



**UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOFOTÔNICA APLICADA ÀS**  
**CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**MÔNICA RIBEIRO VENTURA**

**FOTOBIMODULAÇÃO NA CICATRIZAÇÃO DE ÚLCERAS PÓS-  
AMPUTAÇÕES MENORES EM PACIENTES COM *DIABETES MELLITUS*:  
ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO**

**PHOTOBIMODULATION IN THE HEALING OF POST-AMPUTATION  
ULCERS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS: CONTROLLED  
CLINICAL TRIAL**

**São Paulo, SP**

**2017**



**UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOFOTÔNICA APLICADA ÀS**  
**CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**MÔNICA RIBEIRO VENTURA**

**FOTOBIMODULAÇÃO NA CICATRIZAÇÃO DE ÚLCERAS PÓS-  
AMPUTAÇÕES MENORES EM PACIENTES COM *DIABETES MELLITUS*:  
ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO**

**São Paulo, SP**

**2017**



**MÔNICA RIBEIRO VENTURA**

**FOTOBIMODULAÇÃO NA CICATRIZAÇÃO DE ÚLCERAS PÓS-  
AMPUTAÇÕES MENORES EM PACIENTES COM *DIABETES MELLITUS*:  
ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO**

**Tese apresentada à Universidade Nove de Julho como requisito para obtenção do título de Doutora em Biofotônica aplicada às Ciências da Saúde.**

**Orientadora: Prof<sup>a</sup> Daniela de Fátima Teixeira da Silva  
Co-orientadora: Prof<sup>a</sup> Cristiane Miranda França.**

**SÃO PAULO - SP**

**2017**

Ventura, Mônica Ribeiro.

Fotobiomodulação na cicatrização de úlceras pós-amputações menores em pacientes com diabetes mellitus: ensaio clínico controlado. / Mônica Ribeiro Ventura. 2017.

66 f.

Tese (Doutorado) - Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2017.

Orientador (a): Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Daniela de Fátima Teixeira da Silva.

1. Hiperglicemia. 2. Pé diabético. 3. Laserterapia. 4. Ferida.  
5. Granulação.

I. Silva, Daniela de Fátima Teixeira da.            II. Título.

CDU 615.8

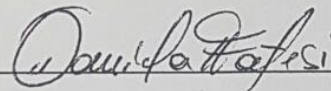
São Paulo, 18 de dezembro de 2017.

TERMO DE APROVAÇÃO

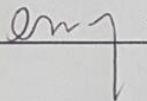
Aluno (a): Monica Ribeiro Ventura

Título da Tese: "Fotobiomodulação no fechamento de úlceras pós-amputações menores em pacientes portadores de diabetes *mellitus*: Ensaio clínico controlado"

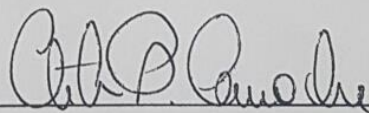
Presidente: PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. DANIELA DE FATIMA TEIXEIRA DA SILVA



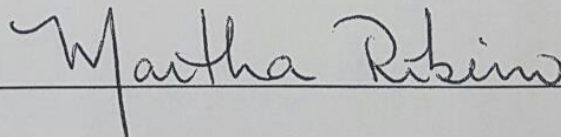
Membro: PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. CRISTIANE MIRANDA FRANÇA



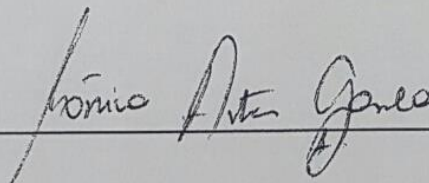
Membro: PROF. DR. CLEBER PINTO CAMACHO



Membro: PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. MARTHA SIMÕES RIBEIRO



Membro: PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. MONICA GAMBA ANTAR



## DEDICATÓRIA

À minha mãe, Zilda Ribeiro Ventura, *in memoriam*, que sempre foi a minha motivação de vida, modelo de mulher forte e perseverante, que me ensinou a nunca desistir dos meus sonhos, vibrou com cada vitória, me mostrou que nada é impossível e que a cada queda nos fortalecemos e superamos os obstáculos impostos para alcançar os nossos objetivos...

Muito obrigada! Saudades.

"Deus tranforma choro em sorriso,  
dor em força,  
fraqueza em fé e  
sonho em realidade."  
(Desconhecido)

## **AGRADECIMENTOS**

**Para Roberto e Bruno, meus grandes amores, por todo amor e compreensão da minha ausência no percurso deste trabalho.**

**À minha família, pelo apoio nos momentos mais difíceis, todo o meu carinho e dedicação.**

**À Profª Daniela de Fátima Teixeira da Silva e à Profª Cristiane Miranda Françaque, que orientaram este trabalho com carinho e sabedoria, e acreditaram no meu potencial para realizá-lo.**

**À Equipe da Cirurgia Vascular do Conjunto Hospitalar do Mandaqui: Dr. Eduardo Alves Brigídio, Drª Silvana Torres Perez. E aos médicos residentes da Cirurgia Vascular, pelo apoio, que tornou possível esta pesquisa se tornar realidade.**

**À equipe de enfermagem, que participou direta ou indiretamente deste trabalho, muito obrigada.**

**A todos os pacientes que aceitaram participar deste estudo, pois sem eles não seria possível a concretização de um sonho.**

**Aos amigos, pelo incentivo e apoio durante toda essa jornada. As manifestações de carinho e afeto nos momentos difíceis foram fundamentais para a conclusão deste estudo.**

***"A arte da vida consiste em fazer da vida uma obra de arte."***

**(Mahatma Gandhi)**

## RESUMO

*Contextualização: As úlceras do pé diabético são úlceras crônicas de difícil tratamento e constituem a principal causa de amputações em membro. Após a primeira amputação, os pacientes apresentam risco maior de uma segunda amputação em um ano. Uma aplicação potencial do laser em baixa potência é usada como tratamento auxiliar na cicatrização de úlceras. Porém, há escassez de estudos clínicos controlados que comprovem a eficácia do uso do laser como adjuvante no tratamento de feridas pós-amputações em diabéticos. Objetivo: Avaliar a ação da fotobiomodulação com laser na cicatrização de úlceras pós-amputações menores em pacientes com DM. Método: O estudo foi conduzido com pacientes em acompanhamento médico ambulatorial em um hospital público de nível terciário na cidade de São Paulo, após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE 53351716.5.0000.5511) e dividido em duas fases. Fase I: 16 pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos. O grupo convencional consistiu da limpeza da lesão com soro fisiológico e cobertura primária, e o grupo fotobiomodulação consistiu de tratamento convencional + laser com  $\lambda = 660\text{nm}$ ,  $P = 108\text{mW}$ ,  $A = 0,04\text{cm}^2$ ,  $I = 2,7\text{W/cm}^2$ ,  $H = 108\text{J/cm}^2$ ,  $t = 40\text{s}$ ,  $E = 4,32\text{J}$ . Semanalmente, as lesões foram avaliadas por meio da medição da área, perímetro, temperatura, pH e glicemia. A análise estatística foi realizada com o software Origin Pro 2017. A significância adotada em todos os testes foi  $\alpha = 0,05$ . Fase II: Apresentação de 12 relatos de casos tratados com laser nos mesmos parâmetros dosimétricos usados na fase I. Resultados: Fase I: Após 5 semanas não houve diferença significativa quanto à área, perímetro, pH, temperatura ou glicemia entre os grupos. 100% dos pacientes do grupo fotobiomodulação apresentavam tecido de granulação, enquanto no grupo convencional 0%, sendo essa diferença significativa ( $p = 0,0014$ ). Por meio da curva ROC foi possível estabelecer o cut off do surgimento do tecido de granulação, tendo-se obtido o período de 4 semanas. Fase II: Até 18 sessões de tratamento com laser torna a probabilidade de fechamento da úlcera crescente, porém, além de 18 sessões a probabilidade começa a reduzir, tornando-se inferior a 40%. Também foi possível determinar o valor limite da glicemia para o sucesso da fotobiomodulação: até 225mg/dL. Os pacientes que tiveram a úlcera fechada terão follow-up de seis meses e os demais continuarão o tratamento até que se atinja a redução total da área da lesão. Conclusão: A fotobiomodulação com laser nos parâmetros usados acelerou o surgimento do tecido de granulação e proporcionou a cicatrização de 100% da lesão em 6 pacientes da fase II. O estudo também foi determinante para definir o número ideal de sessões, para que a probabilidade de cicatrização da úlcera seja máxima: 1 vez por semana até 18 semanas e com uma ação mais eficaz em pacientes com glicemia capilar inferior a 225mg/dl.*

*Palavras-chave: Hiperglicemia. Pé diabético. Laserterapia. Ferida. Granulação.*



## ABSTRACT

*Context: Diabetic foot ulcers are chronic ulcers, difficult to treat and are the main cause of limb amputations. After the first amputation, patients are at greater risk of a second amputation in a year. A potential application of low-power laser therapy is an adjunct to the treatment of post-amputation wounds in diabetics. However, there is a shortage of controlled clinical studies that demonstrate the efficacy of laser as an adjuvant in the treatment of post-amputation wounds in diabetics. Objective: To evaluate the action of laser photobiomodulation in the healing of ulcers after minor amputations in patients with DM. Method: The study was conducted with patients in ambulatory medical follow-up at a tertiary-level public hospital in the city of São Paulo after approval of the Research Ethics Committee (CAAE 53351716.5.0000.5511), and divided into two phases. Phase I: 16 patients were randomly divided into two groups. The conventional group consisted of cleaning the lesion with saline and primary coverage, and the photobiomodulation group consisted of conventional laser treatment with  $\lambda = 660\text{nm}$ ,  $P = 108\text{mW}$ ,  $A = 0.04\text{cm}^2$ ,  $I = 2.7\text{W} / \text{cm}^2$ ,  $H = 108\text{J} / \text{cm}^2$ ,  $t = 40\text{s}$ ,  $E = 4.32\text{J}$ . The lesions were evaluated weekly by measuring the area, perimeter, temperature, pH and glycemia. Statistical analysis was performed using the Origin Pro 2017 software. The significance of all tests was  $\alpha = 0.05$ . Phase II: Presentation of 12 reports of cases treated with laser in the same dosimetric parameters used in phase I. Results: Phase I: After 5 weeks there was no significant difference regarding area, perimeter, pH, temperature or blood glucose between groups. 100% of the patients in the photobiomodulation group presented granulation tissue, whereas in the conventional group 0%, this difference being significant ( $p = 0.0014$ ). By means of the ROC curve it was possible to establish the cut off of the appearance of granulation tissue, and the period of 4 weeks was obtained. Phase II: Up to 18 laser treatment sessions make the probability of ulcer closure increasing, but beyond 18 sessions the probability starts to decrease, becoming less than 40%. It was also possible to determine the glycemic limit for the success of photobiomodulation: up to  $225\text{mg} / \text{dL}$ . Patients who had the ulcer closed will have a follow-up of 6 months and the others will continue the treatment until the total reduction of the area of the lesion is reached. Conclusion: The laser photobiomodulation in the parameters used accelerated the appearance of granulation tissue and provided healing of 100% of the lesion in 6 phase II patients. The study was also instrumental in defining the ideal number of sessions to maximize the chance of ulcer healing: 1x per week up to 18 weeks and with a more effective action in patients with capillary glycemia below  $225\text{mg} / \text{dl}$ .*

*Keywords: Hyperglycemia. Diabetic foot. Laser therapy. Wound. Granulation.*

## LISTA DE FIGURAS E TABELAS

### PARTE I

Tabela 1: Estudos clínicos de tratamento com laser em pés diabéticos com laser de baixa intensidade.....	19
Tabela 2: Parâmetros do laser .....	27
Tabela 3: Característica demográficas e clínicas da população estudada por grupo.....	30
Figura 1: Fluxograma segundo CONSORT Statement – 2010.....	24
Figura 2: Modo de aplicação do laser.....	26
Figura 3: Grupo laser.....	32
Figura 4: Grupo convencional.....	33
Figura 5: Variação em porcentagem da área, perímetro, temperatura, pH e glicemia capilar no grupo laser (PBM) e grupo convencional.....	34
Figura 6: Valores brutos das variáveis área, perímetro, temperatura, pH e glicemia capilar por paciente na 1ª e 5ª semanas de tratamento - de 1 a 9 corresponde aos do grupo laser e de 10 a 13 aos do grupo convencional. O zero representa não coleta da variável.....	35
Figura 7: Curva ROC para determinação do tempo (semanas) necessário para o surgimento do tecido de granulação.....	36

### PARTE II

Tabela 4: Características demográficas e clínicas dos pacientes tratados com fotobiomodulação .....	51
Figura 8: Taxa de sobrevida das úlceras tratadas com fotobiomodulação (FBM) .....	52

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

ADA - Associação Americana de Diabetes

ATP - Adenosina Trifosfato

CHM - Conjunto Hospitalar do Mandaqui

DM - Diabetes Mellitus

EVA - Escala Visual Analógica para dor

FBM - Fotobiomodulação

LASER - Amplificação da Luz por Emissão Estimulada de Radiação

LED - Diodo Emissor de Luz

LLLT - Terapia a Laser de Baixa Intensidade

MIE - Membro Inferior Esquerdo

OMS - Organização Mundial da Saúde

PCR - Proteína C reativa

ROS - Espécies Reativas de Oxigênio

RX - Radiação X

SBD - Sociedade Brasileira de Diabetes

TCLE - Termo de Consentimento Livre Esclarecido

UNINOVE - Universidade Nove de Julho

UPD - Úlcera de Pé Diabético

VO - Via Oral

# CONTEÚDO

1. CONTEXTUALIZAÇÃO.....	12
<b>1.1 Diabetes Mellitus .....</b>	<b>14</b>
<b>1.1.1 Definição e Epidemiologia.....</b>	<b>14</b>
<b>1.1.2 Critérios Diagnósticos do Diabetes Mellitus .....</b>	<b>15</b>
<b>1.1.3 Complicações do Diabetes Mellitus .....</b>	<b>16</b>
<b>1.1.4 Manejo do Pé Diabético .....</b>	<b>17</b>
<b>1.2 Coberturas Primárias .....</b>	<b>17</b>
<b>1.3 Temperatura e pH.....</b>	<b>18</b>
<b>1.4. Fotobiomodulação.....</b>	<b>18</b>
2. FASE I .....	22
<b>2.1 Objetivo Geral .....</b>	<b>22</b>
<b>2.2 Objetivos Específicos .....</b>	<b>22</b>
3. MÉTODOS – Fase I.....	23
<b>3.1 Delineamento do Estudo.....</b>	<b>23</b>
<b>3.2 Amostra .....</b>	<b>25</b>
<b>3.2.1 Critérios de Inclusão.....</b>	<b>25</b>
<b>3.2.2 Critérios de Exclusão .....</b>	<b>25</b>
<b>3.3 Grupos Experimentais e Desenho do Estudo.....</b>	<b>25</b>
<b>3.4 Desfechos (variáveis).....</b>	<b>27</b>
<b>3.5 Análise Estatística .....</b>	<b>28</b>
4. RESULTADOS–FASE I .....	30
<b>4.1 Número de Sessões .....</b>	<b>30</b>
<b>4.2 Registros Fotográficos .....</b>	<b>31</b>
<b>4.3 Análise dos desfechos: área, perímetro, pH, temperatura e glicemia capilar .....</b>	<b>34</b>
<b>4.4 Tecido de granulação.....</b>	<b>36</b>

5. DISCUSSÃO – FASE I. <b>CONTEÚDO</b> .....	37
6. PARTE II.....	42
<b>6.1 Objetivo Geral</b> .....	42
<b>6.2 Objetivos Específicos</b> .....	42
7. MÉTODOS – Parte II.....	43
<b>7.1 Delineamento do Estudo</b> .....	43
<b>7.2 Amostra</b> .....	43
<b>7.2.1 Critérios de Inclusão</b> .....	43
<b>7.2.2 Critérios de Exclusão</b> .....	43
<b>7.3 Desenho do Estudo</b> .....	43
<b>7.4 Desfechos (variáveis). Glicemia capilar, tecido de granulação e taxa de fechamento</b> .....	44
<b>7.5 Análise estatística</b> .....	44
8. RESULTADOS – Fase II.....	45
<b>8.1 Descrição dos casos</b> .....	45
9. Discussão –Fase II.....	533
10. CONCLUSÃO – FASES I e II.....	55
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	56
APÊNDICE A: Parecer do Comitê de Ética da UNINOVE.....	57
APÊNDICE B: Parecer do Comitê de Ética do CHM.....	58
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	61

## 1. CONTEXTUALIZAÇÃO

Diabetes Mellitus (DM) é uma das maiores emergências de saúde mundial no século XXI. Em 2015, havia 415 milhões de adultos com diagnóstico de diabetes. Há uma projeção que em 2040 haverá mais de 600 milhões de adultos diabéticos, sendo que as complicações associadas ao DM são as maiores causas de mortes no mundo (International Diabetes Federation, 2014).

