Dai *et al.*, 2009).

Existe diferença na suscetibilidade das bactérias gram positivas e negativas à terapia fotodinâmica. Fotossensibilizadores neutros e aniônicos foram eficientes para induzir a inibição de crescimento ou, até mesmo, induzir a morte de bactérias gram positivas. Por outro lado, esses fotossensibilizadores ligam-se somente à membrana externa de bactérias gram negativas e essas bactérias não morrem. Sendo assim, parece que as bactérias gram positivas são mais sensíveis à ação de fotossensibilizadores neutros, catiônicos ou aniônicos absorvendo luz visível. Contudo, bactérias gram negativas mostram uma resistência à terapia fotodinâmica antimicrobiana (Aveline, 2001). A diferença existente entre as respostas terapêuticas nos dois tipos de bactérias (gram positivas e negativas) é explicada pela constituição celular nesses dois tipos de organismos, mencionados no rodapé do presente documento.

Ainda está sob debate científico a existência ou não da resistência bacteriana ao uso de terapia fotodinâmica. A resistência bacteriana poderia ocorrer via diferentes mecanismos. Primeiro, as bactérias gram negativas

poderiam reduzir ou até mesmo evitar a captação de fotossensibilizadores através da membrana externa. Dessa forma, haveria uma ligação diminuída do fotossensibilizador à membrana citoplasmática e, conseqüentemente, diminuição da morte dessa bactéria. É importante destacar que os pacientes que realizam uso de terapia fotodinâmica associado ao uso de antibióticos, podem apresentar resistência bacteriana em virtude do uso dos fármacos (Maisch *et al.*, 2004). É amplamente sabido que o uso de antibióticos pode gerar resistência bacteriana, pois esses organismos conseguem desenvolver mecanismos ao longo do tempo para minimizar os efeitos terapêuticos dos fármacos. Por essa razão, novos antibióticos devem ser desenvolvidos na tentativa de combater os mecanismos fisiológicos gerados por bactérias.

PROTOCOLO CLÍNICO DE TRATAMENTO DE ÚLCERAS POR TERAPIA FOTODINÂMICA

Pacientes com diabetes mellitus são considerados grupo de risco para infecção cutânea secundária, incluindo aqueles pacientes submetidos à procedimentos cirúrgicos (Maisch *et al.*, 2004). Alguns pacientes podem necessitar de intervenção cirúrgica e terapia fotodinâmica, especialmente, quando apresentam cepas resistentes aos medicamentos (Dai *et al.*, 2009).

Conforme publicado por Lei *et al.* (2004), pacientes submetidos ao tratamento com terapia fotodinâmica obtiveram bons resultados (figura 1).



Figura 1: pacientes com feridas tratadas com terapia fotodinâmica. Paciente 1 (a-c) apresenta ferida aberta com secreção purulenta (a) e melhora no

tamanho e aparência da ferida após tratamento com terapia fotodinâmica (b, c). Paciente 2 apresenta ferida profunda na base do hálux e melhora da cicatrização (e). Ambos pacientes obtiveram melhora 3 dias após o tratamento. Fonte: Lei *et al.*, (2004).

Clayton e Harrison (2007) relataram que uma paciente com histórico de ulceração venosa crônica (área de 19,6 cm²) no membro inferior direito por mais de 1 ano foi submetida ao tratamento com terapia fotodinâmica (associada ao uso de ácido aminolevulínico). Os autores relataram melhora após o procedimento terapêutico.

Morley *et al.* (2013) realizaram um estudo clínico controlado placebo randomizado fase II. Os autores incluíram 32 pacientes (16 com úlceras crônicas em membros inferiores e 16 com úlceras diabéticas em pés). Em cada grupo havia 8 pacientes que recebiam tratamento e 08 alocados no grupo placebo. Os pacientes tratados foram expostos à dose de 50 J/ cm² exposição à luz vermelha ou ao fotossensibilizador PPA904. Pacientes que fizeram uso do PPA904 obtiveram melhoras significativas comparando o pré e pós-tratamento. Após três meses somente 12% dos pacientes do grupo controle exibiu completa cicatrização enquanto 50% dos pacientes do grupo experimental apresentaram completa cicatrização.

De acordo com Scottone e Abbade (2014), o diabetes mellitus pode impedir a cicatrização de úlceras agudas ou crônicas. Embora um controle glicêmico deficitário possa ter um impacto negativo na liberação de citocinas e fatores de crescimento e síntese de colágenos, o diabetes parece não estar associado ao pobre diagnóstico nos pacientes deste estudo. De acordo com esses pesquisadores, a dificuldade de cicatrização das úlceras não tem relação com idade, área da úlcera no início do tratamento nem com o diabetes mellitus.

