

Relato de Caso

Tratamento da osteomielite nos pés de pacientes diabéticos por quimioterapia antimicrobiana fotodinâmica

João P. Tardivo, Ph.D.,¹ e Mauricio S. Baptista, MDMHS²

Resumo

Objetivo: Este artigo descreve dois protocolos de quimioterapia antimicrobiana fotodinâmica (PACT) de baixo custo. Fornecer cuidados locais intensivos aos pés ulcerados de pacientes diabéticos com osteomielite. **Dados de contexto:** Pacientes com essa condição geralmente apresentam baixa qualidade de vida. O tratamento usual consiste na administração de um coquetel de medicamentos, incluindo anti-inflamatórios, estimulantes da circulação sanguínea e antibióticos sistêmicos. No entanto, dependendo das condições dos tecidos, a amputação pode ser necessária. Conseqüentemente, é importante desenvolver protocolos PACT que possam ajudar a evitar amputações. **Materiais e Métodos:** Dois protocolos PACT foram aplicados a dois pacientes diabéticos com osteomielite. Esses protocolos foram baseados em diversos protocolos PACT. As sessões consistiam em: (1) injeção local de misturas de fenotiazinas (2% em água) e extrato de *Hypericum perforatum* (10% em propilenoglicol) e (2) iluminação, com duração de 10 minutos, aplicada no interior da lesão exterior usando, respectivamente, uma fibra óptica e uma fonte de luz não coerente. A frequência do PACT era diária ou em dias alternados no início e semanalmente após o início da recuperação tecidual. Os pacientes foram acompanhados clinicamente e por meio de exames radiográficos. **Resultados:** Ambos os protocolos PACT ajudaram a curar esses pacientes que estavam em risco de amputação dos pés. Radiografias mostraram que o osso havia cicatrizado e que a textura óssea havia melhorado. **Conclusão:** Aqui, descrevemos protocolos PACT eficientes e acessíveis para o tratamento da osteomielite em Os pés de pacientes diabéticos. Essa modalidade de tratamento deve ser considerada por cirurgiões vasculares e ortopedistas para tratar a osteomielite resistente aos tratamentos convencionais.

Introdução

A neuropatia diabética pode levar à ulceração e conseqüências, com o risco potencial de amputação.¹ De fato, o mais comum A causa de amputação do hálux em pacientes diabéticos são ulcerações infectadas dos tecidos moles (39%), ulceração com osteomielite (32%) e outras lesões (12%); 11% destas Os pacientes acabam sofrendo uma segunda amputação 10 meses após a primeira cirurgia.²

O dedão do pé e a superfície plantar do pé são os locais A ulceração ocorre com maior frequência em pacientes diabéticos, representando 89% dos casos. Apresentam infecções mistas por fungos e bactérias, o que complica o tratamento. Os gêneros mais comuns de fungos infectantes são os fungos. São eles: *Candida*, *Cryptococcus*, *Trichosporon* e *Rhodotorula*.³ Pacientes diabéticos com úlceras nos pés geralmente são homens obesos que vivem sozinhos. Estudos sobre a qualidade de vida deles em comparação com que pacientes diabéticos sem úlceras nos pés mostram significativamente piora da qualidade de vida em pacientes com lesões nos pés.⁴ As úlceras nos pés de pacientes diabéticos podem ser classificadas em cinco tipos.

Estágios: estágio 1, normal; estágio 2, alto risco; estágio 3, ulcerado; Estágio 4, infectado; e estágio 5, necrosado. No estágio 3, as ulcerações requerem desbridamento para cicatrização, bem como cuidados vasculares. No estágio 4, o controle microbiano é crucial, e O uso de antibióticos em conjunto com o tratamento cirúrgico é essencial. Sem esse tratamento agressivo e urgente, a doença pode... podem causar necrose do pé e exigir amputação.⁵ A quimioterapia antimicrobiana fotodinâmica (PACT) é uma estratégia para matar microrganismos. Utiliza drogas fotossensíveis intracelulares que, ao serem irradiadas por fontes de luz específicas, são ativadas. reagem com o oxigênio para criar espécies reativas de oxigênio (ROS), que são letais para microrganismos. O PACT pode matar muitos tipos de microrganismos, como bactérias gram-positivas ou gram-negativas, vírus, fungos e protozoários. Na verdade, existem Não há relatos de resistência de microrganismos a um aumento de ROS gerado pelo PACT. As principais aplicações do PACT incluem: tratamento antimicrobiano de feridas infectadas e da cavidade oral, tratamento da acne e descontaminação do sangue.^{6–8} Nós e outros temos desenvolvido protocolos de baixo custo para tratar diversas doenças com base na terapia fotodinâmica.

