



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

RITA DE CÁSSIA FERREIRA

TERAPIA FOTODINÂMICA COMO COADJUVANTE NO
PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO DO PÉ DIABÉTICO: SÉRIE DE
CASOS

SÃO PAULO

2022



RITA DE CÁSSIA FERREIRA

**TERAPIA FOTODINÂMICA COMO COADJUVANTE NO
PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO DO PÉ DIABÉTICO: SÉRIE DE
CASOS**

**Tese apresentada à Universidade Nove de Julho para a obtenção do
título de Doutora em Biofotônica Aplicada às Ciências da Saúde**

**Orientadora: Prof.^a Dr.^a Kristianne Porta
Santos Fernandes**

**Co-Orientadora: Prof.^aDr.^a Rebeca
Boltes Cecatto**

São Paulo

2022

Ferreira, Rita de Cássia.

Terapia fotodinâmica como coadjuvante no processo de cicatrização do pé diabético: série de casos. / Rita de Cássia Ferreira. 2022.

82 f.

Tese (Doutorado) - Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2022.

Orientador (a): Prof^a. Dr^a. Kristianne Porta Santos Fernandes.

1. Terapia fotodinâmica antimicrobiana. 2. Pé diabético. 3. Bates-Jensen. 4. Ferida. 5. Cicatrização.

I. Fernandes, Kristianne Porta Santos.

II. Título.

CDU 615.831

São Paulo, 23 de junho de 2022.

TERMO DE APROVAÇÃO


Aluno (a): Rita de Cássia Ferreira

Título da Tese: "Terapia fotodinâmica como coadjuvante no processo de cicatrização do pé diabético: série de casos".

Presidente: PROF^a. DR^a. KRISTIANNE PORTA SANTOS FERNANDES 

Membro: PROF^a. DR^a. RAQUEL AGNELLI MESQUITA FERRARI 

Membro: PROF. DR. JOSE ANTONIO SILVA JUNIOR 

Membro: PROF^a. DR^a. REBECA BOLTES CECATTO 

Membro: PROF. DR. RICARDO SCARPARO NAVARRO 

RESUMO

O pé diabético é uma das principais complicações da diabetes mellitus com alta mortalidade, morbidade e grande utilização de recursos públicos em longos tratamentos clínicos e cirúrgicos. O tratamento dessas lesões é desafiador devido a sua etiologia multifatorial. Este estudo teve como objetivo avaliar a evolução clínica de pacientes portadores de pé diabético tratados com terapia fotodinâmica utilizando da escala de Bates-Jensen (BJ). Foram acompanhados 21 pacientes, da clínica de cirurgia vascular do Conjunto Hospitalar do Mandaqui na cidade de São Paulo, sendo 16 homens e 5 mulheres, com média de 58 anos de idade. Os pacientes realizaram o tratamento padrão da instituição acrescido da Terapia Fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) usando o fotossensibilizador azul de metileno 0,01% e irradiação com laser (660 nm, 100 mW, 1W/cm², 60 J/cm², 6J por ponto). A cobertura primária utilizada como curativo foi a hidrofibra com prata aplicada após a PDT. A escala BJ foi usada nos momentos pré e pós término da PDT para avaliar a evolução das lesões, bem como a área, características do leito tecidual, característica e quantidade de exsudato, edema perilesional, tecido de granulação e epitelização. Os pacientes foram divididos em 4 grupos (alta, alta por piora, em tratamento e perda) que foram comparados utilizando o software SPSS Statistics com significância de 0,05. Os resultados demonstraram que na amostra geral houve diferença significativa nos valores da escala BJ pré e pós aPDT. Em relação aos itens da BJ avaliados após a aPDT na amostra geral não se encontrou significância no tamanho da lesão, porém houve significância no descolamento, quantidade e tipo de tecido necrótico e endurecimento perilesional. Ao avaliar esses mesmos itens da BJ nos pacientes que tiveram alta houve uma diferença estatística no tamanho da lesão, tipo e quantidade de tecido necrótico, tipo e quantidade de exsudato e edema perilesional. Neste acompanhamento a aPDT se mostrou um tratamento eficaz, seguro, de baixo custo, bem tolerado, com alta adesão de pacientes e viabilidade de execução no serviço público de saúde.

Palavras-chave: terapia fotodinâmica antimicrobiana, pé diabético, Bates-Jensen, ferida, cicatrização

ABSTRACT

Diabetic foot is one of the main complications of diabetes mellitus with high mortality, morbidity and large use of public resources in long clinical and surgical treatments. The treatment of these lesions is challenging due to their multifactorial etiology. This study aimed to evaluate the clinical evolution of patients with diabetic foot treated with photodynamic therapy using the Bates-Jensen (BJ) scale. Twenty-one patients from the vascular surgery clinic of the Conjunto Hospitalar do Mandaqui in the city of São Paulo were followed up, 16 men and 5 women, with a mean age of 58 years. Patients underwent standard institutional care plus antimicrobial Photodynamic Therapy (aPDT) using a 0.01% methylene blue photosensitizer and laser irradiation (660 nm, 100 mW, 1W/cm², 60 J/cm², 6J per point). The primary dressing used as a dressing was hydrofiber with silver applied after PDT. The BJ scale was used before and after the end of PDT to assess the evolution of the lesions, as well as the area, characteristics of the tissue bed, characteristics and amount of exudate, perilesional edema, granulation tissue and epithelialization. Patients were divided into 4 groups (discharged, discharged due to worsening, in treatment and loss) that were compared using the SPSS Statistics software with a significance of 0.05. The results showed that in the total sample there was a significant difference in the values of the BJ scale before and after aPDT. Regarding the BJ items evaluated after aPDT in the general sample, no significance was found in the size of the lesion, but there was significance in the detachment, amount and type of necrotic tissue and perilesional hardening. When evaluating these same BJ items in patients who were discharged, there was a statistical difference in lesion size, type and amount of necrotic tissue, type and amount of exudate and perilesional edema. In this follow-up, aPDT proved to be an effective, safe, low-cost, well-tolerated treatment, with high patient adherence and feasibility of implementation in the public health service.

Keywords: antimicrobial photodynamic therapy, diabetic foot, Bates-Jensen, wound, healing

DEDICATÓRIA

À minha querida e amada esposa, amiga e companheira Jucimara, que me apoiou nos momentos difíceis e quase impossíveis, para a realização deste sonho tão almejado.

AGRADECIMENTOS

Desejo exprimir os meus agradecimentos a todos aqueles que, de alguma forma, permitiram que esta tese se concretizasse.

Em primeiro lugar quero agradecer a Prof^a. Dr^a. Kristianne Porta Santos Fernandes, minha competentíssima orientadora, por ter-me deixado fazer parte do seu grupo de estudos e acreditado em meu potencial, apesar de todas as dificuldades e obstáculos.

À minha querida e sempre disposta, Prof^a Dr^a Rebeca Boltes Cecatto que me co-orientou com uma grandiosa maestria como poucas.

Agradeço ainda a Dr^a Silvana Torres Perez, cirurgiã vascular do Hospital do Mandaqui, que permitiu que fosse desenvolvido este estudo em seu ambulatório de atendimento e ainda contribuiu imensamente com suas avaliações clínicas e intervenções em benefício do desenvolvimento desta pesquisa.

A toda equipe da cirurgia vascular, médicos e principalmente aos residentes que atuaram diretamente na execução deste estudo atendendo nossos pacientes no ambulatório. Agradeço ainda a todos os funcionários da equipe de enfermagem do ambulatório do Hospital Mandaqui que disponibilizaram salas e materiais para que tudo ficasse em ordem durante nossos atendimentos.

A imensa contribuição das enfermeiras Edna Gonçalves Dias e Rita de Cássia Inácio Oliveira do Grupo de curativos pelas grandiosas avaliações das feridas de nossos pacientes deste estudo.

À Prof^a Dra. Maria Aparecida dos Santos Traverzim, chefe do Núcleo de Biofotônica do CHM, por ceder os aparelhos de laser prontamente para realização de nossa pesquisa.

A todos os professores e colegas do programa de Pós-Graduação em Biofotônica aplicada às ciências da saúde da Universidade Nove de Julho que contribuíram com suas valiosas considerações e dicas para o meu crescimento acadêmico e pessoal.

À Convatec, representada pelo Sr Wellington, pelo fornecimento do curativo Aquacel durante todo o transcorrer da pesquisa e também à assessoria técnica do referido material.

Agradeço a todos que se empenharam de alguma forma para a conclusão deste trabalho, apesar de todas as dificuldades impostas pela pandemia de Covid19 ao nosso serviço do Hospital Mandaqui durante esta pesquisa.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: ÚLCERA INFECTADA DE PÉ DIABÉTICO. FONTE: PRÓPRIA AUTORA _____	19
FIGURA 2: ÚLCERA INFECTADA DE PÉ DIABÉTICO. FONTE: PRÓPRIA AUTORA _____	19
FIGURA 3: APARELHO DE LASER OMNIA ECCO FIBRAS _____	33
FIGURA 4: PARÂMETROS DOSIMÉTRICOS LASER: OMNIA ECCO FIBRAS® _____	33
FIGURA 5: HIDROFIBRA DE PRATA (AQUACEL)® _____	34
FIGURA 6: ETAPAS DA APLICAÇÃO DA APDT _____	34
FIGURA 7: IMAGEM FOTOGRÁFICA ILUSTRATIVA DA DELIMITAÇÃO DA ÁREA DA LESÃO REALIZADA NO PROGRAMA IMAGE J (FONTE: AUTOR) _____	36
FIGURA 8: DISTRIBUIÇÃO DE GÊNERO NA AMOSTRA TOTAL _____	38
FIGURA 9: DISTRIBUIÇÃO DE GÊNERO NOS GRUPOS _____	39
FIGURA 10: DISTRIBUIÇÃO POR FAIXA ETÁRIA NA AMOSTRA TOTAL _____	39
FIGURA 11: DISTRIBUIÇÃO POR FAIXA ETÁRIA NOS GRUPOS _____	40
FIGURA 12: DISTRIBUIÇÃO POR TEMPO DE DM NA AMOSTRA TOTAL _____	40
FIGURA 13: DISTRIBUIÇÃO POR TEMPO DE LESÃO NA AMOSTRA TOTAL _____	41
FIGURA 14: QUANTIDADE DE SESSÕES DE PDT REALIZADAS POR PACIENTE NA AMOSTRA TOTAL _____	43
FIGURA 15: QUANTIDADE DE SESSÕES DE PDT POR PACIENTE NOS GRUPOS _____	43
FIGURA 16: IMAGENS REPRESENTATIVAS DAS LESÕES PRÉ (ESQUERDA) E PÓS (DIREITA) TRATADAS COM PDT. _____	56

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES DO ESTUDO _____	42
TABELA 2: DESCRITIVOS GERAIS DE BJ NA AMOSTRA GERAL (N=21) INICIAL E FINAL _____	44
TABELA 3: DESCRITIVOS GERAIS DE BJ NA AMOSTRA TOTAL - INICIAL E FINAL _____	44
TABELA 4: DESCRITIVOS GERAIS DE BJ POR GRUPO - INICIAL E FINAL _____	45
TABELA 5: DESCRITIVOS GERAIS DE ÁREA DA LESÃO NA AMOSTRA TOTAL (N=21) INICIAL E FINAL _____	45
TABELA 6: DESCRITIVOS DE ÁREA DA LESÃO POR GRUPOS (INICIAL E FINAL) _____	46
TABELA 7: COMPARAÇÃO ENTRE VALORES INICIAIS E FINAIS DE BJ NO GRUPO GERAL (KRUSKAL-WALLIS)	47
TABELA 8: COMPARAÇÃO ENTRE GRUPOS PARA MEDIDAS DE BJ INICIAL E FINAL (KRUSKAL-WALLIS) _____	47
TABELA 9: COMPARAÇÃO ENTRE PRÉ E PÓS POR GRUPOS PARA MEDIDAS DE BJ INICIAL E FINAL (WILCOXON) _____	47
TABELA 10: COMPARAÇÃO ENTRE GRUPOS PARA MEDIDAS INICIAIS DOS DADOS DA BJ (KRUSKAL-WALLIS) _____	48
TABELA 11: COMPARAÇÃO ENTRE GRUPOS PARA MEDIDAS FINAIS DOS ASPECTOS AVALIADOS NA BJ (KRUSKAL-WALLIS) _____	49
TABELA 12: POSTOS DE MÉDIA DA COMPARAÇÃO ENTRE SUBGRUPOS PARA MEDIDAS DE CICATRIZAÇÃO FINAL (KRUSKAL-WALLIS) _____	49
TABELA 13: COMPARAÇÃO ENTRE MEDIDAS DE CICATRIZAÇÃO DA BJ INICIAL E FINAL NA AMOSTRA TOTAL (WILCOXON) _____	50
TABELA 14: COMPARAÇÃO ENTRE MEDIDAS DE CICATRIZAÇÃO INICIAL E FINAL NO GRUPO ALTA _____	51
TABELA 15: COMPARAÇÃO ENTRE MEDIDAS DE CICATRIZAÇÃO INICIAL E FINAL NO GRUPO EM TRATAMENTO _____	51
TABELA 16: CORRELAÇÃO ENTRE ÁREA FINAL DA FERIDA NA AMOSTRA GERAL E VALORES INICIAIS - FINAIS DE BJ (SPEARMAN) _____	52
TABELA 17: CORRELAÇÃO ENTRE O NÚMERO DE SESSÕES DE PDT COM OS ASPECTOS FINAIS DE CICATRIZAÇÃO NA AMOSTRA GERAL (SPEARMAN) _____	52
TABELA 18: QUI-QUADRADO DE ASSOCIAÇÃO DE CIRURGIAS PRÉVIAS COM MUDANÇA DE BJ _____	54

LISTA DE ABREVIATURAS

ATP Adenosina trifosfato

Bates-Jensen – Bates Jensen Wound Assessment Tool

DE Densidade de energia

DM Diabetes mellitus

DP Desvio padrão

DE Densidade de energia

FBM Fotobiomodulação

HAS Hipertensão arterial severa

Laser Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation

LED Light Emitting Diode

PDT Photodynamic Therapy

Sumário

1. CONTEXTUALIZAÇÃO	15
1.1. Diabetes Mellitus: Um inimigo silencioso	15
1.2. O Pé diabético	17
1.3. Tratamento do pé diabético	19
1.4. Terapia fotodinâmica antimicrobiana no tratamento do pé diabético	24
2. OBJETIVOS	30
2.1. Objetivo Geral	30
2.2. Objetivos Específicos	30
3. METODOLOGIA	31
3.1. Delineamento do Estudo	31
3.2. Amostra	31
3.3. Critérios de Inclusão	31
3.4. Critérios de Exclusão	32
3.5. Terapia Fotodinâmica antimicrobiana	32
3.6. Dados coletados	34
3.6.1. Dados epidemiológicos coletados dos prontuários	34
3.7. Avaliação clínica da lesão	35
3.8. Critérios analisados para alta do ambulatório de PDT	36
4. ANÁLISE ESTATÍSTICA	37
5. RESULTADOS	38
<i>Casística da amostra</i>	38
5.1. Resultados referentes a escala de Bates-Jensen (BJ) e a área da lesão	43
5.2. Resultados Inferenciais	46
5.3. Imagens representativas de lesões tratadas com PDT	55
6. DISCUSSÃO	57

7. CONCLUSÕES	62
REFERÊNCIAS	63
APÊNDICE A: Termo de aprovação CEP	73
APÊNDICE B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	74
APÊNDICE C: Acompanhamento semanal das lesões	74
ANEXO A: Protocolo de atendimento ao Pé diabético do CHM	78
ANEXO B: Escala de Bates-Jensen	80

1. CONTEXTUALIZAÇÃO

A diabetes mellitus (DM) é uma síndrome caracterizada por falta de insulina e/ou deficiência de seus efeitos, causada por múltiplos agentes etiológicos. A hiperglicemia crônica resultante é acompanhada por distúrbios no metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas (Sociedade Brasileira de diabetes, 2022). A diabetes pode ser classificada em: DM tipo 1: de origem autoimune, decorrente da destruição das células B pancreáticas que resulta na deficiência completa de insulina, mais comum em crianças e jovens; DM tipo 2: a forma mais comum, associada frequentemente à obesidade e ao envelhecimento caracterizada pela resistência à insulina, deficiência parcial de secreção de insulina pelas células β pancreáticas além de alterações na secreção de incretinas (Sociedade Brasileira de diabetes, 2022). O Diabetes Gestacional ocorre sobretudo devido a uma grave intolerância à glicose, causada por alterações nos hormônios gestacionais (Guidelines clinical management-American College of Obstetricians and gynecologists, 2018).

Segundo a Federação Internacional de Diabetes, em 2021, 537 milhões de adultos (20-79 anos) viviam com diabetes - 1 em cada 10. Este número deverá aumentar para 643 milhões em 2030 e 783 milhões em 2045. No Brasil, há cerca de 16 milhões de diabéticos e o país ocupa a 6ª posição no ranking mundial (Federação Internacional de Diabetes 2021).

O envelhecimento da população, a crescente prevalência da obesidade e do sedentarismo, e os processos de urbanização são considerados os principais fatores responsáveis pelo aumento da incidência e prevalência de DM em todo o mundo (Saeedi et al.2019).

Em vista do fato de que a DM está relacionada a um alto índice de complicações que afetam a qualidade de vida, o seu aumento representa consequências de impacto econômico, social e psicológico. Por isso, a DM é um grande problema de saúde pública (Zhang et al.,2017), estando entre as dez principais causas de incapacidade crônica no mundo (Saeedi et al., 2019).

1.1. Diabetes Mellitus: Um inimigo silencioso

As complicações diabéticas agudas ocorrem de maneira intermitente e incluem hipoglicemia, cetoacidose diabética, síndrome hiperosmolar

hiperglicêmica e acidose láctica diabética. Já as complicações diabéticas crônicas, que ocorrem insidiosa e lentamente, durante todo o percurso da doença, incluem a doença vascular cerebral, a doença arterial obstrutiva periférica (DAOP), a retinopatia, a nefropatia e a neuropatia periférica (Wu et al.,2018). A neuropatia periférica pode ser dividida em sensorial, motora e autonômica, sendo que 50% dos pacientes com DM podem desenvolver neuropatia periférica sintomática nos 25 primeiros anos da doença (Thole & Loebmann, 2016).

A neuropatia sensorial reduz ou elimina a sensibilidade superficial e o sentido de vibração, aumentando o risco de trauma nas extremidades e os mantendo imperceptíveis as vezes por longos períodos agravando as lesões (Volmer-Thole, et al. 2016). Por outro lado, quando acomete os pés ela também pode gerar a atrofia dos músculos da perna, aumentando a pressão nos pés. Os traumas mais comuns nos pés podem ocorrer por pressão excessiva e constante (calçados inadequados), danos mecânicos (cortes, perfurações), danos térmicos (sol e outros agentes térmico), danos químicos e ainda como reflexo da pressão moderada constante que gera um processo inflamatório (Volmer-Thole, et al. 2016, Panero et al.,2019).

A neuropatia motora pode gerar atrofia dos músculos do pé o que gera posicionamento incorreto (como dedos em garra) e perda de reflexo do tendão de Aquiles (Volmer-Thole, et al. 2016). A combinação da neuropatia motora e sensorial leva a carga desigual nos pés, o que com o tempo pode levar a formação de áreas de hiperqueratinização e úlceras (Volmer-Thole, et al. 2016).

A neuropatia autonômica (pode acometer 20% dos pacientes com DM e acompanhar 30 a 50% dos pacientes que apresentam neuropatia periférica) leva à disfunção vasomotora e sudomotora, o que acarreta aumento da perfusão sanguínea e hiperaquecimento da pele acompanhada de ressecamento, aumentando ainda mais o risco de lesões (Volmer-Thole, et al. 2016). A neuropatia autonômica pode evoluir também para esclerose arterial média, osteoartropatia diabética (pé de Charcot), edemas e diminuição da viscoelasticidade e alterações na espessura cutânea (Volmer-Thole, et al. 2016).