No Brasil, de acordo com a Pesquisa Nacional de Saúde – PNS em 2013, estimou-se que 6,2% da população, com idade superior ou igual 18 anos, referiram ter diagnóstico médico de DM, sendo 7% mulheres e 5% homens (IBGE, 2013).

Com a evolução da doença há complicações macro e microvasculares, que comprometem a estrutura e função dos olhos, rins, sistema circulatório e sistema nervoso periférico (Alexiadou, 2012).

As alterações de membros inferiores são comuns e são conhecidas como “pé diabético”. As lesões são, em sua maioria, úlceras crônicas que pioram a qualidade de vida dos pacientes, aumentam a morbidade e mortalidade em longo prazo, uma vez que podem evoluir para amputações (Alexiadou, 2012; SBD, 2016; ADA, 2016).

Úlceras de pé diabético (UPD) têm alta incidência no Brasil. Um paciente com DM apresenta 25% mais chances de desenvolver as UPDs ao longo da vida e 85% de risco de amputações decorrentes de infecções nas úlceras. Anualmente, um milhão de pessoas com DM têm amputação de membros inferiores, ou seja, ocorre uma amputação a cada 3 minutos no mundo devido a complicações do DM (Boulton, 2005).

O principal objetivo do manejo do pé diabético é realizar cuidados locais na lesão, garantir o suprimento sanguíneo adequado, prevenir e controlar infecções, de modo a assegurar o fechamento total da úlcera e concomitante controle da doença sistêmica (Bakker et al., 2012; Alexiadou, 2012).

A escolha do tratamento para UPD tem como base a ação esperada do medicamento sobre o leito da lesão, como proteção do leito da úlcera,

atividade antimicrobiana ou absorção de exsudato. Dessa forma, podem ser usados curativos com princípios ativos, biológicos e terapia por pressão negativa nas diferentes fases do tratamento, a saber: higienização, debridamento, redução de colônias bacterianas, controle de exsudato e estímulo à formação de tecido de granulação (Smaniotto, 2012).

Apesar de haver uma ampla gama de terapias para o tratamento das UPDs, muitas vezes o objetivo de manter a homeostasia do membro não é alcançado, principalmente porque o tratamento é longo e nem todos os pacientes aderem às terapias convencionais. Assim, a amputação termina sendo a única solução para conter a infecção.

Uma vez que as terapias atuais não são capazes de induzir à cura completa em todos os pacientes, continua a existir uma necessidade de desenvolver tratamentos adjuvantes que possam melhorar ou acelerar o processo de cicatrização de UPD. Os estudos disponíveis sobre o uso de diodos emissores de luz (LED) ou do laser em baixa intensidade têm mostrado resultados promissores no fechamento dessas lesões (Beckmann, 2014).

A fotobiomodulação (FBM) é a aplicação da luz geralmente nos espectros visível ou infravermelho próximo para estimular ou inibir funções celulares a fim de alcançar efeitos benéficos, aliviar a dor e reduzir a inflamação (Farivar, 2014; Feitosa, 2015). O mecanismo de ação mais aceito é que os fótons são absorvidos pela cadeia respiratória e aumentam a produção de ATP, gerando níveis baixos de espécies reativas de oxigênio (ROS), que são responsáveis por estimular a proliferação e o metabolismo celular (Farivar, 2014; Karu, 1989).

Minatel et al (2009) realizaram um estudo duplo-cego, randomizado e controlado com placebo, com o objetivo de avaliar a ação da fototerapia com LED (660-890nm) em úlceras crônicas que não responderam a outras formas de tratamento. Participaram do estudo 23 pacientes com diagnóstico DM e que apresentavam ulcerações em pernas. Eles foram divididos em dois grupos, em ambos se utilizou o curativo convencional (sulfadiazina de prata 1%) associado à fototerapia (3J/cm<sup>2</sup>). No grupo placebo a dose era <1,0 J/cm<sup>2</sup>, 30 segundos/ 5 cm<sup>2</sup>, duas vezes por semana, durante 90 dias. Este estudo demonstrou que a fototerapia associada ao tratamento convencional promove a cicatrização em

menor tempo, quase 100% de fechamento das lesões em 90 dias no grupo laser, enquanto que no grupo placebo apenas uma lesão fechou totalmente.

A fotobiomodulação (FBM), quando aplicada no pós-operatório imediato, é ideal para desencadear os eventos da cascata inflamatória, promovendo a contração da ferida, quimiotaxia de fagócitos, polarização de macrófagos, diferenciação de fibroblastos em miofibroblastos e organização do colágeno. As três fases do reparo da ferida podem ser moduladas e promover uma rápida cicatrização (França, 2016; Beckmann, 2014; da Silva, 2006; Karu, 1989).

Este estudo teve como objetivo avaliar o efeito da FBM na cicatrização de úlceras pós-amputações menores em pacientes diabéticos.

## **1.1 Diabetes Mellitus**

### **1.1.1 Definição e Epidemiologia**

O Diabetes Mellitus (DM) é uma síndrome multifatorial e crônica, caracterizada pela ausência de insulina e/ou da incapacidade de a insulina exercer adequadamente seus efeitos, com consequente hiperglicemia (SBD, 2016).

No Brasil, segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), no último censo de 2014, existem 11,6 milhões de diabéticos na faixa etária de 20 a 79 anos (SBD, 2016), existindo uma relação direta com o aumento da faixa etária: 0,6% entre 18 e 29 anos, 19,9% de 65 a 74 anos e 19,6% acima de 75 anos (IBGE, 2013).

O número de indivíduos com DM vem aumentando em virtude do crescimento e do envelhecimento populacional, da maior urbanização, da crescente prevalência de obesidade e sedentarismo, bem como da maior sobrevivência de pacientes com DM. Outro aspecto a destacar são as repercussões de mudanças no estilo de vida em curto período de tempo, em grupos de migrantes (WHO, 2016).

Clinicamente, o DM representa um grupo heterogêneo de distúrbios que possuem como características comuns a hiperglicemia. A Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica o diabetes de acordo com sua etiologia (Brasil, 2013; SBD, 2016):

- Diabetes do tipo 1
  - a. imune mediada



b. idiopática

- Diabetes do tipo 2
- Outros tipos específicos de diabetes
- Diabetes mellitus gestacional

No Diabetes Mellitus tipo1 (DM1), cerca de 10% do diabetes é primário, resultante da deficiência grave de insulina por uma diminuição de células betas e, em geral, desenvolve-se na infância. Porém, a sua manifestação acontece na puberdade. A ausência de insulina leva estes pacientes a desenvolverem complicações graves, como cetoacidose aguda e coma (Brasil, 2013; SBD, 2016).

A maioria dos 90% dos indivíduos restantes acometidos pelo diabetes apresenta a denominada Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). Essa, geralmente ocorre por uma associação de alterações metabólicas: (1) distúrbio na secreção de insulina pelas células beta pancreáticas e/ou resistência à insulina nos tecidos periféricos e (2) obesidade, que produz um estresse excessivo nas células beta, levando estas ao esgotamento diante da necessidade contínua de insulina pelo organismo. O DM2 pode ocorrer em qualquer idade, sendo geralmente diagnosticado após os 40 anos (Brasil, 2013).

### **1.1.2 Critérios Diagnósticos do Diabetes Mellitus**

Os critérios para diagnóstico da Diabetes Mellitus foram modificados em 1997 pela American Diabetes Association (ADA) e foram aceitos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Atualmente, são quatro os critérios aceitos para o diagnóstico de DM com utilização da glicemia (SBD, 2017):

- Sintomas de poliúria, polidipsia e perda ponderal, acrescidos de glicemia casual  $>$  ou  $=$  a 200 mg/dL. Compreende-se por glicemia casual aquela realizada a qualquer hora do dia, independentemente do horário das refeições.

- Glicemia de jejum  $\geq$  126 mg/dL (7 mmol/L). Jejum é definido como a falta de ingestão calórica por no mínimo 8 horas.

- Glicemia de 2 horas pós-sobrecarga de 75 g de dextrosol  $>$  ou  $=$  a 200 mg/dL. O teste de tolerância à glicose deve ser efetuado com os cuidados preconizados pela OMS, com coleta para diferenciação de glicemia em jejum e 120 minutos após a ingestão de glicose.

Em 2009 foi proposta a inclusão da hemoglobina glicada (HbA1c) como o quarto critério de diagnóstico para o DM. As recomendações da American Diabetes Association que foram adaptados pela SBD (2017) são:

- Diabetes: HbA1c  $\geq 6,5\%$  a ser confirmada em outra coleta. Dispensável em caso de sintomas ou glicemia  $\geq 200\text{mg/dL}$ .

- Indivíduos com alto risco para o desenvolvimento de diabetes: HbA1c entre 5,7 e 6,4%.

### **1.1.3 Complicações do Diabetes Mellitus**

O controle metabólico do indivíduo com DM1 ou DM2 visa à prevenção das complicações que surgem em decorrência da doença. Essas manifestações podem ser classificadas em agudas ou crônicas.

As complicações agudas relacionadas ao Diabetes Mellitus (DM) são: hiperglicemia, hipoglicemia, cetoacidose diabética, estado hiperglicêmico hiperosmolar não cetótico (Klafke et al, 2014).

As complicações crônicas relacionadas com o DM podem ser doenças cardiovasculares, cerebrovasculares, retinopatia diabética, nefropatia diabética, neuropatia diabética, aterosclerose, pé diabético, infecções e amputações (SBD, 2016; Feitosa, 2015).

O pé diabético, segundo o Consenso Internacional, é definido como uma infecção, ulceração e/ou destruição dos tecidos profundos associados a anormalidades neurológicas e vários graus de doença vascular periférica nos membros inferiores (Eun-Gyo, 2017; Kaviani, 2011). Esta é a maior causa de internações hospitalares prolongadas, ocasionando altos custos. Nos Estados Unidos calcula-se um gasto de 28 mil dólares a cada admissão por ulceração, enquanto que na Suécia estes gastos podem chegar a 18 mil dólares (sem amputação do membro) e 34 mil dólares com amputação (SBD, 2016; Feitosa, 2015).

No Brasil, a estimativa de gastos com internações hospitalares relacionados às complicações do DM fica em torno de 264 milhões de dólares /ano, dos quais uma parcela significativa são os custos relacionados às amputações de membros, em torno de 128 milhões de dólares /ano (Rezende, 2010). O Sistema Único de Saúde (SUS) gasta U\$\$ 2.108,00 por paciente diabético em tratamento ambulatorial (Bahia, 2011).

Eun-Gyo et al (2017) realizaram um estudo corte retrospectivo, de 2012 a 2016, com 192 pacientes, cujo objetivo foi investigar os preditores para amputações de extremidades inferiores em indivíduos com DM tipo 2 hospitalizados por úlcera de pé diabético (UPD). Destes pacientes, 113 (59%) foram submetidos a amputações menores e 30 (16%) a amputações maiores. A conclusão do estudo foi que o manejo do pé diabético por uma equipe multidisciplinar e enfoque no tratamento precoce das UPDs diminui o risco de amputações de extremidades inferiores.

#### **1.1.4 Manejo do Pé Diabético**

A abordagem do pé diabético consiste de tratamentos preventivos e curativos, tais como melhora da circulação, redução de edema, controle da dor, melhora do controle do metabolismo, descarga do peso (calçados terapêuticos, orteses, palmilhas, repouso no leito), tratamento de infecções, desbridamento, curativos, agentes tópicos, enxerto de pele, cirurgia do pé diabético, educação alimentar, mudanças no estilo de vida, estímulo da adesão ao tratamento (Grupo Internacional de pé diabético, 2001).

Outras abordagens adicionais para o tratamento das úlceras são: produtos bio-ativos (membranas de colágeno, fatores de crescimento, tecido de bio-engenharia), terapia de oxigênio hiperbárico, curativos com nitrato de prata ou outros agentes antimicrobianos (Bakker et al., 2012).

#### **1.2 Coberturas Primárias**

A escolha da cobertura primária tem como base a ação esperada sobre o leito da lesão. Encontramos no mercado um vasto arsenal terapêutico que pode ser classificado em curativos passivos, os com princípios ativos, inteligentes, biológicos e terapia por pressão negativa; que podem ser usados nas diferentes etapas do tratamento da lesão, como higienização, desbridamento, diminuir o número de bactérias, controle de exsudato e estímulo à formação de tecido de granulação (Smaniotto, 2012). Para essa revisão vamos nos limitar aos curativos utilizados no Sistema Único de Saúde.

O curativo absorvente com prata possui prata iônica entremeadada nas fibras do tecido. A prata metal causa a precipitação de proteínas solúveis e age na membrana citoplasmática da bactéria, levando a uma ação bacteriostática. Por sua capacidade de inibir os crescimentos bacterianos, os curativos de prata

são indicados para lesões infectadas ou que apresentem grande quantidade de exsudato e, com isso, maiores chances de se infectarem (Mandelbaum, 2003; Smaniotto, 2012).

Os curativos com membrana de celulose são indicados para feridas superficiais e áreas doadoras de enxerto que não apresentem chances aumentadas de infecção. O mecanismo de ação desses curativos à base de celulose é basicamente o de um revestimento mecânico, que mantém a umidade da ferida, proporcionando o contato de fatores de crescimento do exsudato com a parte superficial da ferida (Mandelbaum, 2003; Smaniotto, 2010).