Ainda que os poucos estudos clínicos apresentem informações sobre a dosimetria adotada na terapia fotodinâmica, observa-se que as discussões não são orientadas para esse tópico, i.e., a relação da área da ulceração com a quantidade de fotossensibilizadores, a dose de luz a ser emitida, a frequência e duração a ser aplicada a técnica.

2.5. REFERÊNCIAS

H. v. J. Tappeiner, A, Dtsch. Arch. Klin. Med., 1904; 80, 427–487.

Tim Maisch, Rolf-Markus Szeimies, Giulio Jori, Christoph Abelsa. Antibacterial photodynamic therapy in dermatology. Photochem. Photobiol. Sci., 2004;3,907–917.

B. Aveline, Primary processes in photosensitization mechanisms, Compr. Ser. Photosci., 2001;2,17–34.

Xia Lei, Bo Liu, Zheng Huang, Jinjin Wu. A clinical study of photodynamic therapy for chronic skin ulcers in lower limbs infected with *Pseudomonas aeruginosa*. Arch Dermatol Res DOI 10.1007/s00403-014-1520-4.

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 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 Association of Dermatologists 2013;168,617–624.

O’Grady C. Development of new photosensitising drugs for anti-bacterial therapy. PhD thesis, School of Biochemistry and Molecular Biology, University of Leeds, 2003.

Tianhong Dai, Ying-Ying Huang, Michael R Hamblin. Photodynamic therapy for localized infections – state of the art. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2009;6(3-4):170–188.

Conselho Federal de Fisioterapia e Terapia Ocupacional (COFFITO). Aprova as Normas para habilitação ao exercício das profissões de fisioterapeuta e terapeuta ocupacional e dá outras providências. Resolução 08 de 20 de fevereiro de 1978.

Clayton TH, Harrison PV. Photodynamic therapy for infected leg ulcers. Br J Dermatol. 2007;156(2):384–385.

3. INDICAÇÃO NORMATIVA

INCLUSÃO DA TERAPIA FOTODINÂMICA COMO PROCEDIMENTO FISIOTERAPÊUTICO

Conforme consta no artigo 3 da Resolução COFFITO 08 de 20 de fevereiro de 1978:

“Constituem atos privativos do fisioterapeuta prescrever, ministrar e supervisionar terapia física, que objetive preservar, manter, desenvolver ou restaurar a integridade de órgão, sistema ou função do corpo humano, por meio de:

- ação, isolada ou concomitante, de agente termoterápico ou crioterápico, hidroterápico, aeroterápico, fototerápico, eletroterápico ou sonidoterápico, determinando:

- a) o objetivo da terapia e a programação para atingí-lo;*
- b) a fonte geradora do agente terapêutico, com a indicação de particularidades na utilização da mesma, quando for o caso;*
- c) a região do corpo do cliente a ser submetida à ação do agente terapêutico;*
- d) a dosagem da frequência do número de sessões terapêuticas, com a indicação do período de tempo de duração de cada uma; e*
- e) a técnica a ser utilizada”*

Analisando o artigo supracitado da Resolução 08 do COFFITO que trata das normas para a habilitação ao exercício da profissão de fisioterapeuta, fica explícito e claro que o uso de recursos termoterápicos, fototerápicos e eletroterápicos é ato privativo do profissional fisioterapeuta. Considerando que a terapia fotodinâmica é um recurso termo-foto-eletroterápico, conclui-se que o seu uso faz parte do rol de atuação fisioterapêutica.

4. CONCLUSÃO

A ABRAFIM considerando os argumentos acima expostos decide que a Fototerapia por Terapia Eletrodinâmica sem medicamentos no tratamento

de úlceras é um recurso terapêutico exclusivo de fisioterapeutas e eficaz no tratamento de úlceras de várias etiologias.

Sendo o que se apresenta para o momento, manifestamos nossos cordiais cumprimentos.

Atenciosamente,

Rio de Janeiro, 08 de maio de 2017.

Este parecer foi redigido por:

Dr. Clynton Lourenço Corrêa (RJ) - Coordenador de departamento de
Fisioterapia Neurofuncional do Adulto da ABRAFIN,

COM A COLABORAÇÃO E ANUÊNCIA DOS SEGUINTE MEMBROS:

MEMBROS DA DIRETORIA DA ABRAFIN TRIÊNIO 2017-2020:

Diretora Presidente da ABRAFIN – Dra. Sibeles de Andrade Melo Knaut (PR)

Diretora Científica da ABRAFIN – Dra. Sheila Schneiberg (SE)