A DAOP se caracteriza pela redução de fluxo sanguíneo, principalmente, nos membros inferiores, quando as artérias estão afetadas por estenoses progressivas ou oclusões decorrentes da aterosclerose. Apesar da DM ser um

dos fatores de risco para a DAOP, as complicações da DAOP nos pacientes com DM se apresentam de forma muito mais agressiva (Mota et al 2017).

A neuropatia periférica (NP) e a doença arterial periférica (DAOP) tornam os pés dos diabéticos extremamente vulneráveis a lesões, feridas e infecções, permitindo assim o aparecimento de muitas complicações crônicas incapacitantes. De acordo com a revisão publicada por Armstrong et al. (2017), ao menos um terço dos pacientes diabéticos irá apresentar alguma úlcera aberta nos pés, ao longo da vida. A NP é responsável por cerca de 50% dos casos de síndrome do pé diabético (Panero et al.,2019). Já a DAOP responde por 15% dos casos, enquanto em 35% as ulcerações nos pés se desenvolvem como uma combinação de NP e DAOP (Boulton 2008, Lobmann 2011, Monteiro-Soares et al 2011, Boulton 2013, Boulton 2014, Volmer-Thole, et al. 2016).

1.2. O Pé diabético

O Pé Diabético pode ser caracterizado pela presença de infecção, ulceração e/ou destruição de tecidos profundos associados a anormalidades neurológicas e a vários graus de doença vascular periférica em pessoas com DM (GRUPO DE TRABALHO INTERNACIONAL SOBRE PÉ DIABÉTICO, 2001).

Independentemente da fisiopatologia e da presença da neuropatia associada ou não a doença vascular, o pé diabético é por si só uma condição com significativo impacto na morbimortalidade e comorbidades do portador de DM já que é responsável por 20% a 25% das internações desta população. Mais ainda, cinco em cada seis grandes amputações de membros inferiores são realizadas em pacientes diabéticos e 85% das amputações nessa população são precedidas por ulceração e pela presença do pé diabético crônico (Monteiro et al., 2012; Zhang et al., 2017).

Rodrigues et al. (2022), publicaram, em uma metanálise, dados demonstrando que a prevalência de amputações entre os pacientes portadores do pé diabético variou de 1,3% a 66% entre os estudos analisados. Os autores concluíram ainda que o DM foi considerado o principal fator de risco para a ocorrência de amputações. Pessoas com diabetes apresentam uma razão de risco (RR) de 22,3 em comparação com não-diabéticos para evoluírem a amputação após a ocorrência das lesões do pé diabético (Rodrigues et al.,2022).

Uma vez instaladas, as úlceras abertas demandam um grande esforço, tempo e custo de todo o sistema de saúde, pacientes e familiares. Esse longo processo que por vezes culmina na ocorrência final da amputação é sem sombra de dúvida, desgastante e custoso. Nesse sentido, estudos têm concluído que a chave para o acompanhamento do pé diabético são as ações preventivas, focadas em esforços principalmente no âmbito educacional e na prevenção da ocorrência das úlceras abertas bem como das infecções locais que podem evoluir para planos mais profundos, necrose ou até infecções sistêmicas por meio de um manual técnico de orientações (Fang, Galiano,2009; Wu et al.,2018; Miranda et al.2021).

Em paralelo, um dos principais fatores agravantes da evolução das úlceras do pé diabético, é a presença das infecções locais. Em cerca de 89% dos casos, essas feridas são infectadas por múltiplos agentes diferentes como fungos mistos e/ou agentes bacterianos: *Serratia*, *Morganella*, *Proteus vulgaris*, *Haemophilus*, *Acinetobacter*, *Enterococcus* e *Staphylococcus aureus* entre outros (Peters et al.,2012; Tardivo et al.,2014).

As infecções podem ocorrer superficialmente no tecido cutâneo, ou acometer tecidos mais profundos como músculos, tendões e ossos, com presença ou ausência de necrose associada. Infecções cutâneas mais superficiais são geralmente causadas por bactérias gram positivas, como *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus* coagulase-negativos e espécies de *Streptococcus* (Noor et al.,2018). Já a infecção profunda do tecido ósseo, chamada de osteomielite, pode ocorrer na vigência de qualquer microrganismo participante da flora normal da pele, mas, também, muito comumente de microrganismos multirresistentes como a *Pseudomonas aeruginosa* ou as bactérias da família *Enterobacteriaceae* (Lipsky, Uçkay, 2021). Em pacientes que apresentam lesões com saída de secreção fétida ou gangrena, além de sinais infecciosos sistêmicos, é comum a presença de infecções por bactérias anaeróbias, como *Clostridium sp.* e *Bacteroides sp* (Noor et al.,2017).

É consenso na literatura que a infecção lentifica o processo de cicatrização das úlceras do pé diabético e aumenta muito o risco de amputação de membros inferiores. Estimativas chegam a mencionar que em cerca de 2/3 dos casos de úlcera aberta no pé diabético, os quadros de infecção são fatores determinantes

à evolução para amputação. Em 2019 Sen e colaboradores publicaram uma metanálise mostrando, dentre outros fatores, que existe um aumento de 1,94 vezes no risco de amputação relacionado ao pé diabético ulcerado nos pacientes com história de osteomielite (IC 95%, 1,336-2,826; $P = 0,001$ (Sen et al., 2019).

A abordagem dos pacientes que apresentam o pé diabético prevê, medidas de tratamento da infecção local associada a medidas preventivas. O gerenciamento complexo desses pacientes tornou-se, portanto, um forte argumento para uma abordagem multidisciplinar dessas lesões (Bakker, Apelqvist, 2016).



Figura 1: úlcera infectada de pé diabético. Fonte: própria autora



Figura 2: úlcera infectada de pé diabético. Fonte: própria autora

1.3. Tratamento do pé diabético

No início do século XX, o Dr. Frederick Treves (1853-1923) revolucionou a gestão dessa patologia quando estabeleceu três princípios importantes como os

pilares do tratamento das úlceras diabéticas: o desbridamento, a descompressão e a educação preventiva em saúde. Com base nesses princípios, o tratamento até hoje inclui as premissas do cuidado local da ferida, curativos que promovem um ambiente úmido, o alívio das pressões mecânicas sobre as feridas e o desbridamento quando infectada ou necrosada. Além disso, sabe-se hoje, que a avaliação e o tratamento das alterações vasculares associadas, o tratamento de infecção ativa local e o controle glicêmico sistêmico são peças fundamentais no sucesso do tratamento (Lavery, Davis,2016; Estelle, Nestoras,2018).

Mesmo quando o tratamento de uma úlcera é bem-sucedido, o risco de sua recorrência é de 40% no primeiro ano e 65% nos primeiros 3 anos após a cura devido a manutenção dos fatores de risco locais e sistêmicos, muito comuns em diabéticos mal controlados (Jaap et al.,2020). Tardivo et al., (2014) afirmam que mais da metade das amputações de membros inferiores poderiam ter sido evitadas com detecção e cuidados adequados de prevenção pré-amputações.

Bus et al. (2020), afirmaram que os cinco elementos-chave que suportam o seguimento preventivo do pé diabético são a identificação do paciente portador de maior risco de desenvolver úlceras abertas, inspeção e exame regular do pé, educação preventiva para que o paciente, a família e os profissionais de saúde evitem situações ambientais de risco a ulcerações locais, o uso rotineiro de calçados adequados e o tratamento adequado dos fatores de risco para ulceração como a hiperglicemia, o controle da doença arterial associada e das alterações nutricionais que possam impedir uma boa cicatrização.

Medidas gerais como o exame clínico à beira do leito tem como objetivo descrever a localização das lesões e/ou classificar a extensão da infecção. Na avaliação clínica da infecção no pé diabético, sinais determinantes como eritema local, aumento de temperatura, sinais de inflamação, edema e secreção purulenta são determinantes na avaliação do diagnóstico, do prognóstico e na melhor escolha terapêutica (Lipsky et al., 2016; Barwell et al.,2017).

A investigação laboratorial com proteína C reativa (PCR) e outros marcadores bioquímicos para avaliação de resposta terapêutica, bem como exames de imagem como a radiografia simples e/ou a ressonância nuclear magnética (RNM), são também preconizados em situações específicas, mediante

critérios específicos, para avaliar a presença de osteomielite e complementação da investigação clínica (Barwell et al.,2017).

Neste cenário, os curativos se apresentam como uma alternativa viável para o cuidado de úlceras colonizadas não infectadas ou não do pé diabético. São realizados com materiais de diferentes composições, utilizados para limpar, desbridar tecidos desvitalizados, manter um ambiente favorável à cicatrização e a reparação da ferida, além do controle do equilíbrio da flora bacteriana no leito da local (Armstrong, Meyr,2019).

Ainda que o grau da evidência não seja atualmente de forte intensidade, a utilização de curativos a base de prata, são amplamente utilizados em lesões infectadas, e têm demonstrado em relatos de casos, um ótimo uso como agente acelerador de cicatrização e como medida de prevenção na ocorrência de resistência bacteriana a antibióticos (Durnville et al,2017).

Curativos a base de prata tem uma atividade antimicrobiana de amplo espectro contra cepas multirresistentes e suscetíveis a múltiplas drogas, como *Pseudomonas aeruginosa* *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e *S. aureus* resistente à vancomicina. A prata é tóxica para microrganismos, afetando enzimas respiratórias e componentes do sistema microbiano de transporte de elétrons. Além disso, os íons de prata exercem um mecanismo bactericida pela ligação ao DNA bacteriano interferindo nos processos de transcrição e replicação (Rai et al.,2012; Domenico et al.,2020). Diferentes formulações contendo prata demonstraram alterar a colonização bacteriana local em feridas de cicatrização lenta o que pode ser uma alternativa aos antimicrobianos convencionais, principalmente quando usados topicamente em altas concentrações diretamente no local da infecção (Domenico et al.,2020).

Já em relação aos casos de pacientes portadores de úlceras infectadas, o “International Working Group on the Diabetic Foot” (IWGDF) preconiza além das medidas multidisciplinares de diagnóstico, prevenção e cuidado, o uso de antibióticos escolhidos de acordo com a gravidade clínica e suscetibilidade dos agentes microbianos causadores. É importante salientar que o tratamento das infecções superficiais e/ou profundas das úlceras diabéticas visa não apenas a erradicação dos microrganismos locais, mas, também, barrar a propagação sistêmica da infecção e auxiliar os mecanismos de reparação tecidual e

cicatrização local. A literatura é enfática em demonstrar que a infecção da úlcera contribui como um mecanismo de perpetuação da área cruenta, impedindo a cicatrização local e o fechamento ordenado da ferida (Burgess et al.,2021).

No caso de infecções leves ou moderadas está indicada a prescrição de antibióticos orais e no caso de infecções graves como a osteomielite o uso de antibióticos parenterais seguidos de tratamento oral por pelo menos 4 semanas. Alguns agentes a serem considerados incluem as penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos, metronidazol (em combinação com outro antibiótico), clindamicina, linezolida, daptomicina, fluoroquinolonas ou vancomicina (Lipsky et al., 2020).

Nos casos de osteomielite comprovada e/ou falência do tratamento medicamentoso por 04 semanas e/ou sinais de gravidade como necrose tecidual, ou abscesso profundo (abaixo da fáscia), síndrome compartimental ou isquemia grave dos membros, a indicação cirúrgica de debridamento, associado ou não a amputação, é primordial (Lispky et al.,2020). Portanto, ainda hoje as principais alternativas de tratamento para os portadores de osteomielite complicada, são o desbridamento cirúrgico e/ou a amputação. O tratamento cirúrgico desses casos auxilia na formação e reepitelização do tecido de granulação e reduz as pressões plantares em áreas de atrito. O debridamento cirúrgico também desempenha um papel importante no controle da infecção, uma vez que os tecidos desvitalizados favorecem a proliferação bacteriana (Estelle, Nestoras,2018, Pitocco et al.,2019).

Infelizmente, dificilmente essas alternativas encerram totalmente as lesões, uma vez que a amputação nesses casos é, geralmente, seguida de uma nova infecção no coto residual (Richard et al.,2018). Além disso, os longos períodos de internação necessários às amputações cirúrgicas infectadas, geram um grande ônus para o sistema único de saúde e pacientes, diminuindo funcionalidade, qualidade de vida e aumentando o número de complicações associadas (Haddad et al.,2010).

Por isso há uma tendência mundial em se reduzir as taxas de desbridamento e amputações destes pacientes. Há relatos de uma redução de 40 a 60% das taxas de desbridamentos cirúrgicos/amputação entre pacientes com diabetes nos últimos 10 a 15 anos no Reino Unido, Suécia, Dinamarca, Espanha, Estados Unidos e Austrália (Moxey et al.,2011).

O custo do tratamento cirúrgico também se mostra um problema de saúde pública. Uma estimativa recente do custo médico direto das amputações de membros inferiores nos Estados Unidos é de US \$50.000, por amputação, perfazendo um custo total anual ao sistema de saúde americano de US \$1,6 bilhão (Olinic et al.,2019).

Em contrapartida, Saltoglu et al. (2021), demonstraram em um grande estudo multicêntrico prospectivo observacional que a utilização de antibióticos de amplo espectro sem critérios vem contribuindo para o aumento de reinfecção, resistência multi microbiana e amputações subsequentes.

Uma dessas terapias coadjuvantes no tratamento de pé diabético é a Terapia Fotodinâmica (“Photodynamic Therapy”, PDT). A terapia fotodinâmica, consiste no uso de um agente fotossensibilizador (FS) que iluminado por fonte de luz específica, na presença de oxigênio, libera espécies reativas de oxigênio (EROS) capazes de eliminar células indesejadas como as tumorais, bacterianas, virais e fúngicas (Hamblin, Hasan,2004). Quando usada no tratamento de infecções pé denominada PDT antimicrobiana (aPDT). Tem-se informações de suas primeiras utilizações há mais de 1000 anos, porém as pesquisas sobre essa terapia aumentaram somente após a década de 1960 e foram impulsionadas recentemente devido ao aumento da resistência microbiana aos antibióticos (Hamblin, Hasan 2004, Zanin et al,2014). A PDT além de sua ação antimicrobiana ainda demonstrou ser capaz de ativar o processo inflamatório, a atividade dos fibroblastos, fatores de crescimento e a síntese de colágeno bem como modular a remodelação tecidual (Sharma et al. 2005, Sahu et al. 2013, Tavares et al. 2015).

Quando o FS é iluminado, ele absorve a luz visível em comprimento de onda específico, passando do estado fundamental para o primeiro estado excitado singlete de curto tempo de vida. No estado singlete (S_1), o FS pode perder energia emitindo luz rapidamente (fluorescência) ou converter-se ao estado triplete (T_1) de menor energia. A partir do estado triplete, cujo tempo de vida é maior do que no estado singlete, o FS pode participar da formação das espécies reativas de oxigênio EROS ou ROS (“Reactive Oxygen Species”) transferindo elétrons (reação do tipo I) formando assim radicais livres ou transferindo energia ao oxigênio molecular, gerando o oxigênio singlete (reação tipo II). No estado triplete, o FS pode ainda ir perdendo energia lentamente emitindo luz (fosforescência). Os

produtos gerados nessas reações podem causar vários danos aos componentes das células microbianas ou alterar suas atividades metabólicas irreversivelmente, resultando em morte (Almeida et al, 2014).

Apesar de sua capacidade citotóxica, esse é um processo seguro a pacientes, devido à seletividade dos FS, seu pouco tempo de vida útil no estado ativo e baixa difusão em meio biológico (Zanin et al, 2014, Warriier et al, 2021).

O FS ideal para PDT seria o que apresentasse elevada absorção de luz, alta seletividade para as células alvo, ausência de efeito citotóxico se não iluminado, longo tempo de vida no estado tripleto, alta eficiência na geração de EROs, solubilidade em água, estabilidade e pureza química além de ser economicamente viável (Nunez et al. 2019, Boltes Cecatto et al 2020). Os FS mais comuns são as porfirinas, clorinas, bacterioclorinas, ftalocianinas, as fenotiazinas e alguns produtos naturais (Nunez et al. 2019, Dias et al. 2020). Com relação à PDT aplicada aos pés diabéticos foram relatados o uso dos FS fenotiazinas, ftalocianinas, curcumina e o ácido 5-aminolevulínico (ALA) derivado da protoporfirina IX.

1.4. Terapia fotodinâmica antimicrobiana no tratamento do pé diabético

Tardivo & Baptista (2009) relataram 2 casos de cura de osteomielite em pacientes com pés diabéticos utilizando aPDT. Em ambos o FS (mistura 1:1 de azul de metileno e azul de toluidina 2% em água (ambos fenotiazinas) e extrato de *Hypericum perforatum* 10% em propilenoglicol) foi injetado nas lesões. Em um paciente o local foi iluminado externamente com uma fonte de luz não coerente (570–750 nm, 100 mW) e internamente com uma fibra óptica (HeNe 632 nm, 5 mW) que foi inserida pela fístula até tocar o osso, ambas mantidas por 10 minutos. No segundo caso foi usado como FS o azul de metileno 2% em água e o extrato de *Hypericum perforatum* 10% em propilenoglicol. Uma fibra óptica de luz branca (7 mW) foi inserida pela fístula até o osso e uma fonte de luz não coerente (570–750 nm, 100 mW) foi usada para iluminação externa, sendo ambas mantidas por 10 minutos. A frequência de tratamento nos dois casos foi inicialmente diária e posteriormente em dias alternados até o período de 102 dias quando ambos atingiram a cura observada por exame clínico e radiográfico,

Morley et al. (2013) avaliaram por meio de um estudo clínico randomizado, placebo-controlado, os efeitos da aPDT com a utilização do fotossensibilizador:

PPA 904 [BROMETO 3,7-bis (N, N-dimetilamino) fenotiazina-5-ium] em úlceras crônicas e feridas de pés de diabéticos. O PPA 904 foi sensibilizado com luz vermelha $50\text{J}/\text{cm}^2$ por 15 minutos. Após 3 meses de tratamento, 16 pacientes, foram analisados e foi possível observar o fechamento total das lesões no grupo tratado quando comparado ao grupo placebo, evidenciando assim a aPDT como um tratamento promissor pela sua ação antimicrobiana como agente adjuvante na cicatrização de feridas.

Tardivo et al. (2014) compararam o uso da aPDT ao tratamento convencional em 34 pacientes com pé diabético e osteomielite acompanhados por 2 anos. No grupo controle (16 pacientes) foi usada a antibioticoterapia associada ao desbridamento e remoção óssea ou amputação, se necessário. No grupo experimental, a PDT (18 pacientes) foi aplicada 2 vezes por semana inicialmente e uma vez por semana quando da ausência de material purulento. O FS usado foi uma mistura 1:1 de azul de metileno e azul de toluidina 1% em água. Para iluminação interna foi usada uma fibra óptica de luz branca ($6\text{ J}/\text{cm}^2$, $10\text{ mW}/\text{cm}^2$) inserida pelas fístulas até o osso e para iluminação externa foi usado um conjunto de 4 LEDs (640 nm , $50\text{ mW}/\text{cm}^2$, $30\text{ J}/\text{cm}^2$) ambos aplicados por 10 minutos em cada sessão. Todos os pacientes do grupo controle sofreram amputações. No grupo experimental, apenas 1 sofreu amputação, 2 foram curados de infecções por bactérias resistentes à antibióticos e 17 foram curados.

Mannucci et al. (2014) compararam por meio de um estudo clínico controlado randomizado, o efeito antibacteriano e a tolerabilidade de 3 concentrações (0,10, 0,30 e 0,50%) de um gel contendo o FS RLP068 (ftalocianina) aplicado uma única vez em pés diabéticos. Todos os 62 pacientes receberam amoxicilina oral (875 mg) e ácido clavulânico (125 mg) três vezes ao dia por 7 dias. Nos grupos experimentais, o gel foi aplicado nas feridas e após 1h, foi fotoativado (689 nm , 500 s, $60\text{ J}/\text{cm}^2$). No grupo controle foi usado gel placebo. O desfecho principal foi a avaliação da carga bacteriana na ferida antes e imediatamente após o tratamento onde pode ser observada uma redução dose dependente da carga microbiana. Os autores também relataram que o efeito antimicrobiano foi progressivamente menor após 3, 8 e 15 dias da aplicação, sendo a diferença significativa somente até o terceiro dia. Os exames sanguíneos evidenciaram mínima absorção do FS e o tratamento foi considerado seguro e bem tolerado.