¹CEDERM-UNIFESP e Centro Médico Laser, and ²Departamento de Bioquímica, Instituto de Química da USP, São Paulo, SP, Brazil.

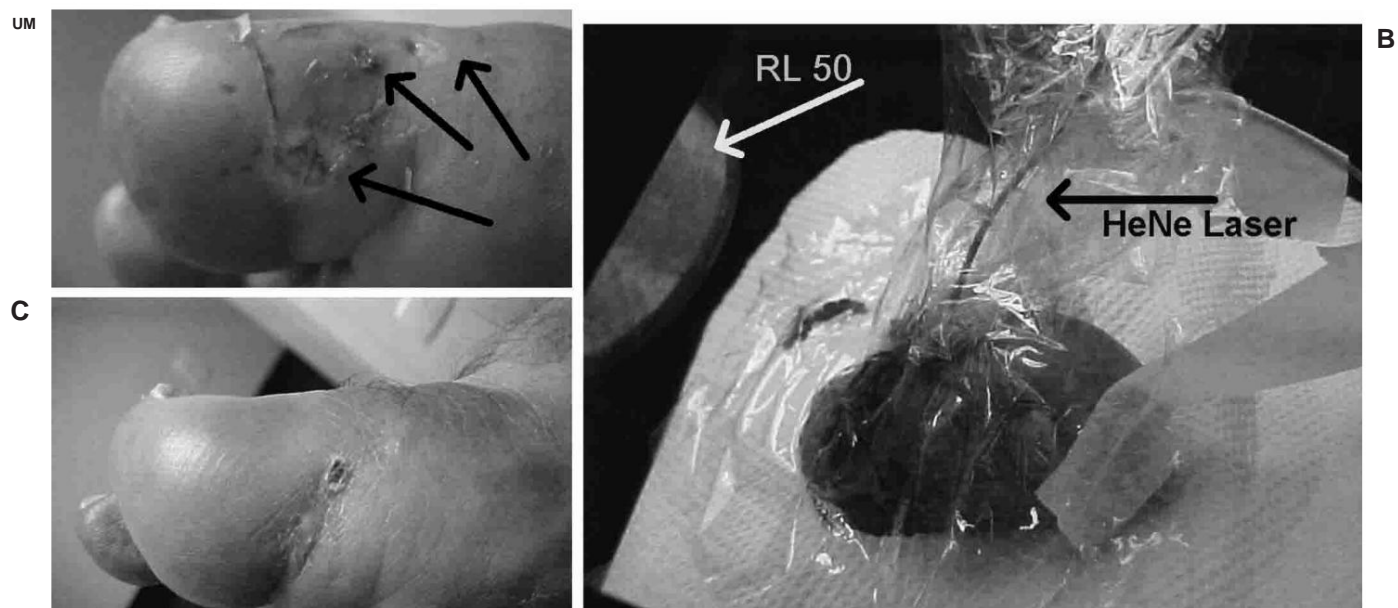


FIG. 1. Hálux do P1 antes (A), durante a primeira sessão (B) e após seis sessões de PACT (C). As setas indicam Três fistulas. Uma mistura 1:1 de MB 2% e TB 2% foi injetada no hálux do paciente. RL 50 é uma luz não coerente. Uma fonte de luz (570–750 nm, 100 mW) foi usada para fornecer iluminação externa. Uma fibra óptica foi inserida na fístula do paciente, até que tocasse o osso, e a luz era emitida por um laser HeNe (632 nm, 5 mW). A iluminação durou 10 minutos.



FIG. 2. Radiografias do hálux de P1 antes (A) e depois (B) do tratamento PACT. As setas em A indicam fraturas no Falanges distais e proximais. As setas em B indicam fragmentos ósseos que foram reabsorvidos após o tratamento.

apy e PACT. Ao utilizar fotossensibilizadores e fontes de luz eficientes e de baixo custo, esses protocolos são oferecidos gratuitamente. de graça para populações carentes.^{8,9} Neste artigo nós mostrar o desenvolvimento de dois protocolos PACT semelhantes para Tratar a osteomielite nos pés de pacientes diabéticos. Foram utilizados dois fotossensibilizadores: fenotiazina e extrato de hipérico.