### **1.3 Temperatura e pH**

A leitura do pH e da temperatura são extremamente importantes no processo de reparação tecidual. Durante o processo de cicatrização ocorrem alterações fisiológicas, como perda de água transdérmica, alteração da temperatura e do pH. O monitoramento da lesão é importante para identificar e tratar precocemente os processos infecciosos e com isso reduzir o número de complicações, tempo de hospitalização e mortes (Salvo, 2015).

Salvo et al (2017) propôs a colocação de sensores para a monitorização contínua do pH e da temperatura em pacientes internados com quadro clínico de úlceras em pé diabético (UPD) e úlceras venosas, para uma intervenção mais precoce e evitando complicações, sendo uma delas as amputações em pacientes diabéticos. McArdle et al (2015) referem que a leitura do pH nas secreções de UPD facilita a identificação de infecções juntamente com a avaliação clínica.

### **1.4. Fotobiomodulação**

Pacientes diabéticos apresentam dificuldade de cicatrização em decorrência da hiperglicemia, inibição da resposta inflamatória, diminuição na produção de colágeno, deposição da matriz extracelular e redução da angiogênese (Frangez, 2017). O uso do laser para tratamento de lesões vem sendo aplicado desde a década de 1960, como tratamento alternativo para o fechamento de feridas de diversos tipos. Ao longo desses anos, vários estudos (clínicos e experimentais) relataram a ação da fotobiomodulação (FBM) na cicatrização de feridas, conforme apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Estudos clínicos de tratamento de lesões em pés diabéticos com fotobiomodulação

<b>Estudo</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Participantes</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Resultados Esperados</b>	<b>Resultado do tratamento</b>
Minatel et al 2009	Randomizado, Duplo cego; Placebo - controle	23 pacientes com úlceras crônicas diabéticas.	LED: 2 vezes por semana por 90 dias. 660nm a 890nm (Cluster - LEDs de luz vermelha e infravermelha) 3J/cm <sup>2</sup> 100mW/cm <sup>2</sup> 30s	Taxa de granulação e cicatrização	Grupo tratamento fechamento total em 90 dias de 100% das lesões enquanto grupo placebo apenas uma com fechamento total.
Landau et al 2011	Randomizado, Placebo – controle, Duplo cego.	14 pacientes com úlceras diabéticas e 2 pacientes com ulcera venosa.	Vireo (lâmpada): 2 vezes por dia por 12 semanas, 400-800nm 43,2J/cm <sup>2</sup> 180mW/cm <sup>2</sup> 240 segundos	Taxa de cicatrização Redução do tamanho Tempo de fechamento da lesão	Grupo tratamento: cicatrização: 90%; redução do tamanho: 89%; tempo: 7,14 semanas. Grupo placebo: Cicatrização: 33%; redução do tamanho: 54%; tempo: 11,5 semanas.
Kaviani et al, 2011	Randomizado; Duplo cego; Placebo – controle	23 pacientes, com úlceras de pé diabético por mais de 3 meses.	Laser: 2 vezes por semana durante duas semanas. 685nm 10J/cm <sup>2</sup> 50mW/cm <sup>2</sup> 200 s	Redução do tamanho da úlcera e tempo de cicatrização	Redução significativa do tamanho da ulcera no grupo laser de 58 ± 10,4% para 23,5 ± 14,1% em duas semanas de tratamento, cicatrização em 11 semanas grupo placebo não houve resultados significantes em 14 semanas.

Kajagar et al, 2012	Randomizado, Grupo controle.	68 pacientes com úlceras crônicas de pé diabético.	Laser: durante 15 dias consecutivos. 2-4J/cm <sup>2</sup> 60mW 5kHz	Redução da área da lesão.	Redução maior da área da lesão no grupo laser 36% em relação a lesão inicial.
Feitosa et al 2015	Randomizado, Controlado, Intervencionista.	16 pacientes com ulcerações em membros inferiores	Laser: 3 vezes por semana durante 4 semanas. 632,8nm 30mW 4J/cm <sup>2</sup> 80s	Redução da área da lesão	Redução da área da lesão no grupo laser (7,98cm <sup>2</sup> para 2,39 cm <sup>2</sup> ); grupo controle aumento da área da lesão (2,55cm <sup>2</sup> para 8,43 cm <sup>2</sup> )
Frangé et al 2017	Randomizado Placebo - controle	79 pacientes com lesões crônicas em membros inferiores – diabéticos e não diabéticos	LED: 3 vezes por semana por 8 semanas. 625, 650 e 850nm 2,4J/cm <sup>2</sup> / placebo: 0,72J/cm <sup>2</sup> 300s	Aumento do fluxo sanguíneo local.	Houve aumento do fluxo sanguíneo no grupo tratamento (diabéticos ou não) o que não aconteceu no grupo placebo.
Mathur et al 2017	Randomizado, Placebo - controle	30 pacientes, úlceras de pé diabético.	Laser: durante 15 dias consecutivos. 660nm 50mW/cm <sup>2</sup> 3J/cm <sup>2</sup> 60s	Redução da área da lesão	Redução da área da lesão no grupo laser (37,2%); grupo placebo (15,12%)

Em todos os grupos citados a terapia por fotobiomodulação apresentou resultados positivos em relação ao grupo controle. Porém, mais estudos são necessários para que se estabeleça a dosimetria adequada e, principalmente, a frequência e o tempo de tratamento. Dessa maneira, a proposta desse estudo é dar seguimento ao tratamento até o fechamento total da úlcera, com o intuito de se conhecer o número ideal de irradiações, para que pacientes no pós-operatório imediato de amputações menores de membros inferiores tenham uma opção terapêutica mais eficaz, bem como pessoas com DM.

O presente estudo será apresentado em duas partes, sendo a FASE I: um ensaio clínico, único-centro, controlado, com dois grupos paralelos: um grupo tratado com laser e um grupo convencional, tratamento clínico padronizado na instituição onde foi realizado o estudo. FASE II: apresentação de uma série de casos tratados com laser.

O presente estudo foi dividido em duas partes porque após a 5ª semana, considerada a FASE I, os pacientes do grupo convencional apresentaram aumento da área da lesão e o surgimento de sinais característicos de infecção (hiperemia local, edema, aumento de secreção com presença de odor característico), sendo que um paciente do grupo, além desses sinais, apresentou hipertermia (temperatura corporal acima de 38°C) e alterações de exames laboratoriais (hemograma e PCR), identificado por exame de RX. Também houve aumento da área de osteomielite, sendo indicada uma amputação maior (transtibial), fazendo com que o mesmo fosse interrompido, evitando novas amputações, e os pacientes passaram para o grupo fotobiomodulação, nos quais estas alterações clínicas não foram observadas. Essa decisão foi tomada por uma equipe multidisciplinar, com o intuito de manter a integridade física e emocional dos pacientes.

Até a mudança dos pacientes de grupo o estudo era controlado e randomizado. Porém, com todos os pacientes sendo tratados com laser, houve uma série de relatos de casos.

## **2. FASE I**

### **2.1 Objetivo Geral**

Avaliar a ação da fotobiomodulação com laser na cicatrização de úlceras pós-amputações menores em pacientes com Diabetes Mellitus.

### **2.2 Objetivos Específicos**

1. Avaliar imagens fotográficas das úlceras para medir a área, o perímetro e o surgimento do tecido de granulação.
2. Mensurar, *in loco*, os valores de temperatura e pH das úlceras.
3. Avaliar a glicemia dos pacientes.
4. Estabelecer o prazo máximo para surgimento do tecido de granulação.



### **3. MÉTODOS– Fase I**

O recrutamento foi realizado de março a setembro de 2017 e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Nove de Julho (UNINOVE) (Apêndice A) e pelo Comitê de Ética do Conjunto Hospitalar do Mandaqui (CHM) (Apêndice B). O CHM é um hospital público, de atendimento terciário, referência em atendimentos de alta complexidade na zona norte da cidade de São Paulo. Cada paciente recebeu explicação verbal sobre o estudo e somente participou do mesmo após livre aceite, com assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE (Apêndice C).

#### **3.1 Delineamento do Estudo**

Ensaio clínico único-centro, controlado, com dois grupos paralelos, o grupo convencional e o grupo fotobiomodulação. Os participantes foram distribuídos nos grupos de forma aleatória, alocando-se no grupo laser, depois no grupo convencional, e assim sucessivamente, conforme ocorriam as cirurgias.

O estudo foi delineado de acordo com os critérios do CONSORT Statement (Schulz, 2010) (Figura 1), sendo registrado no [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), ID NCT02883751, em 29/08/2016.

Foi utilizado um avaliador, sem conhecimento prévio dos pacientes, para a análise das imagens fotográficas.

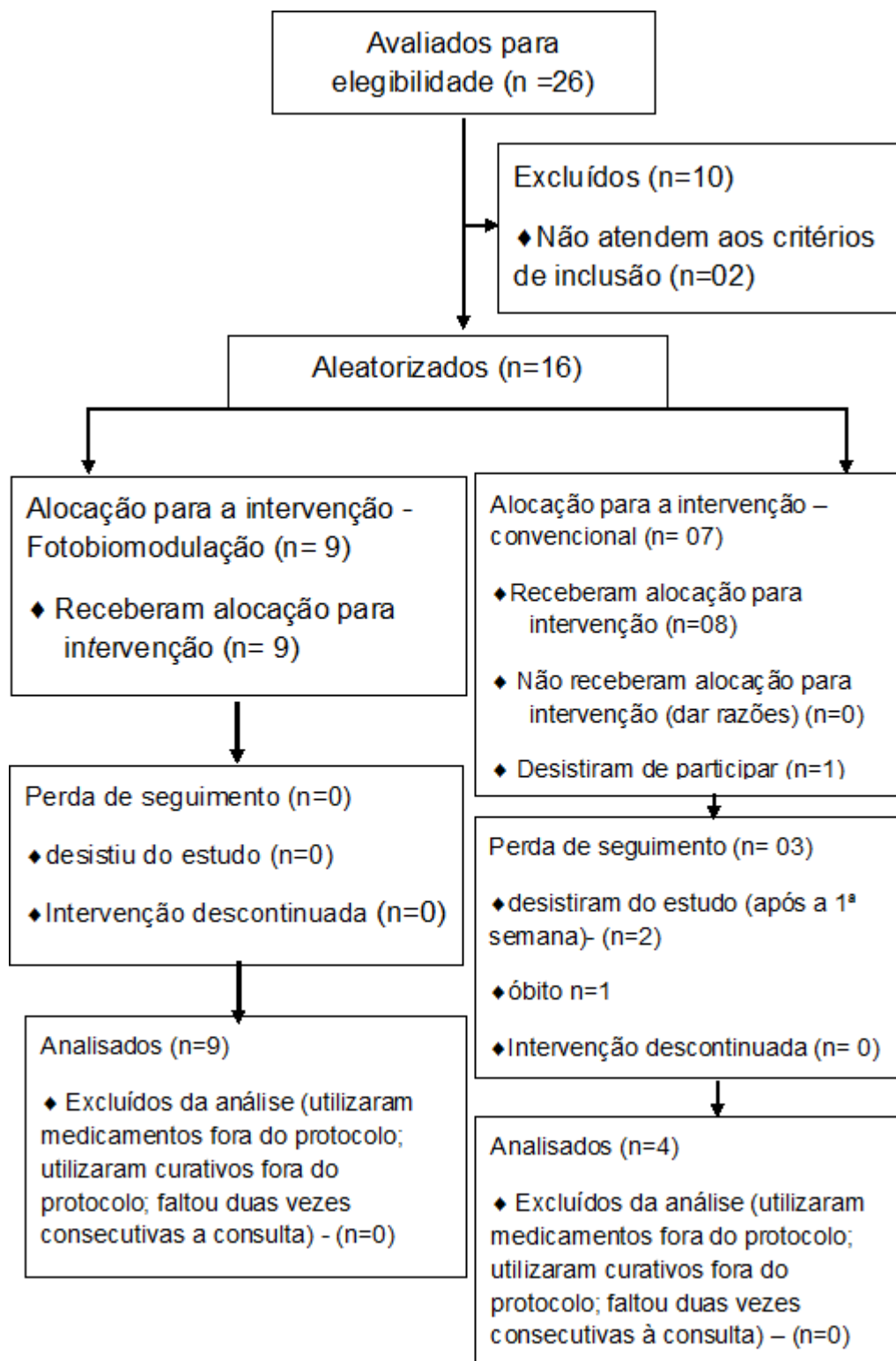


Figura 1 : Fluxograma segundo o CONSORT Stantement-2010

## **3.2 Amostra**

Trinta cirurgias de amputações menores foram realizadas no período de março a setembro de 2017. Destas, 26 foram encaminhadas para acompanhamento no ambulatório da vascular.

A amostra foi composta por 16 pacientes diagnosticados com Diabetes Mellitus em acompanhamento ambulatorial pela equipe de cirurgia vascular do CHM, e que se enquadraram nos critérios de inclusão.

### **3.2.1 Critérios de Inclusão**

Os participantes deviam ter idade igual ou superior a 18 anos, ter DM do tipo I ou II, terem sido submetidos à amputação parcial menor no CHM, podendo ser nos níveis de dedos e pé, desarticulação metatarso-falângica ou transmetatarsica, e estarem em pós-operatório imediato.

### **3.2.2 Critérios de Exclusão**

Foram excluídos os participantes com lesões infectadas, em vigência ou haver passado nos últimos três meses por tratamento antineoplásico, gestantes ou lactantes, com participação concomitante em outro ensaio clínico, ou que não estavam no pós-operatório imediato.

## **3.3 Grupos Experimentais e Desenho do Estudo**

Os pacientes foram divididos em dois grupos:

-Grupo convencional (n=07). O tratamento consistiu em limpeza da lesão cirúrgica, com solução fisiológica 0,9%, uma vez por semana. A lesão recebia cobertura primária com membrana de celulose (Membracel®) ou curativo absorvente com prata (Acticoat®, Curatec®, Aquacel® - conforme disponível na unidade). A escolha da cobertura se deu em conformidade com a técnica cirúrgica empregada e quantidade de secreção no local da lesão, em seguida o curativo secundário, com compressa algodoadada ou gazes (dependendo do tamanho da lesão e quantidade de secreção), fechamento com atadura crepe.

-Grupo fotobiomodulação (n=9). Tratamento com laser e cobertura primária com membrana de celulose (Membracel®) ou curativo absorvente com prata (Acticoat®, Curatec®, Aquacel® - conforme disponível na unidade), a escolha da cobertura se deu em conformidade com a técnica cirúrgica empregada e quantidade de secreção no local da lesão.

O tratamento consistiu em limpeza da lesão cirúrgica com solução fisiológica 0,9%, seguida de irradiação com laser (Therapy EC, DMC, Brasil) uma vez por semana, com modo de aplicação pontual sobre as bordas da lesão, com distância de 1 cm entre os pontos irradiados. Também houve irradiação no leito da úlcera (pontos no centro nas direções N, S, L e O.) (figura 2). Após a aplicação do laser, a lesão recebia a cobertura primária, em seguida o curativo secundário com compressa algodoadada ou gaze (dependendo do tamanho da lesão e quantidade de secreção), fechamento com atadura crepe.