Rosa et al. (2017) relataram o caso de 1 paciente diabética portadora de lesão por pressão no calcâneo que foi tratada com 1 sessão de aPDT usando como FS a curcumina 1,5% [1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona] em emulsão e como fonte de luz um conjunto de 30 LEDs de 450 ± 10 nm (30 mW/cm^2 , 22 J/cm^2) por 12 min. Após a PDT a lesão foi tratada com fotobiomodulação, usando um laser de 660 nm (10 J/cm^2 , 1000 mW/cm^2) duas vezes por semana e coberta com membrana de celulose. A cicatrização total da úlcera ocorreu após 30 dias de tratamento.

Em 2017, Carrinho e colabores avaliaram o efeito aditivo de 10 sessões de aPDT com laser vermelho (660nm, 30mW, 6 J/cm^2 , 8s com aplicação pontual, 3 vezes por semana) com o FS azul de metileno 0,01% em 6 pacientes com pé diabético e úlceras em cicatrização comparados a um grupo de 6 pacientes também portadores de pé diabético, mas tratados somente com pomada de colagenase e cloranfenicol. O estudo durou 22 dias e os resultados mostraram uma diminuição das áreas das lesões nos pacientes tratados com pomada e PDT em relação ao grupo controle tratado somente com a pomada.

Tardivo et al. (2017) avaliaram a necessidade de desbridamento em pacientes com pés diabéticos sem sinais de isquemia arterial tratados com aPDT. Destes pacientes, 17 passaram por desbridamento e posteriormente foram tratados com PDT e 40 receberam tratamento somente com PDT. Todos os pacientes receberam 1 g de ciprofloxacina e 900 mg de clindamicina via oral diariamente, durante os primeiros 14 dias de tratamento. Uma solução 1:1 de azul de metileno e azul de toluidina (ambos a 1%) foi usada como FS, que na ocorrência de osteomielite foi inserida com seringas no trajeto das fistulas. Para iluminação foram usadas fibras ópticas ligadas a uma fonte de luz halógena branca (400–725 nm, 6 J/cm^2 , 10 mW/cm^2 por 10 minutos) e um conjunto de LEDs de 640 nm (30 J/cm^2 , 50 mW/cm^2 por 10 minutos). As sessões foram realizadas uma vez por semana em todos os pacientes até a cicatrização. Os pacientes tratados somente com PDT atingiram a cura em média 29 dias antes dos tratados com desbridamento e PDT. Todos os pacientes atingiram a cura sem recidivas após um ano de acompanhamento.

Uma revisão sistemática sobre o uso da aPDT no reparo e cicatrização de lesões abertas de pele, infectadas ou não, selecionou 17 estudos e concluiu que

a PDT se mostrou efetiva, em úlceras abertas de pele de diferentes etiologias auxiliando no processo de cicatrização e remodelamento. Dos estudos avaliados, 02 foram realizados em portadores de úlceras no pé diabético com resultados favoráveis ao uso da aPDT, não apenas como agente descolonizador ou antimicrobiano, mas também como catalisador dos processos de cicatrização. Foram utilizados como FS: [3,7-bis (N, N-dibutylamino) phenothiazin5-ium bromide] e Pyropheophorbide-a; com os parâmetros de luz: 570–670 nm / 50 J/cm² e 680 nm, em ambos o protocolo foi realizado semanalmente (Neis-Reis et al., 2018).

Martinelli et al. (2019) relataram o tratamento de 4 pacientes portadores de pé diabético com aPDT, duas vezes na semana usando como FS o RLP068 (ftalocianina) por 30 m e iluminação com LED de 630 nm (60 J/cm²) por 8 minutos. Todos os casos obtiveram cura em diferentes intervalos de tempo.

Panto et al. (2020) reportaram a eficácia da aPDT por meio de uma revisão de literatura e apresentação de serie de 4 casos nos quais utilizaram o fotossensibilizador RLP-068 (ftalocianina) no tratamento das úlceras do pé diabético. A PDT foi realizada 2 vezes por semana utilizando o LED 630nm (60J/cm², em 8 minutos de irradiação) como fonte de luz. Os resultados mostraram que os efeitos antimicrobianos da PDT se iniciaram imediatamente após a primeira aplicação e as lesões todas as lesões mostraram expressiva redução de tamanho.

Em estudo multicêntrico conduzido por Monami et al. (2020), os resultados da PDT se mostraram promissores no tratamento das úlceras do pé diabético. Em um dos centros a frequência da aPDT foi de 2 vezes por semana (9 pacientes), e em outro, 3 vezes por semana (55 pacientes) com o mesmo protocolo de PDT utilizando o fotossensibilizador RLP068 (ftalocianina) com laser de 630nm (8 minutos de irradiação e 60 J/cm²). Os resultados preliminares mostraram que as diferentes frequências de aplicação trouxeram resultados positivos tanto para a redução da carga bacteriana quanto para a área da ferida após 2 semanas de tratamento.

Brocco et al. (2020) apresentaram série de 22 casos de pacientes com pé diabético tratados com aPDT em 5 centros diferentes. Foi utilizado o fotossensibilizador RLP-068 (ftalocianina) e luz de 630nm (60 J/cm², por 8

minutos) duas vezes por semana totalizando de 4 a 16 aplicações. Os pacientes receberam antibioticoterapia quando necessário. Ao final dos tratamentos, 68% dos pacientes foram curados ou tiveram a área da ferida reduzida em mais de 50%. Além disso de haver redução da carga microbiana total e patogênica das lesões.

Mancusi et al. (2021) relataram, em uma série de 17 casos, a eficácia da aPDT no tratamento de úlceras de pé diabético. Os autores utilizaram o fotossensibilizador RLP-068 (ftalocianina), associado ao LED vermelho 660nm, 60J/cm² durante 8 semanas. Juntamente com a PDT os pesquisadores usaram técnicas de estimulação magnética local. Após a terapia, observaram uma redução nas áreas das lesões, diminuição do processo inflamatório e da carga bacteriana.

Já Lorenzoni et al. (2021) compararam a relação custo-benefício inicial de curto prazo (10 semanas) e o impacto orçamentário (mais de 5 anos) do tratamento convencional adicionado a aPDT (com o fotossensibilizador RLP068, ftalocianina) com o tratamento convencional isoladamente. Concluíram que se os resultados demonstrados na literatura até o momento puderem ser confirmados em estudos com população maior, a redução no tempo para a cicatrização das lesões obtida com uso da PDT melhoraria o atendimento dos pacientes sem comprometer a sustentabilidade financeira do sistema de saúde.

Li et al. (2022) relataram 5 casos de pés diabéticos infectados tratados semanalmente com aPDT com uso do FS ácido 5-aminolevulínico 20% (ALA) e LED de 635 nm (100 J/cm², 80 mW/cm²) por 1 a 3 sessões. As infecções foram totalmente curadas nos seguimentos de até 1,2 anos.

Como relatado anteriormente, os resultados sugerem que a aPDT apresenta resultados significativos na redução de infecções e úlceras do pé diabético e tem ação adjuvante no processo de reparação tecidual e cicatrização destas lesões, sendo que a maioria dos trabalhos foram desenvolvidos usando os FS ftalocianinas ou fenotiazinas.

As fenotiazinas apresentam intensa absorção na região do vermelho que está dentro da janela terapêutica onde há efetiva penetração da luz nos tecidos, além disso possuem bom rendimento de EROs e toxicidade seletiva às estruturas microbianas (Tardivo et al. 2009). Nesta classe de FS se destaca o azul de

metileno. Além das vantagens citadas anteriormente, o azul de metileno apresenta baixa toxicidade, baixo custo e é facilmente encontrado no mercado (Tardivo et al. 2005, Tardivo et al. 2009, Boltes Cecatto et al. 2020)

Uma revisão recente sobre o uso do azul de metileno em aPDT em humanos concluiu que existe a necessidade avançar no conhecimento a respeito de sua utilização por meio de novos estudos clínicos bem delineados (Boltes Cecatto et al. 2020).

Este estudo buscou avaliar a evolução clínica de pacientes portadores de pé diabético tratados com aPDT com o azul de metileno e utilizando uma escala validada para a avaliação do processo de cicatrização.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Avaliar o efeito coadjuvante da terapia fotodinâmica antimicrobiana com azul de metileno no tratamento do pé diabético através da escala de Bates-Jensen.

2.2. Objetivos Específicos

Avaliar o efeito da terapia fotodinâmica em relação a área das feridas do pé diabético.

Avaliar o efeito da terapia fotodinâmica em relação aos itens da escala Bates-Jensen.

3. METODOLOGIA

3.1. Delineamento do Estudo

Trata-se de um relato de uma série de casos de pacientes atendidos de janeiro de 2020 a junho de 2022 pela equipe de cirurgia vascular e grupo de curativos do Conjunto Hospitalar do Mandaqui (CHM), um hospital público de nível terciário localizado na cidade de São Paulo, Brasil. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo comitê de ética do Conjunto hospitalar do Mandaqui sob o registro CAEE 41181220.10000.5551 (APÊNDICE A). Cada participante recebeu uma explicação verbal sobre o estudo e somente participou do mesmo após livre aceite, com assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE B). O estudo está em conformidade com a Declaração de Helsinki (revisada em Fortaleza, 2013) e segue as normas de regulamentação de pesquisa em seres humanos (resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde). Os dados pessoais e as informações clínicas foram obtidos de prontuários clínicos dos participantes e em seguida arquivados em um banco de dados (planilha Excel) desenvolvido pelos próprios pesquisadores onde somente eles tiveram acesso.

3.2. Amostra

A amostra foi composta por 21 pacientes diabéticos e que estavam em seguimento desde janeiro de 2020 por úlcera infectada com sinais de gravidade e risco para amputação após tratamentos anteriores sem sucesso. Todos foram tratados com protocolo convencional do serviço e antibioticoterapia sistêmica, descrito no Anexo A e receberam como tratamento adjuvante a terapia fotodinâmica.

3.3. Critérios de Inclusão

Conforme padronizado no hospital, foram incluídos para seguimento no ambulatório de PDT:

- Pacientes maiores de 18 anos de ambos os sexos, diabéticos, que apresentaram diagnóstico de pé diabético infectado, com sinais de gravidade que indica risco de evolução à amputação, sem sinais clínicos de isquemia vascular;

- Pacientes com coto de amputação de pododáctilos, amputação transmetatársica, fasciotomia plantar ou transtársica com úlcera extensa;
- Pacientes que apresentaram necessidade de retratamento da mesma lesão, com amputação ou drenagens de fáschia com abscesso ou ainda piora clínica da ferida evidenciada com aumento da secreção, acúmulo de fibrina e biofilme, que não melhoraram com medidas locais mecânicas e curativos e coberturas tradicionais padronizadas na instituição;
- Pacientes com membro único;
- Pacientes após revascularização distal com úlcera extensa.

3.4. Critérios de Exclusão

Foram excluídos pacientes com estados clínicos críticos em cuidados paliativos, indivíduos com histórico de fotossensibilidade à terapia fotônica, que possuíam alterações neurológicas e psiquiátricas e também pacientes portadores de isquemia vascular associada.

3.5. Terapia Fotodinâmica antimicrobiana

Após a limpeza com solução fisiológica 0,9%, todas as lesões eram irrigadas com o uso do Fotossensibilizador (FS) Azul de Metileno (AM) na concentração de 0,01% em solução aquosa fornecido pela instituição (Farmacêutica Paulista-Brasil). Posteriormente as lesões foram cobertas com gaze embebida com o FS por 5 minutos até que ocorresse a absorção do mesmo pelo tecido cutâneo. As concentrações do FS e tempo pré irradiações foram estabelecidas conforme literatura (Carrinho et al 2017, Tardivo et al. 2017).

Após o tempo de pré irradiação foi realizada a aplicação da luz com o equipamento de laser Omnia Ecco fibras® (Figura 3).

A irradiação foi feita de forma pontual com contato direto com a ferida em todo a sua superfície cruenta a cada 1 cm, em ângulo de 90 graus. A ponteira da caneta do equipamento laser estava protegida com filme PVC, descartado após a aplicação. Tanto o paciente, quanto os pesquisadores utilizaram óculos de proteção específicos para o comprimento de onda laser utilizado durante toda a terapia.

Os parâmetros do aparelho de laser usados durante o estudo foram discutidos pela equipe da Cirurgia vascular e Grupo de curativos do Hospital Mandaqui e norteados por alguns estudos clínicos (Carrinho et al., 2017, Tardivo et al., 2017). Os parâmetros estão descritos na figura 4.



Figura 3: Aparelho de laser Omnia Ecco fibras

Comprimento de onda	660 nm
Potência radiante média	100 mW
Área	0,10 cm ²
Irradiância	1 W/cm ²
Exposição radiante	60 J/cm ²
Energia radiante	6 J
Tempo	60 s
Modo de operação	contínuo

Figura 4: Parâmetros dosimétricos laser: Omnia Ecco fibras®

Logo após a PDT, as feridas eram irrigadas com solução fisiológica a 0,9% e cobertas com o curativo hidrofibra com prata Aquacel®. A PDT foi realizada a cada 07 dias no setor ambulatorial até a alta do ambulatório (critérios de alta descritos a seguir).

Todos os pacientes do ambulatório foram treinados e orientados a trocarem as coberturas (Aquacel®) em suas casas de 48 a 72h, retornando semanalmente para reavaliação da equipe e nova sessão terapêutica (Figura 5). O curativo Aquacel® (sódio boximetilcelulose) forma de um gel quando em contato com fluido da ferida absorvendo seu exsudato promovendo controle da umidade, podendo

assim permanecer mais tempo evitando muitas trocas e manipulações (Atkin, 2019). A figura 6 mostra a sequência da aplicação da aPDT.



Figura 5: Hidrofibra de prata (Aquacel)®

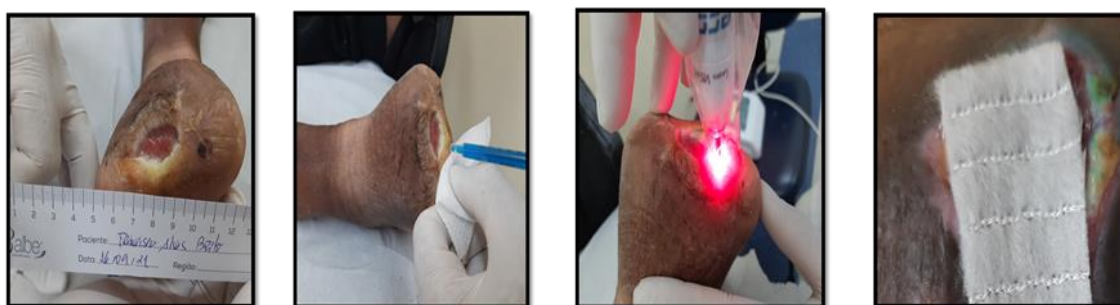


Figura 6: Etapas da aplicação da aPDT

Todos os pacientes receberam antibioticoterapia (ATB) com sulfametoxazol 800mg e trimetoprima 160mg por 14 dias após a alta hospitalar, antes do início deste estudo, conforme protocolo da instituição. Em um segundo momento, durante o estudo PDT, no caso de ausência de melhora clínica das lesões, a opção escolhida pela equipe da cirurgia vascular foi a repetição da ATB (Sulfametoxazol 800mg+trimetoprima 160mg) por mais 14 dias. Na amostra, 5 pacientes (23,8%) tiveram que repetir esse esquema, durante o período de sessões semanais de PDT.

3.6. Dados coletados

3.6.1. Dados epidemiológicos coletados dos prontuários

Os dados que foram coletados dos prontuários correspondem às avaliações clínicas e epidemiológicas de rotina do ambulatório de seguimento hospitalar e compreenderam os seguintes dados:

- Idade;

- Sexo;
- Presença de comorbidades;
- Uso de medicações;
- História de Tabagismo e/ou etilismo;
- Tempo de DM;
- Tempo de Lesão ulcerada aberta;
- Localização das lesões;
- Histórico de cirurgias ou amputações prévias;
- Uso de antibioticoterapia

3.7. Avaliação clínica da lesão

As lesões foram avaliadas com o instrumento de *Bates-Jensen Wound Assesment Too-BWAT* ou Bates-Jensen (Anexo B). Essa escala é validada e utilizada para nortear a evolução de feridas.

A Bates-Jensen (BJ) foi traduzida e adaptada para o português do Brasil e sua utilização se mostra prática, objetiva e conclusiva para acompanhar a evolução cicatricial de feridas (Alves et al. 2015, Carboni et al. 2020) sendo um excelente preditor do processo de cicatrização de feridas em 142 pacientes portadores de lesão por pressão comparado a outros instrumentos (Bates et al.,2019).

A escala contém 13 itens que avaliam na lesão: tamanho, profundidade, bordas, descolamento, tipo e quantidade de tecido necrótico, características e quantidade do exsudato; edema e endurecimento perilesional; cor da pele perilesional; qualidade do tecido de granulação e epitelização. Cada item da escala é classificado por escore de 1 a 5; onde 1 indica a melhor condição e 5 a pior condição da ferida.

A aplicação do instrumento Bates-Jensen foi precedida pela medição das lesões com fitas métricas descartáveis, que eram postas junto à borda das lesões.

Em seguida foram feitos registros fotográficos com uso celular da marca Samsung® A30. Posteriormente as imagens foram enviadas para o programa de software *ImageJ*, onde foram analisadas as áreas em centímetros quadrados por avaliadores especialistas (Figura 7).



Figura 7: Imagem fotográfica ilustrativa da delimitação da área da lesão realizada no programa Image J
(Fonte: autor)

3.8. Critérios analisados para alta do ambulatório de PDT

As condições que determinaram a alta dos pacientes do ambulatório de PDT foram as seguintes:

- Escore da escala Bates-Jensen menor ou igual a 28;
- Lesão coberta em 75 a 100% de área;
- Ferida rasa;
- Ausência de descolamento de borda;
- Ausência de sinais clínicos de infecção;
- Ausência de risco de evolução para amputação.

Os pacientes que conseguiram atingir pelo menos 5 desses quesitos, receberam alta do ambulatório de PDT e continuaram seu tratamento clínico com o procedimento padrão de curativos de acordo com protocolo institucional no ambulatório da cirurgia vascular.

Todos os critérios de alta de cada paciente foram discutidos e analisados pela equipe da cirurgia vascular e do grupo de curativos do Hospital do Mandaqui, seguindo protocolo institucional.

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados descritivos e inferenciais foram analisados com uso do Software Estatística IBM SPSS, versão 20.

Para os dados descritivos buscou avaliar resultados clínicos de cada um dos grupos e também dados gerais de frequência, tais como média, mediana, desvio padrão. Para seleção de testes utilizou-se o critério do teste de normalidade Shapiro-Wilk. A distribuição heterogênea, anormal, e o número de sujeitos definiu melhor contexto para testes não paramétricos.

Foram comparados os resultados da análise clínica de 4 grupos de pacientes (pacientes que tiveram alta, pacientes em tratamento, pacientes que desistiram) e pacientes que pioraram) a partir do Teste de Kruskal-Wallis.

Foram comparados os valores pré e pós de área, tamanho, profundidade, bordas, descolamento, tipo tecido necrótico, quantidade tecido necrótico, tipo de exsudato, quantidade de exsudato, cor de pele, edema perilesional, endurecimento perilesional, tecido granulação, epitelização e classificação geral na Escala Bates Jensen, pelo Teste de Wilcoxon.

Por fim, a análise avaliou correlações a partir do Teste de Correlação de Spearman entre Escala Bates-Jensen e Tempo de fechamento de ferida; entre tempo de PDT e cicatrização.