As fenotiazinas possuem propriedades fotofísicas ideais (forte absorção na região do comprimento de onda vermelho) e fotoquímicas (grande absorção), rendimento quântico de oxigênio singlete e produção de radicais, e propriedades fotobiológicas (ligam-se às mitocôndrias e danificam o citocromo c) para uso em terapia fotodinâmica.^{8–13}

O extrato de *Hypericum* é uma mistura complexa que, em termos de compostos fotoativos, apresenta 1% de hipericina e 0,5% de clorofila.¹⁴ A hipericina possui dois picos de absorção na região visível do espectro eletromagnético (550 e 588 nm) e também é um gerador eficiente de oxigênio singlete.^{15–17} A hipericina parece se acumular em o retículo endoplasmático e o complexo de Golgi.¹⁵

Portanto, tanto as fenotiazinas quanto o extrato de hipérico têm Mecanismos de ação semelhantes do PACT: localização no citoplasma e a capacidade de reagir por meio de reações fotoquímicas do tipo I e do tipo II mecanismos que favorecem a indução de diversas vias de morte celular

dependendo da dose de luz e da concentração do fotossensibilizador.^{7–11,13–15} Em termos de aplicações clínicas, ambos os fotossensibilizadores apresentam baixa toxicidade no escuro e baixa fotossensibilidade (eles (não se acumulam na pele), não apresentam outros efeitos colaterais, e são facilmente encontrados e podem ser fotoativados de forma eficiente por fontes de luz contínua de baixo custo.^{8–17}

Resultados e Discussão

Caso 1

O Paciente 1 (P1) era um homem de 64 anos com diabetes insulínica, diagnosticado 10 anos antes. Clinicamente,

O paciente gozava de boa saúde geral. No entanto, seu dedão do pé... Apresentava inchaço e três fistulas com secreção purulenta (Fig. 1A).

P1 teve seu membro inferior esquerdo amputado na altura do joelho 6 anos antes, buscando nossa ajuda. Dois meses antes do tratamento com PACT, radiografias de seus dedos mostraram sinais de rarefação óssea em as falanges e 4 dias antes da terapia PACT, novas radiografias, apresentou fraturas nas falanges distais e proximais (Fig.

2) P1 relatou que o inchaço e a vermelhidão do seu dedão do pé haviam Começou 4 meses antes de vir ao nosso serviço.



FIG. 3. Hálux do paciente P2 antes (A), durante a primeira sessão de PACT (B) e após 10 sessões de PACT (C). Uma mistura 1:1 de hipericórnio (10% em propilenoglicol) com azul de metileno (2%) foi injetada no hálux do paciente. A fonte de luz RL 50 (570–750 nm) foi utilizada para estimular o hálux. Utilizou-se um laser de 3,5 nm com potência de 100 mW para fornecer iluminação externa. Uma fibra óptica foi inserida na fistula do paciente até atingir o orifício. Em seguida, 7 mW de luz branca não coerente foram administrados através da fibra. A iluminação durou 10 minutos.

A ultrassonografia Doppler mostrou traçados trifásicos na artéria femoral, bifásicos nas artérias tibial anterior e posterior e monofásicos na artéria fibular (dados não apresentados). O plano de tratamento clínico consistia em instituir cuidados médicos para promover a melhora do estado geral do paciente, incluindo medicamentos para promover a circulação sanguínea (benciclina e pentoxifilina), antibióticos sistêmicos (ciprofloxacina e metronidazol) e um anti-inflamatório (nimesulida). O paciente também manteve a insulina. A terapia de privação androgênica (PACT) foi aplicada para fornecer cuidados locais intensivos.

Para combater infecções nos ossos e tecidos moles.

3 mL de uma solução de fármacos fenotiazínicos (uma mistura 1:1)

Uma solução de azul de metileno a 2% e azul de toluidina a 2% foi introduzida através da drenagem das fístulas cutâneas, que atingiam o osso. Duas fontes de iluminação foram aplicadas, pois as lesões ósseas e as dos tecidos moles precisavam ser tratadas simultaneamente. Cinco minutos após a injeção da solução fotossensibilizadora, a irradiação foi realizada (10 min) através da introdução de uma fibra óptica na fístula para direcionar a luz de um laser HeNe (632 nm, 5 mW) diretamente para o osso, e a irradiação externa do hálux foi realizada com uma fonte de luz policromática não coerente (RL 50; 570–750 nm, 100 mW, 60 J/cm², diâmetro do ponto de 50 mm; Fig. 1B).^{8,9}

UM



B



FIG. 4. Radiografia do hálux de P2 antes (A) e depois (B) do tratamento PACT. As setas em A indicam fraturas nas falanges distal e proximal, que estão consolidadas em B.