Figura 2 – Modo de aplicação pontual do laser, por toda a borda da lesão, com 1 cm de distância entre um ponto e outro. Pontos no leito da lesão também foram realizados nas direções norte, sul, leste e oeste.

O laser era envolto com filme plástico descartável (transparente no comprimento de onda vermelho) para que não ficasse em contato com a pele do paciente durante a aplicação, sendo efetuada a troca do mesmo a cada mudança de paciente. Os parâmetros utilizados constam na tabela 2:

Tabela 2: Parâmetros do laser

<b>PARÂMETROS</b>	<b>LASER VERMELHO</b>
<b>Comprimento de onda (nm)</b>	660
<b>Largura de banda espectral (nm)</b>	10
<b>Modo de operação</b>	Onda contínua
<b>Potência radiante (mW)</b>	108
<b>Polarização</b>	Aleatória
<b>Diâmetro da abertura (cm)</b>	0,22
<b>Irradiância na abertura (W/cm<sup>2</sup>)</b>	2,7
<b>Área do feixe no alvo (cm<sup>2</sup>)</b>	0,04
<b>Irradiância no alvo (W/cm<sup>2</sup>)</b>	2,7
<b>Duração da exposição (s)</b>	40
<b>Exposição radiante (J/cm<sup>2</sup>)</b>	108
<b>Densidade de energia na abertura (J/cm<sup>2</sup>)</b>	108
<b>Energia radiante (J)</b>	4,32
<b>Número de pontos irradiados</b>	depende da área da lesão
<b>Área irradiada (cm<sup>2</sup>)</b>	0,04
<b>Técnica de aplicação</b>	Contato
<b>Número e frequência de sessões de tratamento</b>	uma vez por semana até cicatrização completa da úlcera

### 3.4 Desfechos (variáveis)

A variável primária do estudo foi avaliar a cicatrização da lesão durante o tratamento. Para tal análise, o pesquisador principal e o auxiliar realizaram o acompanhamento semanal da lesão com documentação fotográfica. Todos os pacientes foram tratados até a 5ª semana (*end point*). O ponto determinante foi a piora clínica dos pacientes do grupo convencional.

A medição de glicemia capilar era realizada assim que o paciente chegava ao tratamento. Os mesmos não se encontravam em jejum. Utilizou-se o glicosímetro monitor de glicose Injex Sens II®.

A leitura do pH era realizada antes da limpeza da lesão, colocando-se a fita reagente sobre a lesão por 3 a 5 segundos, em seguida, realizada a leitura na tabela de cores. Utilizou-se a tira universal de pH0-14, modelo K36-014, da KASVI®.

As imagens termográficas eram realizadas nos dois grupos, antes da limpeza da lesão, e no grupo laser, após a aplicação do mesmo, utilizando-se uma câmera termográfica (C2 FLIR Technology, EUA).

Os registros fotográficos das úlceras após a limpeza da lesão e desbridamento, quando necessário, foram registrados com uma câmera digital (Canon Powershot S5 IS semi-profissional, EUA), na porção superior e inferior do pé, sempre com uma escala milimetrada, para referência e posterior análise da área e perímetro, com o software ImageJ (NIH, USA). As fotografias também foram usadas para registrar o surgimento do tecido de granulação.

Para verificar a variação da área e do perímetro nos grupos, bem como da temperatura antes e logo após a irradiação no grupo fotobiomodulação, a seguinte fórmula, descrita abaixo, foi utilizada para a análise individual dos pacientes, pois estes apresentavam uma lesão inicial com características diferentes (área e o perímetro), de acordo com o tipo de amputação realizada. Portanto, a variação teve como base o estado inicial da lesão de cada paciente.

$$\Delta_{\%} = \frac{\text{medição 5ª semana} - \text{medição 1ª semana}}{\text{medição 1ª semana}} \cdot 100$$

### 3.5 Análise Estatística

Os dados foram verificados quanto à normalidade com o teste de Shapiro-Wilk. Sendo normais, os grupos foram comparados com o t-Test para amostras independentes. A igualdade da variância foi comparada entre os grupos, para cada variável, com o F-test for Variances Ratio. As variáveis estudadas foram a variação da área, do perímetro, do pH, da temperatura e da glicemia, entre a 1ª e a 5ª semanas de tratamento. Os dados foram apresentados no formato média  $\pm$  desvio padrão.

Também foi realizada a curva ROC (Receiver operating characteristic) para representar a relação entre a sensibilidade e a especificidade a respeito da presença do tecido de granulação nos grupos fotobiomodulação (FBM) e convencional, bem como para determinar o número necessário de sessões para o surgimento desse tecido.

Depois, realizou-se o teste Qui-quadrado corrigido por Fisher para verificar a proporção de presença e ausência do tecido de granulação entre os grupos FBM e convencional, ao final das cinco semanas de tratamento.

A significância adotada em todos os testes foi  $\alpha = 0,05$ . Foi utilizado o software Origin Pro 2017 (versão b9.4.2.380, OriginLab Corp., Northampton, EUA).

## 4. RESULTADOS–FASE I

Dos 16 pacientes, 15 (93,75%) foram diagnosticados com Diabetes Mellitus do tipo 2, em tratamento com insulina humana e/ou hipoglicemiantes via oral, e 1 paciente (6,25%) com diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1, em uso de insulina humana (tabela 3).

Tabela 3 – Características demográficas e clínicas da população estudada por grupo

	<b>FBM</b>	<b>Convencional</b>
<b>Idade (média)</b>	52,83	57,71
<b>Sexo</b>		
<b>Masculino</b>	07	06
<b>Feminino</b>	02	01
<b>Comorbidades</b>		
<b>HAS</b>	05	04
<b>Dislipidemia</b>	03	02
<b>OAC</b>	02	03
<b>Diabetes Mellitus</b>		
<b>Tipo 1.....</b>	01	00
<b>Tipo 2.....</b>	08	07
<b>Tempo de diagnóstico – anos (média)</b>	13,55	8,28
<b>Tratamento</b>		
<b>Insulina.....</b>	08	06
<b>Hipoglicemiantes.....</b>	01	01
<b>Fumante</b>		
<b>Sim</b>	01	01
<b>Não</b>	08	06

HAS (Hipertensão Arterial Sistêmica), OAC (Oclusão Arterial Crônica)

Os 16 pacientes foram alocados em dois grupos, aleatoriamente. Grupo fotobiomodulação (n=09) e grupo convencional (n=7), sendo que apenas 4 do grupo convencional foram analisados, pois um paciente foi a óbito e dois pacientes não retornaram ao tratamento, a partir da segunda semana, enquanto que no grupo laser todos os pacientes, até a 5ª semana, estavam presentes no estudo.

### 4.1 Número de Sessões

O grupo convencional foi tratado até a 5ª semana, pois após este período os pacientes deste grupo foram transferidos para o grupo fotobiomodulação, e



esta parte do estudo controlado e randomizado foi encerrada, iniciando-se a fase II, série de relato de casos, onde todos foram tratados com laser de baixa intensidade.

#### **4.2 Registros Fotográficos**

As imagens das úlceras dos pacientes estão organizadas nas figuras 3 e 4, sendo uma amostra de 3 pacientes, que são casos mais representativos de cada grupo. Optou-se por apresentar a fotografia da primeira e da quinta semanas de tratamento, já que o grupo convencional deixou de existir após a quinta semana e os pacientes foram transferidos para o grupo fotobiomodulação, encerrando-se o estudo FASE I.

**Primeira semana****Quinta semana**

Figura 3: Grupo convencional: Primeira semana – pós-operatório imediato, primeira aplicação do laser, observa-se ausência de tecido de granulação e presença de exsudato. Quinta semana - observa-se a ausência de tecido de granulação. Há sinais clínicos de infecção e aumento da área.

**Primeira semana****Quinta semana**

Figura 4: Grupo fotobiomodulação (FBM): Primeira semana – pós-operatório imediato, primeira aplicação do laser, observa-se ausência de tecido de granulação, presença de exsudato e área mais extensa. Quinta semana: observa-se a presença de tecido de granulação, tecido conjuntivo, queratina e diminuição da área.

### 4.3 Análise dos desfechos: área, perímetro, pH, temperatura e glicemia capilar

Não houve diferença significativa entre os grupos, quanto à variação da área ( $p= 0,38467$ ). O grupo FBM apresentou variação de  $-20,6 \pm 26,4$  (%), enquanto o Convencional  $-0,5 \pm 55,9$  (%). (Figura 5)

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à variação do perímetro ( $p= 0,07066$ ). O grupo FBM apresentou variação de  $-11,6 \pm 13,4$  (%), enquanto o Convencional  $+9,9 \pm 23,3$  (%). (Figura 5)

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à variação do pH ( $p= 0,79164$ ). O grupo FBM apresentou variação de  $-5,6 \pm 9,0$  (%), enquanto o Convencional  $-4,1 \pm 3,6$  (%). (Figura 5)

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à variação da temperatura ( $p= 0,6703$ ). O grupo FBM apresentou variação de  $+0,4 \pm 6,1$  (%), enquanto o Convencional  $-1,1 \pm 4,7$  (%). (Figura 5)

A glicemia foi a única variável a apresentar variância não homogênea ( $p= 0,00133$ ). Dessa forma, ao comparar a glicemia entre os grupos, o t-Test foi corrigido para variâncias não homogêneas. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à variação da glicemia ( $p= 0,09713$ ). O grupo FBM apresentou variação de  $-1,4 \pm 34,5$  (%), enquanto o Convencional  $+101,8 \pm 159,6$  (%). (Figura 5)

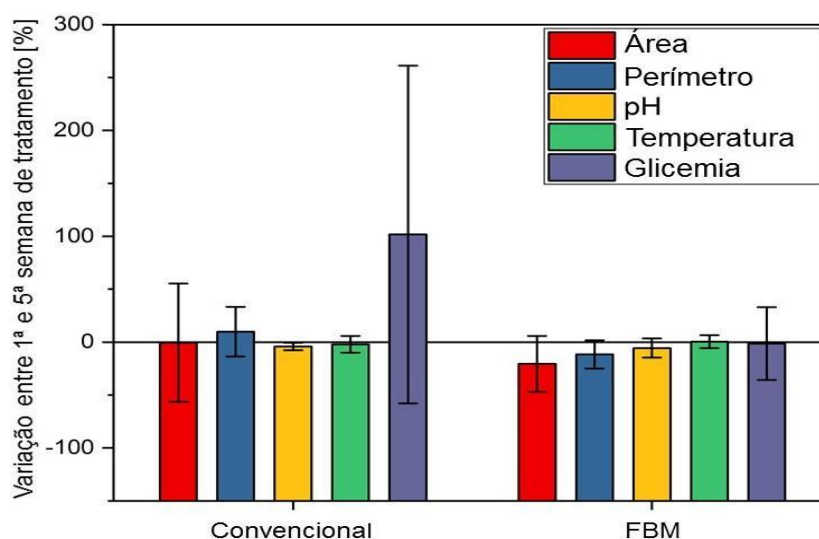


Figura 5: Variação, em porcentagem, da área, perímetro, temperatura, pH e glicemia capilar no grupo fotobiomodulação (FBM) e grupo convencional

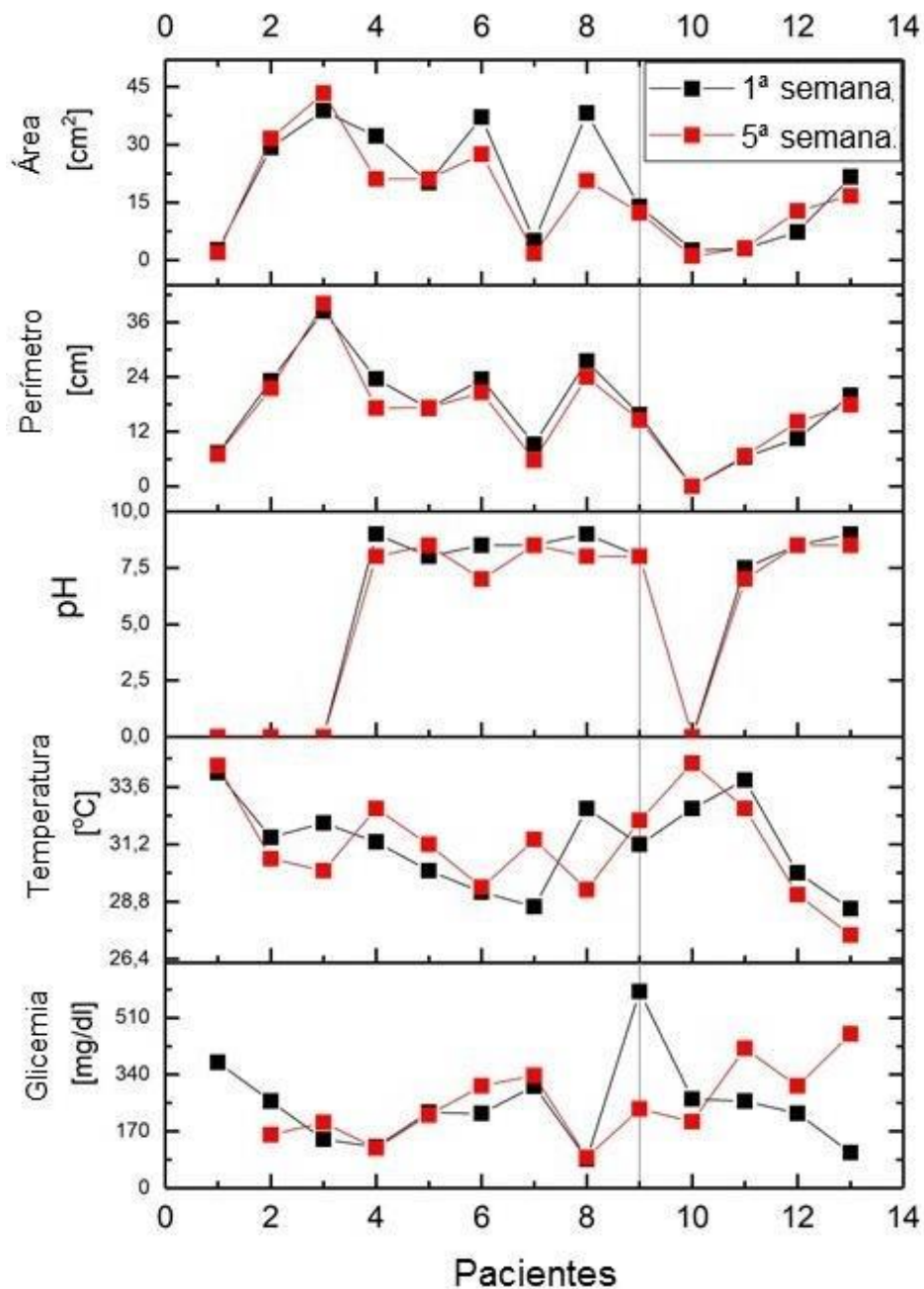


Figura 6: Valores brutos das variáveis área, perímetro, temperatura, pH e glicemia capilar, por paciente na 1ª e 5ª semanas de t tratamento. De 1 a 9 corresponde aos do grupo fotobiomodulação e de 10 a 13 aos do grupo convencional. O zero representa não coleta da variável.