5. RESULTADOS

Foram analisados 21 participantes portadores de pé diabético em seguimento no ambulatório da cirurgia vascular do Conjunto Hospitalar do Mandaqui. Para melhor entendimento dos resultados, a amostra total deste estudo composta por 21 indivíduos diabéticos foi dividida em 04 grupos de análise: um grupo referente aos pacientes que realizaram todo o tratamento proposto e que receberam alta do ambulatório de PDT de acordo com os critérios preconizados no hospital (13 pacientes, 61,9%, denominado grupo ALTA PDT); grupo composto por um único paciente que apresentou uma piora do quadro por reinfecção (4,7%, denominado ALTA PIORA); grupo de 02 pacientes que abandonaram o tratamento por questões sociais (9,5%, denominado PERDA) e um grupo de 05 pacientes (23,8%) que no momento de encerramento da coleta do estudo ainda estavam em tratamento (portanto com uma avaliação de momento final pós PDT sem preencher os critérios de alta e encerramento da terapia), grupo denominado EM TRATAMENTO.

Casuística da amostra

A amostra total não teve uma distribuição homogênea quanto ao gênero (Figura 8), sendo 16 do sexo masculino (76,2%) e 5 do sexo feminino (23,8%). O mesmo se refletiu nos grupos (Figura 9).

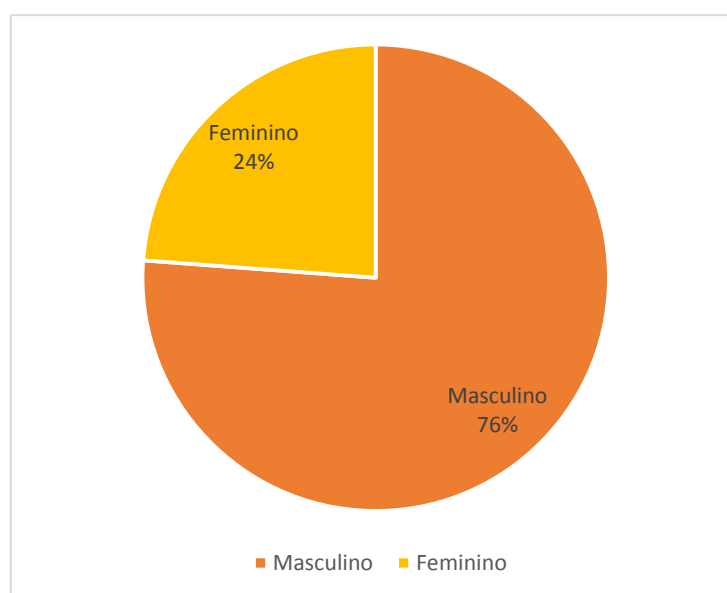


Figura 8: Distribuição de gênero na amostra total

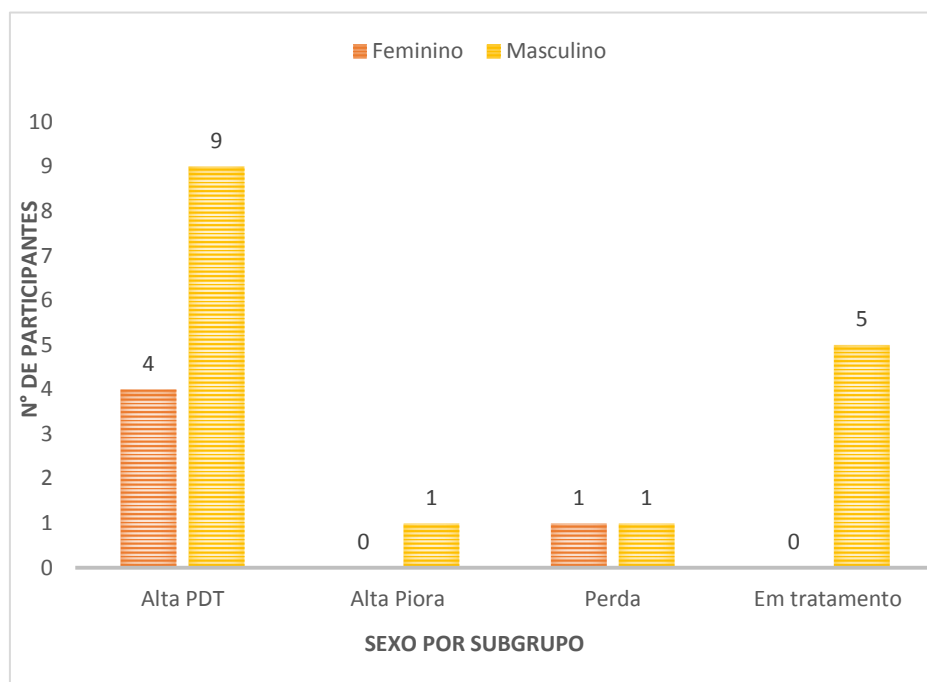


Figura 9: Distribuição de gênero nos grupos

Quanto a idade dos participantes (Figuras 10 e 11), os valores variaram de 33 a 77 anos com média de 58 anos com desvio padrão de 11,7.

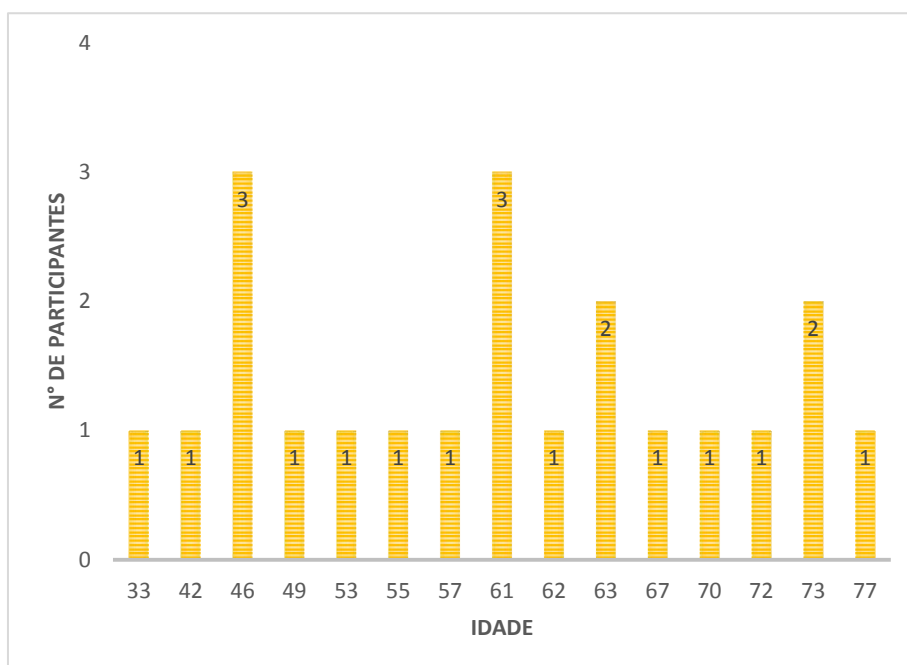


Figura 10: Distribuição por faixa etária na amostra total

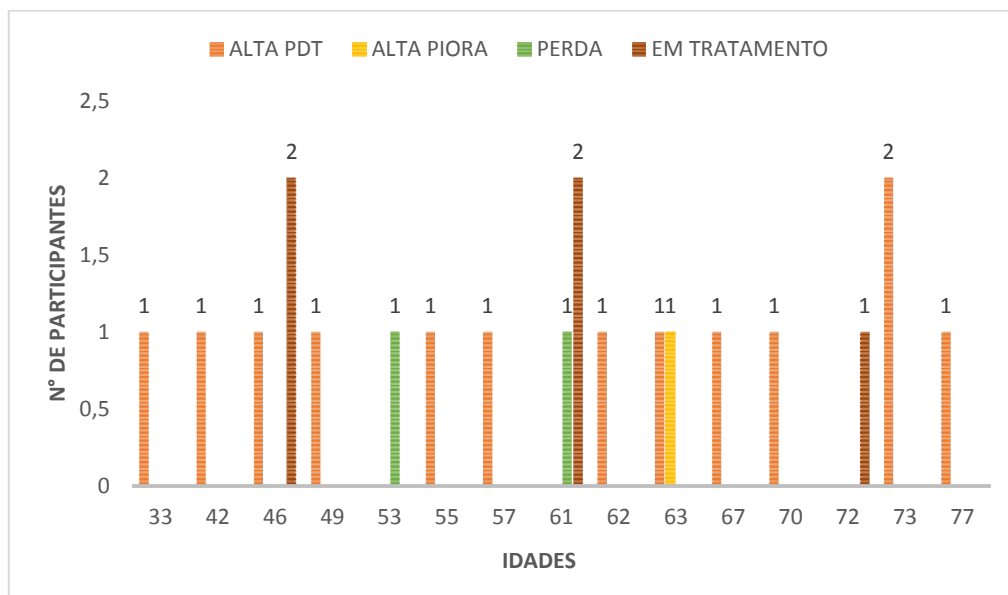


Figura 11: Distribuição por faixa etária nos grupos

Em relação a outras características e fatores de risco na amostra total, 9 pacientes (42,9%) eram hipertensos e 6 (28,6%) eram tabagistas. O tempo de Diabetes Mellitus variou de 10 meses a 12 anos e 3 dos participantes não souberam informar o tempo de doença (Figura 12).

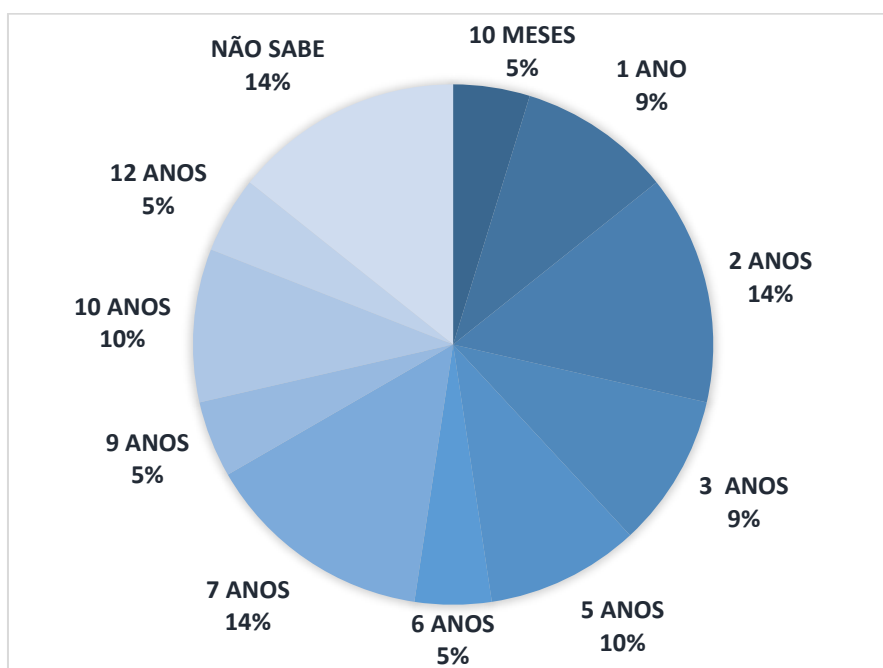


Figura 12: Distribuição por tempo de DM na amostra total

Em relação ao etilismo, 20 participantes (95,2%) informaram não fazer consumo frequente do álcool e apenas 1(4,8%) revelou consumir álcool. O tempo das lesões variou de 1 mês a 11 anos de duração (Figura 13, sendo que 12 pacientes (55%) apresentavam a lesão há menos de 2 anos, 7 pacientes entre 03 e 08 anos e apenas 2 pacientes (10%) possuíam as feridas há mais de 8 anos. A média de tempo das lesões foi de aproximadamente 3 anos (Tabela 1).

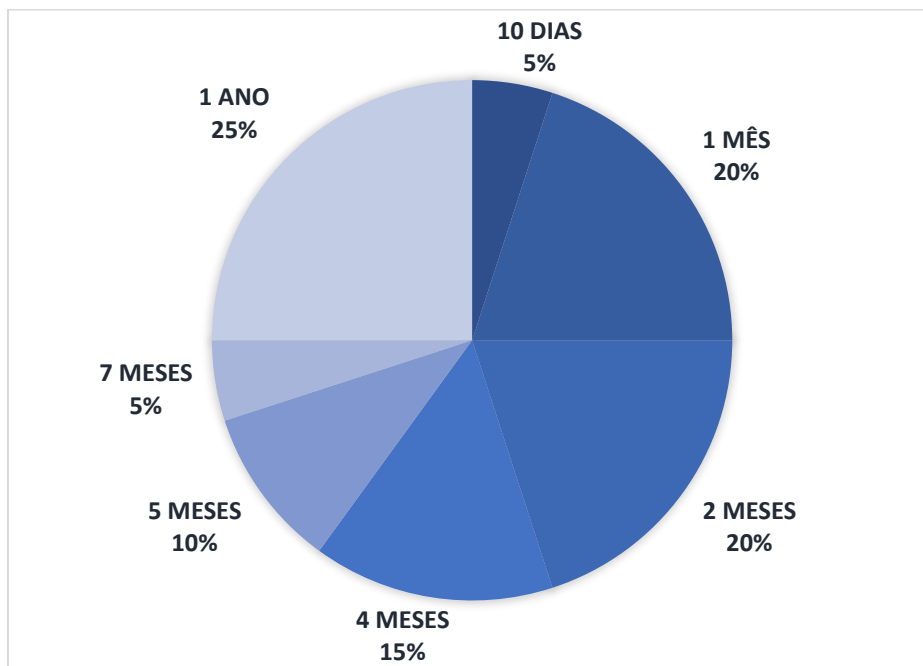


Figura 13: Distribuição por tempo de lesão na amostra total

Quanto ao membro afetado, 8 pacientes (38,1%) apresentavam lesão no Membro Inferior Direito (MID) e 13 (61,9%) no Membro Inferior Esquerdo (MIE). As regiões dos membros mais afetadas foram a região transmetatarsica (33,3%), hálux (19%), os pododáctilos (14,3%) e a região plantar (14,3%).

Da amostra total, cerca de 13 pacientes (56%) realizaram cirurgia prévia anterior ao tratamento PDT, sendo amputações transmetatarsicas, amputações de hálux e de pododáctilos. Também foram realizados desbridamentos de cotos e fasciotomias plantares.

As características descritas na casuística estão resumidas na Tabela 1.

Tabela 1: Características dos participantes do estudo

PACIENTES	N	%
Sexo		
Masculino	16	76,2
Feminino	5	23,8
Idade		
33- 43	2	10
44 -54	3	15
55- 65	11	55
66- 76	4	20
Hipertensos		
Sim	8	40
Não	13	60
Tempo da lesão		
0 - 2 anos	11	55
3 - 5 anos	3	15
6 - 8 anos	4	20
9 - 11 anos	2	10
Tabagismo		
Sim	9	42,9
Não	12	57,1
Localização da lesão		
MIE	13	61,8
MID	8	38,1
Região da lesão		
Metatársica	4	19
Pododáctilos	3	14,3
Hálux	4	19
Plantar	3	14,3
Transmetatársica	7	33

Quanto ao número de sessões de PDT na amostra total a média foi de 7,2 sessões (desvio padrão de 3,13), o número mínimo de sessões foi de 4 e o número máximo 13. A distribuição de número de sessões na amostra total e nos grupos está apresentada nas Figuras 14 e 15, respectivamente.

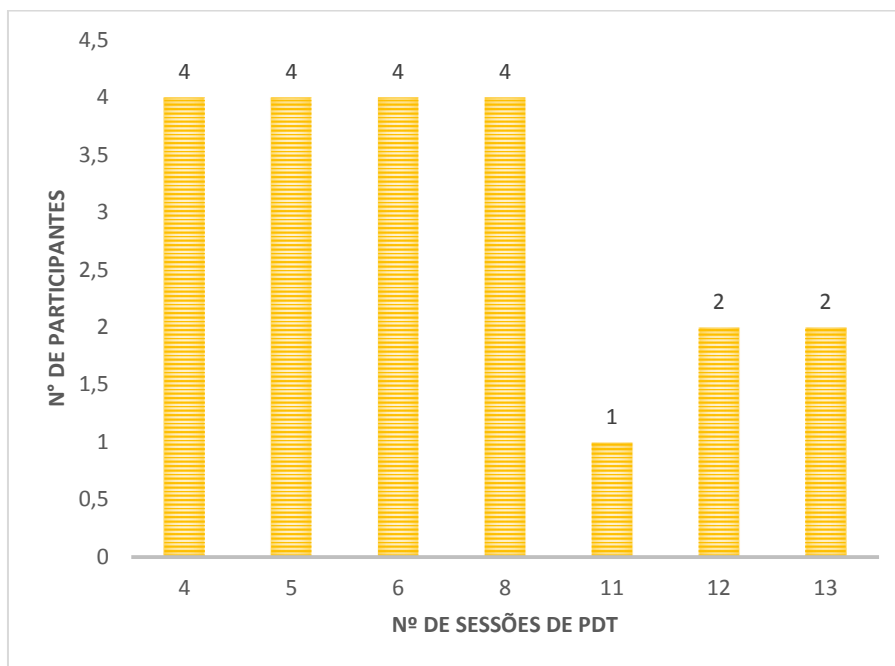


Figura 14: Quantidade de sessões de PDT realizadas por paciente na amostra total

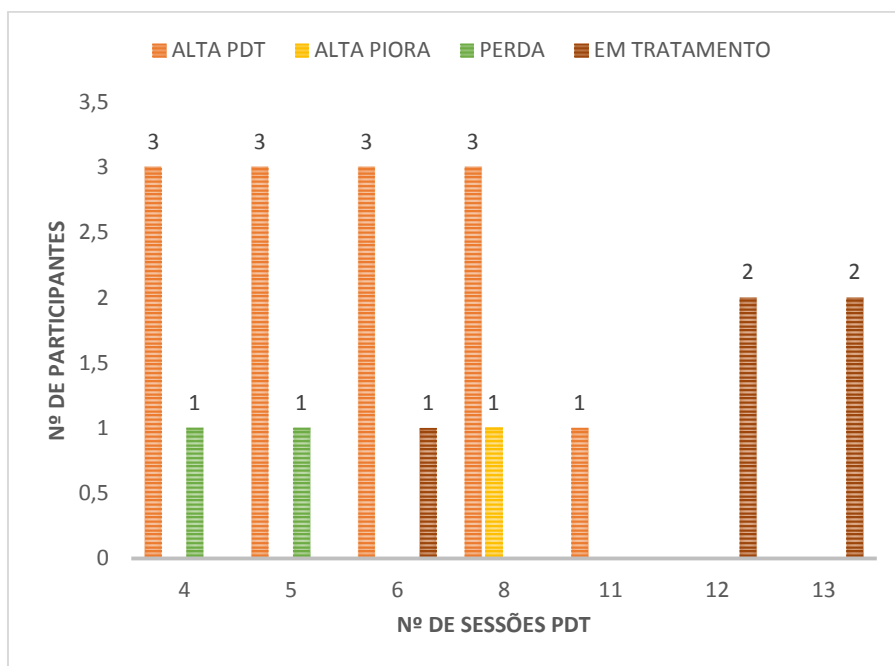


Figura 15: Quantidade de sessões de PDT por paciente nos grupos

5.1. Resultados referentes a escala de Bates-Jensen (BJ) e a área da lesão

O teste de normalidade indicou distribuição anormal ($p=0,000$) dos valores encontrados, indicando uma população que se comportou de maneira heterogênea quanto as variáveis dependentes. Desta forma, devido ao tamanho da amostra e valor do teste optou-se por utilizar testes não-paramétricos.

Os dados gerais podem ser observados na Tabelas 2 e 3. Na amostra total, observou redução de média de escore final, bem como da pontuação mínima e máxima.