Este procedimento foi repetido seis vezes. Em cada sessão de PACT, uma das três fístulas mostradas na Figura 1A foi selecionada para receber a fibra óptica. Inicialmente, os tratamentos eram diários, mas à medida que o estado do paciente melhorava, as aplicações foram realizadas semanalmente. A melhora clínica foi avaliada pela diminuição da vermelhidão e da dor, bem como pela quantidade de drenagem através das fístulas. A duração total do tratamento de P1 durou 77 dias. Durante esse período, houve ocorrência espontânea. A absorção dos fragmentos ósseos foi observada na radiografia (Fig. 2B), as fístulas cicatrizaram e o paciente foi curado (Fig. 1C).

Caso 2

O paciente (P2) era um homem de 43 anos que era diabético há Ele tinha 5 anos e sua doença estava controlada com medicamentos orais. Relatou que nos últimos 2 meses apresentava bolhas no lobo médio esquerdo. dedo do pé, juntamente com inflamação e infecção. Ele estava tomando Antibióticos sistêmicos sem melhora. A equipe do hospital Recomendaram a amputação do dedo do pé. P2 veio ao nosso serviço. com inchaço e vermelhidão significativos ao redor do grande osso esquerdo. dedo do pé, com regiões ulceradas e fístulas externas laterais que estavam drenando pus fétido (Fig. 3A). Buscamos uma consulta urgente com um endocrinologista, que observou hiperglicemia de 335. mg/dL, e o paciente então necessitou de injeção de insulina. A radiografia mostrou fraturas das falanges proximal e distal (Fig. 4A). O paciente também estava tomando medicamentos para promover a circulação sanguínea (benciclana e pentoxifilina). antibióticos sistêmicos (clindamicina e metronidazol), e um anti-inflamatório (nimesulida). O PACT foi usado novamente para Fornecer cuidados locais intensivos.

A terapia PACT foi realizada através da injeção na fístula lateral.

3 mL de uma mistura 1:1 de hipérico (10% em propilenoglicol) com MB (2%). Uma fibra óptica foi introduzida no fístula lateral até atingir o osso; 5 min após a administração do medicamento, a iluminação foi realizada por 10 min. Como em P1, dois Foram utilizadas fontes de iluminação devido aos ferimentos em Os ossos e os tecidos moles tiveram que ser tratados simultaneamente.

A fibra óptica forneceu 7 mW de luz branca não coerente. (TransLux III; Kulzer, São Paulo, Brasil; 150 W) (Fig. 3B) diretamente no osso, e o RL50 descrito acima foi utilizado. Para fornecer 60 J/cm² de luz vermelha externamente ao dedão do pé. Dez sessões de PACT foram realizadas no P2. O intervalo entre as sessões variou de acordo com a melhora no condição do paciente. Inicialmente, os tratamentos foram realizados a cada dois dias, e posteriormente passaram a ser feitas semanalmente. O tratamento durou 102 dias no total, e todas as fístulas do paciente foram tratadas. Em seguida, cicatrizaram (Fig. 3C). O laudo do técnico em radiologia declarou: "textura óssea normal com osteo-hipertrofia marginal em as falanges distais" (Fig. 4B).

Apesar de termos tratado apenas dois pacientes, Nossos dois casos de osteomielite foram considerados clinicamente irreversível, segundo os cirurgões vasculares consultados. Eles foram ambos foram tratados com sucesso por protocolos PACT semelhantes e de baixo custo, que não apresentaram efeitos colaterais e permitiram que os pacientes evitar a amputação dos dedos. Esses resultados demonstram A eficácia da PACT no combate à osteomielite permitiu a cicatrização de fraturas ósseas.

Conclusão

A PACT deve ser considerada uma alternativa viável por cirurgiões vasculares e ortopedistas para o tratamento de casos de osteoartrite.

teomielite resistente a tratamentos mais convencionais. Isso é particularmente útil no tratamento de úlceras.

pés de pacientes diabéticos que, de outra forma, teriam que se submeter a amputações. Do ponto de vista da saúde pública, o Os protocolos descritos aqui utilizam medicamentos acessíveis e luz. fontes, e têm o potencial de tratar um grande número de pacientes, mesmo em países em desenvolvimento com serviços precários populações.

Declaração de Divulgação

Não existem conflitos de interesse financeiros.