Os valores brutos das variáveis de área, perímetro, temperatura, pH e glicemia capilar na 1ª e 5ª semanas de tratamento, foram apresentadas individualmente em cada grupo. O valor zero corresponde a não coleta da

variável, que ocorreu na aferição do pH. Na 5ª semana houve um problema com a fita reagente e até à substituição da mesma a limpeza da lesão foi realizada para podermos dar continuidade ao tratamento e não ocasionar atraso e transtorno para os demais pacientes. Como a mensuração deveria ser realizada antes da limpeza, 4 pacientes, sendo 3 do grupo laser e um do grupo convencional, ficaram sem a leitura de pH nesse dia. (Figura 6)

#### 4.4 Tecido de granulação

Por meio da curva ROC foi possível estabelecer o *cut off* do surgimento do tecido de granulação, tendo-se obtido o período de 4 semanas. Ou seja, esse é o período necessário para que o tecido de granulação se apresente. (Figura 7)

Ao final das cinco semanas de tratamento, 100% (9/9) dos pacientes do grupo FBM apresentava tecido de granulação, enquanto no grupo convencional 0% (0/4), sendo essa diferença significativa ( $p= 0,0014$ ).

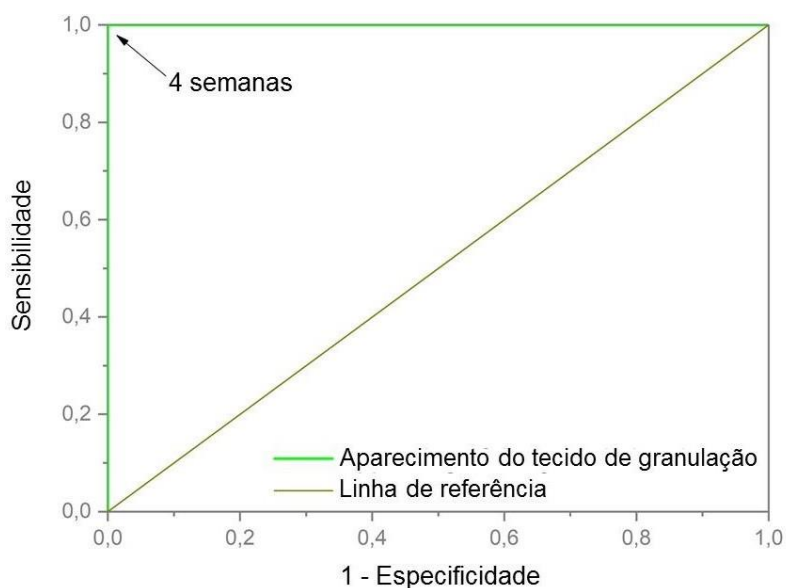


Figura 7: Curva ROC para determinação do tempo (semanas) necessário para o surgimento do tecido de granulação.

## 5. DISCUSSÃO – FASE I

A úlcera de pé diabético representa um dos maiores problemas de saúde relacionados à Diabetes Mellitus, caracterizado por infecções, destruição de tecidos profundos, associados a neuropatias periféricas. No Brasil, é responsável por 40-70% das amputações de membros inferiores (Feitosa, 2015).

Os estudos de Rasmussen (2017) e Parisi (2016), demonstram que as amputações são mais frequentes em pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2, homens, e na faixa etária de 60 a 70 anos, que corroboram com esta pesquisa, onde a amostra foi constituída por 14 homens (87,5%) diabéticos (tipo 2), 93,75%, e a idade média de 55 anos.

A amostra foi constituída por pacientes em pós-operatório de amputações menores, cirurgias nas quais não há rotação de retalho (rotação da pele para o fechamento da lesão) e a cicatrização ocorre por segunda intenção (Figuras 3 e 4). Em decorrência desta técnica, foram utilizados dois tipos de cobertura primária: a membrana de celulose e o carvão ativado com prata (absortivo, indicado quando há presença de grande quantidade de secreção e risco maior de infecção). Três pacientes do grupo de FBM fizeram uso de curativo absortivo no início do tratamento, devido à presença de lojas cirúrgicas, onde acumulava grande quantidade de secreção, o que não ocorreu no grupo convencional.

Em decorrência das amputações as áreas iniciais e os perímetros são variados, o paciente pode ter sido submetido à amputação de um pododáctilo, dois ou mais, ou de todos (transmetatarsica), com fasciotomia plantar ou não. Por esse motivo, a nossa amostra foi heterogênea em relação à lesão inicial. Segundo Schindler et al. (1999) o tamanho inicial da lesão também influencia na duração do fechamento da mesma.

No presente estudo, não houve diferença significativa entre os grupos quanto à variação da área e do perímetro, porém, clinicamente isso não foi observado. Os pacientes do grupo FBM apresentavam redução de área na segunda semana de tratamento, enquanto nos pacientes do grupo

convencional havia aumento da mesma. Entretanto, quando comparados entre grupos, isso não foi significativo.

Vitse et al (2017), em seu estudo composto por 24 pacientes divididos em dois grupos (LLLT e placebo), após 12 semanas de tratamento apresentaram: redução (média) da área da úlcera em 77% no grupo LLLT ( $P < .0001$ ) e 69% ( $P < .00013$ ) no grupo placebo. Porém, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $P = 0,80$ ).

Kaviani et al (2011) também observou em seu estudo que o número de lesões que apresentaram fechamento total foi maior no grupo tratado com LLLT (8/13 pacientes) em relação ao grupo placebo (3/9 pacientes) em 20 semanas (*end point*). Porém, essa diferença não foi estatisticamente significativa. Um questionamento dos autores, que corrobora com nosso estudo, é que este resultado pode estar diretamente relacionado com a amostra pequena de pacientes, sugerindo um novo estudo com um número maior.

Nos dois estudos citados a amostra foi pequena, o que pode levar à necessidade de estudos futuros, comparativos e com amostra pequena, em que a análise seja individual e não em grupo, pois nem todos os pacientes respondem da mesma maneira, e quando analisados em grupo essas diferenças não aparecem e não refletem a realidade do estudo.

Os pacientes do grupo convencional apresentaram piora da lesão, sinais clínicos de infecção (dor, calor, hiperemia, edema e perda da função), presença de odor característico, aumento e modificação da secreção, presença de tecido não viável (necrosado, esfacelo). Um paciente deste grupo foi encaminhado para nova amputação (transtibial) após análise dos exames laboratoriais e radiológicos, os quais mostraram aumento da infecção e da área de osteomielite, o que levou a uma análise minuciosa dos demais pacientes deste grupo. Para evitar novas amputações a decisão tomada foi o encerramento do mesmo e os demais pacientes foram encaminhados para o grupo laser, mesmo que estatisticamente não havia diferenças significantes entre os grupos. Por este motivo, a necessidade de se avaliar individualmente cada paciente. A clínica deve ser soberana, pois a realidade é bem diferente das análises matemáticas.



Corroborando com nosso estudo, Manthur et al (2017) observou que as lesões tratadas com LLLT apresentavam maior quantidade de tecido de granulação e ausência de pus, enquanto as lesões do grupo convencional apresentaram menor quantidade de tecido de granulação e presença de pus, e exigiu desbridamento e mais troca de curativos (aumento de secreção).

Feitosa et al (2015). Dois grupos LLLT e controle. O grupo controle não recebeu nenhuma intervenção e os pacientes foram reavaliados após 30 dias. Um paciente desse grupo controle, no retorno, apresentou aumento da lesão e após avaliação foi indicada amputação transfemoral.

Nos estudos de Carvalho et al (2016) – amostra com 32 pacientes e Kajagar et al (2012) – amostra com 68 pacientes, a taxa de variação da área foi maior no grupo LLLT, em comparação com o grupo convencional/controle. Nos dois estudos, ambos apresentaram diferença significativa entre os grupos, o que pode estar relacionado ao tamanho da amostra e à semelhança na seleção dos pacientes como critério de inclusão. O tamanho inicial da lesão, no estudo de Carvalho et al, teria medida entre 1 a 5cm e o estudo de Kajagar et al, utilizou a escala de Wagner, somente inclusos os que apresentavam grau I. Dessa maneira foi obtida uma amostra mais homogênea nos dois grupos, o que difere desse estudo, onde não houve como critério de inclusão o tamanho inicial da lesão.

Não houve diferença significativa quanto à variação da temperatura ( $p=0,6703$ ) e do pH ( $p=0,79164$ ) entre os grupos. O pH no grupo laser, como no grupo convencional, ficou na faixa da alcalinidade (8-8,5) e a temperatura nos dois grupos ficou em torno de 33°C.

Segundo o estudo de Dini et al (2015), a temperatura da lesão abaixo de 33°C promove a diminuição da atividade de células epiteliais, fibroblasto e neutrófilos, portanto, interfere na cicatrização.

Nagoba et al (2015) descreve que o pH da superfície de uma lesão tem papel fundamental na cicatrização, ajudando a controlar a infecção, aumentando a atividade antimicrobiana, atividade protease bacteriana, angiogênese e liberação de oxigênio. Porém, pH muito elevado dificulta a cicatrização. O ideal é um pH neutro, pois o crescimento bacteriano de lesões infectadas em

humanos precisa de um pH maior que 6. No presente estudo a lesão infectada apresentou pH menor que 7.

Segundo McArdle et al (2015), uma melhor compreensão da relação do pH com as úlceras de pé diabético (UPD) é correlacionar o valor do pH com o metabolismo bacteriano, e associar com os achados na avaliação clínica. Esses dados são fundamentais para diminuir a duração e o impacto ocasionado por essas infecções.

A glicemia foi a única variável a apresentar variância não homogênea ( $p=0,00133$ ). Os pacientes não estavam em jejum no momento da aferição. Por esse motivo, há uma variação muito grande, embora a maioria estivesse sempre acima do valor aceitável para diabéticos pós prandial, segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD/2016), que deve ser  $< 160\text{mg/dL}$ .

Kruse et al (2016) - Estudo in vitro: indica que a glicose efetivamente inibiu a migração de fibroblastos e queratinócitos, quando adicionada glicose  $5,6\text{mM/L}$  ( $100\text{mg/dL}$ ). Porém, as células da pele são capazes de tolerar as condições hiperglicêmicas a até  $26\text{mM/L}$  ( $472\text{mg/dL}$ ) e fibroblastos a até  $10\text{mM/L}$  ( $180\text{mg/dL}$ ), em que há aumento da atividade celular em relação às concentrações menores de glicose.

Deveci et al (2005) mostrou que uma alta concentração de glicose ( $35\text{mM/L} = 635\text{mg/dL}$ ) induziu apoptose em queratinócitos in vitro, células importantes no processo de cicatrização.

A hiperglicemia ( $>$  que  $100\text{mg/dl}$ ) favorece a disfunção imunológica: neutrofilia, danos ao sistema antioxidante e imunidade humoral, diminuição da atividade antimicrobiana, cujas infecções afetam todos os órgãos, porém, com maior frequência nos pés, em diabéticos (Casqueiro, 2012). No presente estudo isso não ocorreu. Mesmo com valores elevados de glicemia capilar o tecido de granulação surgiu nos pacientes tratados com laser.

Ao final das cinco semanas de tratamento, 100% (9/9) dos pacientes do grupo FBM apresentava tecido de granulação, enquanto no grupo convencional 0% (0/4), sendo essa diferença significativa ( $p= 0,0014$ ).

O tecido de granulação surge na fase proliferativa do processo de cicatrização, em torno de 4 a 10 dias, preenchendo a lesão. Porém, em pacientes diabéticos e com hiperglicemia, esse processo se torna mais lento ou

ausente, dependendo dos níveis de glicose sanguínea. Vários estudos demonstram que há um aumento do tecido de granulação sob a ação do laser na fase inflamatória, 24 a 48h após a lesão.

Dahmardehei et al (2016) avaliaram a aplicação da fotobiomodulação em pacientes diabéticos com lesões por queimadura de 3º grau pós enxertia de pele. Houve um aumento significativo do tecido de granulação e fechamento total da lesão em 8 semanas de tratamento.

Sousa et al (2016). O estudo foi através de uma revisão sistemática sobre a fotobiomodulação em lesões de diabéticos (clínicos e experimentais) e concluíram que densidade de energia entre 3 a 5 J/cm<sup>2</sup> apresentam melhor resultado no processo de redução de células inflamatórias.

Tarjano et al (2015). Estudo experimental em queimaduras de 2ª grau em diabéticos demonstrou que na aplicação do laser na fase proliferativa há um aumento significativo do tecido de granulação, em comparação com os não tratados com laser.

Chaves et al (2014). Em uma revisão sistemática demonstraram que a fotobiomodulação de baixa intensidade diminui o número de células na fase inflamatória, aumenta a síntese de colágeno e a formação do tecido de granulação na fase proliferativa.

No presente estudo, apesar dos valores elevados de glicemia, os pacientes tratados com laser apresentaram tecido de granulação, em média, na 4ª semana de tratamento, o que não aconteceu no grupo convencional. A ausência deste tecido torna a lesão muito mais susceptível a infecções e retarda o início da fase de remodelação, ou seja, a contração da lesão, para que ocorra o fechamento da mesma.

Faz-se necessário, em estudos futuros, comparativos e com amostra pequena, que a análise seja individual e não em grupo, pois nem todos os pacientes respondem da mesma maneira, e quando analisados em grupo essas diferenças não aparecem e não refletem a realidade do estudo.

## **6. PARTE II**

### **6.1 Objetivo Geral**

Realizar a apresentação de uma série de casos sobre a ação da fotobiomodulação com laser na cicatrização de úlceras oriundas de amputações menores em pacientes com Diabetes Mellitus.

### **6.2 Objetivos Específicos**

1. Determinar a área das úlceras e o tempo de cicatrização (em semanas) por meio de avaliação de imagens fotográficas.
2. Determinar o número ideal e a frequência (quantas vezes / semana) das aplicações de FBM para a cicatrização completa da lesão.
3. Avaliar a glicemia dos pacientes para identificar uma possível correlação entre a resposta clínica ao tratamento com FBM.

## **7. MÉTODOS– Parte II**

O recrutamento foi realizado de março a setembro de 2017 e encontra-se aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Nove de Julho (UNINOVE) (Apêndice A) e pelo Comitê de Ética do Conjunto Hospitalar do Mandaqui (CHM) (Apêndice B). Cada paciente recebeu explicação verbal sobre o estudo e somente participou do mesmo após livre aceitação, com assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE (Apêndice C).

### **7.1 Delineamento do Estudo**

Relato de uma série de casos de pacientes diabéticos submetidos a tratamento com fotobiomodulação em lesões pós-amputação menor.

Foi utilizado um avaliador, sem conhecimento prévio dos pacientes, para a análise das imagens fotográficas.

### **7.2 Amostra**

A amostra foi composta por 12 pacientes diagnosticados com Diabetes Mellitus, submetidos à amputação menor em membro inferior, devido a complicações do pé diabético e em acompanhamento ambulatorial. Todos os pacientes fizeram parte da Fase I do estudo, estando alocados no grupo convencional e no grupo fotobiomodulação.

#### **7.2.1 Critérios de Inclusão**

Os critérios de inclusão para este estudo foram: pacientes que estavam alocados no grupo fotobiomodulação na Fase I do estudo; pacientes do grupo convencional que foram transferidos para o grupo fotobiomodulação após o encerramento da Fase I deste estudo.