Tabela 2: Descritivos gerais de BJ na amostra geral (n=21) inicial e final

		Valor na escala BJ
Inicial	Média	30,66
	Mediana	28
	Desvio padrão	6,92
	Mínimo	20
	Máximo	48
Final	Média	24,80
	Mediana	24
	Desvio padrão	5,46
	Mínimo	16
	Máximo	36

Tabela 3: Descritivos gerais de BJ na amostra total - inicial e final

	ESCORE BJ (Inicial)	ESCORE BJ (Final)	Número de Sessões de PDT
Média	30,66	24,80	7,5
Mediana	28	24	6
Desvio padrão	6,92	5,46	3,32
Mínimo	20	16	4
Máximo	48	36	13

Os descritivos iniciais e finais nos grupos sugerem uma redução de valores médios do escore final de BJ. O desvio padrão que inicialmente era heterogêneo se tornou mais homogêneo sobretudo no grupo que estava em tratamento no momento de encerramento do estudo. Esses dados podem ser observados na Tabela 4.

Tabela 4: Descritivos gerais de BJ por grupo - inicial e final

		ESCORE BJ (Inicial)	ESCORE BJ (Final)	Número de Sessões de PDT
ALTA PDT (n=13)	Média	28,69	21,61	6,53
	Mediana	28,00	21,00	6,00
	Desvio padrão	5,43	3,88	2,69
	Mínimo	20	16	4
	Máximo	41	31	12
EM TRATAMENTO (n=5)	Média	34,4	29,8	11,2
	Mediana	30	30	12
	Desvio padrão	10,06	1,30	2,94
	Mínimo	25	28	6
	Máximo	48	31	13
PERDA (n=2)	Média	36	30,5	4,5
	Mediana	36	30,5	4,5
	Desvio padrão	2,82	7,77	0,70
	Mínimo	34	25	4
PIORA (n=1)	Máximo	38	36	5
PIORA (n=1)	Valor	27	30	8

Buscou-se avaliar os dados descritivos da área inicial e área final da lesão. A Tabela 5 apresenta os resultados onde pode ser observado houve uma redução da área também na amostra total.

Tabela 5: Descritivos gerais de área da lesão na amostra total (n=21) inicial e final

		Área (cm ²)
Inicial	Média	12,82
	Mediana	8,51
	Desvio padrão	11,95
	Mínimo	0,43
	Máximo	36,71
Final	Média	8,18
	Mediana	5,01
	Desvio padrão	10,14
	Mínimo	0,06
	Máximo	34,57

Quando comparados por grupos os dados descritivos indicam diminuição da área no grupo “alta PDT” e “em tratamento”, e aumento de área nos grupos “piora” e “perda. Os dados podem ser analisados na Tabela 6.

Tabela 6: Descritivos de área da lesão por grupos (inicial e final)

		Área (inicial)	Área (final)	Aumento/ Diminuição
ALTA PDT (n=13)	Média	11	3,64	
	Mediana	5,19	0,64	
	Desvio padrão	12,16	4,59	Diminuição
	Mínimo	0,43	0,06	
	Máximo	36,71	14,79	
EM TRATAMENTO (n=5)	Média	17,59	11,31	
	Mediana	16,35	5,13	
	Desvio padrão	13,58	10,43	Diminuição
	Mínimo	1,07	3,11	
	Máximo	34,26	26,01	
PERDA (n=2)	Média	17,49	30,77	
	Mediana	17,49	30,77	
	Desvio padrão	7,37	5,37	Aumento
	Mínimo	12,28	26,97	
	Máximo	22,71	34,57	
PIORA (n=1)	Valor	3,35	6,31	Aumento

Em 1 paciente (4,7%) houve piora da área das lesões, com aumento da área cruenta. Apesar disso, em relação as porcentagens de melhora na amostra geral, a área da lesão apresentou uma diminuição de tamanho que variou de 18,15 % a 97,26% a menos do que o tamanho original, tendo em média uma porcentagem de redução de 62% da área aberta.

5.2. Resultados Inferenciais

Diante das medidas descritivas expostas anteriormente, buscou-se avaliar se houve diferença significativa no valor geral de BJ, de seus componentes e da área de lesão entre os momentos inicial e final.

Foi verificada diferença significativa entre o pré e pós para os valores totais da BJ na amostra geral, indicando que a redução constatada nas médias foi estatisticamente significativa. Os dados podem ser observados na Tabela 7.

Tabela 7: Comparação entre valores iniciais e finais de BJ no grupo geral (Kruskal-Wallis)

	ESCORE BJ (inicial)	ESCORE BJ (final)	p	Z
Média	30,66	24,80	0,004	-2,871
Mediana	28	24		
Desvio padrão	6,92	5,46		
Mínimo	20	16		
Máximo	48	36		

*Teste de Comparação Kruskal-Wallis, $p < 0,05$.

Buscou-se também investigar diferenças nos grupos comparando-se os valores de BJ inicial e os valores da BJ final entre os grupos. Não houve diferenças entre os grupos em relação aos dados da BJ iniciais ($p=0,313$) demonstrando homogeneidade da amostra por entre os grupos. No entanto houve diferença significativa entre os valores finais da BJ comparando os grupos. Nesse caso, os valores finais da BJ no grupo de pacientes que recebeu alta por critérios/PDT, demonstrou mudança significativa, não observada nos demais subgrupos. Os dados podem ser verificados na Tabela 8.

Tabela 8: Comparação entre grupos para medidas de BJ inicial e final (Kruskal-Wallis)

	N		BJ (inicial)	p^*	BJ (final)	p^*
ALTA PDT	13	Posto de média	9,46	0,313	7,54*	0,013
EM TRATAMENTO	5	Posto de média	13,20		16,70	
PERDA	2	Posto de média	17,00		16,50	
PIORA	1	Posto de média	8,00		16,50	

*Teste de Comparação Kruskal-Wallis, $p < 0,05$.

Também buscou-se avaliar se a diferença entre os valores de pré e pós da BJ nos grupos foi significativa. Para isso também se utilizou o Teste de Wilcoxon. Houve diferença estatisticamente significativa no grupo de pacientes que recebeu alta por critérios e no grupo que permaneceu em tratamento. Os dados podem ser observados na Tabela 9.

Tabela 9: Comparação entre pré e pós por grupos para medidas de BJ inicial e final (Wilcoxon)

	N	Média BJ (inicial)	Média BJ (final)	p	Z
ALTA PDT	13	28,6	21,6	0,005	-2,80
EM TRATAMENTO	5	30,6	24,8	0,004	-2,87
PERDA	2	36	30,5	0,655	-0,44
PIORA	1	*não passível de análise*			

*Teste de Comparação de Wilcoxon, $p < 0,05$.

Em relação aos itens da Escala Bates Jensen, buscou-se comparar as diferenças entre os subgrupos nos valores encontrados no momento pré tratamento utilizando-se o teste Kruskal-Wallis. Não houve diferença significativa entre os grupos, para nenhum dos itens avaliados na BJ, demonstrando novamente homogeneidade da amostra. Esses dados podem ser observados na Tabela 10.

Tabela 10: Comparação entre grupos para medidas iniciais dos dados da BJ (Kruskal-Wallis)

PRÉ TRATAMENTO	p
Tamanho	0,529
Profundidade	0,245
Borda	0,191
Descolamento	0,109
Tipo de tecido necrótico	0,2
Quantidade de tecido necrótico	0,093
Tipo de exsudato	0,378
Quantidade exsudato	0,498
Cor da pele	0,62
Edema perilesional	0,644
Endurecimento perilesional	0,328
Tecido de granulação	0,158
Epitelização	0,779
Bates Jensen inicial	0,313

*Teste de Comparação Kruskal-Wallis, $p < 0,05$.

Já na comparação entre os grupos em relação as mesmas medidas no momento pós-tratamento, onde também foi utilizado o Teste de Kruskal Wallis, foram identificadas diferenças significativas em relação a área, classificação de tamanho, quantidade de exsudato e valor na escala BJ. Em relação a área da lesão, não houve diferença significativa comparando-se os momentos pré e pós de área para o grupo geral ($p=0,68$). Porém houve diferença de área entre os momentos pré e pós no grupo de pacientes que recebeu alta por critérios. Os dados podem ser analisados nas Tabelas 11 e 12.

Tabela 11: Comparação entre grupos para medidas finais dos aspectos avaliados na BJ (Kruskal-Wallis)

PÓS-TRATAMENTO	<i>p</i>
Área final	0,046
Tamanho final	0,048
Profundidade final	0,09
Borda final	0,11
Descolamento final	0,031
Tipo tecido necrótico final	0,224
Quantidade de tecido necrótico final	0,242
Tipo exsudato final	0,1
Quantidade de exsudato final	0,008
Cor da pele final	0,241
Edema perilesional final	0,082
Endurecimento perilesional final	0,362
Tecido de granulação final	0,077
Epitelização final	0,278
Bates Jensen final	0,013

*Teste de Comparação Kruskal-Wallis, $p < 0,05$.

Foi verificado que o grupo que teve menores valores nos itens da escala BJ foi o grupo que teve alta. Os postos de média dos quatro itens onde houve diferenças significativas podem ser observados na tabela 12.

Tabela 12: Postos de média da comparação entre subgrupos para medidas de cicatrização final (Kruskal-Wallis)

CARACTERÍSTICA	SUBGRUPO	N	POSTO MÉDIA
Área final	ALTA PDT	13	8,38
	EM TRATAMENTO	5	13,40
	PERDA	2	20,50
	PIORA	1	14,00
Tamanho final	ALTA PDT	13	8,62
	EM TRATAMENTO	5	13,10
	PERDA	2	19,50
	PIORA	1	14,50
Quantidade Exsudato	ALTA PDT	13	7,88
	EM TRATAMENTO	5	17,50
	PERDA	2	10,75
	PIORA	1	19,50
BJ final	ALTA PDT	13	7,54
	EM TRATAMENTO	5	16,70
	PERDA	2	16,50
	PIORA	1	16,50

*Teste de Comparação Kruskal-Wallis, $p < 0,05$.

Buscou-se também comparar, na amostra total, as diferenças entre os momentos pré e pós-tratamento nos itens da BJ. Foi identificada diferença significativa entre pré e pós nos itens descolamento, quantidade de tecido necrótico, tipo de exsudato e endurecimento perilesional, sendo esta diferença

significativa e com tendência a redução de valores. Os dados são apresentados na Tabela 13.

Tabela 13: Comparação entre medidas de cicatrização da BJ inicial e final na amostra total (Wilcoxon)

<i>Itens da escala BJ</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
Tamanho final x Tamanho inicial	1,854	0,064
Profundidade final x Profundidade inicial	1,667	0,096
Borda final x Borda inicial	1,941	0,052
Descolamento final x Descolamento inicial	1,994	0,046
Tecido necrótico final x Tecido necrótico inicial	1,897	0,058
Quantidade de tecido necrótico final x Quantidade de tecido necrótico inicial	2,157	0,031
Tipo de exsudato final x Tipo de exsudato inicial	2,811	0,005
Quantidade de exsudato final x Quantidade de exsudato final inicial	1,822	0,068
Cor da pele final x Cor da pele inicial	1,603	0,109
Edema perilesional final x Edema perilesional inicial	0,577	0,564
Endurecimento perilesional final x Endurecimento perilesional inicial	2,360	0,018
Tecido de granulação final x Tecido de granulação inicial	1,396	0,163
Epitelização final x Epitelização inicial	2,294	0,022

*Teste de Comparação de Wilcoxon, $p < 0,05$.

Também em relação aos componentes da BJ nos momentos pré e pós-tratamento foram feitas as comparações separando os dados nos grupos. No grupo dos pacientes que receberam alta por critérios/PDT houve diferença significativa nos itens de tamanho da lesão, quantidade de tecido, tipo exsudato, quantidade exsudato, e edema perilesão; já no grupo dos pacientes que permaneceram em tratamento não houve diferenças significativas, assim como no subgrupo de perdas. Os dados podem ser observados na tabela 14.

Tabela 14: Comparação entre medidas de cicatrização inicial e final no grupo alta

<i>Itens da escala BJ – grupo alta</i>	Z	p
Tamanho final x Tamanho inicial	-2,456	0,014
Profundidade final x Profundidade inicial	-1,134	0,257
Borda final x Borda inicial	-1,897	0,058
Descolamento final x Descolamento inicial	-1,633	0,102
Tecido necrótico final x Tecido necrótico inicial	-2,264	0,024
Quantidade de tecido necrótico final x Quantidade de tecido necrótico inicial	-2,070	0,038
Tipo de exsudato final x Tipo de exsudato inicial	-2,360	0,018
Quantidade de exsudato final x Quantidade de exsudato final inicial	-2,332	0,02
Cor da pele final x Cor da pele inicial	-1,823	0,068
Edema perilesional final x Edema perilesional inicial	-2,000	0,046
Endurecimento perilesional final x Endurecimento perilesional inicial	-1,890	0,059
Tecido de granulação final x Tecido de granulação inicial	-1,000	0,317
Epitelização final x Epitelização inicial	-1,755	0,079

Tabela 15: Comparação entre medidas de cicatrização inicial e final no grupo em tratamento

<i>Itens da escala BJ – grupo em tratamento</i>	Z	p
Tamanho final x Tamanho inicial	-0,743	0,458
Profundidade final x Profundidade inicial	-1,414	0,157
Borda final x Borda inicial	-1,414	0,157
Descolamento final x Descolamento inicial	-1,633	0,102
Tecido necrótico final x Tecido necrótico inicial	-1,000	0,317
Quantidade de tecido necrótico final x Quantidade de tecido necrótico inicial	0,000	1,000
Tipo de exsudato final x Tipo de exsudato inicial	-1,342	0,180
Quantidade de exsudato final x Quantidade de exsudato final inicial	-0,447	0,655
Cor da pele final x Cor da pele inicial	-0,816	0,414
Edema perilesional final x Edema perilesional inicial	-0,378	0,705
Endurecimento perilesional final x Endurecimento perilesional inicial	-0,816	0,414
Tecido de granulação final x Tecido de granulação inicial	-0,378	0,705
Epitelização final x Epitelização inicial	-1,342	0,180

*Teste de Comparação de Wilcoxon, $p < 0,05$

Foi avaliada também a correlação entre os valores de BJ com o processo de cicatrização e fechamento da ferida. Para isso utilizou-se o Teste de Correlação de Spearman. Houve correlação diretamente proporcional e significativa com o valor de BJ final com a área final da ferida, indicando que quanto menor o valor de BJ final, menor a área da ferida final. A Tabela 16 indica os valores.

Tabela 16: Correlação entre área final da ferida na amostra geral e valores iniciais - finais de BJ (Spearman)

Área final		BJ-inicial	BJ-final
N = 21	ρ	0,341	0,007*
	Rô de Spearman	0,218	0,569

*Teste de Correlação de Spearman; $p < 0,05$.

Buscou avaliar se existiu correlação do número de sessões de PDT com os dados de cicatrização (tamanho, profundidade, borda, descolamento, tipo de tecido, quantidade de tecido, tipo exsudato, quantidade exsudato, cor de pele final, edema perilesional, endurecimento perilesional, tecido granulação, epitelização) na amostra total. Foi verificada correlação significativa diretamente proporcional do tempo de PDT somente com o descolamento final. Os dados podem ser observados na Tabela 17.

Tabela 17: Correlação entre o número de sessões de PDT com os aspectos finais de cicatrização na amostra geral (Spearman)

Sessões PDT		Descolamento (final)	Descolamento (final)
N = 21	ρ	0,049*	0,009*
	Rô de Spearman	0,435	0,552

*Teste de Correlação de Spearman; $p < 0,05$.

Buscou avaliar também as correlações de valores iniciais e finais de dos itens da escala na amostra geral. Foi verificada correlação de tamanho final com profundidade final, quanto maior um, maior o outro ($p=0,014$, $r=0,526$), tamanho final com tipo exsudato final ($p=0,003$, $r=0,608$), e tamanho final com BJ final ($p=0,006$, $r=0,579$); verificada correlação de profundidade final com tipo exsudato final ($p=0,017$, $r=0,515$), com tecido granulação final ($p=0,029$, $r=0,475$) e com BJ final ($p=0,006$, $r=0,577$).

Também se verificou correlação da borda final com o descolamento final ($p=0,000$, $r=0,742$), com o tipo exsudato final ($p=0,001$, $r=0,653$), com a

quantidade de exsudato ($p=0,004$, $r=0,598$), com a epitelização final ($p=0,029$, $r=0,476$); e com a BJ final ($p=0,000$, $r=0,740$); correlação de descolamento final com cor de pele final ($p=0,016$, $r=0,520$) e BJ final ($p=0,003$, $r=0,621$). Foi encontrada correlação inversamente proporcional na comparação dos itens de descolamento final com tipo de tecido necrótico inicial ($p=0,034$, $r= - 0,465$) e quantidade de tecido necrótico inicial ($p=0,035$, $r= - 0,462$); indicando que quanto maior os valores iniciais, menor o final.

Houve ainda correlação diretamente proporcional de tecido necrótico final com quantidade de tecido necrótico inicial ($p=0,000$, $r=0,999$), tecido de granulação final ($p=0,023$, $r=0,495$), quantidade de tecido necrótico inicial ($p=0,043$, $r=0,446$) e tecido de granulação inicial ($p=0,050$, $r=0,432$).

Já na avaliação nos grupos, foram identificadas correlações significativas no grupo que teve alta e não no grupo em tratamento. No grupo alta, foi identificada correlação inversamente proporcional do tamanho inicial com edema perilesional inicial ($p=0,049$, $r= -0,555$); correlação diretamente proporcional da borda inicial com o descolamento inicial ($p=0,006$, $r=0,714$) e quantidade exsudato ($p=0,018$, $r=0,643$).

Houve também correlação do descolamento inicial com a quantidade de exsudato ($p=0,011$, $r=0,679$); correlação do tecido necrótico inicial com a quantidade de tecido necrótico inicial ($p=0,000$, $r=0,995$) e quantidade de exsudato ($p=0,025$, $r=0,617$); e correlação significativa do tipo de exsudato com a quantidade inicial de exsudato ($p=0,004$, $r=0,743$).

A epitelização inicial também demonstrou correlação com a profundidade inicial ($p=0,042$, $r=0,569$). Ainda nessa amostra identificou-se correlação da BJ inicial com a profundidade inicial ($p=0,001$, $r=0,792$), com o tecido inicial ($p=0,023$, $r=0,621$) e com a quantidade de tecido ($p=0,023$, $r=0,621$).

O tamanho inicial se correlacionou com a área inicial ($p=0,000$, $r=0,912$) e com a área final ($p=0,022$, $r=0,626$). A área final se correlacionou também com a cor da pele inicial, de maneira inversamente proporcional ($p=0,015$, $r= - 0,653$).

Após a análise dos dados com o Teste de Correlação de Spearman, encontrou-se uma correlação significativa entre as variáveis.

Em relação ao número de sessões de PDT e área das lesões, a correlação de Pearson foi de $r= - 2$. A correlação entre o número de sessões e o escore final

da escala de Bates-Jensen foi de $r = -1$. Essas correlações sugerem que quanto maior o número de sessões de PDT menor será o tamanho das áreas das lesões e quanto maior o número de sessões de PDT menores serão os escores finais encontrados na escala da Bates-Jensen.

A análise da associação de cirurgia prévia com a taxa de redução ou aumento da BJ foi avaliada pelo Teste Qui-quadrado. O teste identificou associação significativa entre cirurgia prévia e taxa média de redução da BJ ($p=0,000$, grau de liberdade: 9; valor: 40,25), com associação de 79,9%, posto valor de v de Cramer (0,799). O teste indicou associação do procedimento de amputação com redução de BJ (valor residual = 3,2), procedimento prévio de desbridamento com aumento de BJ (valor residual = 3,2); procedimento de fasciotomia com aumento de BJ (valor residual = 3,2) e nenhum procedimento cirúrgico prévio com redução de BJ (valor residual = 4,6).

A associação entre cirurgia prévia com a redução da BJ sugere um fator importante para boa resposta do tratamento. A tabela 18 apresenta medidas descritivas e inferenciais dessas associações.