Referências

1. Sammarco, VJ (2005). Tratamento da deficiência de tecidos moles do hálux: salvamento em casos de trauma, diabetes e pós-operatório. complicações cirúrgicas. *Foot Ankle Clin.* 10, 55–74.
2. Murdoch, DP, Armstrong, DG, Dacus, JB, Laughlin, TJ, Morgan, CB, e Lavery, LA (1997). A história natural de amputações do hálux. *J. Foot Ankle Surg.* 36, 204–208.
3. Missoni, EM, Caleni, S., Vukeli, M., De Scio, D., Belizza, M., Kern, J., e Babi, VV (2006). Papel das leveduras no pé diabético. infecção ulcerosa. *Acta Med. Croatica.* 60, 43–50.
4. Ribu, L., Hanestad, BR, Moum, T., Birkeland, K., e Rustoen, T. (2007). Uma comparação da qualidade relacionada à saúde de vida em pacientes com úlceras nos pés diabéticos, com diabetes grupo e um grupo não diabético da população geral. *Qual. Life Res.* 16, 179–189.
5. Edmonds, M. (2006). Úlceras do pé diabético: tratamento prático recomendações. *Medicamentos* 66, 913–929.
6. Wainwright, M. (1998). Quimioterapia antimicrobiana fotodinâmica (PACT). *J. Antimicrob. Chemother.* 42, 13–28.
7. O'Riordan, K., Akilov, O., e Hasan, T. (2005). O potencial da terapia fotodinâmica no tratamento de lesões localizadas. infecções. *Fotodiagn. Fotodin.* Ter. 2, 247–262.
8. Tardivo, JP, Del Giglio, A., Oliveira, CS, et al. (2005). Azul de metileno na terapia fotodinâmica: dos mecanismos básicos às aplicações clínicas. *Fotodiagn. Fotodin.* Ter. 2, 175–191.
9. Tardivo, JP, Del Giglio, A., Paschoal, LH e Baptista, MS (2006). Um novo protocolo PDT para tratar o sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS. *Photomed. Laser Surg.* 24, 528–531.
10. Junqueira, HC, Severino, D., Dias, LG, et al. (2002). Modulação das propriedades fotoquímicas do azul de metileno. com base na adsorção em interfaces de micelas aquosas. *Física. Chem. Chem. Phys.* 4, 2320–2328.
11. Severino, D., Junqueira, HC, Gabrielli, DS, Gugliotti, M., e Baptista, MS (2003). Influência de cargas negativas interfaces nas propriedades do estado fundamental e do estado excitado de azul de metileno. *Fotoquímica. Fotobiologia.* 77, 459–468.
12. Gabrielli, D., Belisle, E., Severino, D., Kowaltowski, AJ, e Baptista, MS (2004). Ligação, agregação e propriedades fotoquímicas do azul de metileno em suspensões mitocondriais. *Fotochem. Fotobiol.* 79, 227–232.
13. Estevam, M.L., Nascimento, O.R., Baptista, M.S., et al. (2004). Alterações no estado de spin e na reatividade do citocromo C induzidas pelo oxigênio singlete gerado fotoquimicamente e radicais livres. *J. Biol. Chem.* 279, 39214–39222.
14. Eggelkraut-Gottanka, SG, Abu Abed, S., Müller, W., e Schmidt, PC (2002). Análise quantitativa dos componentes ativos e dos subprodutos de oito extratos secos de *Hypericum perforatum* L. (erva de São João). *Análise fitoquímica. Análise fitoquímica* 13, 170–176.

15. Agostinis, P., Vantiegghem, A., Merlevede, W., e Witte, PAM (2002). Hipericina no tratamento do câncer: mais luz no caminho. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 34, 221–241.
16. Nseyo, UO, Nseyo, OU, Shiverick, KT, et al. (2007). Os efeitos duplos do extrato metanólico polar de *Hypericum perforatum* L. em células de câncer de bexiga. *Proc. SPIE.* 6427, 64271G.
17. Hopfner, M., Maaser, K., Theiss, A., et al. (2003) A hipericina ativada por uma fonte de luz incoerente tem efeitos fotodinâmicos em células de câncer esofágico. *Int. J. Colorectal Dis.* 18, 239.

Solicitações de reimpressão devem ser
enviadas para: *Maurício S. Baptista, Ph.D.*
Departamento de Bioquímica
Instituto de Química da USP
Av. Prof. Lineu Prestes, 748
TELEFONE CELULAR 05513-900
Butantã, São Paulo, SP, Brazil

E-mail: baptista@iq.usp.br