#### **7.2.2 Critérios de Exclusão**

Os critérios de exclusão foram: presença de lesões infectadas; realizada nova amputação (transtibial) e/ou ausência por mais de duas semanas consecutivas ao tratamento.

### **7.3 Desenho do Estudo**

Todos os pacientes que estavam em tratamento com fotobiomodulação (n=12): Aplicação do laser e cobertura primária com membrana de celulose (Membracel®) ou curativo absorvente com prata (Acticoat®, Curatec®, Aquacel®, conforme disponível na unidade). A escolha da cobertura se deu em

conformidade com a técnica cirúrgica empregada e quantidade de secreção no local da lesão. O tratamento seguiu a mesma sequência descrita na FASE I do grupo fotobiomodulação.

#### **7.4 Desfechos (variáveis). Glicemia capilar, tecido de granulação e taxa de fechamento.**

A variável primária do estudo foi avaliar a cicatrização da lesão durante o tratamento. Para tal análise, o pesquisador principal e o auxiliar realizaram o acompanhamento semanal da lesão, com documentação fotográfica. Todos os pacientes serão tratados até o fechamento total da lesão (*end point*), que foi definido como 100% de epitelização da superfície operada, sem exsudato ou necessidade de coberturas/curativos.

A medição de glicemia capilar era realizada assim que o paciente chegava ao tratamento, os mesmos não se encontravam em jejum. Utilizou-se o glicosímetro monitor de glicose Injex Sens II®.

Os registros fotográficos das úlceras, após a limpeza da lesão e desbridamento, quando necessário, foram registrados com uma câmera digital (Canon Powershot S5 IS semi-profissional, EUA), na porção superior e inferior do pé, sempre com uma escala milimetrada, para referência e posterior análise da área e perímetro com o software ImageJ (NIH, USA). As fotografias também foram usadas para registrar o surgimento do tecido de granulação.

#### **7.5 Análise estatística**

A taxa de sobrevivência das úlceras tratadas com a FBM foi determinada por meio do teste de Kaplan-Meier.

Por meio da curva ROC (Receiver operating characteristic) para representar a relação entre a sensibilidade e a especificidade, foi possível estabelecer o valor de limete da glicemia para o sucesso do fechamento da lesão.

Para o cálculo da taxa de fechamento utilizou-se a fórmula abaixo:

$$\Delta_{\%} = \frac{\text{Área da lesão final} - \text{Área da lesão inicial}}{\text{Área da lesão final}} \cdot 100$$

## 8. RESULTADOS – Fasell

### 8.1 Descrição dos casos

**•Caso 1: masculino, 39 anos, DM tipo II há 18 anos, insulino dependente.**

Diagnóstico: amputação de hálux à esquerda.

Tratamento: fotobiomodulação 1x/semana e curati vo primário com membrana de celulose.

Avaliação inicial: lesão com área de 2,680 cm<sup>2</sup>, com presença de secreção sangui nolenta em média quantidade, odor característico, refere dor= 3 (EVA).

Evolução: Até a 3<sup>a</sup> semana paciente evoluindo bem, relata ausência de dor após a primeira aplicação do laser, na 4<sup>a</sup> semana não compareceu ao tratamento, por contato telefônico paciente informou não querer mais participar do protocolo, continuaria tratamento em UBS próxima de sua residência.

Tempo de cicatrização: não foi avaliado.

**•Caso 2: masculino, 52 anos, DM tipo II há 5 anos, insulino dependente.**

Diagnóstico: amputação trasmetatársica à esquerda.

Tratamento: fotobiomodulação 1x/semana e curati vo primário com membrana de celulose.

Avaliação inicial: lesão com área de 29,253 cm<sup>2</sup>, com presença de secreção sanguinolenta em média quantidade, odor característico, refere dor = 0 (EVA).

Evolução: Apresentou tecido de granulação na 2<sup>a</sup> semana. Até a 5<sup>a</sup> semana paciente evoluindo bem. Apresentou grande quantidade de secreção serosa com odor fétido na 6<sup>a</sup> semana. Realizada limpeza cirúrgica e doppler de MIE, com ausência de fluxo na região amputada, sendo utilizado carvão ativado com prata como cobertura primária, mantendo o tratamento com fotobiomodulação até a 8<sup>a</sup> semana, onde apresentou si nais clínicos de infecção. Indicada nova amputação.

Tempo de cicatrização: paciente retirado do protocolo, submetido à amputação maior (transtibial).

**•Caso 3: masculino, 53 anos, DM tipo II há 10 anos, insulínodépendente.**

Diagnóstico: amputação transmetatarsica à esquerda + fasciotomia plantar.

Tratamento: fotobiomodulação 1x/semana e curativo primário com membrana de celulose.

Avaliação inicial: lesão com área de 38,793 cm<sup>2</sup>, com presença de secreção sangüinolenta em média quantidade, odor característico. Refere dor = 0 (EVA).

Evolução: Paciente relata ausência de dor durante todo o tratamento, secreção sangüinolenta evoluindo para serosa até a cicatrização, presença de tecido de granulação na 2ª semana de tratamento, utilizada somente a membrana de celulose como curativo primário.

Tempo de cicatrização: 100% de cicatrização na 25ª semana de tratamento.

**•Caso 4: masculino, 61 anos, DM tipo II há 22 anos, insulínodépendente.**

Diagnóstico: amputação de hálux à direita.

Tratamento: fotobiomodulação 1x/semana e curativo primário com membrana de celulose.

Avaliação inicial: lesão com área de 7,30 cm<sup>2</sup>, com presença de secreção sangüinolenta em média quantidade, odor característico, refere dor = 1 (EVA).

Evolução: Até a 3ª semana paciente evoluindo bem, presença de tecido de granulação, relata ausência de dor, na 4ª semana apresentou grande quantidade de secreção serosa com odor fétido, sendo utilizado carvão ativado com prata como cobertura primária, realizado desbridamento da borda da lesão. Presença de tecido de granulação na 6ª semana; 10ª semana realizada angioplastia de a. tibial posterior direita, mantendo o tratamento com fotobiomodulação e carvão ativado com prata até a última semana de tratamento.



Tempo de cicatrização: 100% de cicatrização na 24ª semana de tratamento.

**•Caso 5: feminino, 57 anos, DM tipo II há 10, insulínodépendente.**

Diagnóstico: amputação de 5ª pododáctilo à direita.

Tratamento: fotobiomodulação 1x/semana e curativo primário com membrana de celulose.

Avaliação inicial: lesão com área de 32,181cm<sup>2</sup>, com presença de secreção sanguinolenta em média quantidade, odor característico, refere dor = 0 (EVA).

Evolução: Paciente refere ausência de dor desde a primeira aplicação do laser, secreção serosa, sanguinolenta, evoluindo para serosa em pouca quantidade até a cicatrização. Presença de tecido de granulação na 2ª semana de tratamento, utilizada somente a membrana de celulose como curativo primário.

Tempo de cicatrização: 100% de cicatrização na 16ª semana de tratamento.

**•Caso 6: masculino, 49 anos, DM tipo II há 5 anos, hipoglicemiante VO.**

Diagnóstico: amputação de hálux a direita.

Tratamento: fotobiomodulação 1x/semana e curativo primário com membrana de celulose.

Avaliação inicial: lesão com área de 20,108cm<sup>2</sup>, com presença de secreção sanguinolenta em média quantidade, odor característico, refere dor = 5 (EVA).

Evolução: Paciente refere ausência de dor na 4ª semana de tratamento, secreção serosanguinolenta, evoluindo para serosa em pouca quantidade, presença de tecido de granulação na 3ª semana de tratamento, utilizada somente a membrana de celulose como curativo primário.

Tempo de cicatrização: não houve cicatrização total até a 30ª semana de tratamento.

**•Caso 7: masculino, 60 anos, DM tipo II há 10 anos, insulínodépendente.**

Diagnóstico: amputação parcial de calcâneo à direita + oclusão total de a. tibial posterior.

Tratamento: fotobiomodulação 1x/semana e curati vo primário com membrana de celulose.

Avaliação inicial: lesão com área de 3,040 cm<sup>2</sup>, com presença de secreção sanguinolenta em média quantidade, odor característico, refere dor = 2 (EVA).

Evolução: Paciente refere ausência de dor na 4<sup>a</sup> semana de tratamento, secreção serosanguinolenta evoluindo para serosa em pouca quantidade, presença de tecido de granulação na 3<sup>a</sup> semana, utilizada somente a membrana de celulose como curativo primário.

Tempo de cicatrização: não houve cicatrização total até a 33<sup>a</sup> semana de tratamento.

**•Caso 8: masculino, 61 anos, DM tipo II há 22 anos, insulín dependente.**

Diagnóstico: amputação transmetatarsica à esquerda.

Tratamento: fotobiomodulação 1x/semana e curati vo primário com membrana de celulose.

Avaliação inicial: lesão com área de 37,154cm<sup>2</sup>, com presença de secreção sanguinolenta em média quantidade, odor característico, refere dor = 1 (EVA).

Evolução: Paciente refere ausência de dor na 6<sup>a</sup> semana de tratamento, secreção serosanguinolenta evoluindo para serosa em pouca quantidade até a cicatrização, presença de tecido de granulação na 3<sup>a</sup> semana, utilizada somente a membrana de celulose como curativo primário.

Tempo de cicatrização: 100% de cicatrização na 22<sup>a</sup> semana de tratamento.

**•Caso 9: masculino, 55 anos, DM tipo II há 21 anos, hipoglicemiante VO.**

Diagnóstico: amputação parcial de calcâneo à esquerda.

Tratamento: fotobiomodulação 1x/semana e curativo primário com membrana de celulose.

Avaliação inicial: lesão com área de 5,113cm<sup>2</sup>, com presença de secreção sanguinolenta em média quantidade, odor característico, refere dor = 2 (EVA).

Evolução: Paciente refere ausência a partir da 3<sup>a</sup> semana de tratamento, secreção serosanguinolenta evoluindo para serosa em pouca quantidade, presença de tecido de granulação na 3<sup>a</sup> semana, utilizada somente a membrana de celulose como curativo primário.

Tempo de cicatrização: não houve cicatrização total até a 20<sup>a</sup> semana de tratamento.

**•Caso 10: masculino, 69 anos, DM tipo II há 5 anos, hipoglicemiante VO.**

Diagnóstico: amputação de hálux à direita + fasciotomia plantar.

Tratamento: fotobiomodulação 1x/semana e curativo primário com membrana de celulose.

Avaliação inicial: lesão com área de 15,986 cm<sup>2</sup>, com presença de secreção sanguinolenta em média quantidade, odor característico, refere dor =0(EVA).

Evolução: Até a 2<sup>a</sup> semana paciente evoluindo bem, relata ausência de dor, na 3<sup>a</sup> semana apresentou grande quantidade de secreção serosa, foi utilizado carvão ativado com prata como cobertura primária por duas semanas, voltando a utilizar a membrana de celulose até a última semana de tratamento.

Tempo de cicatrização: 100% de cicatrização na 19<sup>a</sup> semana de tratamento.

**•Caso 11: masculino, 53 anos, DM tipo II há 1 ano, insulínodpendente.**

Diagnóstico: amputação de 2<sup>o</sup> pododáctilo à esquerda + fasciotomia plantar.

Tratamento: fotobiomodulação 1x/semana e curativo primário com membrana de celulose.

Avaliação inicial: lesão com área de 38,159cm<sup>2</sup>, com presença de secreção sanguinolenta em média quantidade, odor característico, refere dor = 10 (EVA).

Evolução: Até a 2<sup>a</sup> semana paciente evoluindo bem, relata diminuição da dor = 1(EVA). Na 3<sup>a</sup> semana apresentou grande quantidade de secreção

serosa e com acúmulo em loja cirúrgica, sendo utilizado carvão ativado com prata como cobertura primária por quatro semanas, voltando a utilizar a membrana de celulose na 7ª semana até a cicatrização.

Tempo de cicatrização: 100% de cicatrização na 15ª semana de tratamento.

**•Caso 12: feminino, 32 anos, DM tipo I há 30 anos, insulínodépendente.**

Diagnóstico: amputação de 4ª e 5ª pododáctilo à esquerda.

Tratamento: fotobiomodulação 1x/semana e curativo primário com membrana de celulose.

Avaliação inicial: lesão com área de 13,894cm<sup>2</sup>, com presença de secreção sanguinolenta em média quantidade, odor característico, refere dor = 0 (EVA).

Evolução: Até a 8ª semana paciente evoluindo bem, relata ausência de dor. Apresentou grande quantidade de secreção serosa com odor fétido na 9ª semana, sendo utilizado carvão ativado com prata como cobertura primária, mantendo o tratamento com fotobiomodulação até a 14ª semana com carvão ativado com prata, onde apresentou sinais clínicos de infecção (hipertermia, diminuição de débito urinário, edema, secreção na lesão seropurulenta, hiperemia local, dor), confirmado por exames laboratoriais e de imagem, sendo indicada nova amputação.

Tempo de cicatrização: paciente retirado do protocolo, submetido à amputação maior (transtibial).

A análise foi realizada com 12 pacientes, sendo 10 do sexo masculino (83,33%) e 2 do sexo feminino (16,67%), 11 (91,66%) com Diabetes Mellitus do tipo 2 em tratamento com insulina humana e/ou hipoglicemiantes via oral e 01(8,34%) com Diabetes Mellitus tipo 1, em tratamento com insulina humana. O tempo médio do diagnóstico da doença foi de 12,83 anos. Seis pacientes apresentaram 100% de cicatrização da lesão (tabela 4).