Tabela 18: Qui-quadrado de associação de cirurgias prévias com mudança de BJ

Procedimento prévio	Mudança BJ	Frequência	Qui-quadrado	V de Cramer
Amputação	redução de BJ	11,00	0,000*	0,799
Amputação	aumento de BJ	1,00		
Fasciotomia	redução de BJ	1,00		
Fasciotomia	aumento BJ	1,00		
Sem cirurgias	redução BJ	3,00		
Sem cirurgias	aumento de BJ	,00		
Desbridamento	redução de BJ	1,00		
Desbridamento	aumento de BJ	3,00		

5.3. Imagens representativas de lesões tratadas com PDT

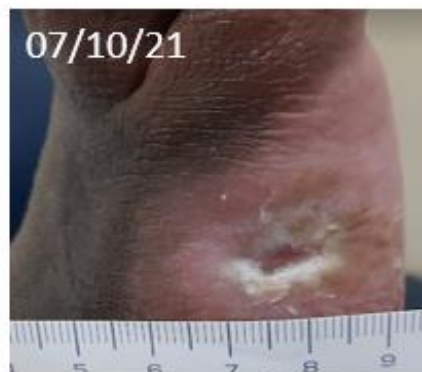
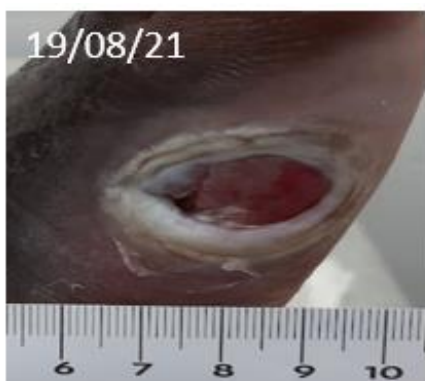




Figura 16: Imagens representativas das lesões pré (esquerda) e pós (direita) tratadas com PDT.

6. DISCUSSÃO

Este estudo avaliou prospectivamente um grupo de 21 pacientes portadores de úlcera infectada no pé diabético, submetidos a Terapia Fotodinâmica antimicrobiana (aPDT), e encontrou resultados positivos em relação a melhora clínica da cicatrização da lesão através das medidas de área e dos parâmetros da escala de Bates Jensen. Além disso, nenhum evento adverso foi encontrado, demonstrando que mesmo em pacientes portadores de comorbidades e patologias complexas sistêmicas, um tratamento seriado contínuo de PDT é uma terapêutica segura, de fácil aplicação e eficácia para a cicatrização de feridas do pé diabético.

Dos 21 pacientes avaliados neste estudo é importante notar que 1 único paciente (4,7%) apresentou piora clínica e precisou ser retirado do protocolo institucional do ambulatório e encaminhado a cirurgia. Este paciente em questão possuía uma amputação transmetatársica prévia, não aderiu ao tratamento proposto apresentando ausências às sessões, utilizando calçados inadequados bem como não seguindo as orientações de utilização do curativo diário domiciliar; esses fatores fizeram com que houvesse uma reinfecção de sua ferida

Esta taxa de piora é menor do que a porcentagem de pacientes que evoluem à amputação em vigência do pé diabético infectado, o que corrobora os resultados encontrados (Bus et al.,2021).

No estudo apenas 02 indivíduos (9,5%) abandonaram o tratamento por questões sociais, o que nessa população portadora de grande dificuldade de mobilidade, com doença sistêmica complexa, inúmeras instabilidades clínicas pode ser considerado como uma perda abaixo do esperado em relação a estimativas de até 60,4% de desistência do tratamento; já que o principal motivo da não adesão do paciente é muitas vezes por não conhecer as principais vantagens terapêuticas e benefícios do tratamento proposto ou não ter sido bem orientado (Torres et al.,2017).

Nesse sentido, esses dados sugerem que a PDT, além de eficaz e segura, promove grande aderência dos pacientes ao tratamento.

As características dos participantes em relação à idade e sexo são bastante heterogêneas, resultado esperado de acordo com os dados epidemiológicos da *International Diabetes Federation* (IDF) que sugere uma prevalência da Diabetes

Mellitus em homens de 54% contra 28% em mulheres (International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 2021).

A idade média dos participantes foi de 58 anos, sendo a prevalência mundial de 50 a 55 anos com uma projeção crescente de até 69 anos (International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 2021).

Um dos fatores de risco analisados no grupo foi a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS). Os participantes apresentaram 57,1% de HAS da amostra. Este dado é bastante impactante, já que a hipertensão arterial é considerada um dos fatores de risco para o pé diabético (Malta et al.,2019).

Quanto ao Tabagismo, também considerado um importante fator de risco para o pé diabético, 28,6% da amostra total era composta por fumantes e 71,4% de não fumantes. Estudos constataram vários mecanismos envolvidos no aumento do risco de complicações do pé diabético em pessoas fumantes com diabetes. Entre eles, destacam-se a promoção da obesidade central, as concentrações mais altas de cortisol e o aumento de marcadores inflamatórios e do estresse oxidativo, muito comuns em fumantes. Além disso, a nicotina parece se ligar a receptores nicotínicos das células beta do pâncreas, produtoras de insulina e, assim reduz diretamente a secreção de deste hormônio (National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion,2022).

Da amostra total, 56% dos pacientes realizaram cirurgia prévia anterior ao tratamento proposto. Dentre os procedimentos citados, ocorreram amputações transmetársicas, amputações de hálux e de pododáctilos. Também foram realizados desbridamentos de cotos e fasciotomias plantares.

Nesta análise, foram encontradas associações significativas entre as cirurgias prévias e as modificações dos escores da BJ, o que sugere que a PDT em associação ao tratamento padrão preconizado tem melhores resultados.

No que diz respeito aos pacientes que realizam amputações prévias, os resultados se mostraram positivos frente a redução dos escores da BJ após a PDT. Em geral pacientes portadores de amputações que desenvolvem novas lesões ulceradas tem a evolução da cicatrização destas feridas por períodos prolongados, de difícil melhora e com inúmeras complicações associadas (Armstrong et al.,2017). Portanto os bons resultados aqui encontrados mesmo em pacientes portadores de amputação prévia sugerem que a PDT auxilia o

processo de cicatrização das feridas mesmo em casos de difícil evolução e pode atuar como adjuvante, melhorando o prognóstico de portadores de membros com alterações cutâneas, biomecânicas e teciduais prévias às lesões. Portanto sugere que mesmos casos graves podem ter boa resposta a PDT.

Em relação as características das lesões, foi demonstrada uma homogeneidade da amostra mesmo entre os subgrupos, já que os valores iniciais de BJ total, de seus componentes e os valores de área cruenta de lesão não apresentaram diferenças significativas no momento do pré-tratamento, sugerindo que os resultados e as diferenças encontradas nas avaliações finais são oriundos, sobretudo, da terapêutica aplicada.

Quanto aos resultados referentes ao processo de cicatrização e o uso da terapia, houve diferença significativa na comparação entre os momentos pré e pós terapia para o valor geral de BJ, características de descolamento, quantidade de tecido inviável no leito da ferida, tipo de exsudato e endurecimento perilesional. Este fato traz uma diferença significativa e com tendência a redução de valores, ainda que as medidas tenham sido avaliadas em momentos diferentes para os diferentes subgrupos de pacientes.

Esses resultados reforçam a evidência da evolução significativa do processo de reparo tecidual nas feridas dos pés diabéticos desse estudo frente aos valores da BJ. Escores com variações decrescentes apresentam evolução na cicatrização evidenciando a confiabilidade da utilização da BJ como instrumento válido na avaliação do processo de reparo tecidual por profissionais de saúde (Bates-Jensen et al.,2019).

Também em relação aos componentes da BJ nos momentos pré e pós tratamento, o grupo dos pacientes que receberam alta por critérios/PDT do ambulatório, apresentou diferença significativa nos itens de tamanho da lesão, quantidade de tecido, tipo exsudato, quantidade exsudato, e edema perilesional demonstrando que na parcela de pacientes que realizou o tratamento completo semanalmente, houve melhora clínica da cicatrização bem como de elementos referentes a infecção local, comparando-se os momentos pré e pós tratamento.

Corroborando estes dados, foram observadas diferenças significativas entre os valores finais da BJ, área da lesão, tamanho e quantidade de exsudato entre os grupos. Nesse caso, os valores finais encontrados destas características no

grupo de pacientes que recebeu alta por critérios/PDT, demonstrou mudança significativa, não observada nos demais subgrupos. Portanto, é muito provável que a melhora refletida na amostra geral como um todo seja oriunda principalmente desta parcela de pacientes e possa ser identificada na avaliação destes últimos desfechos.

Nesse sentido, os valores finais da BJ, a área da lesão, o tamanho e quantidade de exsudato parecem ser os desfechos relacionados a cicatrização da úlcera que melhor responderam positivamente a PDT e podem ser utilizados em protocolos futuros como parâmetros de avaliação de resposta ao tratamento.

Todos esses desfechos relacionados anteriormente, incluindo o descolamento de borda, apontam como um indicador do processo de cicatrização de feridas e são norteadores para profissionais de saúde na melhor escolha de um curativo considerado ideal (Baron et al.,2020).

É interessante observar ainda que a melhora ocorreu gradativamente sessão a sessão e as diferenças puderam ser demonstradas não apenas em relação a diferença entre a primeira e a última sessão de cada caso, mas para cada caso ao longo das sessões semanais.

Mais ainda, a correlação de Spearman, sugere que um maior número de sessões se correlaciona com o tamanho da lesão, a presença de descolamento e valor total da BJ. Portanto sugerindo que o resultado da PDT nestas lesões parece ser cumulativo e dependente do número de sessões

Os resultados encontrados nesse estudo corroboram com os estudos anteriores que usaram o azul de metileno associado a luz vermelha no tratamento de pés diabéticos (Tardivo & Baptista 2009, Tardivo et al. 2014, Carrinho et al. 2017) mostrando que a utilização da aPDT pode ser viável, segura e fácil.

Este estudo apresentou algumas limitações como o número pequeno de pacientes atendidos, o pouco tempo de seguimento, a ausência de coletas referentes a infecção, cultura ou identificação dos microrganismos envolvidos pré e pós terapia, a ausência de um grupo controle e as diferenças no número de sessões de PDT em cada paciente que impactaram as avaliações.

Todo o estudo foi realizado durante a pandemia de COVID-19, onde o próprio ambulatório local da pesquisa, ficou suspenso atendimento por vários dias.

A amostra do estudo pacientes diabéticos, era considerada vulnerável, o que dificultou a aceitação em participar da pesquisa por alguns participantes.

Portanto, estes resultados devem ser interpretados com parcimônia. Mas, corroboram a literatura, sugerindo que além de ser um tratamento eficaz, seguro, e bem tolerado, a aPDT demonstrou alta adesão de pacientes e viabilidade de execução no serviço público de saúde.

7. CONCLUSÕES

Foram encontrados resultados positivos em relação a melhora clínica da cicatrização através das medidas de área e dos parâmetros da escala de Bates Jensen nos pacientes portadores de úlcera infectada no pé diabético submetidos a Terapia Fotodinâmica antimicrobiana neste estudo.

Além disso, nenhum evento adverso foi encontrado, demonstrando que, a aPDT é uma terapêutica segura, de fácil aplicação e eficácia para a cicatrização de feridas de difícil evolução do pé diabético, mesmo em de portadores de membros com alterações cutâneas, biomecânicas e teciduais prévias às lesões.

Dentre os desfechos avaliados, os valores finais da BJ total, área da lesão, tamanho e quantidade de exsudato foram os desfechos relacionados a cicatrização da úlcera que melhor responderam a aPDT, com resultados que parecem ser cumulativos e dependentes do número de sessões.

Os bons resultados encontrados clínica e estatisticamente aqui sugerem que que protocolos de intervenção e parâmetros similares aos usados aqui serão promissores no cuidado das feridas do pé diabético inclusive na rede pública de saúde.

REFERÊNCIAS

- Aktins, L. Chronic wounds: the challenges of appropriate management Br J Community Nurs. 2019 Sep 1;24(Sup9):S26-S32
- Boulton A.J. The diabetic foot: Grand overview, epidemiology and pathogenesis. *Diabet./Metab. Res. Rev.* 2008;24:S3–S6. doi:10.1002/dmrr.833.
- Boulton A.J. Diabetic neuropathy and foot complications. *Handbook Clin. Neurol.* 2014;126:97–107.
- Boulton A.J. The pathway to foot ulceration in diabetes. *Med. Clin. N. Am.* 2013;97:775–790. doi:10.1016/j.mcna.2013.03.007.
- Lobmann R. Diabetic foot syndrome. *Der Internist.* 2011;52:539–548. doi:10.1007/s00108-010-2733-z.
- Monteiro-Soares M., Boyko E.J., Ribeiro J., Dinis-Ribeiro L.M. Risk stratification systems for diabetic foot ulcers: A systematic review. *Diabetologia.* 2011;54:1190–1199. doi: 10.1007/s00125-010-2030-3.
- Grupo de Trabalho Internacional sobre Pé Diabético. Diretrizes práticas: abordagem e prevenção do 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. 20 p.201
- Abbas ZG, Lutale JK, Game FL, Jeffcoate WJ. Comparison of four systems of Classification of diabetic foot ulcers in Tanzania. *Diabet Med.* 2008; 259(2):134-7.
- Almeida J, Tomé JP, Neves MG, Tomé AC, Cavaleiro JA, et al. Photodynamic inactivation of multidrug-resistant bacteria in hospital wastewaters: influence of residual antibiotics. *Photochem Photobiol Sci.* 2016;13: 626-33.
- American College Obstetricians and gynecologists. Clinical Management Guidelines for Obstetrician–Gynecologists Practice Bulletin. *Obstet Gynecol.* 2018 Feb;131(2):e49-e64.
- Armstrong DG, Andrew J.M, Boulton M.D, Sicco A. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med.* 2017 Jun 15;376(24):2367-2375
- Armstrong DG, Meyer AJ. Basic principles of wound management. 2019; aug(5)
- Alves DFS, Almeida AO, Silva JLG, Morais IF, Dantas, SIRP, Alexandre NMC. Translation and adaptation of the Bates Jensen wound assessment tool for the Brazilian culture. *Texto Contexto Enferm, Florianópolis,* 2015 Jul-Set; 24(3): 826-33
- Azevedo S, Victor EG, Oliveira DCD. Diabetes mellitus e aterosclerose: noções básicas da fisiopatologia para o clínico geral. *Rev Bras Clin Med.* 2010;8(6):520-6.

Bates-Jensen BM, McCreath HE, Harputlu D, Patlan A, Reliability of the Bates-Jensen wound assessment tool for pressure injury assessment: The pressure ulcer detection study. *Wound Rep Reg*. 2019; 27: 386-95

Barwell ND, Devers MC, Kennon B et al.; on behalf of the Scottish Diabetes Foot Action Group. Diabetic foot infection: Antibiotic therapy and good practice recommendations. *Int J Clin Pract*. 2017;71

Baron JM, Glatz M, Proksch E. Optimal Support of Wound Healing: New Insights. *Dermatology*. 2020; 236(6):593-600

Bakker, K., J. Apelqvist, B.A. Guidance documents on prevention and management of foot problems in diabetes: development of na evidence-based global consensus. *Diabetes Metab. Res*.2016 Rev.32(Suppl.1): 2-6.26

Bates-Jensen BM, McCreath HE, Harputlu D, Patlan BS. Reliability of the Bates-Jensen wound assessment tool for pressure injury assessment: The pressure ulcer detection study. *Wound Rep Reg* .2019; 27 386–395

Boltes Cecatto R, Siqueira de Magalhães L, Fernanda Setúbal Destro Rodrigues M, Pavani C, Lino-Dos-Santos-Franco A, Teixeira Gomes M, Fátima Teixeira Silva D. Methylene blue mediated antimicrobial photodynamic therapy in clinical human studies: The state of the art. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020 Sep;31:101828.

Brakenburg A, Obdeijn MC, Feitz R, van Rooij IA, van Gri-ethuysen AJ, Klinkenbijn JH. The clinical efficacy and cost effectiveness of the vacuum-assisted closure technique in the management of acute and chronic wounds: a randomized controlled trial. *Plast Reconstr Surg*. 2016;118:390-7

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Manual do pé diabético: estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2016

BRASIL. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. Brasília: Sociedade Brasileira de Diabetes. São Paulo: Editora Clannad, 2017. ISBN: 978-85-93746-02-4

Brocco B et al. Photodynamic Topical Antimicrobial Therapy for Infected Diabetic Foot Ulcers in Patients With Diabetes: A Case Series. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*.2020;1-4

Burihan MC, et al. Consenso no Tratamento e Prevenção do Pé Diabético. SBACV-SP Consenso no Tratamento e Prevenção do Pé Diabético.2020. 1ª. ed. Editora Guanabara Koogan: Rio de Janeiro

Bus SA, Laver LA, Monteiro-Soares M, Rasmussen A, Raspovic A, Sacco, Jaap J. Netten V.Guidelines on the prevention of foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(S1):e3269.

Carrinho PM et al. A Study on the Macroscopic Morphometry of the Lesion Area

On Diabetic Ulcers in Humans Treated with Photodynamic Therapy Using Two Methods of Measurement. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2018; v(20);n.20

Cerqueira LO, Duarte EG, Barros ALS, Cerqueira JR, Araújo WJB. Wifl Classification: the Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb Classification system, a literature review. *J Vasc Bras*. 2020 May 8;19:e20190070

Cieplik, F.; et al. Antimicrobial photodynamic therapy – what we know and what we don't. *Crit Rev Microbiol*, v. 44, n.5, p. 571-589, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/1040841X.2018.1467876>

Daniell MD, Hill JS. A history of photodynamic therapy. *Aust N Z J Surg*. 1991 May;61(5):340-8

Deyhimi, P.; et al. Histological Evaluation of Wound Healing Process after Photodynamic Therapy of Rat Oral Mucosal Ulcer. *J Dent Shiraz Univ Med Sci*, v.17, n.1,p.43-48,2016.

Domenico EG, Angelis B, Cavallo I, Sivori F. Silver Sulfadiazine Eradicates Antibiotic-Tolerant *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms in Patients with Infected Diabetic Foot Ulcers. *J. Clin. Med*. 2020

Dumville JC, Benjamin AL, Hoey C, Cruciani M, Fiscon M, Xia J. Topical antimicrobial agents for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jun 14;6(6):CD011038

Duncan HF, Jakovljevic A. Diabetes mellitus may negatively Influence the outcome of Conventional nonsurgical root Canal treatment. *J Evid Base Dent Pract* 2020; [101467] 1532-3382

Everett E, Mathioudakis N. Update on management of diabetic foot ulcers. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1411(1):153–65

Estelle E, Nestoras M. Update on management of diabetic foot ulcers. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 2018;153–165

Fang RC, Galiano RD. Adjunctive therapies in the treatment of osteomyelitis. *Semin Plast Surg*. 2009;23:141-7

Figueira ALG, Gomes-Villas Boas LC, Coelho ACM, Foss-Freitas MC, Pace AE. Educational interventions for knowledge on the disease, treatment adherence and control of diabetes mellitus. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2017;25:2863

Flor LS, Campos MR. The prevalence of diabetes mellitus and its associated factors in the Brazilian adult population: evidence from a population-based survey. *Rev Bras Epidemiol*. Jan-Mar; 2017; 20(1): 16-29

Goto B, Iriuchishima T, Horaguchi T, Tokuhashi Y, Nagai Y, Harada T, et al. Therapeutic effect of photodynamic therapy using Na-pheophorbide on osteomyelitis models in rats. *Photomed Laser Surg* 2011; 29:183-9

Gurtner G, Werner S, Barrandon Y, Longaker M. Wound repair and regeneration.

Nature. 2008;453:314–21

Haddad LCL, Bortoletto MSS, Silva RS. Amputação de membros inferiores de portadores de diabetes mellitus: análise dos custos da internação em hospital público. *Cienc Cuid Saude*. 2010 Jan/Mar; 9(1):107-113

Hamblin MR, Hasan T. Photodynamic therapy: a new antimicrobial approach to infectious disease? *Photochem Photobiol Sci*. 2004; 3:436-50

Hamblin MR, Zahra T, Contag CH, McManus AT, Hasan T. Optical monitoring and treatment of potentially lethal wound infections in vivo. *J Infect Dis* 2003;187: 1717-1726

Hicks CW, Canner JK, Mathioudakis N, et al. The Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) classification independently predicts wound healing in diabetic foot ulcers. *J Vasc Surg*. 2018;68(4):1096-103

International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 10th edn. Brussels, Belgium: 2021. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>

Jaap J, Raspovic A, Lawrence A, Soares MM, Rasmussen A, Sacco ICN, Sicco A. Prevention of foot ulcers in the at-risk patient with diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020; (e)3270

Jeon BJ, Choi HJ, Kang JS et al. Comparison of five systems of classification of diabetic foot ulcers and predictive factors for amputation. *Int Wound J*. 2016;14(3):547-53

Junqueira JC, Ribeiro MA, Rossoni RS, Barbosa JO, Querido et al. Antimicrobial photodynamic therapy: photodynamic antimicrobial effects of malachite green on *Staphylococcus*, *Enterobacteriaceae*, and *Candida*. *Photomed Laser Surg*. 2010; 28: S67-S72

Kashef N, Esmareli D, David G, Sroosky M, Taghi Khanid A, Hasami Z, Fateh M. Photodynamic Inactivation of drug-resistant bacteria isolated from diabetic foot ulcers. *Iran J Microbiol*. 2011;3(4):36-41

Khorsandi K, Fekrazad R, Hamblin MR. Low-dose photodynamic therapy effect on closure of scratch wounds of normal and diabetic fibroblast cells: An in vitro study. *J Biophotonics*. 2021 Jul;14(7):e202100005

Lavery, L.A., Davis, S.J. Guidelines update: diabetic foot ulcer treatment guidelines. *Wound Repair Regen*. 2016; 24:112-126

Li X, Huang W, Zheng X, Chang S, Liu C, Cheng Q, Zhu S. Synergistic in vitro effects of indocyanine green and ethylenediamine tetraacetate-mediated antimicrobial photodynamic therapy combined with antibiotics for resistant bacterial biofilms in diabetic foot infection. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2019 Mar;25:300-308.

Li X, Kou H, Zhao C, Zhu F, Yang Y, Lu Y. Efficacy and safety of ALA-PDT in treatment of diabetic foot ulcer with infection. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2022

Jun;38:102822.

Liberato S, Araújo RS, Souza AJG, Marconato AMP, KFI Costa, Torres GV. Adherence to Venous Ulcer Treatment among Patients in Primary Health Care, Aquichan, 2017;17(2), 128–13

Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, Diggle M et al.; on behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016; 32:45-74

Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 infectious diseases society of america clinical practice guideline for diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis.* 2012;54(12):e132-73

Lipsky BA, Senneville E, Abbas GZ, Aragón-Sánchez J, Diggle M, Embil JM, Kono S, Lavery LA, Malone M, Asten AS, Rovin VU, Peters EJG. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(S1):e 3280.

Lipsky BA, Uçkay I. Treating Diabetic Foot Osteomyelitis: A Practical State-of-the-Art Update. *Medicina (Kaunas).* 2021 Apr 1;57(4):339

Lorena de Oliveira Cerqueira, Eliud Garcia Duarte Júnior, André Luis de Souza Barros, José Roberto Cerqueira, Walter Júnior Boim de Araújo. Wifl classification: the Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system, a literature review. *J Vasc Bras.* 2020;19: e 20190070

Lorenzoni V, Chiavetta A, Curci V, Pepa GD, Licciardello C, Pantò F, Scatena A, Turchetti G. New Perspective to Improve Care of Patients with Infected Diabetic Foot Ulcer: Early Economic Impact of the Use of Photodynamic Therapy with RLP068 (Based) System. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2021 Feb 26;13:135-144.

Loupa CV, Meimeti E, Voyatzoglou E et al. Successful nonsurgical therapy of a diabetic foot osteomyelitis in a patient with peripheral artery disease with almost complete radiological restoration. *BMC Res Notes.* 2018;11(1):579

Dias LD, Blanco KC, Mfouo-Tynga IS, Inada NM, Bagnato VS. Curcumin as a photosensitizer: From molecular structure to recent advances in antimicrobial photodynamic therapy. *J Photochem and Photobiol C: Photochem Reviews.* 2020;45:100384.

Malta DC, Duncan BB, Schmidt MI et al. Prevalência de diabetes mellitus determinada pela hemoglobina glicada na população adulta brasileira, Pesquisa Nacional de Saúde. *Rev Bras Epidemiol* 2019; e 190006.Supl.2

Mancusi R, Nosso G, Pecoraro S, Barricelli M, Russo A. Photodynamic Therapy With RLP068 and 630-nm Red LED Light in Foot Ulcers in Patients With Diabetes: A Case Series. *Int J Low Extrem Wounds.* 2021 Oct 25;15347346211053403

Marso, SP, Hiatt RW. Peripheral Arterial Disease in Patients With Diabetes. *JACC*

Vol. 47, No. 5, 2006 Marso and Hiatt 923.March 7, 2006:921–9

Miranda C, Ros RD, Raffaele M.Update on prevention of diabetic foot ulcer.Arch Med Sci Atheroscler Dis.2021 Jun 30;6:e123-e131

Monami et al. Antimicrobial Photodynamic Therapy in Infected Diabetic Foot Ulcers: A Multicenter Preliminary Experience. Journal of the American Podiatric Medical Association. 2020; vol (110), n.1,jan-feb.

Monteiro Soares M, Boyko EJ, Ribeiro I, Dinis- Ribeiro M. Predictive factors for diabetic foot ulceration: a systematic review. Diabetes Metab Res Rev 2012;28(7):574-600

Monteiro-Soares, M.; Boyko, E.J. Ribeiro, J. Dinis-Ribeiro, L.M. Risk stratification systems for diabetic foot ulcers: A systematic review. Diabetologia 2011, 54, 1190:9

Monteiro-Soares M, Martins-Mendes M, Vaz-Carneiro A, Sampaio S, Dinis-Ribeiro M. Classification systems for lower extremity amputation prediction in subjects with active diabetic foot ulcer: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Res Rev.2014 Oct;30(7):610-22

Morley S, Griffiths J, Philips G, Moseley H, O'Grady C, Mellish K, Lankester LC, Faris C, Young R, Brown S, Rhodes LE. Phase IIa randomized, placebo-controlled study of antimicrobial photodynamic therapy in bacterially colonized, chronic leg ulcers and diabetic foot ulcers: a new approach to antimicrobial therapy. British Association of Dermatologists. 2013;168;617-24

Mota et al. Doença arterial obstrutiva periférica: revisão integrativa” peripheral arterial occlusive disease: integrative review; Revista UNINGÁ; Vol.53, n.1, pp.120-125, Jul - Set 2017.

Moxey PW, Gogalniceanu P, Hinchliffe RJ et al. Lower extremity amputations :a review of global variability in incidence. Diabetic Medicine. 2011;28:(10)1144-53

Nather A, Shuo C, Li J, Chen W, Low AW. Prevention of diabetic foot complications. Singapore Med J. 2018; 59(6): 291-94

National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. 2022 Apr;27.

Nesi-Reis V, Lera-Nonose DSSL, Oyama J, Silva-Lalucci MPP, Izabel Demarchi IG, Aristides SMA, Teixeira JJ, Silveira TGV, Lonardon MVC. Contribution of photodynamic therapy in wound healing: A systematic review. Photodiagnosis Photodyn Ther.2018 Mar;21: 294-305

Nice (National Institute for Health and Care Excellence). Diabetic foot problems: prevention and management. NICE guideline (NG19). National Institute for Health and Care Excellence, 2015

Noor S, Khan RU, Ahmad J. Understanding diabetic foot infection and its management. Diabetes Metab Syndr. 2017;11(2):149-156

Noor S, Khan RU, Ahmad J. Understanding diabetic foot infection and its management- Review. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;7(2):71-9

Nunez SC, Ribeiro MS, Garcez AS. PDT - Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana na Odontologia. Edição: 2|2019. Editora: GEN Guanabara Koogan. ISBN: 9788535291292.

Olinic DM, Spinu M, Olinic M et al. Epidemiology of peripheral artery disease in Europe: VAS Educational Paper. *Int Angiol*. 2019;37:327-34

Oliveira SA, Santos AT, Veronezi RJB. Diabetic Foot: Sociodemographic and Clinical Profile of Hospitalized Patients. *R Bras C Saúde* 22(2):15-20, 2018

Oyama J, Fernandes Herculano Ramos-Milaré AC, Lopes Lera-Nonose DSS, Nesi-Reis V, Galhardo Demarchi I, Alessi Aristides SM, Juarez Vieira Teixeira J, Gomes Verzignassi Silveira T, Campana Lonardon MV. Photodynamic therapy in wound healing in vivo: a systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020 Jun;30:101682.

Panero J, Munhoz MR, Vargas AC, Sanchez MG. Prevention, Assessment, diagnosis and management of diabetic foot based on clinical practice guidelines. *Medicine*. 2019; aug;98 (35):e16877

Pantò F, Adamo L, Giordano C, Licciardello C. Efficacy and safety of photodynamic therapy with RLP068 for diabetic foot ulcers: a review of the literature and clinical experience. *Drugs in Context*. 2020;9:10-3.

Peplow PV, Chung TY, Baxter GD. Photodynamic modulation of wound healing: a review of human and animal studies. *Photomed Laser Surg*. 2012 Mar;30(3):118-48.

Peters EJ, Lipsky BA, Berendt AR, Embil JM, Lavery LA, Senneville E, et al. A systematic review of the effectiveness of interventions in the management of infection in the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28(1):142-162

Pitocco D, Spanu T, Di Leo M et al. Diabetic foot infections: a comprehensive overview. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(2 Suppl):26-37

Rai, M.K.; Deshmukh, S.D.; Ingle, A.P.; Gade, A.K. Silver nanoparticles: The powerful nanoweapon against multidrug-resistant bacteria. *J. Appl. Microbiol*. 2012, 112, 841–852

Richard JL, Sotto A, Lavigne JP. New insights in diabetic foot infection. *World J Diabetes*. 2018; 2:24-32

Robinson WP, Loretz L, Hanesian C, et al. Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, foot Infection (WIFI) score correlates with the intensity of multimodal limb treatment and patient centered outcomes in patients with threatened limbs managed in a limb preservation center. *J Vasc Surg*. 2017;66(2):488-98

Rodrigues BT, Vangaveti VN, Urkude R, Biros R, Malabu UH. Prevalence and risk factors of lower limb amputations in patients with diabetic foot ulcers: A systematic

- review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2022 Feb;16(2):102397
- Rosa LP, Silva FC. Antimicrobial Photodynamic Therapy: A New Therapeutic Option to Combat Infections. *J Med Microb Diagn.* 2016; 3: 158
- Rosa et al. Application of photodynamic therapy, Laser therapy, and a cellulose membrane for calcaneal pressure ulcer treatment in; A diabetic patient: a case report. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2017 Sep; 19:235-238
- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda P, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala AA, Ogurtsova K, Shaw JE, Bright D, Williams R. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9 th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 Nov; 157:107843
- Sahu K, Sharma M, Bansal H, Dube A, Gupta PK. Topical photodynamic treatment with poly-L-lysine-chlorin p6 conjugate improves wound healing by reducing hyperinflammatory response in *Pseudomonas aeruginosa*-infected wounds of mice. *Lasers Med Sci.* 2013 Feb;28(2):465-71.
- Saltoglu N, Surme S, Ezirmik E, Kadanali A, Furkan A, Ozdemir MS, Ak O, Aybala F, Acar A, Cakar ZS, Tulek N, Kinikli S. The effects of antimicrobial resistance and the compatibility of initial antibiotic treatment on clinical outcomes in patients with diabetic foot infection. *Int J Low Extrem Wounds.* 2021; Apr15
- Sen P, Demirdal T, Emir B. Meta-analysis of risk factors for amputation in diabetic foot infections. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019 Oct;35(7):e3165.
- Sharma M, Bansal H, Gupta PK. Virulence of *Pseudomonas aeruginosa* cells surviving photodynamic treatment with toluidine blue. *Curr Microbiol.* 2005 May;50(5):277-80. doi: 10.1007/s00284-005-4473-1.
- Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010; 87(1): 4-14
- Sociedade brasileira de diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de diabetes. 2022 Rio de Janeiro: 2022. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/>
- Sun Y, Ogawa R, Xiao BH, Feng YX, Wu Y, Chen LH, Gao XH, Chen HD. Antimicrobial photodynamic therapy in skin wound healing: A systematic review of animal studies. *Int Wound J.* 2020 Apr;17(2):285-99
- Tardivo JP, Adami F, Correa JA, Pinhal MAS, Baptista MS. A clinical trial testing the efficacy of PDT in preventing amputation in diabetic patients. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2014; 11:342- 50
- Tardivo JP, Baptista MS. Treatment of osteomyelitis in the feet of diabetic patients by photodynamic antimicrobial chemotherapy. *Photomed Laser Surg.* 2009 Feb;27(1):145-50
- Tardivo JP, Del Giglio A, de Oliveira CS, Gabrielli DS, Junqueira HC, Tada DB, Severino D, de Fátima Turchiello R, Baptista MS. Methylene blue in photodynamic

therapy: From basic mechanisms to clinical applications. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2005 Sep;2(3):175-91.

Tardivo JP, Serrano J, Zimmermann LM, Matosb LL, Baptista M, Pinhal MMS Atallah AN Is surgical debridement necessary in the diabetic foot treated with photodynamic therapy? *Diabetic foot & Ankle*, 2017, V(8), n.1

Tavares A, Carvalho CM, Faustino MA, Neves MG, Tomé JP, Tomé AC, Cavaleiro JA, Cunha A, Gomes NC, Alves E, Almeida A. Antimicrobial photodynamic therapy: study of bacterial recovery viability and potential development of resistance after treatment. *Mar Drugs.* 2010 Jan 20;8(1):91-105.

The International Working Group on the Diabetic Foot. 2019 IWGDF Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease. Disponível em: <https://iwgdfguidelines.org/wp-content/uploads/2019/05/IWGDFGuidelines-2019.pdf>. Acesso em março/2022

Thole VM, Lobmann R. Review Neuropathy and Diabetic Foot Syndromic. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17

Tremblay J, Hamet P. Environmental and genetic contributions to diabetes. *Metabolism.* 2019 Nov;100S:153952

Van Battum, P.; Schaper, N.; Prompers, L.; Apelqvist, J.; Jude, E. Differences in minor amputation rate in diabetic foot disease throughout Europe are in part explained by differences in disease severity at presentation. *Diabet. Med. J. Br. Diabet. Assoc.* 2011, 28, 199–205

Vas J, Rayman G, Dhatariya K, Driver K, Hartmann A, Londahl J, Piaggese A, Apelqvist J, Attinger C, Game F .Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes: a systematic review .*Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(S1):e3284.

Wagner F Jr. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *J Foot Ankle.* 1981;2:64-122.

Warrier A, Mazumder N, Prabhu S, Satyamoorthy K, Murali TS, Wu T, Qiao S. Photodynamic therapy to control microbial biofilms. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.*2021; 33:102090

Wang S. Metabolomics in diabetic complications. *J Diabetes Investig.* 2018 Mar;9(2):244-55

Yang R, Guo S, Xiao S, Ding Y. Enhanced wound healing and osteogenic potential of photodynamic therapy on human gingival fibroblasts. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020 Dec; 32:101967.

Yang Z, Hu X, Zhou L, He Y, Zhang X, Yang J, Ju Z, Liou YC, Shen HM, Luo G, Hamblin MR, He W, Yin R. Photodynamic therapy accelerates skin wound healing through promoting re-epithelialization. *Burns Trauma.* 2021 Sep 6;9:tkab008.

Zanin IC, Gonçalves RB, Junior AB, Hope CK, Pratten J.Susceptibility of

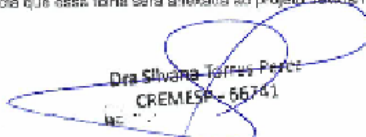
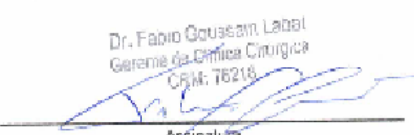
Streptococcus mutans biofilms to photodynamic therapy: an in vitro study. J Antimicrob Chemother. 2014; 56: 324-330

Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. Ann Med. 2017;49(2):10616.

APÊNDICE A: TERMO DE APROVAÇÃO CEP



MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP
FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

1. Projeto de Pesquisa: TERAPIA FOTODINÂMICA COMO COADJUVANTE NO TRATAMENTO DO PÉ DIABÉTICO INFECTADO ; ESTUDO RETROSPECTIVO			
2. Número de Participantes da Pesquisa: 10			
3. Área Temática:			
4. Área do Conhecimento: Grande Área 4, Ciências da Saúde			
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
5. Nome: SILVANA TORRES PEREZ			
6. CPF: 141.348.938-67	7. Endereço (Rua, n.º): DA PENHA TATUAPE N 88 SAO PAULO SAO PAULO 03280020		
8. Nacionalidade: BRASILEIRO	9. Telefone: (11) 4089-1146	10. Outro Telefone:	11. Email: CRYSTALPT@HOTMAIL.COM
<p>Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumpro os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que esta folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.</p>			
Data: <u>01 / 12 / 2020</u>		 Dra. Silvana Torres Perez CREMESP - 56741 Assinatura	
INSTITUIÇÃO PROPONENTE			
12. Nome: SAO PAULO SECRETARIA DA SAUDE	13. CNPJ: 46.374.500/0088-45	14. Unidade/Órgão:	
15. Telefone: (11) 2281-5000	16. Outro Telefone:		
<p>Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumpro os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.</p>			
Responsável: <u>FABIO GOUSSAIN LABAT</u>	CPF: <u>065316198-25</u>		
Cargo/Função: <u>DIRETOR TÉCNICO DE SAÚDE II</u>	 Dr. Fabio Goussain Labat Gerente de Clínica Cirúrgica CRM: 76218 Assinatura		
Data: <u>02 / 12 / 2020</u>			
PATROCINADOR PRINCIPAL			
Não se aplica.			

APÊNDICE B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

1. Identificação da pesquisa:

Título do Projeto: “TERAPIA FOTODINÂMICA COMO COADJUVANTE NO TRATAMENTO DO PÉ DIABÉTICO INFECTADO – ESTUDO RETROSPECTIVO”

2. Declaração de Compromisso:

Prezado (a) Senhor (a):

Somos pesquisadores do Conjunto Hospitalar do Mandaqui e pretendemos realizar um estudo cujo objetivo será avaliar a evolução do tratamento de infecção do pé diabético com o uso dos curativos com terapia fotodinâmica (PDT). Solicito sua autorização para utilizar informações referentes ao prontuário (idade, gênero, tempo da lesão apresentada e histórico do tratamento antes e durante a internação, tais como antibióticos usados, cirurgias necessárias, curativos realizados e tempo de internação e evolução após a alta hospitalar e tempo de cicatrização da lesão) e fotos de acompanhamento da lesão que gerou a necessidade deste tratamento, desde a entrada no hospital ou início do tratamento ambulatorial, da evolução da lesão durante o tratamento e da ferida cicatrizada, sem uso de imagens que possam levar a identificação do indivíduo. Caso concorde, serão utilizadas informações referentes ao histórico relativo aos atendimentos da equipe de Cirurgia Vasculuar e Comissão de Curativos no período da pesquisa, destinadas ao desenvolvimento da pesquisa científica de “TERAPIA FOTODINÂMICA COMO COADJUVANTE NO TRATAMENTO DO PÉ DIABÉTICO INFECTADO – ESTUDO RETROSPECTIVO” e posterior publicação em veículos científicos da área.

Baseados nos itens III.2i, III.2m e III.2q das Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos, a Resolução CNS 466 de 12 de dezembro de 2012, e nos principais documentos nacionais e internacionais sobre pesquisas que envolvem seres humanos e que fundamentaram essa Resolução, declaramos que: O acesso aos dados registrados em prontuários de pacientes ou em bases de dados para fins da pesquisa científica será feito somente após aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética e Pesquisa da instituição;

O acesso aos dados será supervisionado por uma pessoa que esteja plenamente informada sobre as exigências de confiabilidade;

Asseguraremos o compromisso com a privacidade e a confidencialidade dos dados utilizados, preservando integralmente o anonimato e a imagem do participante, tendo o cuidado de não estigmatizá-lo, substituindo, por exemplo, o nome por códigos; Asseguraremos a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou de aspectos econômico-financeiros; Os pesquisadores responsáveis estabelecerão salvaguardas seguras para a confidencialidade dos dados de pesquisa. Havendo contato com as pessoas envolvidas, estas serão informadas dos limites da habilidade do pesquisador em salvaguardar a confidencialidade e das possíveis consequências da quebra de confidencialidade, caso seja necessário. Os dados obtidos na pesquisa serão usados exclusivamente para a finalidade prevista no protocolo do projeto vinculado. Todo e qualquer outro uso que venha a ser planejado, será objeto de novo projeto de pesquisa, que será submetido à apreciação do Comitê de Ética e Pesquisa da instituição; Asseguramos que os dados coletados serão mantidos em local seguro por 5 anos, sob a responsabilidade dos pesquisadores, após o que serão destruídos. Os resultados deste trabalho poderão ser divulgados em encontros ou revistas científicas, entretanto, serão apresentados em conjunto, sem nomes, instituição à qual pertencem ou qualquer informação que identifique os participantes e a instituição. Nome completo, email e telefones dos pesquisadores: Dr. Jânio Henrique Segregio – janiosegregio@gmail.com – (011) 991214360. Enfermeira Rita de Cássia Ferreira

rcfdermatologista@hotmail.com – (011) 973601789, Dra. Silvana Torres Perez – crystalpt@hotmail.com – (011) 99433-3193.

3. Consentimento do participante

Eu, _____
 _____ RG _____ residente
 Av./Rua _____ n. _____, complemento _____,
 Bairro _____, na cidade de _____
 _____, por meio deste Termo de
 Consentimento Livre e Esclarecido, permito que o Dr. Jânio Henrique Segregio, a Enfermeira Rita de Cássia Ferreira e a Dra. Silvana Torres Perez utilize meus dados e prontuário, os quais serão utilizados no trabalho científico intitulado:

“TERAPIA FOTODINÂMICA COMO COADJUVANTE NO TRATAMENTO DO PÉ DIABÉTICO INFECTADO – ESTUDO RETROSPECTIVO”

Este consentimento pode ser revogado, sem qualquer ônus ou prejuízo à minha pessoa, a meu pedido ou solicitação, desde que a revogação ocorra antes da publicação. Fui esclarecido de que não receberei nenhum ressarcimento ou pagamento pelo uso das minhas imagens e também compreendi que os pesquisadores e a equipe de profissionais que me atende e atenderá durante todo o tratamento não terá qualquer tipo de ganhos financeiros com a exposição da minha imagem nas referidas publicações.

Local, _____ de _____ de _____.

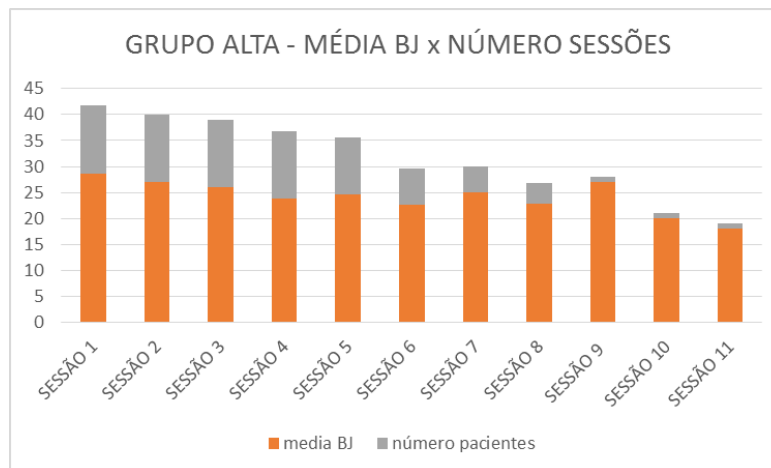
Assinatura do participante e/ou responsável:

Comitê de Ética em Pesquisa – CHM Rua: Voluntários da Pátria, no 4301 – Prédio 04 – Casa Azul – Santana –São Paulo – SP CEP: 02401-400 Fone: (11)2281-5179/2281-5147; e-mail: cepchm@gmail.com

APÊNDICE C: Acompanhamento semanal das lesões

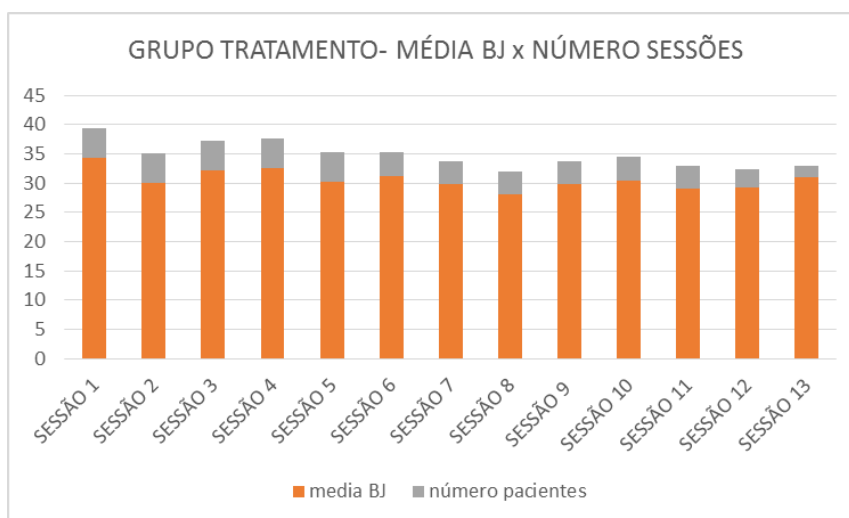
1. Médias de classificação semanal na escala BJ e número de pacientes atendidos por sessão no grupo que recebeu alta

sessão	SESSÃO 1	SESSÃO 2	SESSÃO 3	SESSÃO 4	SESSÃO 5	SESSÃO 6	SESSÃO 7	SESSÃO 8	SESSÃO 9	SESSÃO 10	SESSÃO 11
media BJ	28,69	27,07	26	23,769	24,54	22,57	25	22,75	27	20	18
número pacientes	13	13	13	13	11	7	5	4	1	1	1

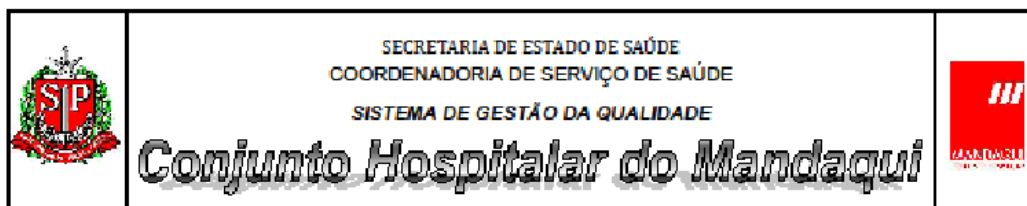


2. Médias de classificação semanal na escala BJ e número de pacientes atendidos por sessão no grupo em tratamento

sessão	SESSÃO 1	SESSÃO 2	SESSÃO 3	SESSÃO 4	SESSÃO 5	SESSÃO 6	SESSÃO 7	SESSÃO 8	SESSÃO 9	SESSÃO 10	SESSÃO 11	SESSÃO 12	SESSÃO 13
media BJ	34,4	30,12	32,2	32,6	30,2	31,25	29,75	28	29,75	30,5	29	29,3	31
número pacientes	5	5	5	5	5	4	4	4	4	4	4	3	2



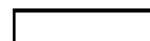
ANEXO A: Protocolo de atendimento ao Pé diabético do CHM





TÍTULO DO PROTOCOLO	GERÊNCIA
Pé diabético e infecção em pé diabético	Clínica Cirúrgica
	ESPECIALIDADE
	Cirurgia Vasculuar

<p>1 – SUMÁRIO</p> <p>Definição</p> <p>Classificação clínica</p> <p>Classificação de risco</p> <p>Tratamento medicamentoso e cirúrgico</p>
<p>2 – DEFINIÇÃO DA DOENÇA OU CONDIÇÃO CLÍNICA</p> <p>O pé diabético ou Síndrome do pé diabético decorre de uma série de alterações anatomopatológicas e neurológicas periféricas que ocorrem nos pés dos portadores de diabetes mellitus e que predis põem ao aparecimento de ulcerações, lesões tróficas e infecções locais que levam a um alto índice de amputações menores e maiores, e até mesmo risco de morte, dependendo da gravidade de cada caso, sendo que seu diagnóstico e tratamento adequados exigem medidas multidisciplinares.</p>
<p>3 – OBJETIVOS DO PROTOCOLO</p> <p>Orientar o diagnóstico precoce e tratamento adequado para reduzir o risco de amputações maiores nos pacientes com infecção de pé diabético.</p>
<p>4 – CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS E EXAMES COMPLEMENTARES</p> <p>História clínica (antecedente de DM ou não, histórico de trauma da região acometida, sintomas infecciosos e inflamatórios)</p> <p>Exame clínico geral (estado geral, avaliação de sinais clínicos infecciosos e inflamatórios)</p> <p>Exame clínico da(s) extremidade(s) acometida(s) - vide item seguinte</p> <p>Exames gerais mínimos: - Laboratório: leucograma, PCR, Glicemia, ureia, creatinina.</p> <p>- Radiológico: Rx do sítio da lesão e de tórax</p>

~ 1 ~



Continua...

	<p>SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE COORDENADORIA DE SERVIÇO DE SAÚDE SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE</p> <p>Conjunto Hospitalar do Mandaqui</p>	 <p>MANDAQUI</p>
---	---	---

5 – CLASSIFICAÇÃO E CRITÉRIOS DE GRAVIDADE

Classificação clínica: neuropático

Isquêmico

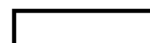
Infectado

Misto



Classificação das infecções no pé diabético

Gravidade	Classificação PEDIS	Manifestações clínicas
Não infectado	1	Úlcera sem exsudado purulento ou outras manifestações de inflamação
Leve	2	<ul style="list-style-type: none"> - Ausência de sinais ou sintomas de infecção sistêmica - Presença de 1 ou 2 sinais cardinais de inflamação - Celulite <2 cm Úlcera superficial, limitada à pele/tec. Subcutâneo superficial e sem ameaça para o membro
Moderada	3	<ul style="list-style-type: none"> - Ausência de sinais ou sintomas de infecção sistêmica - >1 Das seguintes características Celulite > 2 cm, linfangite que ultrapassa a fascia superficial, abscesso profundo, gangrena, envolvimento do músculo/tendão/articulação/osso
Grave	4	Infecção (celulite e/ou abscesso muito extensos ou profundos, fasciíte necrotizante) com manifestações sistêmicas

~ 2 ~



Continua...

	<p>SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE COORDENADORIA DE SERVIÇO DE SAÚDE SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE</p> <p>Conjunto Hospitalar do Mandaqui</p>	
---	---	---

6 – CONDOTA

Abordagem inicial

Cuidados gerais: - Higienização pessoal

- Limpeza da lesão (soro fisiológico abundante)

Curativos: - Básico (ainda sem avaliação): SF 0,9% + gaze e atadura

- Específico (após avaliação): conforme indicação e disponibilidade do serviço

Terapia medicamentosa

Suporte clínico: - Tratamento da dor neuropática: - Vitamina B1 associado a carbamazepina ou amitriptilina

- Tratamento e controle das comorbidades: (HAS, ICO, IRC, entre outras)

Controle rigoroso do diabetes mellitus: - Insulina regular (inicialmente)

- Controle de glicemia capilar (dextro) 4x/d (antes do café, antes do almoço e

antes do jantar e antes de dormir) - 8, 10, 18 e 22h.

Antibioticoterapia empírica: - Infecções leves: Geralmente monomicrobianas

Cefalexina 500mg VO 6/6h 10 a 14 dias (ou)

Clindamicina 300mg VO 6/6h 10 a 14 dias (ou)

(SARM) Sulfametoxazol + trimetropina 800 mg + 160 mg 12/12h 10 a 14 dias

- Infecções moderadas: polimicrobianas

Ciprofloxacina + clindamicina (EV inicialmente depois VO) (ou)

Ceftriaxona + clindamicina EV

- Infecções graves: polimicrobianas, podendo apresentar anaeróbios

Amoxicilina com clavulonato + vancomicina + fluorquinolona (ou)

Vancomicina + Metronidazol + Ceftazidime

Imipenem + cilastatina

** (SARM - Staphylococcus aureus resistente à meticilina)

Abordagem cirúrgica específica: - Curativo específico após avaliação

- Pequenos debridamentos / drenagens (bloqueio local ou loco-regional)

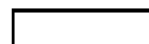
- Ablações cirúrgicas (amputações): Inviabilidade tecidual

Menores (quiro / pododactilos)



Maiores (transstibial; transfemoral; transumeral)

**OBS.: em todos os procedimentos e re-intervenções colher cultura de tecidos profundos para orientar a antibioticoterapia, principalmente, se a evolução não for satisfatória.

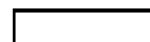
- Revascularizações (lesões isquêmicas):



Continua...

	<p>SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE COORDENADORIA DE SERVIÇO DE SAÚDE SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE</p> <p>Conjunto Hospitalar do Mandaqui</p>	
---	---	---

<p>Enxertos homólogos preferencialmente (veias e artérias)</p> <p>Enxertos protéticos (suprageniculares)</p> <p>- Tratamento endovascular:</p> <p>Angioplastias</p> <p>Angioplastias com stent (endoprótese)</p> <p>- Tratamentos combinados (híbridos): endovascular + revascularização cirúrgica</p> <p>- Acompanhamento ambulatorial e readaptação funcional:</p> <p>Órteses (sapatos, palmilhas, sandálias, muletas...)</p> <p>Próteses (segmentos maiores, perna, coxa...)</p> <p>Reeducação e prevenção.</p> <p>7 – FLUXOGRAMA (SE APLICÁVEL)</p> <p>Não aplicável no momento.</p> <p>8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</p> <p>- Batista, F; Uma abordagem multidisciplinar sobre pé diabético; 1ª ed. Editora Andreoli; São Paulo - 2010</p> <p>- Levin e O'Neal; O pé diabético; 6ª ed. Editora Dilivros; Rio de Janeiro - 2002</p> <p>- Lipsky, BA; Guidelines de Infecção do pé diabético; ed. 2014</p> <p>9 – AUTOR (ES)</p> <p>Equipe de Cirurgia Vasculardo Conjunto Hospitalar do Mandaqui</p> <p>Revisor: Perez, ST</p> <p>10 – DATA DE REVISÃO</p> <p>Abril/2014</p>



ANEXO B: Escala de Bates-Jensen

Item	Avaliação	_/_/_/ Pontuação	_/_/_/ Pontuação	_/_/_/ Pontuação
1. Tamanho	1 = Comprimento x largura < 4 cm ² 2 = Comprimento x largura 4 - < 16 cm ² 3 = Comprimento x largura 16,1 - < 36 cm ² 4 = Comprimento x largura 36,1 - < 80 cm ² 5 = Comprimento x largura > 80 cm ²			
2. Profundidade	1 = Eritema não branqueável na pele íntegra 2 = Perda parcial da espessura da pele envolvendo epiderme e/ou derme 3 = Perda total da espessura da pele envolvendo dano ou necrose do tecido subcutâneo; pode estender-se até a fáscia subjacente, mas sem ultrapassá-la; e/ou perda parcial e total e/ou camadas teciduais cobertas por tecido de granulação 4 = Coberto com necrose 5 = Perda total da espessura da pele com destruição extensa, necrose tecidual ou dano muscular, ósseo ou das estruturas de apoio			
3. Bordas	1 = Indefinidas, não visíveis claramente 2 = Definidas, contorno claramente visível, aderidas, niveladas com a base da ferida 3 = Bem definidas, não aderidas à base da ferida 4 = Bem definidas, não aderidas à base, enrolada, espessada 5 = Bem definidas, fibróticas, com crostas e/ou hiperqueratose			
4. Descolamento	1 = Ausente 2 = Descolamento < 2 cm em qualquer área 3 = Descolamento de 2-4 cm envolvendo < 50% das bordas da ferida 4 = Descolamento de 2-4 cm envolvendo > 50% das bordas da ferida 5 = Descolamento > 4 cm ou tunelização em qualquer área			
5. Tipo de tecido necrótico	1 = Ausente 2 = Tecido não viável branco/cinza e/ou esfácelo amarelo não aderido 3 = Esfácelo amarelo pouco aderido 4 = Escara preta, úmida, aderida 5 = Escara preta, dura, totalmente aderida			
6. Quantidade de tecido necrótico	1 = Ausente 2 = < 25% do leito da ferida coberto 3 = 25% a 50% da ferida coberta 4 = > 50% e < 75% da ferida coberta 5 = 75% a 100% da ferida coberta			

Continua...

Item	Avaliação	/// Pontuação	/// Pontuação	/// Pontuação
7. Tipo de exsudato	1 = Ausente 2 = Sanguinolento 3 = Serossanguinolento: fino, aquoso, vermelho/rosa pálido 4 = Seroso: fino, límpido, aquoso 5 = Purulento: fino ou espesso, entre marrom opaco e amarelo, com ou sem odor			
8. Quantidade de exsudato	1 = Ausente, ferida seca 2 = Escassa, ferida úmida, mas sem evidência de exsudato 3 = Pequena 4 = Moderada 5 = Grande			
9. Cor da pele ao redor da ferida	1 = Rosea ou normal para o grupo étnico 2 = Vermelha brilhante e/ou esbranquiçada ao toque 3 = Branca ou cinza pálido ou hipopigmentada 4 = Vermelha escura ou roxo e/ou não branqueável 5 = Preta ou hiperpigmentada			
10. Edema do tecido periférico	1 = Sem edema 2 = Edema não depressível estende-se < 4 cm ao redor da ferida 3 = Edema não depressível > 4 cm ao redor da ferida 4 = Edema depressível < 4 cm ao redor da ferida 5 = Crepitações e/ou edema depressível > 4 cm ao redor da ferida			
11. Endurecimento do tecido periférico	1 = Ausente 2 = Endurecimento < 2 cm ao redor da ferida 3 = Endurecimento 2-4 cm estendendo-se < 50% ao redor da ferida 4 = Endurecimento 2-4 cm estendendo-se > 50% ao redor da ferida 5 = Endurecimento > 4 cm em qualquer área ao redor da ferida			
12. Tecido de granulação	1 = Pele íntegra ou ferida de espessura parcial 2 = Vermelho vivo brilhante; 75% a 100% da ferida preenchida e/ou crescimento excessivo de tecido 3 = Vermelho vivo brilhante; < 75% e > 25% da ferida preenchida 4 = Róseo e/ou vermelho escuro opaco e/ou preenche < 25% da ferida 5 = Ausência de tecido de granulação			
13. Epitelização	1 = 100% da ferida coberta, superfície íntacta 2 = 75% a < 100% da ferida coberta e/ou com tecido epitelial estendendo-se > 0,5cm no leito da ferida 3 = 50% a < 75% da ferida coberta e/ou com tecido epitelial estendendo-se < 0,5cm no leito da ferida 4 = 25% a < 50% da ferida coberta 5 = < 25% da ferida coberta			
PONTUAÇÃO TOTAL				

Tradução e adaptação do bates-jensen wound assessment tool para a cultura brasileira.

Fonte: Alves et al (2015)