Tabela 4: Características demográficas e clínicas dos pacientes tratados com fotobiomodulação  
 Legenda: DM – Diabetes Mellitus

Identificação dos pacientes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<b>Sexo</b>												
0 - feminino	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0
1 - masculino												
<b>DM</b>												
0 – tipo I	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
1 – tipo 2												
<b>Tempo de diagnóstico (anos)</b>	18	05	10	22	10	05	10	22	21	05	01	30
<b>Glicemia capilar</b>												
0 < 225mg/dL	1	1	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1
1 > 225mg/dL												
<b>Área da lesão inicial</b>	2,680cm <sup>2</sup>	29,25 cm <sup>2</sup>	38,793cm <sup>2</sup>	7,30cm <sup>2</sup>	32,181cm <sup>2</sup>	20,108cm <sup>2</sup>	3,040cm <sup>2</sup>	37,154cm <sup>2</sup>	5,113cm <sup>2</sup>	15,986cm <sup>2</sup>	38,159cm <sup>2</sup>	13,894cm <sup>2</sup>
<b>Taxa de fechamento da lesão (%)</b>	52,4	4,72	100	100	100	48,2	29,2	100	18,7	100	100	36,9

A taxa de sobrevivência das úlceras tratadas com a FBM foi determinada por meio do teste de Kaplan-Meier. Até a 18ª sessão a probabilidade de cicatrização da úlcera está acima de 70%. A partir da 18ª sessão a probabilidade se torna inferior a 40%. (Figura 8)

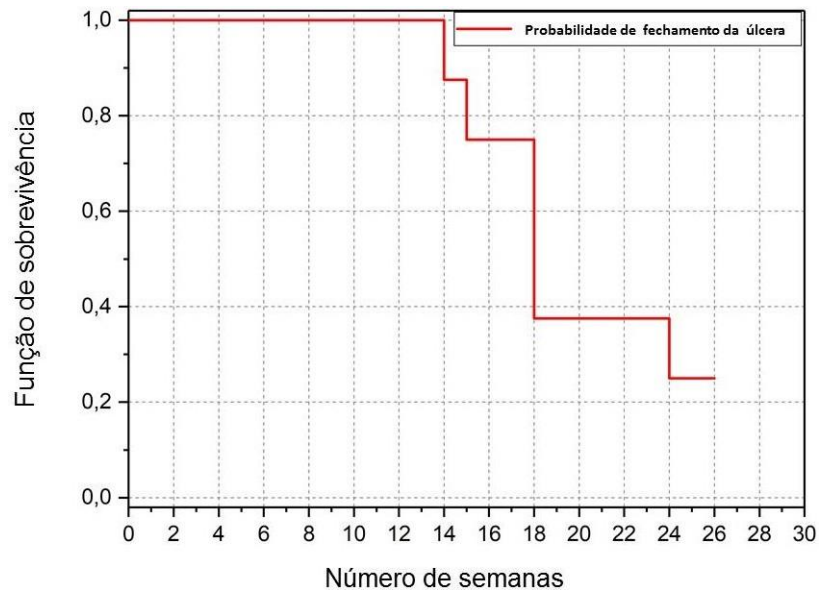


Figura 8: Taxa de sobrevivência das úlceras tratadas com fotobiomodulação (FBM)

Por meio da curva ROC foi possível estabelecer o *cut off* do valor da glicemia para o sucesso da cicatrização da lesão, tendo-se obtido o valor de 225. Dessa maneira, os dados foram categorizados em 0 (valores > 225) ou 1 (valores ≤ 225).

Depois, realizou-se o teste Qui-quadrado corrigido por Fisher para verificar a proporção de pacientes com glicemia acima e abaixo de 225, entre aqueles que apresentaram 100% de cicatrização ou não da lesão.

A amostra foi de 12 pacientes, sendo que 6 apresentaram 100% de cicatrização, e estes 6 apresentavam glicemia abaixo de 225. Os outros 6 não apresentaram 100% de cicatrização e a glicemia destes 6 estava acima de 225. Tal proporção foi estatisticamente significativa ( $p= 0,00216$ ).

## 9. Discussão – Fase II

Vários fatores podem interferir em uma ou mais fases do processo de cicatrização, tais como a idade, a oxigenação, vascularização, estresse, hormônios sexuais, infecção, diabetes, medicamentos, obesidade, consumo de bebidas alcoólicas, tabagismo e estado nutricional (Guo, 2010).

No presente estudo, observou-se que os pacientes que não apresentaram diminuição significativa da área da lesão até a 18ª semana, encontravam-se com alterações nutricionais, não seguiam corretamente a alimentação indicada a pacientes com diabetes, referiam estar preocupados com a demora na cicatrização, pois alguns necessitavam do fechamento da lesão para o retorno às atividades profissionais e até mesmo para a colocação de próteses, realizando deambulação precoce, e com isso não efetuavam adequadamente o repouso proposto para que houvesse a diminuição da pressão local, facilitando o processo de reparação tecidual.

Os pacientes que seguiram total ou parcialmente as orientações apresentaram uma boa resposta ao tratamento.

Segundo Zanchetta et al (2016), os profissionais de saúde devem se esforçar para identificar o impacto psicológico negativo que o Diabetes Mellitus (DM) pode causar e tentar propor soluções.

A estabilidade física e emocional, associadas à aplicação da fotobiomodulação em lesões a pacientes com DM, tem um fator fundamental no processo de cicatrização.

Os estudos de Kajagar (2012), Landau (2011) e Kaviane (2011) demonstraram que o laser acelera o processo de cicatrização e contração da lesão, quando comparado ao tratamento convencional.

Outro fator importante é que a fotobiomodulação estimula a proliferação de fibroblastos e queratinócitos dérmicos, importantes na fase de proliferação celular do processo de cicatrização (Sperandio, 2015).

Em todos os pacientes houve aumento da produção de queratina durante o tratamento com laser, principalmente nas primeiras aplicações. O desbridamento era realizado quando havia uma grande quantidade de tecido que pudesse vir a interferir na contração da lesão, porém, o mesmo foi

excelente na proteção da lesão, já que a maioria dos pacientes não realizava o repouso necessário.

Quanto à glicemia capilar, os pacientes apresentaram valores elevados durante todo o tratamento. Mesmo com hiperglicemia os pacientes apresentaram boa resposta ao tratamento. Estudos demonstram que o aumento da glicemia capilar interfere negativamente no processo de cicatrização. Nos estudos de Kruse et al (2016), valores superiores a 100mg/dL de glicose inibem a migração de fibroblastos e queratinócitos. Porém, em células dérmicas foi observada a sobrevivência delas em valores elevados de até 472mg/dL e de fibroblasto até 180mg/dL, o que vem corroborar com nosso estudo, onde houve melhor resposta à fotobiomodulação e a cicatrização de 100% da lesão ocorreu em pacientes com glicemia capilar inferior a 225mg/dL. Desta maneira, em estudos futuros, que esse valor seja considerado como limite, critério de inclusão dos pacientes em protocolos clínicos.

Os valores de glicemia capilar, que foram utilizados para essa análise, são os apresentados na Fase I deste estudo.



## 10. CONCLUSÃO – FASES I e II

Baseado nos resultados apresentados na FASE I e II, pode-se concluir que:

- A área e perímetro não apresentaram diferença significativa entre os grupos.
- O tecido de granulação, ao final de 5 semanas estava presente em 100% dos pacientes do grupo FBM e ausente em todos os pacientes do grupo convencional.
- Os valores de pH se mantiveram na faixa da alcalinidade, tanto no grupo FBM como no grupo convencional, apenas um paciente do grupo convencional apresentou pH inferior a 7.
- A temperatura da lesão nos dois grupos manteve-se em torno de 33°C, antes do tratamento.
- A glicemia foi a única variável a apresentar variância não homogênea. O jejum para a aferição não foi obrigatório.
- Valores de glicemia inferiores a 225mg/dL foram determinantes para a cicatrização total da úlcera em 50% dos pacientes tratados com FBM.
- A probabilidade de cicatrização das úlceras tratadas com FBM até 18 semanas é de 70%, acima desta a probabilidade cai para 40%.
- A principal variável preditora para a cicatrização das úlceras, tratadas com FBM, é o surgimento do tecido de granulação.

## 11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo fornece evidências de que a fotobiomodulação com laser, nos parâmetros usados, foi capaz de reduzir a área da lesão em todos os pacientes e acelerar o processo de cicatrização, mesmo com índices glicêmicos elevados. Porém, houve diferença no tempo (semanas) para a ocorrência deste processo, diretamente associado à área inicial da lesão. As úlceras pós-amputações menores apresentam medidas de área inicial diferentes.

Desta forma, faz-se necessário, em estudos comparativos, que a análise seja normalizada em relação ao estado inicial da lesão, pois nem todos os pacientes respondem da mesma maneira, e quando analisados em grupo essas diferenças não aparecem e não refletem a realidade do estudo.

Outro dado relevante deste estudo é que foi identificada a ausência de ensaios clínicos com o uso da LLLT em lesões pós-amputações menores, embora haja uma infinidade de estudos relacionados ao tratamento com fotobiomodulação em úlceras de pé diabético.

## APÊNDICE A: Parecer do Comitê de Ética da UNINOVE



UNIVERSIDADE NOVE DE  
JULHO - UNINOVE



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** EFEITOS DA FOTOTERAPIA NA CICATRIZAÇÃO DE ÚLCERAS PÓS-AMPUTAÇÕES MENORES EM PACIENTES PORTADORES DE DIABETES MELLITUS - ensaio clínico controlado randomizado duplo-cego

**Pesquisador:** Mônica Ribeiro Ventura

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 53351716.5.0000.5511

**Instituição Proponente:** ASSOCIACAO EDUCACIONAL NOVE DE JULHO

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.440.883

#### **Apresentação do Projeto:**

Efeitos da fototerapia na cicatrização de úlceras pós-amputações menores em pacientes portadores de diabetes mellitus – ensaio clínico controlado randomizado duplo-cego

#### **Objetivo da Pesquisa:**

Avaliação da ação da fototerapia com LED na porcentagem de indivíduos com fechamento completo da úlcera pós-amputações menores em pacientes portadores de Diabetes Mellitus

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Como benefícios o paciente terá garantido acompanhamento semanal pela equipe multidisciplinar, o que auxilia a promoção do fechamento da lesão. Adicionalmente, os resultados desse estudo comprovarão se a fototerapia é uma ferramenta que pode ajudar a fechar as feridas em menor tempo e com menor custo.

A troca de curativos e a aplicação do LED pode gerar leve desconforto devido à manipulação do coto. Para que o paciente não saiba em que grupo está alocado será disponibilizado equipamento de proteção individual (óculos) durante a aplicação da luz. Não há risco para o paciente.

## APÊNDICE B: Parecer do Comitê de Ética do CHM

CONJUNTO HOSPITALAR DO  
MANDAQUI - CHM



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** EFEITOS DA FOTOTERAPIA NA CICATRIZAÇÃO DE ÚLCERAS PÓS-AMPUTAÇÕES MENORES EM PACIENTES PORTADORES DE DIABETES MELLITUS e ensaio clínico controlado randomizado duplo-cego

**Pesquisador:** Mônica Ribeiro Ventura

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 53351716.5.3001.5551

**Instituição Proponente:** ASSOCIACAO EDUCACIONAL NOVE DE JULHO

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.464.665

#### **Apresentação do Projeto:**

Efeitos da Fototerapia na Cicatrização de Úlceras Pós-amputações menores em Pacientes Portadores de Diabetes Mellitus – ensaio clínico controlado randomizado duplo-cego.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

O trabalho tem por objetivo primário avaliar a ação da fototerapia com LED na porcentagem de indivíduos com fechamento completo da úlcera pós-amputações menores em pacientes portadores de Diabetes Mellitus. Secundariamente, avaliar se a terapia com LED diminui o tempo (em dias) necessário para o fechamento completo das úlceras – calcular se a terapia com LED aumenta a velocidade de fechamento (área/dias) das úlceras pós-amputações menores nesses pacientes; estudar se o LED diminui o custo-

## APÊNDICE C: Termo de Consentimento

### TCLE -Termo de Consentimento para Participação em Pesquisa Clínica

Número: \_\_\_\_\_  
 Nome do Voluntário: \_\_\_\_\_  
 Endereço: \_\_\_\_\_  
 Telefone para contato \_\_\_\_\_  
 Cidade: \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_  
 E-mail: \_\_\_\_\_

**1. Título do Trabalho Experimental:** Efeitos da fototerapia na cicatrização de úlceras pós amputações menores em pacientes portadores de Diabetes Mellitus – ensaio clínico controlado randomizado duplo-cego.

**2. Objetivo:** A valiação da ação da fototerapia com LASER na porcentagem de indivíduos com fechamento completo da úlcera no pós amputação menor.

**3. Justificativa:** A fototerapia por laser é eficaz para promover a cicatrização de feridas cutâneas.

#### 4. Procedimentos da Fase Experimental:

**Grupo A:** Primeiramente será feita uma limpeza com soro fisiológico da lesão, em seguida realizaremos imagens fotograficas de controle, para posteriormente aplicarmos o laser, a aplicação do laser que pode demorar em torno de 20 minutos. Após aplicação do laser a ferida será coberta com uma membrana regeneradora de celulose ou curativo com prata (conforme protocolo do Complexo Hospitalar do Mandaqui) e receberá um curativo secundário(gaze), o fechamento será realizado com atadura crepe. O tratamento será realizado semanalmente durante o acompanhamento ambulatorial do paciente.

**Grupo B:** Primeiramente será feita uma limpeza com soro fisiológico da lesão, em seguida realizaremos imagens fotograficas de controle, e posteriormente a ferida será coberta com uma membrana regeneradora de celulose (conforme protocolo do Complexo Hospitalar do Mandaqui) e receberá um curativo secundário(gaze), o fechamento será realizado com atadura crepe. O tratamento será realizado semanalmente durante o acompanhamento ambulatorial do paciente, caso seja identificado alguma alteração na evolução da lesão pela equipe multidisciplinar o paciente será incluído no grupo A.

**5. Benefícios, De desconforto ou Riscos Esperados:** como benefícios o paciente terá garantido acompanhamento semanal pela equipe multidisciplinar, o que auxilia a promoção do fechamento da lesão. Adicionalmente, os resultados desse estudo comprovarão se a fototerapia é uma ferramenta que pode ajudar a fechar as feridas agudas em menor tempo e com menor custo. A troca de curativos e a aplicação do laser pode gerar leve desconforto devido à manipulação da lesão.

**6. Métodos Alternativos Existentes:** Não há métodos alternativos.

#### 7. Retirada do Consentimento:

Você será esclarecido (a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária, não haverá pagamento de nenhuma forma pela sua participação no trabalho. A recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou sofrerá qualquer prejuízo à assistência que vem recebendo.

O(s) pesquisador(es) irá(ão) tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados serão disponibilizados para você e permanecerão confidenciais. Seu nome ou o material que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada no Curso de Pós-Graduação em Biofotônica Aplicada às Ciências da Saúde da Universidade Nove de Julho (UNINOVE) e outra será fornecida a você.

**8. Garantia do Sigilo:** A sua privacidade será respeitada, ou seja, seu nome ou qualquer outro dado ou elemento que possa, de qualquer forma te identificar, será mantido em sigilo.

**9. Garantia de ressarcimento compensação material, exclusivamente de despesa s do participante e seus acompanhantes, quando necessário, tais como transporte e alimentação. Res. Nº 466/12 – Item II.21**

**10. Local da Pesquisa:** A pesquisa será desenvolvida no ambulatório do Complexo Hospitalar do Mandaqui.

**11. Comitê de Ética em Pesquisa (CEP):** é um colegiado interdisciplinar e independente, com “munus público”, que deve existir nas instituições que realizam pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil, criado para defender os interesses dos participantes de pesquisas em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento das pesquisas dentro dos padrões ético (Normas e Diretrizes Regulamentadoras da Pesquisa envolvendo Seres Humanos – Res. CNS nº 466/12). O Comitê de Ética é responsável pela avaliação e acompanhamento dos protocolos de pesquisa no que corresponde aos aspectos éticos.

**Endereço do Comitê de Ética da Uninove: Rua. Vergueiro nº 235/249 –3º subsolo - Liberdade – São Paulo/ SP - CEP. 01504-001 - Fone: 3385-9197 e-mail: [comitedeetica@uninove.br](mailto:comitedeetica@uninove.br)**

**12. Nome Completo e telefones dos Pesquisadores (Aluna e orientadores) para Contato:** Mônica Ribeiro Ventura tel: 11 993497943 e-mail: [venturamr63@gmail.com](mailto:venturamr63@gmail.com); Prof. Dra Daniela Fatima Teixeira Silva tel 11 999720702; Prof. Dra Cristiane Miranda França tel: 11 982441343.

**13.** Eventuais intercorrências que vierem a surgir no decorrer da pesquisa poderão ser discutidas pelos meios próprios.

Eu, \_\_\_\_\_ fui informada (o) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e motivar minha decisão se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

---

Nome do Participante

Assinatura /Data

---

Nome da Testemunha

Assinatura/ Data

---

Nome do Pesquisador

Assinatura/Data

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alexiadou K, Doupis J. Management of diabetic foot ulcers. *Diabetes Ther.* 2012 Nov;3(1):4. doi: 10.1007/s13300-012-0004-9. Epub 2012 Apr 20.
- American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes - 2017. *Diabetes Care.* 2017. Disponível em: [http://professional.diabetes.org/sites/professional.diabetes.org/files/media/dc\\_40\\_s1\\_final.pdf](http://professional.diabetes.org/sites/professional.diabetes.org/files/media/dc_40_s1_final.pdf). Acesso em dezembro de 2017.
- American Diabetes Association(ADA). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2016; 37 Suppl 1: S81-S90
- Bahia LR, Araujo DV, Schaan BD, Dib SA, Negrato CA, Leão MP, Ramos AJ, Forti AC, Gomes MB, Foss MC, Monteiro RA, Sartorelli D, Franco LJ. The costs of type 2 diabetes mellitus outpatient care in the Brazilian public health system. *ValueHealth.* 2011 Jul-Aug;14(5 Suppl 1):S137-40. Doi: 10.1016/j.jval.2011.05.009. PubMed PMID: 21839888
- Bakker K, Apelqvist J, Schaper NC; International Working Group on Diabetic Foot Editorial Board. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012 Feb;28 Suppl 1:225-31.
- Beckmann KH, Meyer-Hamme G, Schröder S. Low level laser therapy for the treatment of diabetic foot ulcers: a critical survey. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014;2014:626127. doi: 10.1155/2014/626127. Epub 2014 Mar 16. Review. PubMed PMID: 24744814.
- Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet.* 2005 Nov 12;366(9498):1719-24. Review.
- Brasil. Ministério da Saúde. (IBGE) Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica : diabetes mellitus / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília : Ministério da Saúde, 2013. 160 p. : il. (Cadernos de Atenção Básica, n. 36)
- Chaves ME, Araújo AR, Piancastelli AC, Pinotti M. Effects of low-power light therapy on wound healing: LASER x LED. *An Bras Dermatol.* 2014 Jul-Aug;89(4):616-23. Review.
- Carvalho AFM et al. Terapia a laser de baixa intensidade e *Calendula officinalis* no reparo de úlcera em pé diabético. *Rev. esc. enferm. USP [online].* 2016, vol.50, n.4, pp.628-634. ISSN 0080-6234. <http://dx.doi.org/10.1590/S0080-623420160000500013>.
- Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012 Mar;16 Suppl

1:S27-36. doi: 10.4103/2230-8210.94253. PubMed PMID: 22701840; PubMed Central PMCID: PMC3354930

Chaves ME, Araújo AR, Piancastelli AC, Pinotti M. Effects of low-power light therapy on wound healing: LASER x LED. *An Bras Dermatol*. 2014 Jul-Aug;89(4):616-23. Review.

da Silva D de F, Vidal B de C, Zezell DM, Zorn TM, Núñez SC, Ribeiro MS. Collagen birefringence in skin repair in response to red polarized-laser therapy. *J Biomed Opt*. 2006 Mar-Apr;11(2):024002. PubMed PMID: 16674192.

Dahmardehei M, Kazemikhoo N, Vaghardoost R, Mokmeli S, Momeni M, Nilforoushzadeh MA, Ansari F, Amirkhani A. Effects of low level laser therapy on the prognosis of split-thickness skin graft in type 3 burn of diabetic patients: a case series. *Lasers Med Sci*. 2016 Apr;31(3):497-502.

Deveci M, Gilmont RR, Dunham WR, Mudge BP, Smith DJ, Marcelo CL. Glutathione enhances fibroblast collagen contraction and protects keratinocytes from apoptosis in hyperglycaemic culture. *Br J Dermatol*. 2005;152:217e224.

Dini V, Salvo P, Janowska A, Di Francesco F, Barbini A, Romanelli M. Correlation Between Wound Temperature Obtained With an Infrared Camera and Clinical Wound Bed Score in Venous Leg Ulcers. *Wounds*. 2015 Oct;27(10):274-8. PubMed PMID: 26479211.

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes - SBD (2015-2016) / Adolfo Milech...[et. al.]; organização José Egidio Paulo de Oliveira, Sérgio Vencio - São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2016.

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Conduta Terapêutica no Diabetes Tipo 2: Algoritmo SBD 2017. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/Profissionais/2017/pocionamento-oficial-SBD-02-2017-algoritmo-SBD-2017.pdf>, acesso em dezembro de 2017.

Eun-Gyo Jeo, Sung Shim Cho, Sang-Hoon Lee, Kang-Min Lee, Seo-Kyung Woo, Yoongoo Kang, Jae-Seung Yun, Seon-Ah Cha, Yoon-Jung Kim, Yu-Bae Ahn, Seung-Hyun Ko and Jung-Min Lee. Depth and combined infection is important predictor of lower extremity amputations in hospitalized diabetic foot ulcer patients. Hyun Ko and Jung-Min Lee *Journal: The Korean Journal of Internal Medicine*, 2017. DOI: <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.165>

Farivar S, Malekshahabi T, Shiari R. Biological effects of low level laser therapy. *J Lasers Med Sci*. 2014 Spring;5(2):58-62. Review. PubMed PMID: 25653800; PubMed Central PMCID: PMC4291815.

FeitosaMP et al. Effects of the Low-Level Laser Therapy (LLLT) in the process of healing diabetic foot ulcers. *Acta Cir. Bras.* [online]. 2015, vol.30, n.12, pp.852-857



França CM, Anders JJ, Lanzafame RJ. Photobiomodulation in Wound Healing: What Are We Not Considering? *Photomed Laser Surg.* 2016 Feb;34(2):51-2. Doi:10.1089/pho.2015.4073. PubMed PMID: 26840549.

Franguez I, Cankar K, Ban Franguez H, Smrke DM. The effect of LED on blood microcirculation during chronic wound healing in diabetic and non-diabetic patients-a prospective, double-blind randomized study. *Lasers Med Sci.* 2017 May;32(4):887-894. doi: 10.1007/s10103-017-2189-7. Epub 2017 Mar 25. PubMed PMID 28342007.

Guo S, DiPietro LA. Factors Affecting Wound Healing. *J Dent Res.* 2010 Mar; 89(3): 219–229 doi: 10.1177/0022034509359125

Grupo de Trabalho Internacional sobre Pé Diabético. Consenso Internacional sobre Pé Diabético/ publicado sob a direção de Hermelinda Cordeiro Pedrosa; tradução de Ana Claudia de Andrade, Hermelinda Cordeiro Pedrosa Brasília: Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, 2001.

International Diabetes Federation.IDF Diabetes Atlas [Internet]. 6a ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2014.

Kajagar BM, Godhi AS, Pandit A, Khatri S. Efficacy of low level laser therapy wound healing in patients with chronic diabetic foot ulcers-a randomized control trial. *Indian J Surg.* 2012 Oct;74(5):359-63.

Karu T. Photobiology of low-power laser effects. *Health Phys.* 1989 May;56(5):691-704. Review. PubMed PMID: 2651364.

Karu T. Cellular and Molecular Mechanisms of Photobiomodulation (Low-Power Laser Therapy). *Ieee journal of selected topics in quantum electronics*, vol. 20, no. 2, march/april 2011

Kaviani A, Djavid GE, Ataie-Fashtami L, Fateh M, Ghodsi M, Salami M, Zand N, Kashef N, Larijani B. A randomized clinical trial on the effect of low-level laser therapy on chronic diabetic foot wound healing: a preliminary report. *Photomed Laser Surg.* 2011 Feb;29(2):109-14. doi: 10.1089/pho.2009.2680. Epub 2011 Jan 9. PubMed PMID: 21214368.

Kharroubi AT, Darwish HM. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World J Diabetes.* 2015 Jun 25;6(6):850-67.

Kruse CR, Singh M, Sørensen JA, Eriksson E, Nuutila K. The effect of local hyperglycemia on skin cells in vitro and on wound healing in euglycemic rats. *J Surg Res.* 2016 Dec;206(2):418-426. doi: 10.1016/j.jss.2016.08.060. Epub 2016 Aug 24. PubMed PMID: 27884338.

Klafke, Aet al. Mortalidade por complicações agudas do diabetes melito no Brasil, 2006-2010. *Epidemiol. Serv. Saúde [online].*2014, vol.23, n.3, pp.455-462.ISSN 2237-9622. <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742014000300008>

Laser Surg. 2011 Feb;29(2):109-14. doi: 10.1089/pho.2009.2680. Epub 2011 Jan 9. PubMed PMID: 21214368.

Landau Z, Migdal M, Lipovsky A, Lubart R. Visible light-induced healing of diabetic or venous foot ulcers: a placebo-controlled double-blind study. *Photomed Laser Surg.* 2011 Jun;29(6):399-404. doi: 10.1089/pho.2010.2858. Epub 2011 Jan 9. PubMed PMID: 21214497.

McArdle et al. *Journal of Foot and Ankle Research* 2015, 8(Suppl 1):A8  
<https://doi.org/10.1186/1757-1146-8-S1-A8>

Mandelbaum SH, Di Santis EP, Mandelbaum MHS. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares Parte II\*. *An bras Dermatol.* Rio de Janeiro, 78(5):525-542, set./out. 2003.

Mathur RK, Sahu K, Saraf S, Patheja P, Khan F, Gupta PK. Low-level laser therapy as an adjunct to conventional therapy in the treatment of diabetic foot ulcers. *Lasers Med Sci.* 2017 Feb;32(2):275-282. doi: 10.1007/s10103-016-2109-2. Epub 2016 Nov 29. PubMed PMID: 27896528.

Minatel DG, Enwemeka CS, Franca SC, Frade AC. Fototerapia (LEDs 660/890nm) no tratamento de úlceras de perna em pacientes diabéticos: estudo de caso. *An Bras Dermatol.* 2009;84(3):279-83.

Minatel DG, Frade MA, França SC, Enwemeka CS. Phototherapy promotes healing of chronic diabetic leg ulcers that failed to respond to other therapies.

Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, Elbourne D, Egger M, Altman DG; CONSORT. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg.* 2012;10(1):28-55. doi: 10.1016/j.ijsu.2011.10.001. Epub 2011 Oct 12.

Nagoba Basavraj S, Namdev M Suryawanshi, Bharat Wadher, Sohan Selkar. Acidic environment and wound healing: a review. *Wounds* 2015;27(1).

Parisi MC, Neto MA, Menezes FH, Gomes MB, Teixeira RM, de Oliveira JE, Pereira JR, Fonseca RM, Guedes LB, E Forti CA, de Oliveira AM, de Nóbrega MMB, Colares VN, Schmid H, Nienov OH, Nery M, Fernandes TD, Pedrosa HC, Schreiber de Oliveira Cda S, Ronsoni M, Rezende KF, Quilici MT, Vieira AE, de Macedo GM, Stuchi-Perez EG, Dinhane KG, Pace AE, de Freitas MC, Calsolari MR, Saad MJ. Baseline characteristics and risk factors for ulcer, amputation and severe neuropathy in diabetic foot at risk: the BRAZUPA study. *Diabetol Metab Syndr.* 2016;8:25

Rasmussen A, Almdal T, Anker Nielsen A, Nielsen KE, Jørgensen ME, Hangaard S, Siersma V, Holstein PE. Decreasing incidence of foot ulcer among patients with type 1 and type 2 diabetes in the period 2001-2014. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017 Aug;130:221-228. doi:10.1016/j.diabres.2017.05.025. Epub 2017 Jun 13. PubMed PMID: 28648855.

Rezende KF, Ferraz MB, Malerbi DA, Melo NH, Nunes MP, Pedrosa HC, Chacra AR. Predicted annual costs for inpatients with diabetes and foot ulcers in a developing country-a simulation of the current situation in Brazil. *Diabet Med.* 2010 Jan;27(1):109-12. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02871.x. PubMed PMID: 20121897.

Salvo P, Calisi N, Melai B, Dini V, Paoletti C, Lomonaco T, Pucci A, DiFrancesco F, Piaggese A, Romanelli M. Temperature- and pH-sensitive wearable materials for monitoring foot ulcers. *Int J Nanomedicine.* 2017 Jan 31;12:949-954. doi: 10.2147/IJN.S121726. eCollection 2017. PubMed PMID: 28203074; PubMed Central PMCID: PMC5293368.

Salvo P, Dini V, Di Francesco F, Romanelli M. The role of biomedical sensors in wound healing. *Wound Med.* 8, 15-18(2015). <http://dx.doi.org/10.1016/j.wndm.2015.03.007>

Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Ann Intern Med.* 2010 Jun 1;152(11):726-32. doi: 10.7326/0003-4819-152-11-201006010-00232. Epub 2010 Mar 24. PubMed PMID: 20335313.

Smaniotto PHS, Pereira MC, Isaac C, Galli R. Sistematização de curativos para o tratamento clínico das feridas. *Rev Bras Cir Plást.* 2012;27(4):623-6

Sousa RG, Batista Kde N. Laser therapy in wound healing associated with diabetes mellitus - Review. *An Bras Dermatol.* 2016 Jul-Aug;91(4):489-93. doi: 10.1590/abd1806-4841.20163778. Review.

Sperandio FF, Simões A, Corrêa L, Aranha AC, Giudice FS, Hamblin MR, Sousa SC. Low-level laser irradiation promotes the proliferation and maturation of keratinocytes during epithelial wound repair. *J Biophotonics.* 2015 Oct;8(10):795-803. doi: 10.1002/jbio.201400064. Epub 2014 Nov 20. PubMed PMID: 25411997; PubMed Central PMCID: PMC4583360.

Trajano ET, da Trajano LA, Dos Santos Silva MA, Venter NG, de Porto LC, de Fonseca A, Monte-Alto-Costa A. Low-level red laser improves healing of second-degree burn when applied during proliferative phase. *Lasers Med Sci.* 2015 May;30(4):1297-304.

Vitse J, Bekara F, Byun S, Herlin C, Teot L. A Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Evaluation of the Effect of Low-Level Laser Therapy on Venous Leg Ulcers. *Int J Low Extrem Wounds.* 2017 Mar;16(1):29-35. doi:10.1177/1534734617690948. Epub 2017 Feb 17. PubMed PMID: 28682676.

Zanchetta FC, Trevisan DD, Apolinario PP, Silva JB, Lima MH. Clinical and sociodemographic variables associated with diabetes-related distress in patients with type 2 diabetes mellitus. *Einstein (Sao Paulo).* 2016 Jul-Sep;14(3):346-351. doi: 10.1590/S1679-45082016AO3709. English, Portuguese. PubMed PMID: 27759822; PubMed Central PMCID: PMC5234745

World Health Organization (WHO). Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. [internet]. 2011. Disponível em: [http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c\\_2011.pdf](http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf).