



UNIVERSIDADE BRASIL
INSTITUTO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO DA UNIVERSIDADE BRASIL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA
CAMPUS ITAQUERA

ISABEL CRISTINA CAVALCANTE CARVALHO MOREIRA

**ESTUDO CLÍNICO CEGO E RANDOMIZADO SOBRE O EFEITO DA
FOTOBIMODULAÇÃO E DA TERAPIA FOTODINÂMICA NA
CICATRIZAÇÃO DE LESÕES CRÔNICAS**

**BLIND RANDOMIZED CLINICAL TRIAL ON THE EFFECTS OF
PHOTOBIMODULATION AND PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE
HEALING OF CHRONIC WOUNDS.**

SÃO PAULO - SP

2021

ISABEL CRISTINA CAVALCANTE CARVALHO MOREIRA

**ESTUDO CLÍNICO CEGO E RANDOMIZADO SOBRE O EFEITO DA
FOTOBIMODULAÇÃO E DA TERAPIA FOTODINÂMICA NA
CICATRIZAÇÃO DE LESÕES CRÔNICAS**

Tese de Doutorado apresentada no Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica da Universidade Brasil, como complementação dos créditos necessários para obtenção do título de Doutor em Engenharia Biomédica.

Orientadora: Profa. Dra. Silvia Cristina Nunez

SÃO PAULO - SP
2021

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Bibliotecas da Universidade Brasil,
com os dados fornecidos pelo (a) autor (a).

M837e MOREIRA, Isabel Cristina Cavalcante Carvalho.

Ensaio clínico sobre o efeito da Fotobiomodulação e da Terapia Fotodinâmica na cicatrização de lesões crônicas / Isabel Cristina Cavalcante Carvalho Moreira. -- São Paulo: Universidade Brasil, 2021. 100 f.: il. color.

Tese de Doutorado defendida no Programa de Pós-graduação do Curso de Engenharia Biomédica da Universidade Brasil.
Orientação: Profa. Dra. Silvia Cristina Nunez.

1. Diabetes. 2. Hanseníase. 3. Terapia fotodinâmica. 4. Laser de baixa potência. 5. Úlcera neuropática. I. Nunez, Silvia Cristina. II. Título.

CDD 620.82



TERMO DE APROVAÇÃO

ISABEL CRISTINA CAVALCANTE CARVALHO MOREIRA

“ENSAIO CLÍNICO SOBRE O EFEITO DA FOTOBIMODULAÇÃO E DA TERAPIA FOTODINÂMICA NA CICATRIZAÇÃO DE LESÕES CRÔNICAS”.

Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do título de **Doutor no Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica** da Universidade Brasil, pela seguinte banca examinadora:

Prof(a). Dr(a) Silvia Cristina Nunez (presidente-orientadora)

Prof(a). Dr(a) Laurita dos Santos (UNIVERSIDADE BRASIL)

Prof(a). Dr(a) Martha Simões Ribeiro (UNIVERSIDADE BRASIL)

Prof(a). Dr(a) Renato Araujo Prates (UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO)

Prof(a). Dr(a) Victor Angelo Martins Montalli (FACULDADE DE ODONTOLOGIA SÃO LEOPOLDO MANDIC)

São Paulo, 13 de setembro de 2021.

Presidente da Banca Prof.(a) Dr.(a) Silvia Cristina Nunez

Houve alteração do Título: sim () não (x):



Termo de Autorização

Para Publicação de Dissertações e Teses no Formato Eletrônico na Página WWW do Respeetivo Programa da Universidade Brasil e no Banco de Teses da CAPES

Na qualidade de titular(es) dos direitos de autor da publicação, e de acordo com a Portaria CAPES no. 13, de 15 de fevereiro de 2006, autorizo(amos) a Universidade Brasil a disponibilizar através do site <http://www.universidadebrasil.edu.br>, na página do respectivo Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu*, bem como no Banco de Dissertações e Teses da CAPES, através do site <http://bancodeteses.capes.gov.br>, a versão digital do texto integral da Dissertação/Tese abaixo citada, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira.

A utilização do conteúdo deste texto, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, fica condicionada à citação da fonte.

Título do Trabalho: "ENSAIO CLÍNICO SOBRE O EFEITO DA FOTOBIMODULAÇÃO E DA TERAPIA FOTODINÂMICA NA CICATRIZAÇÃO DE LESÕES CRÔNICAS"

Autor(es):

Discente: **Isabel Cristina Cavalcante Carvalho Moreira**

Assinatura: Isabel Cristina EC Moreira

Orientador(a): **Prof.(a) Dr.(a) Silvia Cristina Nunez**

Assinatura: Silvia Cristina Nunez

Coorientador(a): **Prof.(a) Dr.(a)**

Assinatura: _____

Houve alteração do Título: sim () não ():

Data: 13/09/2021

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela vida e saúde nesse ano difícil. A minha fé e esperança em dias melhores me conduziram ao final da pesquisa.

À minha orientadora, Silvia Cristina Nunez, pelas orientações e acolhimento. Obrigada pela oportunidade de crescimento pessoal e profissional.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo suporte e contribuição na realização da pesquisa.

Ao Nestor, Vitor, Amanda e Lis pelo incentivo e apoio.

À enfermeira Talita Brito e minhas alunas da UESPI, Camila Isnaide Pimentel Monteiro, Mariana Soares e Renata Celestino, por todo o carinho, apoio e momentos agradáveis compartilhados na coleta de dados e resultados agora apresentados. Serei eternamente grata.

Ao ambulatório especializado em tratamento de úlceras diabéticas, Centro Integrado Lineu Araújo – CISLA da Fundação Municipal de Saúde, na pessoa da Enfermeira Verônica Elis Rezende e Técnica de Enfermagem Maria Solimar Gonçalves Feitosa que recrutaram pacientes e disponibilizam a sala para realização da pesquisa.

Ao Centro Maria Imaculada – Ação Social Arquidiocesana (ASA) na pessoa de Sara de Moura Lima e Joana Maria da Costa pelo acolhimento e apoio. A todos os colaboradores do CMI pelo carinho e disponibilidade em ajudar

Aos participantes portadores de lesões crônicas de diabetes e hanseníase que acreditaram e confiaram na proposta do estudo clínico.

Ao Professor da Universidade Estadual do Piauí, Antonio Luiz Martins Mais Filho pelas contribuições no desenvolvimento da pesquisa

As Médicas Dermatologistas, Lana Andrade Napoleão Lima e Lívia Martins Veloso de Carvalho pela coleta das biopsias dos pacientes de diabetes e hanseníase.

RESUMO

Introdução: As feridas crônicas podem ser definidas como aquelas que não avançam em relação ao processo de reparação tissular ordenado e compromete a integridade anatômica e o tempo reparação do tecido. As úlceras neuropáticas são lesões crônicas e uma das sequelas mais estigmatizantes do pé diabético e de lesões por hanseníase, sua presença é bastante incapacitante para o indivíduo, podendo levar a deformação e/ou amputação ao membro afetado. Para o tratamento dessas lesões há uma diversidade de produtos tópicos existentes, entre eles o hidrogel. Além disso, o tratamento por meio da utilização da terapia por fotobiomodulação (FBM) e terapia fotodinâmica (PDT) tem demonstrado resultados positivos no processo de reparo.

Objetivo: Avaliar os efeitos da FBM e da PDT com azul de metileno, associado ou não a ureia, na cicatrização e lesões crônicas provocadas pela diabetes e hanseníase. **Metodologia:** Trata-se de um estudo clínico cego randomizado, participaram do estudo 17 voluntários portadores de lesões crônicas por diabetes distribuídos em 4 grupos: Grupo I hidrogel com alginato (n=3), Grupo II FBM com laser de diodo $\lambda = 660$ nm, potência de 100 mW, com 4J aplicados a cada 1 cm (n=6), Grupo III PDT com azul de metileno 100 μ M associado ao laser de diodo de emissão vermelha $\lambda = 660$ nm, potência de 100 mW com 9 J a cada 1 cm (n=5), e Grupo IV PDT azul de metileno 100 μ M associado a 2M ureia (n=4) e os mesmos parâmetros de irradiação do G III. E 13 voluntários portadores de lesões crônicas por hanseníase distribuídos em 4 grupos: Grupo I hidrogel com alginato (n=3); Grupo II FBM com laser de diodo $\lambda = 660$ nm, potência de 100 mW, com 4J aplicados a cada 1 cm (n=4); Grupo III PDT com azul de metileno 100 μ M associado ao laser de diodo de emissão vermelha $\lambda = 660$ nm, potência de 100 mW com 9 J a cada 1 cm (n=3) e Grupo IV PDT com azul de metileno 100 μ M associado a 2M ureia com o mesmo protocolo de irradiação do G III (n=3). Para a realização do protocolo de intervenção, os voluntários foram submetidos a 8 atendimentos, compreendendo 2 atendimentos semanais, em dias alternados. Foi realizada a avaliação macroscópica por registro fotográfico ao longo das sessões e a medida da ferida relacionada ao maior comprimento versus a maior largura. Para todos os grupos foi aplicado a *Pressure Ulcer Scale for Healing*, ou escala de PUSH para a avaliação do processo cicatricial. **Resultados:** Neste estudo, verificou-se que em indivíduos diabéticos submetidos a terapia com hidrogel

(G I), a redução da lesão crônica, medida pelo escore de Push, não foi estatisticamente significativa (valor de $p=0,317$). Entretanto, observou-se que houve uma redução significativa no tamanho da lesão crônica medida pelo Escore de Push entre os dias 1 e 8 em indivíduos com diabetes para os grupos G II ($p<0,001$), G III ($p=0,004$) e G IV ($p=0,001$). Verificou-se que em indivíduos portadores de hanseníase submetidos a terapia com hidrogel, a redução da lesão crônica, medida pelo escore de PUSH, não foi estatisticamente significativa (valor de $p=0,096$). Entretanto, observou-se que houve uma redução significativa no tamanho da lesão crônica medida pelo Escore de PUSH entre os dias 1 e 5 em indivíduos com hanseníase para o G II (valor de $p=0,021$), G III (valor de $p=0,005$) e G IV PDT+AM 100 μ M associado a 2M ureia (valor de $p=0,034$). **Conclusão:** As terapias de FBM, PDT com azul de metileno e PDT com azul de metileno associado a ureia reduzem o tamanho da lesão crônica em pacientes diabéticos, sendo necessário 3 aplicações. Todas as terapias com luz avaliadas no estudo reduziram o tamanho das lesões crônicas em pacientes com hanseníase após cinco aplicações.

Palavras-chave: Diabetes. Hanseníase. Terapia fotodinâmica. Laser de baixa potência. Azul de metileno. Úlcera neuropática.

ABSTRACT

Introduction: Chronic wounds can be defined as those that do not advance in relation to the orderly tissue repair process and compromise anatomical integrity and tissue repair time. Neuropathic ulcers are chronic lesions and one of the most stigmatizing sequelae of diabetic foot and leprosy-associated wounds, their presence is quite impairing for the individual and can lead to deformation and/or amputation of the affected limb. For the treatment of these wounds, there are a variety of existing topical products, including hydrogel. Besides, treatment through the use of photobiomodulation therapy (PBM) and photodynamic therapy (PDT) has shown positive results in the repair process. **Objective:** To evaluate the effects of PBM and PDT with methylene blue, associated or not with urea, on the healing of chronic wounds caused by diabetes and leprosy. **Methodology:** This is a blind randomized clinical trial. There were 17 volunteers with chronic diabetes wounds that were divided into 4 groups: Group I hydrogel with alginate (n=3), Group II PBM with diode laser $\lambda = 660$ nm, power of 100 mW, with 4J applied every 1 cm (n=6), Group III PDT with methylene blue at 100 μ M associated with red emission diode laser $\lambda = 660$ nm, power of 100 mW with 9 J every 1 cm (n=5), and Group IV methylene blue 100 μ M PDT associated with 2M urea (n=4) and the same irradiation parameters as G III. And 13 volunteers with chronic leprosy lesions divided into 4 groups: Group I hydrogel with alginate (n=3); Group II PBM with diode laser $\lambda = 660$ nm, power of 100 mW, with 4J applied every 1 cm (n=4); Group III PDT with methylene blue at 100 μ M associated with red emission diode laser $\lambda = 660$ nm, power of 100 mW with 9 J every 1 cm (n=3) and Group IV PDT with methylene blue at 100 μ M associated with 2M urea and the same irradiation parameters as G III. For the intervention protocol, the volunteers underwent 8 sessions, comprising 2 sessions a week, on alternate days. Photographic records were used for the macroscopic evaluation throughout the sessions and the measurement of the wound was related to the greatest length versus the greatest width. For all groups, the Pressure Ulcer Scale for Healing (PUSH), was applied to assess the healing process. **Results:** This study found that diabetic individuals undergoing hydrogel therapy (G I) did not present a reduction in chronic wound size. As measured by the PUSH score, it was not statistically significant (p value = 0.317). However, it was observed that there was a significant reduction in the size of the

chronic lesion measured by the PUSH Score between days 1 and 8 in individuals with diabetes for groups G II ($p < 0.001$), G III ($p = 0.004$) and G IV ($p = 0.001$). It was found that in individuals with leprosy undergoing hydrogel therapy, the reduction of chronic wound, measured by the PUSH score, was not statistically significant (p value = 0.096). However, it was observed that there was a significant reduction in the size of the chronic lesion measured by the PUSH score between days 1 and 5 in individuals with leprosy for G II (p value = 0.021), G III (p value = 0.005) and G IV PDT+AM 100 μ M associated with 2M urea (p value = 0.034). **Conclusion:** The therapies with PBM and PDT with methylene blue, and PDT with methylene blue associated with urea reduce the size of the chronic wound in diabetic patients, requiring 3 applications. All light therapies evaluated in the study reduced the size of chronic wounds in leprosy patients after five applications.

Keywords: Diabetes. Leprosy. Photodynamic therapy. Low Power Laser. Methylene Blue. Neuropathic ulcer.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma: Grupos experimentais: úlceras hansênicas.....	30
Figura 2 – Box plot da associação entre dia de aplicação das terapias para cicatrização de lesões crônicas com Escore de Push em indivíduos com hanseníase (n=13) ...	36
Figura 3 – Aspecto clínico das lesões neurotróficas no primeiro, quinto e oitavo dia após o tratamento com hidrogel nos três pacientes avaliados	37
Figura 4 – Aspecto clínico das lesões neurotrófica no primeiro, quinto e oitavo dia após a FBM em três pacientes	38
Figura 5 – Aspecto clínico das lesões neurotróficas no primeiro, quinto e oitavo dia após PDT+AM 100µM em três pacientes.....	39
Figura 6 – Aspecto clínico das lesões neurotróficas no primeiro, quinto e oitavo dia após PDT+AM 100µM em três pacientes	40
Figura 7 – Fluxograma: grupos experimentais: úlceras diabéticas.....	65
Figura 8 – Box plot da associação entre dia de aplicação das terapias para cicatrização de lesões crônicas com Escore de Push em indivíduos com diabetes melittus (n=17)	72
Figura 9 – Evolução clínica dos pacientes com lesão crônica por diabetes, GI (hidrogel) nos dias 1, 5 e 8 de avaliação e respectivas irradiações	73
Figura 10 – Evolução clínica dos pacientes com lesão crônica relacionadas ao diagnóstico de diabetes, GII (FBM) nos dias 1, 5 e 8 de avaliação.....	74
Figura 11 – Evolução clínica dos pacientes com lesão crônica relacionadas ao diagnóstico de diabetes do grupo PDT+AM 100µM (GIII) nos dias 1, 5 e 8 de experimento	75
Figura 12 - Evolução clínica dos pacientes com lesão crônica associada ao diagnóstico de diabetes do G IV (PDT com AM 100µM associado 2M de ureia) nos dias 1, 5 e 8 de experimento e respectivas irradiações.....	76

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Parâmetros empregados na TBLI	31
Tabela 2 – Parâmetros empregados na PDT +AM 100µM	32
Tabela 3 – Análise descritiva do perfil de pacientes com hanseníase (n=13)	35
Tabela 4 – Parâmetros empregados para FBM	67
Tabela 5 – Parâmetros empregados na PDT+AM 100 µM.....	67
Tabela 6 – Análise descritiva do perfil de pacientes com diabetes (n=17)	70

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

PUSH – Pressure Ulcer Scale for Healing

AGE – Ácidos graxos essenciais

AM – Azul de metileno

ATP – Trifosfato de adenosina

DE - Densidade de energia;

DP – Densidade de potência

FBM – Fotobiomodulação

LASER - Light Amplification by the Stimulated Emission of Radiation

LED – Light Emitting Diode

M – Molar

μM – micrometro

NBR – Norma Técnica Brasileira

PDT – Terapia fotodinâmica

TLBP – Terapia com Laser de Baixa Potência

λ – Comprimento de onda

A – Área

Ø – Diâmetro

P – Potência (W)

t – tempo

E – Energia

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. ESTRUTURA DA TESE	19
3. CAPÍTULO 1 – ARTIGO	20
3.1. TÍTULO: Estudo Clínico Cego e Randomizado sobre o efeito da Fotobiomodulação e da Terapia Fotodinâmica na cicatrização e lesões crônica de hanseníase.....	20
3.2 RESUMO	20
3.3 ABSTRACT	21
3.4 INTRODUÇÃO	22
3.5 OBJETIVOS	29
3.6 MATERIAL E MÉTODOS.....	29
3.6.1 Local de estudo.....	29
3.6.2 Participantes do estudo.....	29
3.6.3 Protocolo de Hidrogel.....	29
3.6.4 Protocolo de FBM por laser de baixa intensidade.....	31
3.6.5 Protocolo PDT + AM μ M	32
3.6.6 Protocolo PDT + AM 100 μ M + 2M ureia	32
3.6.7 Requisitos de segurança para uso de laser de baixa intensidade	33
3.6.8 Critérios de Inclusão e Exclusão	33
3.6.9 Coleta de Dados – Instrumento utilizado.....	33
3.6.10 Avaliação Macroscópica.....	34
3.6.11 Análise Estatística	34
4 RESULTADOS	35
4.1 Avaliação Clínica.....	37
5 DISCUSSÃO	42
6 CONCLUSÃO	47
REFERÊNCIAS	48

7 CAPÍTULO 2 – ARTIGO	55
7. 1 Estudo Clínico Cego e Randomizado sobre o efeito da Fotobiomodulação e da Terapia Fotodinâmica com azul de metileno associado ou não a ureia na cicatrização do pé diabético	55
7.2 RESUMO	55
7.3 ABSTRACT	56
7.4 INTRODUÇÃO	57
7.5 OBJETIVOS	63
7.6 MATERIAL E MÉTODOS.....	64
7.6.1 Local de estudos	64
7.6.2 Avaliação Macroscópica.....	65
7.6.3 Protocolo de Hidrogel.....	66
7.6.4 Protocolo de FBM por laser de baixa intensidade	66
7.6.5 Protocolo PDT + AM 100µM	67
7.6.6 Protocolo PDT + AM 100µM + 2M ureia	68
7.6.7 Requisitos de segurança para uso de laser de baixa intensidade	68
7.6.8 Critérios de Inclusão e Exclusão	68
7.6.9 Coleta de Dados – Instrumento utilizado.....	69
7.6.10 Análise Estatística	69
8 RESULTADOS.....	70
9 DISCUSSÃO	77
10 CONCLUSÃO	82
REFERÊNCIAS.....	83
ANEXO 1 - Perfil sociodemográfico clínico dos participantes com feridas crônicas e Escala de PUSH	88
ANEXO 2 - Parecer Consubstanciado do CEP.....	95
ANEXO 3 - Parecer Consubstanciado do CEP.....	97

1 INTRODUÇÃO

Uma ferida, segundo Campos et al (2016) é definida como uma lesão tecidual ou uma deformidade na continuidade da pele, podendo atingir suas camadas superficiais, bem como as estruturas profundas, sendo ocasionalmente adquiridas por meio de traumas, processos inflamatórios, infecciosos, degenerativos, circulatórios ou metabólicos; classificam-se quanto a sua etiologia, tempo de cicatrização, tamanho, profundidade, tipo de tecido, exsudato, presença de conteúdo bacteriano e tipo de bordas. Geovanini e Júnior (2008) explicam que após o surgimento da lesão, podem ocorrer inúmeras respostas do organismo para promover uma interação de células e restabelecimento tecidual conhecido como cicatrização.

As feridas são consideradas como um grave problema de saúde pública devido à alta morbidade, custos e a redução da qualidade de vida das pessoas que as possuem. Quanto aos aspectos epidemiológicos, existe uma escassez de registro sobre a sua prevalência e incidência. São definidas como lesões de longa duração e capacidade de reincidência e que podem ser causadas por alguns fatores como doença venosa crônica, doença arterial periférica, neuropatias, hipertensão, anemia falciforme, dentre outras (RESENDE et al., 2017; PEREIRA, 2002).

Nesse sentido, alterações de integridade da pele estão associadas com enfermidades crônicas como a hipertensão, diabetes, anemia falciforme, doença vascular periférica e hanseníase (JAUL, 2009). A presença destas doenças pode tornar as feridas mais profundas e extensas, tornando o quadro clínico do paciente mais grave (LUCAS; MARTINS; ROBAZZI, 2008). A ocorrência delas altera o cotidiano da pessoa, pois provocam dores, produzem secreções com odores desagradáveis e exigem uma rotina de cuidados diários, curativos, consultas e visitas constantes aos serviços de saúde (CARVALHO, 2010).

As feridas crônicas são lesões de solução de continuidade, em que a reparação da integridade tissular e funcional é muito lenta, com prolongadas fases do processo de cicatrização e elevadas taxas de recorrência associadas a complicações, o que eleva o sofrimento dos pacientes e os custos do tratamento (RODRIGUES et al., 2015). Ainda, importa destacar que conviver com a condição de ter uma ferida provoca uma série de mudanças biopsicossociais (MORAIS; OLIVEIRA; SOARES, 2008).

As lesões crônicas nem sempre apresentam os sinais clássicos de infecção, e ocorrem principalmente devido a idade avançada, uso de corticosteroides, diabetes, e imunidade comprometida. As úlceras infectadas apresentam sinais específicos, como: tecido de granulação friável, reparação prolongada e difícil, exsudato purulento, rápido aumento do tamanho da úlcera, aumento de dor local e odor forte (FRANTZ, 2005; WARRINER; BURREL, 2005; KUMMAR et al, 2006; DEALEY, 2008).

O processo de cicatrização é multifatorial dinâmico, complexo e envolve fenômenos bioquímicos, fisiológicos, a participação de vários tipos celulares e diferentes camadas da pele, a fim de garantir a reparação do tecido. O processo de reparação é dividido em três fases distintas e sobrepostas: fase inflamatória, proliferativa, remodelagem e maturação (CARDOSO et al 2011; HARDING; MORRIS; PATEL, 2002). As fases do processo de cicatrização não ocorrem da mesma forma, podendo sofrer alterações de acordo com as características individuais de cada pessoa e a causa da ferida (LEE et al., 2012).

Atualmente existem inúmeras opções de curativos para promover a cicatrização e proteger a área lesada de danos maiores. Dentre as principais terapias podemos citar uso de curativos com solução salina, hidrogel e óleos ricos em ácidos graxos essenciais (AGE) (BATISTA et al., 2019). Além destes tratamentos, o uso da Fotobiomodulação (FBM) empregando lasers ou leds de baixa potência tem demonstrando bons resultados no tratamento de úlceras de pacientes com hanseníase (GUIMARÃES, 2018; XAVIER et al., 2011; ZUN et al., 2014). A terapia fotodinâmica (PDT do inglês *Photodynamic Therapy*) é outra modalidade terapêutica promissora para o processo de reparo tecidual; o azul de metileno (AM) é um fotossensibilizador que devido ao seu comprimento de absorção máxima ser na faixa do vermelho em torno de $\lambda = 660$ nm, possui comprovada ação contra bactérias, disponibilidade e baixa toxicidade (LONGO; AZEVEDO; 2010).

Apesar da disponibilidade dos diversos tipos de coberturas ainda existem lesões de difícil e prolongado processo de cicatrização e, por isso, há necessidade de criar e/ou testar diferentes alternativas de tratamento (WHITECHU; CONNER-KERR, 2014).

As terapêuticas adjuvantes mais recentes ou ainda pouco utilizadas pela enfermagem, seja pelo custo elevado ou pela ausência suficiente de conhecimento e evidências científicas, como o Ultrassom, a Eletroterapia, a Oxigenoterapia Hiperbárica e a Fototerapia, que pode ser realizada com luz LED (*Light Emitting Diode*)

e LASER (*Light Amplification by the Stimulated Emission of Radiation*), estão dentre as possibilidades (WATSON et al., 2011; SIQUEIRA et al., 2009). De forma particular, o laser tem se mostrado uma realidade tecnológica aplicável no cuidado de feridas, com resultados positivos em diferentes tipos de lesões (WATSON et al., 2011; PALAGI et al., 2015; LIPOVSKY; NITZAN; LUBART, 2008). A FBM é uma forma de fototerapia que utiliza a luz nos comprimentos de onda no vermelho e infravermelho próximo (até aproximadamente $\lambda = 1000$ nm), promovendo efeitos fotoquímicos e fotofísicos nos tecidos biológicos (RAMOS et al., 2018; ANDRADE; LIMA; ALBUQUERQUE, 2010; ROCHA JÚNIOR et al., 2006).

O efeito fotoquímico que a FBM produz está atrelado à liberação de substâncias pré-formadas (histamina, serotonina, bradicinina), ao aumento da produção de ATP via citocromo c oxidase e inibição de substâncias como as prostaglandinas. Já o efeito fotoelétrico pode estar associado a atuação em membrana e mudança nos canais de Ca, além de modular o funcionamento da bomba de Na e K (responsável pela manutenção do potencial de membrana celular), promovendo por outra via também o aumento na produção de ATP (RAMOS et al., 2018; ROCHA JÚNIOR et al.).

O interesse pela temática surgiu após trabalhar como enfermeira assistencial do programa de controle da hanseníase em um bairro da periferia da cidade de Teresina, no estado do Piauí, Brasil, e verificar as implicações das feridas para a qualidade de vida dos indivíduos acometidos. Lesões neurotróficas causam desconforto físico, psíquico e social aos seus portadores e oneram o serviço público, além de serem causa importante de afastamento do trabalho e aposentadoria precoce.

Considerando a importância do tratamento de feridas e a carência de estudos atuais relacionados a essa temática, sentimos a inquietação de buscar evidências científicas acerca de tecnologias que acelerem o processo de reparo tecidual e melhorem as dificuldades enfrentadas por indivíduos com sequelas produzidas pela hanseníase e diabetes, visando uma melhor qualidade de vida e maior independência na realização de suas atividades diárias.

O uso de tecnologias, em especial a FBM e a PDT, apesar dos efeitos benéficos no processo de reparo tecidual, não é frequentemente utilizada nas Unidades de Saúde do Sistema Único de Saúde do Brasil. Desta forma, constitui uma opção de tratamento que merece a atenção de pesquisadores e profissionais de saúde que atuam no cuidado de pacientes com lesões crônicas.

Visto que a FBM e a PDT em vários tipos de lesões tem sido uma opção terapêutica que vem obtendo êxito no âmbito multiprofissional, notou-se a relevância do estudo em questão onde iremos buscar contribuir junto à comunidade acadêmica sobre esse tratamento alternativo bem como na vida de cada participante desse estudo.

2 ESTRUTURA DA TESE

Esta tese contém dois estudos originais que buscam investigar o efeito da Fotobiomodulação e da Terapia Fotodinâmica com azul de metileno associado ou não a ureia na cicatrização de lesões crônicas.

O **capítulo 1** é composto pelo estudo original que investigou o efeito da FBM e da PDT no reparo tecidual de lesões hansênicas.

O **capítulo 2** é composto pelo estudo original que investigou o Efeito da FBM e da PDT no manejo do pé diabético.

Ambos os estudos foram conduzidos no ambulatório de curativos do Centro Maria Imaculada e na sala de curativos do Centro Integrado Lineu Araújo.

3 CAPÍTULO 1 – ARTIGO

3.1 TÍTULO: Estudo Clínico Cego e Randomizado sobre o efeito da Fotobiomodulação e da Terapia Fotodinâmica no reparo tecidual de lesões crônicas de hanseníase.

3.2 RESUMO

Introdução: A hanseníase é uma doença infecciosa crônica causada pelo *Mycobacterium leprae*. A úlcera neuropática é uma lesão crônica e uma das sequelas mais estigmatizantes da hanseníase, sua presença é bastante incapacitante para o indivíduo, podendo levar a deformação e/ou amputação ao membro afetado. Para o tratamento dessas lesões há uma diversidade de produtos tópicos existentes, entre eles o hidrogel. O tratamento por meio da utilização da terapia por Fotobiomodulação (FBM) e terapia fotodinâmica (PDT) têm demonstrado ser efetivo no processo de reparo de lesões crônicas. **Objetivo:** Avaliar os efeitos da FBM e da PDT com azul de metileno associado ou não a ureia na cicatrização de lesões crônicas. **Metodologia:** Trata-se de um estudo clínico cego randomizado, com 13 voluntários portadores de lesões crônicas por hanseníase, distribuídos em 4 grupos: Grupo I hidrogel com alginato (n=3); Grupo II FBM com laser de diodo $\lambda = 660$ nm, potência de 100 mW, com 4J aplicados a cada 1 cm (n=4); Grupo III PDT com azul de metileno 100 μ M associado ao laser de diodo de emissão vermelha $\lambda = 660$ nm, potência de 100 mW com 9 J a cada 1 cm (n=3) e Grupo IV PDT com azul de metileno 100 μ M associado a 2M ureia com o mesmo protocolo de irradiação do G III (n=3). Para a realização do protocolo de intervenção, os participantes foram submetidos a 8 atendimentos, ao longo de 30 dias, compreendendo 2 atendimentos semanais. Foi realizada a avaliação macroscópica por registro fotográfico ao longo das sessões e a medida da ferida relacionada ao maior comprimento versus a maior largura. Para todos os grupos foi aplicado a *Pressure Ulcer Scale for Healing*, ou escala de PUSH para a avaliação do processo cicatricial. **Resultados:** Após os períodos experimentais, verificou-se que em indivíduos submetidos a terapia com hidrogel, a redução da lesão crônica, medida pelo escore de PUSH, não foi estatisticamente significativa (valor de $p=0,096$). Entretanto, observou-se que houve uma redução significativa no tamanho da lesão crônica medida pelo Escore de PUSH entre os dias 1 e 5 em indivíduos com

hanseníase para o G II (valor de $p=0,021$), G III (valor de $p=0,005$) e G IV PDT+AM 100 μM associado a 2M ureia (valor de $p=0,034$). **Conclusão:** Todas as terapias com luz avaliadas no estudo reduziram o tamanho das lesões crônicas em pacientes com hanseníase após cinco aplicações.

Palavras-chave: Hanseníase. Terapia fotodinâmica. Laser de baixa potência. Azul de metileno. Cicatrização. Úlcera neuropática.

3.3 ABSTRACT

Introduction: Leprosy is a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium leprae*, Neuropathic ulcer is a chronic lesion and one of the most stigmatizing sequelae of leprosy, its presence is quite disabling for the individual and can lead to deformation and/or amputation of the affected limb. For the treatment of these injuries, there are a variety of existing topical products, including hydrogel. Treatment through the use of Photobiomodulation (PBM) and photodynamic therapy (PDT) has been shown to be effective in the repair process of chronic lesions. **Objective:** To evaluate the effects of PBM and PDT with methylene blue associated or not with urea in the healing of chronic lesions. **Methodology:** This is a randomized single blinded, clinical study, with 13 volunteers with chronic leprosy lesions, divided into 4 groups: Group I hydrogel with alginate ($n=3$); Group II PBM with diode laser $\lambda=660$ nm, power of 100 mW, with 4J applied every 1 cm ($n=4$); Group III PDT with 100 μM of methylene blue associated with a diode laser ($\lambda=660$ nm), power of 100 mW with 9 J at every 1 cm ($n=3$) and Group IV PDT with 100 μM methylene blue associated with 2M urea with the same irradiation protocol as G III ($n=3$). To carry out the intervention protocol, the participants underwent 8 consultations over 30 days, comprising 2 sessions per week. Macroscopic evaluation was performed by photographic record throughout the sessions and the measurement of the wound was performed using the major length versus width. For all groups, the Pressure Ulcer Scale for Healing, or PUSH scale, was applied to assess the healing process. **Results:** After the experimental periods, it was found that in individuals undergoing hydrogel therapy, the reduction of chronic injury, measured by the PUSH score, was not statistically significant (p value = 0.096). However, it was observed that there was a significant reduction in the size of the chronic lesion measured by the PUSH score between days 1 and 5 in individuals with leprosy for G II (p value = 0.021), G III (p value = 0.005) and G IV PDT+AM 100 μM

associated with 2M urea (p value=0.034). **Conclusion:** All light therapies evaluated in the study reduced the size of chronic lesions in leprosy patients after five applications.

Keywords: Leprosy. Photodynamic therapy. Low power laser. Methylene blue. Healing. Neuropathic ulcer.

3.4 INTRODUÇÃO

A hanseníase caracteriza-se por ser uma moléstia infectocontagiosa de curso crônico e início insidioso, causada pelo agente etiológico *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) sendo capaz de infectar os nervos periféricos em cerca de 30% das pessoas que possuem a doença (BRASIL, 2017). Apresenta grande preocupação para saúde pública, haja vista sua magnitude e alto poder incapacitante, atingindo qualquer faixa etária ou sexo, embora crianças adoeçam mais quando há maior endemicidade e homens mais que mulheres, afetando o indivíduo em sua vida social e laboral (BRASIL, 2018). O diagnóstico tardio, a deficiência no tratamento e a falha em controlar as reações hansênicas são fatores que contribuem para a lesão neural e úlceras neuropáticas (BARRETO; SALGADO; 2010).

A transmissão ocorre predominantemente por via respiratória com contágio direto por aerossóis, inoculação na mucosa nasal e ocasionalmente por pele, com contato com soluções de continuidade. O período de incubação varia de 2 a 7 anos, embora haja registro de casos com período de até dez anos, podendo permanecer viável no ambiente por até 36 horas. O Ministério da Saúde (MS) define como caso de hanseníase para tratamento, quando um ou mais dos seguintes achados encontram-se presentes: lesão de pele com alteração de sensibilidade, espessamento de tronco nervoso ou baciloscopia positiva na pele (BRASIL, 2008; FONSECA, 2020).

Há uma classificação operacional que avalia a quantidade de lesões cutâneas, de acordo com os seguintes critérios: paucibacilar (PB), pessoas com até cinco lesões de pele, e multibacilar (MB), com mais de cinco. Para a primeira, o tratamento é de seis meses e, para segunda, doze meses, ambos com o esquema de poliquimioterapia (PTQ). O tratamento convencional utilizado para o tratamento de hanseníase contribuiu para o declínio da prevalência da doença ao longo das últimas décadas (GOBBO; CASTRO; SALGADO, 2019; NUNES; OLIVEIRA; VIEIRA, 2011). Dessa forma, após a contaminação pelo *M. leprae*, não havendo destruição pela

resposta imunológica celular, a bactéria se instala nas células de Schwann e pele, causando danos neurológicos com perdas axonais importantes, ocasionando a hanseníase que é subdividida em quatro formas: indeterminada, tuberculóide, dimorfa e virchoviana (BATISTA, 2008; LASTÓRIA; ABREU, 2012).

O tratamento para hanseníase deve ser iniciado na primeira consulta após a definição do diagnóstico. Deve ser realizado a poliquimioterapia (PQT) através da associação de três antibióticos: Rifampicina, Dapsona e Clofazimina. Para o paciente paucibacilar (PB) será administrado por um período de seis meses uma dose mensal supervisionada de 600mg de Rifampicina e 100mg de Dapsona diariamente. Para os pacientes classificados operacionalmente como multibacilar, o tempo de tratamento é de 12 meses, devendo ser administrada uma dose mensal supervisionada de 600 mg de Rifampicina, 100 mg de Dapsona e de 300 mg de Clofazimina. Em casa, o paciente tomará 100 mg de Dapsona e 50 mg de Clofazimina diariamente (BRASIL, 2017; ANDRADE et al., 2019). O tratamento iniciado imediatamente após a detecção e uma PQT desenvolvida de maneira eficaz reduzem o número de pessoas infectadas, barrando a contaminação. Por outro lado, a busca ativa de contatos objetiva a identificação das fontes de contágio do bacilo, auxiliando na implementação de medidas preventivas, como a profilaxia pós-exposição (PPE) (RICHARDUS et al., 2013).

Dentro do contexto das doenças infecciosas, a hanseníase é cotada como uma das principais causas de incapacidades físicas, devido a seu grande potencial de causar lesões a nível neural. Esse alto potencial incapacitante encontra-se diretamente relacionado ao poder imunogênico do agente causador da doença. Todavia, há uma estimativa de que 95% dos indivíduos são naturalmente resistentes à infecção por *M. leprae* (BRASIL, 2018).

Em 2018, segundo a OMS, foram notificados 208.619 novos casos de hanseníase no mundo. Destes, 28.660 localizados no Brasil (92,6% do total das Américas), que ocupa o segundo lugar na relação de países com maior número de casos no mundo. Diante deste cenário, o país é categorizado com alta carga de contágio da doença, tornando-se alvo de ações prioritárias do Ministério da Saúde (MS) na detecção precoce de casos e o exame de contatos, desenvolvimento de pesquisas básicas, tratamento imediato com esquema de PQT e enfrentamento do estigma (OMS, 2021).

No período de 2009 a 2016 foram notificados, no estado do Piauí, 3,58% dos casos de todo o país, equivalente a 9.149 em números absolutos, com o coeficiente de detecção classificado como muito alto. O coeficiente de detecção de casos novos em menores de 15 anos em 2015, foi de 8,46 casos/100.000 habitantes. A taxa de detecção da hanseníase nesta faixa etária se mostra como um indicador valioso, pois exprime a natureza da atividade da disseminação da doença entre a população, contribuindo para o processo de tomada de decisão (VELOSO, 2018).

Ainda sobre a hanseníase especificamente em menores de 15 anos, um estudo desenvolvido entre 2001 e 2016, revelou que no ano de 2016 a capital do Piauí, Teresina, foi citada como a segunda capital do país mais hiperendêmica ($\geq 10,00/100.000$ hab.) com taxa de 11,58 casos por 100 mil habitantes para esta faixa etária, reafirmando a alta frequência de disseminação da doença no país (SCHNEIDER; FREITAS, 2018).

Face ao exposto, o programa de eliminação da hanseníase deve estar entre as ações prioritárias dos governantes e continuar a ser implantado em todas as localidades brasileiras, com foco nas áreas endêmicas. Atividades de educação em saúde, investigação epidemiológica para o diagnóstico oportuno de casos, provisão contínua de PQT para o tratamento até a cura, prevenção e tratamento de incapacidades físicas, vigilância epidemiológica, exames de contato precisam ser reforçados em todo o território nacional (VELOSO, 2018).

Para consolidar estas ações, o MS elaborou a Estratégia Nacional para Enfrentamento da Hanseníase (2019-2022), que vislumbra um Brasil sem hanseníase. A Estratégia Nacional se baseia na Estratégia Global e tem como objetivo geral diminuir a carga de hanseníase no país ao fim de 2022, e possui as seguintes metas: 1) reduzir para 30 o número total de crianças com grau 2 de incapacidade física; 2) reduzir para 8,83/1 milhão de habitantes a taxa de pessoas com grau 2 de incapacidade física; e 3) implantar em todas as Unidades da Federação canais para registro de práticas discriminatórias às pessoas acometidas pela hanseníase e seus familiares (ARAÚJO; ARAÚJO, 2020; BRASIL, 2020).

As lesões, em sua maioria, localizam-se na região plantar, especialmente nas áreas dos metatarsos e calcâneo, e geralmente são desencadeadas por trauma ou pressão prolongada. Estes por sua vez, produzem calosidades pelo impacto constante e costumam evoluir para fissura e/ou ulceração, gerando uma úlcera com

hiperqueratose em bordas. Estas ulcerações crônicas recebem a nomenclatura de mal perfurante plantar (PINHEIRO et al., 2014).

Dentro do contexto das doenças infecciosas, a hanseníase se destaca como uma das principais causas de incapacidades físicas e as complicações de lesões neuropáticas ocorrem devido à perda de sensibilidade.

Isto resulta em alteração das fibras motoras devido a fraqueza e paralisia dos músculos (BRASIL, 2018). As lesões neuropáticas devem ser abordadas e devidamente prevenidas, pois constituem porta de entrada para infecções que podem se agravar e conduzir o paciente a complicações graves e até mesmo à amputação (RAMSEY, et al 1999; SOARES, 2004).

A úlcera plantar é lesão neuropática que causa acometimento dos nervos sensitivos, motores e autonômicos principalmente dos pés, causando deformações e posterior amputação de dígitos ou plantar (Guerrero MI, Muvdi S, León CI, 2010); (OMS, 2015); (World Health Organization, 2013).

Em nível de tratamento das úlceras tem-se diversas coberturas que objetivam a cicatrização por meios distintos. O uso de curativos com solução salina e óleo rico em ácidos graxos essenciais (AGE) são recomendados para o tratamento dessas lesões (BATISTA et al., 2019). Neste cenário, a Fotobiomodulação (FBM) com o uso de lasers de baixa potência tem efeito terapêutico, pois acelera o processo de cicatrização em decorrência de efeitos fotoquímicos, fotofísicos e fotobiológicos nas células e tecidos, desencadeados pela radiação com comprimento de onda apropriado (OLIVEIRA et al., 2014). Para o tratamento de lesões relacionadas a hanseníase, a FBM tem demonstrando resultados promissores (GUIMARÃES 2018; XAVIER et al.,2011; ZUN et al., 2014).

Em relação aos mecanismos de ação, estudos apontam que a FBM aplicada de forma apropriada, possui efeito biomodulador, aumentando a produção de colágeno e a proliferação de fibroblastos, além de acelerar a fase proliferativa do processo de reparação de ferimentos (VINCK, 2003; PUGLIESE, 2003). De acordo com Karu (2007), o estímulo ao aumento da atividade celular por meio da FBM parece estar associado a um mecanismo fotobiológico universal de indução do aumento da atividade mitocondrial, resultando na maior produção e oferta de energia, em forma de ATP para diversos processos celulares.

O uso de lasers e LEDs como fontes de luz foi o próximo passo no desenvolvimento tecnológico da FBM, que é agora aplicada a milhares de pessoas no

mundo todo. Na FBM a questão não é mais se a luz tem efeitos biológicos, mas sim, entender como a energia trabalha nos níveis celulares e do organismo e quais são os parâmetros ótimos de irradiação para os diferentes usos destas fontes de luz. Hoje há evidências que a FBM pode ser uma alternativa economicamente viável no tratamento de úlceras crônicas, mas estudos clínicos são necessários para encontrar os melhores parâmetros (MOSCA et al, 2019). Portanto, a busca por parâmetros adequados para a realização da FBM em diferentes condições clínicas é estimulada para a compreensão do exato escopo da terapia.

Além da FBM, outra importante alternativa terapêutica vem granjeando interesse. Há um aumento das evidências biológicas da otimização no processo de cicatrização tecidual através da terapia fotodinâmica (PDT), intervenção não invasiva que tem como finalidade a redução microbiana e/ou tumoral, caracterizada pela combinação de um fotossensibilizador com radiação eletromagnética e oxigênio (MOURA et al., 2018).

A PDT atua através da promoção de estresse oxidativo localizado. Para que o efeito ocorra, a luz deve ser absorvida por uma molécula denominada fotossensibilizador, que deve apresentar bom rendimento quântico para estado tripleto, o que favorece a transferência de energia ou elétrons para o meio e assim promove a formação localizada de espécies reativas de oxigênio (ROMANOVA; BROVKO; MOORE, 2003).

Os mecanismos da PDT são divididos em dois tipos: no tipo I, a energia luminosa passa da molécula do fotossensibilizador excitado para as biomoléculas pela transferência de elétrons, culminando em danos diretos às biomoléculas ou na formação de espécies reativas de oxigênio como ânion superóxido, radical hidroxila ou peróxido de hidrogênio entre outros. No mecanismo de ação do tipo II, a energia de excitação é transferida diretamente ao oxigênio molecular formando o oxigênio singleto que é um poderoso agente oxidante e altamente tóxico (NUNEZ; GARCEZ; RIBEIRO, 2019).

A atuação da PDT ocorre devido a três fatores essenciais, o fotossensibilizador, a exposição à luz contínua e o oxigênio, porém, estando separados eles não são capazes de produzir o efeito deletério aos sistemas escolhidos. O diferencial da terapia fotodinâmica é a capacidade de excitar o fotossensibilizador em seu alvo com mínimo dano nos tecidos vizinhos. Um dos fotossensibilizadores utilizado para PDT é

o azul de metileno que apresenta pico de absorção em $\lambda = 660$ nm. (NUNEZ; GARCEZ; RIBEIRO, 2019).

O azul de metileno tende a se agregar, interferindo negativamente na geração de oxigênio singlete e, portanto, não favorecendo a reação do tipo II, pois os agregados de azul de metileno tendem a reações de transferência de elétrons, ao invés de transferência de energia para o oxigênio. Para evitar a agregação de azul de metileno Nunez e col. testaram o efeito da ureia, que desestabiliza as interações soluto-soluto. De acordo com os resultados, o emprego de 2 M de ureia aumentou a eficiência do metileno para reação do tipo II e esse aumento levou à elevação da eficácia antimicrobiana da PDT (NUNEZ et al. 2015).

Dentre as indicações clínicas da PDT estão a ceratose actínica, câncer cutâneo não melanoma, acne, pele fotodanificada, além de linfoma cutâneo, verrugas virais, leishmaniose, psoríase e esclerodermia. Também foi identificada a eficácia dessa terapia no tratamento de feridas agudas e crônicas, como úlceras diabéticas, lesão por pressão e queimaduras (ISSA; MANUELA-AZULAY, 2010; LIMA et al., 2018).

Sendo assim, diante da relevância citada a respeito da prevalência das feridas crônicas, novas tecnologias devem ser implantadas, dentre elas o uso da radiação com comprimentos de onda específicos, tendo papel de destaque nas produções científicas dos últimos anos. Seus efeitos são baseados na proliferação de fibroblastos, osteoblastos, células epiteliais e síntese de colágeno (CUNHA et al., 2017).

Por ser um processo multifatorial, durante a avaliação é importante considerar não somente fatores locais, mas também fatores sistêmicos, como a etiologia da ferida, condições nutricionais e presença de doenças que podem influenciar este processo. Trata-se de uma avaliação global do indivíduo, não somente da ferida, pois sua condição clínica terá uma implicação direta no sucesso desse processo (BRASIL, 2008).

A adequada avaliação possibilita a adoção de condutas a fim de interferir nas situações que possam ser prejudiciais, e deste modo permitir o alcance da completa cicatrização (GRASSE et al., 2018). Por esse motivo, destaca-se a importância da utilização de instrumentos que abordem todos os elementos do processo de cicatrização, além da avaliação integral do indivíduo (ESPÍRITO SANTO, et al., 2013).

Ainda, alguns instrumentos encontrados são direcionados para avaliação de lesões de etiologia específica, enquanto outros fazem uma avaliação ampla. Assim,

conhecer os diferentes instrumentos, os parâmetros por eles avaliados, bem como, sua especificidade frente a cada etiologia é fundamental para embasar a sua escolha no momento do atendimento.

Neste contexto, o instrumento denominado escala de PUSH (*Pressure Ulcer Scale for Healing*) foi inicialmente usado para a avaliação do processo de cicatrização e resultados de intervenções de Úlcera por Pressão (UP), hoje denominado Lesão por Pressão (LP) foi desenvolvido e validado nos Estados Unidos pela Nacional Pressure Ulcer Advisory – NUAP, em 1996 (SANTOS, 2005; ALVES; MALAQUIAS; BACHION, 2018).

O PUSH foi, ao longo dos anos, traduzido e aperfeiçoado para a língua portuguesa, desenvolvendo uma versão traduzida, utilizada na avaliação da cicatrização de outras feridas, crônicas e agudas. Entre as vantagens deste instrumento, destacam-se a simplicidade e objetividade de seu uso, a partir da aplicação das subescalas “área da ferida”, “quantidade de exsudato” e “tipo de tecido” (SANTOS; CARVALHO 2009).

Desta forma, os parâmetros estabelecidos pelo PUSH que devem ser levados em conta na avaliação das condições de cicatrização, estão: tamanho, profundidade, condições de bordas e da pele peri-lesão, tipo de tecido e quantidade, exsudato, sinais de infecção e dor (BARRETO, 2008).

No que diz respeito à dimensão do leito da lesão, e o grau de saturação da cobertura, em que: zero(0) = exsudato ausente (leito da ferida seco e sem umidade visível)(14) , um(1) = exsudato pequeno (saturação de 25 a 50% da cobertura usada no curativo, em área correspondente ao tamanho da lesão), dois(2) = exsudato moderado (saturação de 50 a 75% da cobertura usada no curativo, em área correspondente ao tamanho da lesão) e três(3) = exsudato grande (saturação maior que 75% da cobertura usada no curativo, em área maior que o leito da lesão) (ALVES; MALAQUIAS; BACHION, 2018; BARRETO, 2008).

Os subescores para esses parâmetros ou subescalas, ao serem somados, geram um escore total, cuja variação possível é de 0 a 17. Escores maiores indicam piores condições da úlcera e escores que diminuem indicam melhora no processo de cicatrização da ferida. Portanto, medindo apenas três variáveis, o instrumento PUSH, gera escores que, em sua magnitude e direção, podem descrever as condições e a evolução das lesões (SANTOS et al, 2005).

Este resultado assume especial relevância por criar evidências para uso da PUSH em estudos transversais de caracterização de perfil de condições de cicatrização, e para mapear as características de úlceras em tratamento em determinado cenário. A PUSH vem sendo aplicada para avaliar a evolução de cicatrização de lesões de diversas etiologias (SANTOS; CARVALHO, 2009; SANTOS et al 2007).

3.5 OBJETIVOS

GERAL:

- Avaliar os efeitos da fotobiomodulação e terapia fotodinâmica no processo de cicatrização de lesões crônicas hansênicas em relação ao hidrogel.

ESPECÍFICOS:

- Realizar a análise macroscópica da lesão utilizando os métodos de planimetria manual e fotografia como instrumentos para acompanhamento da regressão da área das lesões.
- Avaliar o efeito da fototerapia e terapia fotodinâmica sobre o escore PUSH (Pressure Ulcer Scale for Healing) de úlceras tratadas e não tratadas com laser.

3.6 MATERIAL E MÉTODO

3.6.1 Local do estudo

Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Brasil sob o nº 3.706.331. Trata-se de um estudo clínico, desenvolvido entre os meses de janeiro de 2020 a fevereiro de 2021 em um Centro de Referência para Hanseníase mantido pela Ação Social Diocesana.

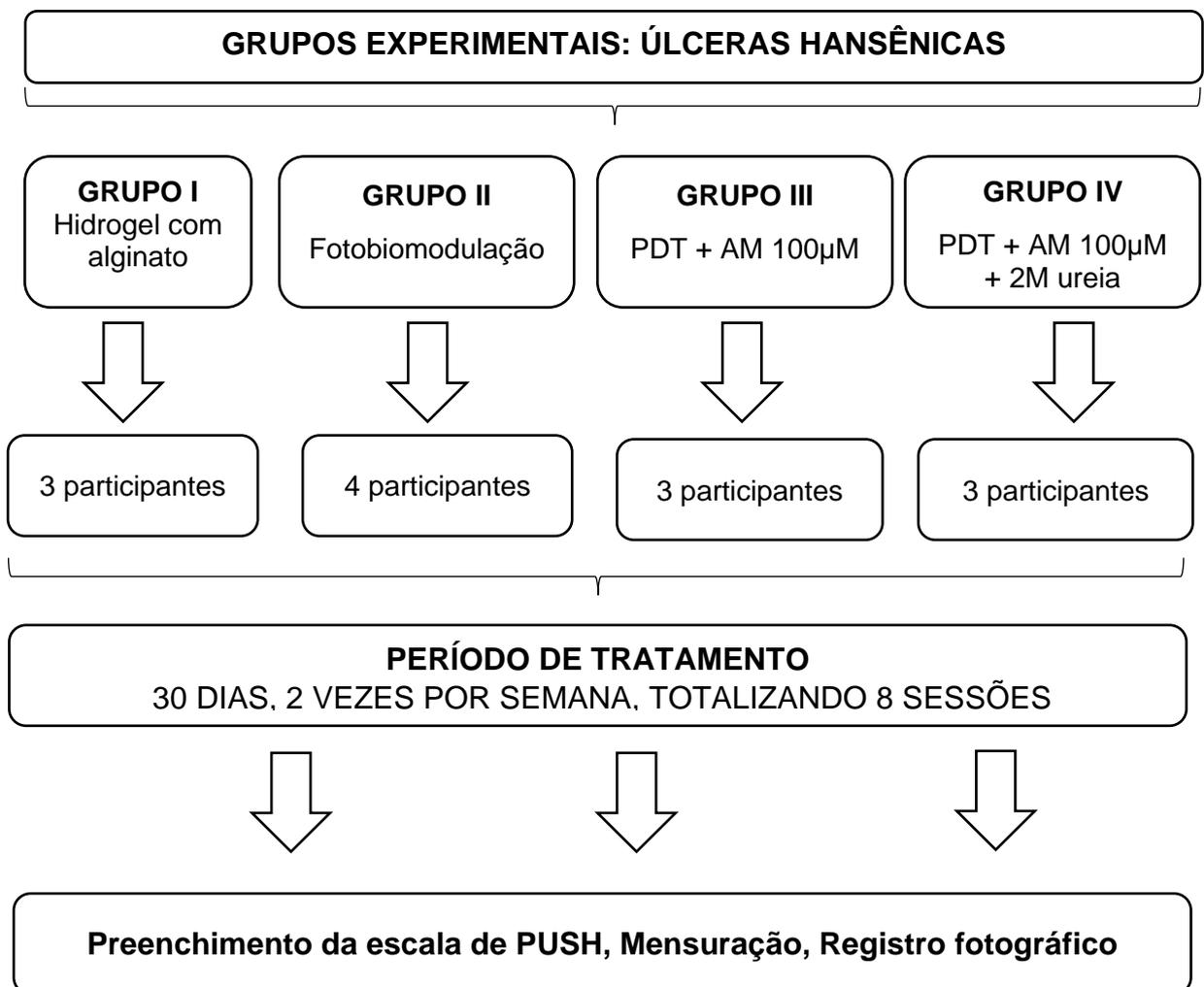
3.6.2 Participantes do estudo

Participaram do estudo 13 voluntários portadores de lesões crônicas por hanseníase, distribuídos em 4 grupos: Grupo I hidrogel com alginato, 3 pacientes;

Grupo II fotobiomodulação, 4 pacientes; Grupo III PDT azul de metileno, 3 pacientes e Grupo IV PDT azul de metileno associado a ureia, 3 pacientes.

Para a realização do protocolo de intervenção, os voluntários foram submetidos, ao longo de 30 dias, a 8 atendimentos, compreendendo 2 atendimentos semanais. Além disso, foi aplicado a Pressure Ulcer Scale for Healing, ou escala de PUSH, para delimitar a extensão da lesão e avaliar o processo de cicatrização. Avaliação da ferida foi realizada após a remoção da cobertura e antes de intervenções.

Figura 1 – Fluxograma



Fonte: A autora (2021).

3.6.3 Protocolo do hidrogel

Para os voluntários deste grupo, foi utilizado o protocolo terapêutico da instituição que consiste na limpeza e umidificação do leito da ferida com soro fisiológico 0,9%, aplicação de hidrogel 2 mg no leito da lesão, na sequência, gaze e atadura compressiva. O procedimento foi realizado 2 vezes por semana durante 4 semanas.

3.6.4 Protocolo de FBM com emprego de laser de baixa intensidade

Para irradiação com a FBM foi utilizado o equipamento da marca Therapy XT (Therapy XT – DMC, São Carlos, SP-Brasil), pertencente à Classe 3b, conforme a classificação da ANSI. O equipamento emite radiação no comprimento de onda de 660 nm. Para a aplicação da FBM, a caneta foi mantida em posição perpendicular à lesão, no modo pontual com contato, a qual foi realizada em pontos equidistantes ao redor e no leito da ferida, com distância de 1 cm entre os pontos; ainda, foram utilizados o número de pontos correspondentes ao tamanho da lesão. O equipamento e a ponta da caneta foram protegidos do contato direto com filme policloreto de vinila (PVC) transparente e descartável. O equipamento foi calibrado pelo fabricante.

Os parâmetros de irradiação estão descritos na tabela abaixo:

Tabela 1 – Parâmetros empregados na TBLI.

Parâmetros	Laser
λ (nm)	660
P(W)	100
t (s)	40
E (J)	4J
DE (J/cm ²)	107
DP (W/cm ²)	3.5
Área do feixe	0,37 cm ²

Fonte: A autora.

Legenda: λ - Comprimento de onda; A- Área; Ø- Diâmetro; P- Potência; t- tempo; E: Energia; DE- Densidade de energia; DP – Densidade de potência.

Para os protocolos de PDT todos os participantes foram cegados quanto à solução de AM; somente um dos pesquisadores tinha a informação sobre as soluções e todos que participaram da execução da terapia e das coletas de dados foram cegados quanto ao emprego ou não de solução de ureia e AM.

3.6.5 Protocolo PDT + AM 100 μ M

Para os voluntários deste grupo, foi aplicado o corante AM na concentração de 100 μ M. Inicialmente foi aplicado 5mL sobre a lesão e esperada a completa cobertura da área. Nova irrigação foi realizada com mais 5 mL em lesões quando a área total não foi corada. Foi aguardado o tempo de pré-irradiação de 2 min e em seguida a área foi irradiada com os parâmetros descritos na tabela abaixo:

Tabela 2 – Parâmetros empregados na PDT +AM 100 μ M.

Parâmetros	Laser
λ (nm)	660
P(W)	100
t (s)	90
E (J)	9
DE (J/cm ²)	334
DP (W/cm ²)	3,5
Área do feixe	0,37 cm ²

Fonte: A autora.

Legenda: λ - Comprimento de onda; A- Área; \emptyset - Diâmetro; P- Potência; t- tempo; E: Energia; DE- Densidade de energia; DP – Densidade de potência.

3.6.6 Protocolo PDT + AM 100 μ M + 2M ureia

Para os voluntários deste grupo, foi aplicado o corante AM em solução aquosa na concentração de 100 μ M + 2M de ureia. Inicialmente foi aplicado 5mL sobre a lesão e esperada a completa cobertura da área; nova irrigação foi realizada com mais 5 ml em lesões quando a área não foi corada. Foi aguardado o tempo de pré-irradiação de 2 min e em seguida a área foi irradiada com os parâmetros descritos acima na descrição do Grupo III.

3.6.7 Requisitos de segurança para uso de laser de baixa intensidade

Ressalta-se que para a realização da pesquisa alguns requisitos foram seguidos à risca, como as medidas de biossegurança, uma exigência da Norma Técnica Brasileira (NBR IEC 60601-2-22) que determina a segurança no uso de equipamentos a laser, visando o controle de riscos aos usuários.

3.6.8 Critérios de Inclusão e Exclusão

Os critérios de inclusão pré-estabelecidos: participantes com idades entre 18 a 70 anos, sem restrição de sexo e raça, aqueles que apresentem ferida crônica em membros inferiores com tempo de duração maior ou igual a 30 dias.

E como critérios de exclusão os participantes que apresentem as seguintes condições: gestantes e lactantes, doenças de origem neoplásicas e neurológicas, uso medicação tópica (anti-inflamatórios e corticoides) durante o ciclo das sessões, presença de alergias ou fotossensibilidade aos compostos que serão utilizados no estudo, voluntários que por qualquer motivo deixem de comparecer em qualquer uma das sessões propostas pela presente pesquisa (avaliação inicial, final e tratamento).

3.6.9 Coleta dos dados – Instrumento utilizado

O instrumento é composto de um questionário semiestruturado contendo informações sociodemográficas tais como idade, sexo e escolaridade. Além disso, conta com a avaliação clínica da ferida como: tipo de lesão crônica, doenças ou condições associadas, possíveis fatores de risco, hábitos, tempo de ferida, local da lesão, tipo de tecido na lesão, exsudato/volume, exsudato/aspecto, pele perilesional, bordas, presença de odor fétido e dor. As úlceras foram preparadas para a intervenção clínica, sendo realizada a limpeza com soro fisiológico, desbridamento mecânico ou instrumental para remoção de tecido desvitalizado quando necessário.

Foi realizada a capacitação com todos os envolvidos na realização do experimento. A escala de PUSH foi usada para delimitar a extensão da lesão e avaliar sua progressão após a calibração de todos os envolvidos na coleta de dados. Todos os participantes foram orientados a trocar o curativo no domicílio e realizar a limpeza da lesão com soro fisiológico 0,9%.

3.6.10 Avaliação Macroscópica

Inicialmente, cada participante foi submetido à criteriosa avaliação do estágio da lesão cutânea, coletando-se dados pessoais, a história relativa à condição patológica e a localização da lesão; foi realizada a limpeza de ferida com soro fisiológico, removido esfacelo e, se necessário, realizado o desbridamento mecânico ou instrumental e registrado em ficha de avaliação específica.

Os registros fotográficos aconteceram ao longo das 8 sessões de atendimento, visando acompanhar a taxa de regressão da lesão. A captura das imagens foi realizada com câmera digital (Nikon Coolpix P100), resolução de 10,6 Mpixels, posicionada a 30 cm de distância da ferida, com o auxílio de um tripé para melhor estabilidade; também foi posicionada uma régua descartável milimetrada com a identificação do sujeito, data do registro, grupo de tratamento e número da sessão. As imagens foram padronizadas no ambiente de atendimento, no período diurno, com iluminação natural.

Para avaliar a cicatrização, foi utilizada a escala de PUSH (**Anexo 1**). O instrumento sofreu adaptação transcultural para a língua portuguesa por meio do trabalho de Santos et al (2005) e leva em consideração três parâmetros para o processo de cicatrização: área da ferida, quantidade de exsudato e tipo de tecido. Estes escores ao serem somados variam de 0 a 17. Avaliação da ferida foi realizada após a remoção da cobertura e antes de intervenções.

3.6.12 Análise Estatística

Os dados foram analisados usando Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Chicago, IL, EUA.), Versão 20.0. Foi realizada análise descritiva dos dados com os valores apresentados em frequências absolutas, porcentagens, média e desvio padrão, valores mínimo e máximo. Realizou-se o teste Kolmogorov-Smirnov para verificar o padrão de distribuição do Escore de Push, verificou-se que o padrão de distribuição foi não normal. Assim, os testes não-paramétricos selecionados foram: Mann-Whitney e Friedman. Considerou-se valor de $p < 0,05$ como significativo.

4 RESULTADOS

Neste estudo foram avaliados 13 pacientes com hanseníase. O perfil deles é apresentado na tabela 1. A idade média dos participantes foi 55,4 anos (11,5), variando entre 35 e 68 anos. O tempo médio de ferida foi 113,8 meses (116,2), variando entre 5 e 360 meses. 76,9% pacientes eram do sexo masculino, 46,2% solteiros e 46,2% casados, 53,8% pardos, 92,3% oriundos do Piauí, 61,5% possuíam menos de 8 anos de estudo formal, 53,8% recebiam 2 salários-mínimos, 53,8% eram aposentados, 23,1% das lesões eram no hálux, em 61,5% tinham a hipertensão arterial associada.

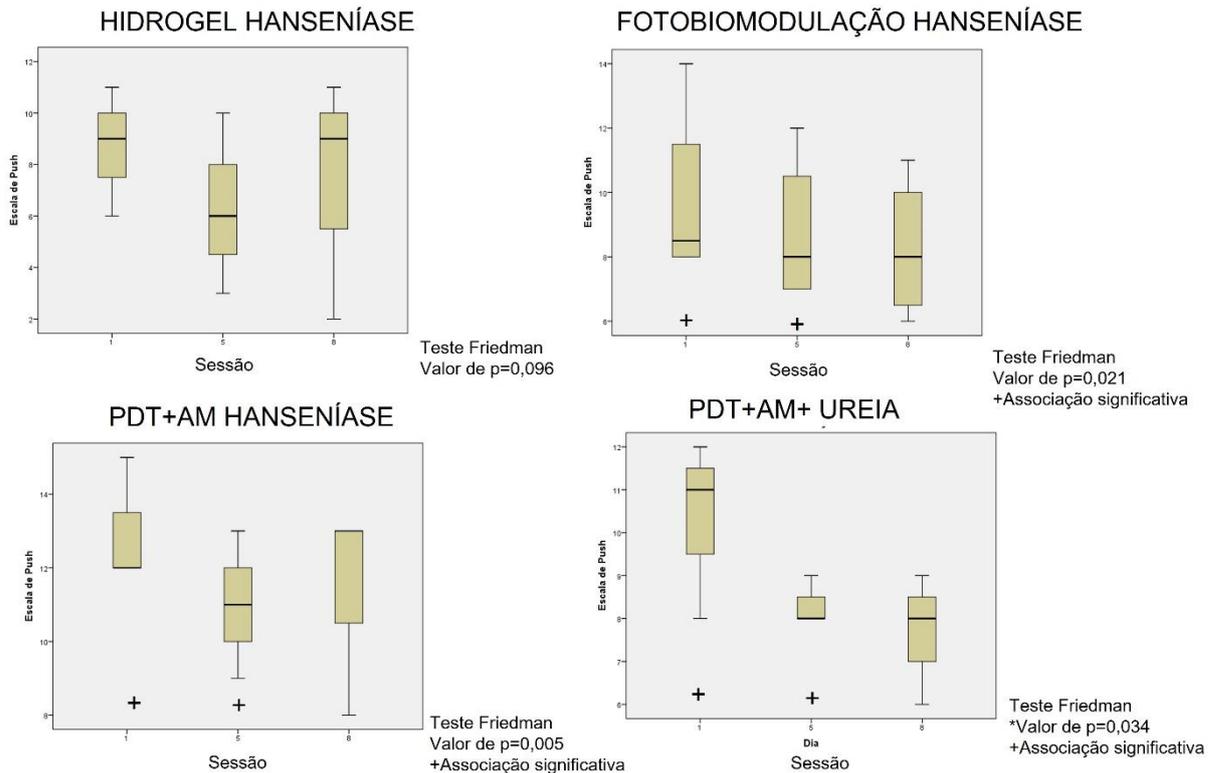
Tabela 3 – Análise descritiva do perfil de pacientes com hanseníase (n=13).

	N	%
Sexo		
Feminino	3	23,1
Masculino	10	76,9
Estado civil		
Solteiro	6	46,2
Casado	6	46,2
Viúvo	1	7,7
Cor		
Branco	1	7,7
Pardo	7	53,8
Negro	4	30,8
Amarelo	1	7,7
Localização		
Piauí	12	92,3
Maranhão	1	7,7
Escolaridade		
< 8 anos	8	61,5
entre 8 e 11 anos	5	38,5
Renda		
até 1 SM	1	7,7
1 SM	4	30,8
2 SM	7	53,8
3 SM	1	7,7
Profissão		
Aposentado	7	53,8
Desempregado	1	7,7
funcionário público	1	7,7
gerente de loja	1	7,7
Lavrador	1	7,7
Vendedor	1	7,7
vendedor	1	7,7

Local da lesão		
coto do joelho	1	7,7
falanges metatarsianas (região de amputação)	2	15,4
Halux	3	23,1
maléolo	1	7,7
planta do pé	5	38,5
planta do pé e halux	1	7,7
Doença associada		
diabetes e hipertensão arterial	1	7,7
hipertensão arterial	8	61,5
Não	4	30,8
Total	13	100

Fonte: A autora (2021).

Figura 2 – Box plot da associação entre dia de aplicação das terapias para cicatrização de lesões crônicas com Escore de Push em indivíduos com hanseníase (n=13).

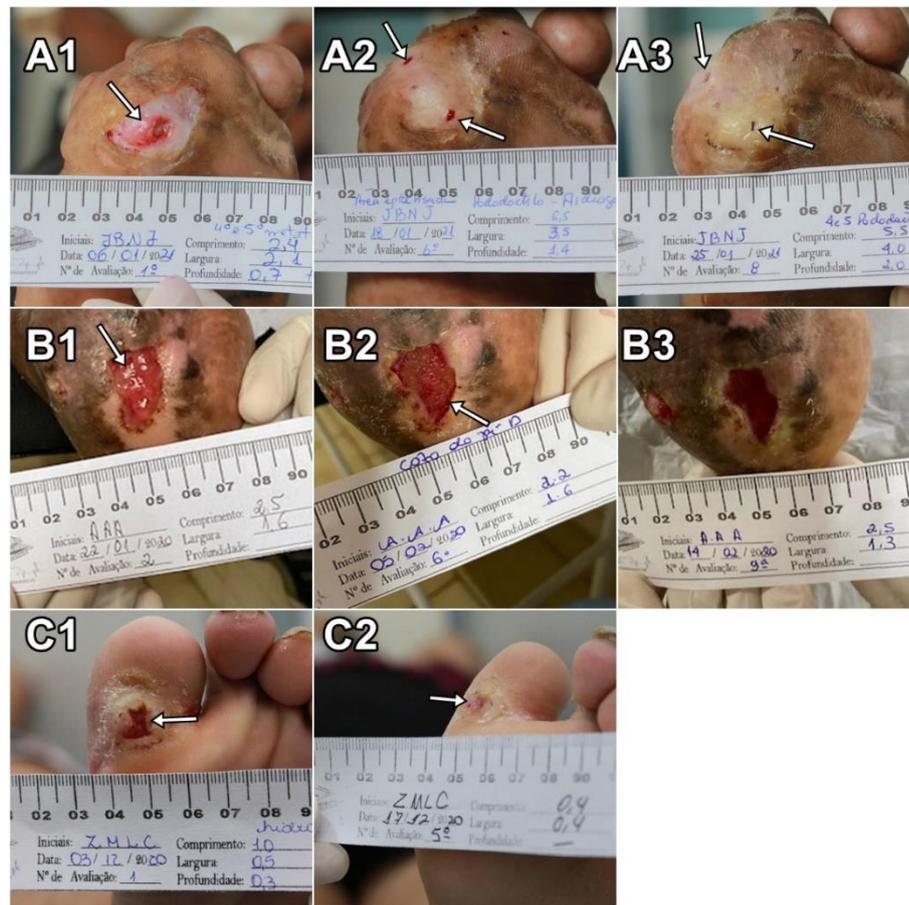


Fonte: A autora (2021).

4.1 Avaliação clínica

As figuras apresentadas abaixo correspondem a avaliações realizadas ao longo de 30 dias. A primeira sessão de avaliação foi realizada no primeiro dia em que se iniciou o tratamento dos pacientes. Os pacientes foram tratados duas vezes por semana, a segunda avaliação do gráfico corresponde a quinta sessão de tratamento realizada 18 dias após o início das avaliações e a terceira corresponde a oitava sessão de tratamento 30 dias após o início.

Figura 3 – Aspecto clínico das lesões neurotróficas no primeiro, quinto e oitavo dia após o tratamento com hidrogel nos três pacientes avaliados



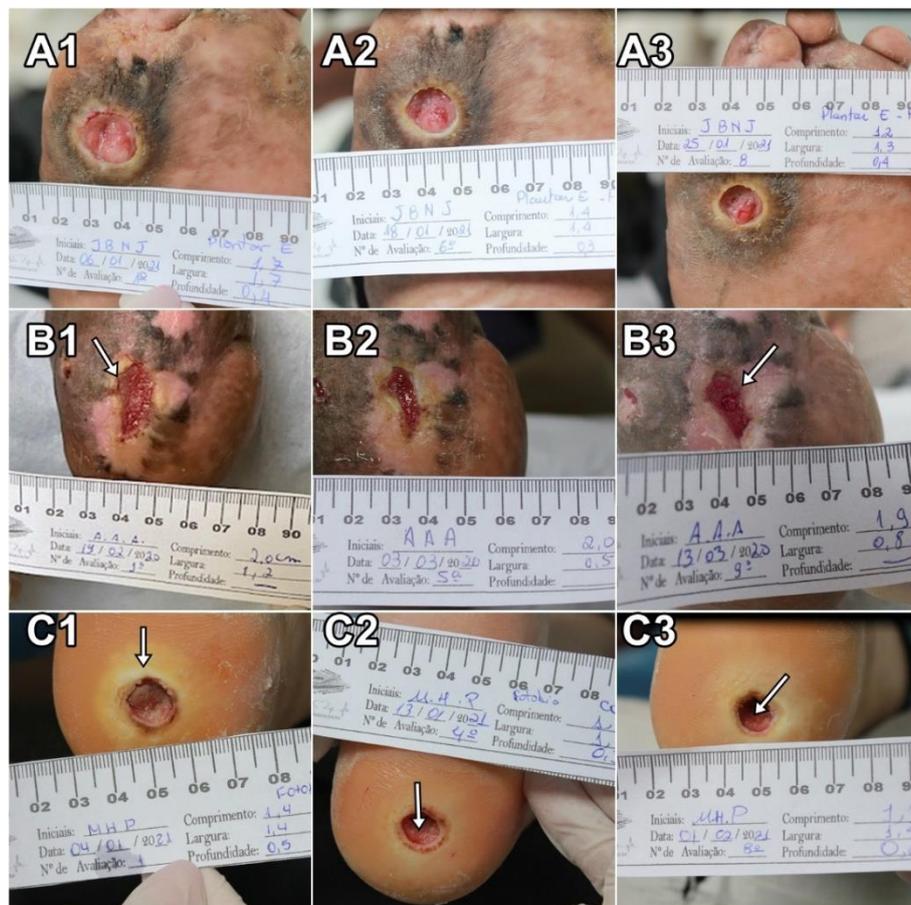
Fonte: Acervo da autora (2021)

A Figura 3 demonstra a evolução clínica no período do experimento. Calo plantar (A1), (A2) formação de túnel, (A3) tecido ópaco e túnel. Coto do pé (B1) biofilme, (B2) bordas com hiperqueratose, (B3) tecido de granulação, (C1) úlcera halux e tecido de granulação, (C2) epiteliação. Durante o periodo de tratamento foi possível

verificar aumento do comprimento do calo plantar de 2,4cm para 5,5 cm no oitavo dia de tratamento (Fig. A3). Com uso de hidrogel, ocorreu a formação de uma crosta de tecido necrosado sobre o leito ulcerado indicando que a cicatrização não ocorreu, verificou-se o aparecimento de um túnel com drenagem de secreção serosa.

Na Fig. 4 B1, no primeiro dia do experimento a lesão apresenta biofilme em toda extensão, do primeiro ao quinto dia de tratamento houve regressão do comprimento da lesão de 2,5 cm para 2,2 cm. Apesar da presença de tecido de granulação a lesão aumentou de tamanho no quinto dia de 2,2 para 2,5cm devido ao desbridamento mecânico para retirada da hiperqueratose na borda da lesão. Na figura 4 C3, podemos observar que no oitavo dia de experimento a lesão de 1 cm diminuiu para 0,4 cm, verificou-se presença de tecido epitelial das bordas para o centro da lesão. Perilesão apresentando descamação em toda extensão.

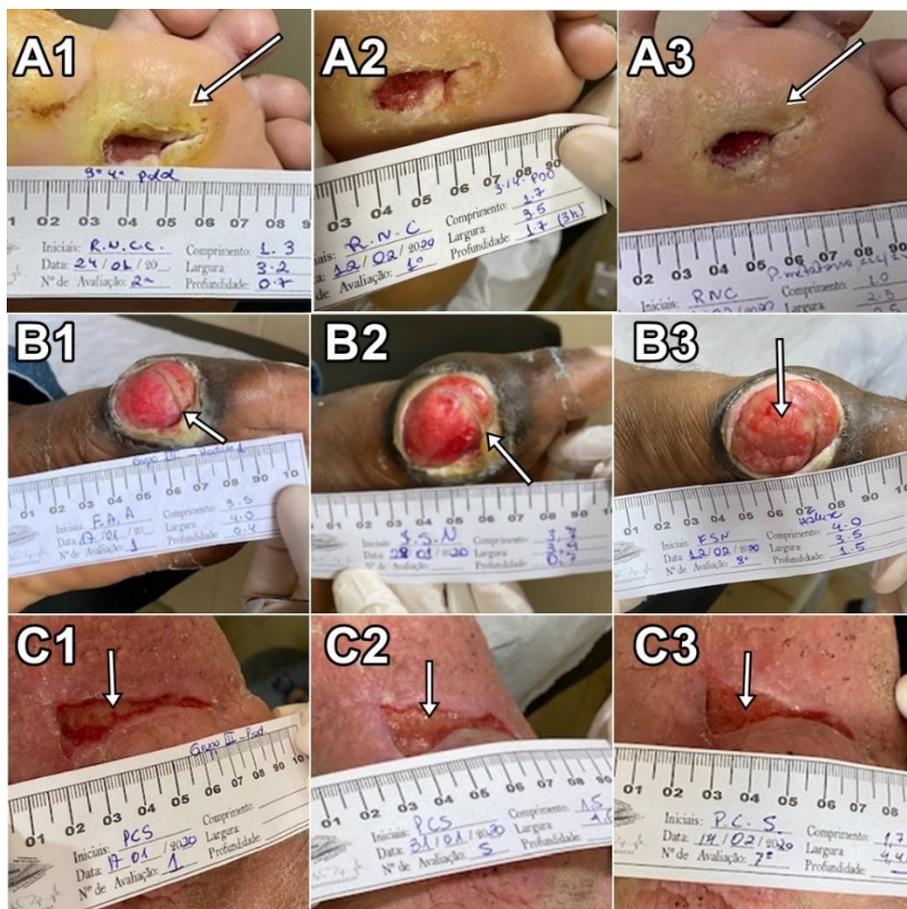
Figura 4 – Aspecto clínico das lesões neurotrófica no primeiro, quinto e oitavo dia após a FBM em três pacientes



Fonte: Acervo da autora

A figura 5 demonstra a evolução clínica no período do experimento 5A1, úlcera plantar, 5B1 coto do joelho, 5C1 úlcera plantar. Conforme podemos notar na figura 5A1, a lesão plantar apresenta-se com aspecto descorado, no oitavo dia de tratamento ocorreu redução da área de 1,7 cm para 1,4 cm, e formação de tecido de granulação do leito da ferida com aparência brilhante e úmida. Na figura 5 B1 o biofilme está presente em toda a extensão da lesão. Verificou-se que no quinto dia de experimento todas as úlceras diminuíram em cm e apresentaram melhora clínica.

Figura 5 – Aspecto clínico das lesões neurotróficas no primeiro, quinto e oitavo dia após PDT+AM 100µM em três pacientes.

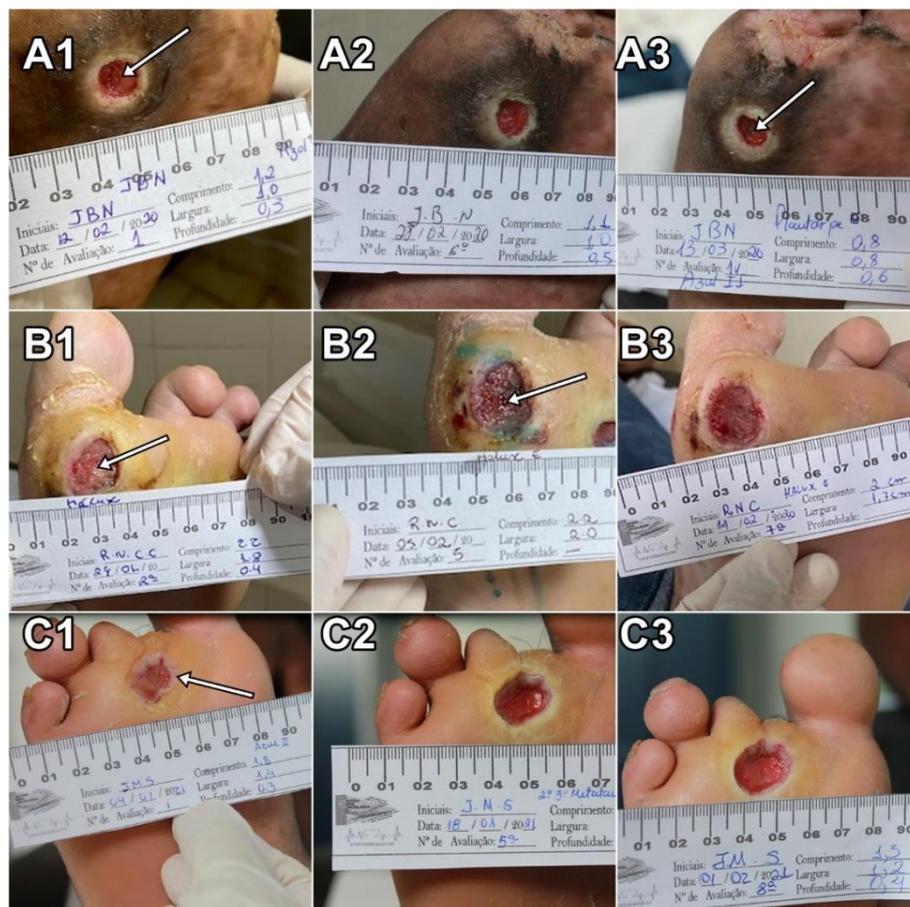


Fonte: Acervo da autora.

A Figura 5 demonstra a evolução clínica no período do experimento – (A1), úlcera plantar (B1) úlcera halux (C1) úlcera em maléolo. No quinto dia após o início do experimento, verificou-se na Fig. 5 A2, melhora no aspecto da lesão, desenvolvimento de tecido de granulação, bordas das feridas aproximadas e presença de moderada quantidade de exsudato, além de diminuição em cm². Na Figura 5 B,

notou-se grande quantidade de esfacelo aderido as bordas, foi realizado desbridamento mecânico nas 8 sessões do experimento. Verificou-se bordas descoladas maceradas, presença de exsudato seroso. No oitavo dia de experimento o esfacelo foi substituído por tecido de granulação. Na Fig.5 C1, verificou-se que a úlcera era plana com bordas irregulares desde a primeira sessão do experimento, le- são presença de biofilme. A proliferação de tecido epitelial ocorreu a partir das bordas no quinto dia de tratamento.

Figura 6 – Aspecto clínico das lesões neurotrófica no primeiro, quinto e oitavo dia após tratamento PDT +AM 100µM + 2 M de ureia em três pacientes



Fonte: Acervo da autora.

A Figura 6 demonstra a evolução clínica no período do experimento no G IV onde foi aplicada a PDT com solução aquosa de azul de metileno associada a solução de ureia a 2M, no processo de randomização todos os pacientes deste grupo se apresentaram com úlcera plantar como pode ser verificado na Figura 6 nos quadros A, B e C.

Na figura 6A observamos a evolução da úlcera que apresentou tecido de granulação em toda extensão e diminuição da área a partir do quinto dia do experimento. Na figura 6 B1 no primeiro dia de experimento, observou-se presença de esfacelo e exsudato seroso abundante no leito da ferida, bordas com hiperqueratose e perilesão com descamação em toda extensão. Foi realizado desbridamento mecânico no leito e bordas da ferida. No quinto dia de experimento Fig.6 B2, verificou-se tecido de granulação com aspecto brilhante. No oitavo dia Fig. 6 B3 verificou-se diminuição da lesão em área , perilesão hidratada e bordas regulares com pouca hiperqueratose. Podemos observar tecido de granulação abundante no leito da ferida. Observou-se na Fig. 6 C1 lesão com bordas irregulares e predominância de esfacelo aderido a lesão. Na Fig. 6 C2 após 5 sessões de tratamento, observamos tecido de granulação e pouco esfacelo aderido nas bordas. No ultimo dia de experimento verificou-se a diminuição em comprimento e largura, bordas regulares e pouca hiperqueratose (Fig. 6 C3).

5 DISCUSSÃO

Este estudo foi desenhado para compreensão do papel das terapias fotônicas no manejo de lesões crônicas causadas pela hanseníase comparada ao tratamento convencional com emprego de curativos associados ao uso de hidrogel. De acordo com os resultados a FBM e a PDT com emprego de azul de metileno associado ou não a ureia, apresentou resultados significantes para o manejo das lesões cutâneas provocadas pela hanseníase.

O perfil sociodemográfico aponta que a predominância de lesões neurotróficas foi mais expressiva no sexo masculino (70%). Este achado vai ao encontro da literatura médica, que o explica pela possibilidade de uma maior exposição aos fatores desencadeantes da doença e ao maior cuidado das mulheres quanto ao exame dermatológico e às consultas de rotina (AQUINO; CALDA; SILVA, 2003; CARVALHO et al., 2013; GRIEP, 2007; OMS, 2014; SANTANA et al., 2017; SILVA; PIERI et al., 2012;).

A idade média dos pacientes foi de $44,4 \pm 11,7$ anos, variando de 35 a 68 anos de idade, coincidindo com o que é referido em outros estudos, sendo associada à fase economicamente ativa da vida dos indivíduos, sob risco de exclusão da cadeia produtiva por conta de incapacidades, como consequência de uma provável demora no diagnóstico, e ressaltando a hanseníase com influência direta sobre a saúde pública (BATISTA et al., 2011; LUSTOSA et al., 2011; SANTO et al., 2012).

Com relação à ocupação, observou-se que mais da metade da amostra foi constituída por aposentados (60%), semelhante ao resultado encontrado em um estudo desenvolvido por Seixas, Loures e Mármora (2015), constatando 56,2% de aposentados. Outros estudos corroboram com o achado justificando que o predomínio de indivíduos aposentados pode estar relacionado com a característica incapacitante da doença, que pode levar a uma aposentadoria por invalidez (BENEDICTO et al., 2017; LEITE; CALDEIRA, 2015; PRADO et al., 2011).

Ao analisar o grau de escolaridade da amostra estudada, observou-se que 60% dos sujeitos possuíam menos de oito anos de estudo formal, o que pode ter influenciado diretamente sobre o autocuidado destes indivíduos e um fator de comprometimento da educação em saúde, uma vez que dificulta a assimilação das orientações quanto ao tratamento. Com isso, o indivíduo pode não considerar as consequências em longo prazo que podem ser ocasionadas devido à falta do

autocuidado contínuo (MIRANZI; PEREIRA; NUNES, 2010; QUEIROZ, et al., 2015; ORSIN, 2008; RAPOSO, 2008).

Os 13 participantes do estudo 11 (87,4%) tinham lesões localizadas em membros inferiores, destacando maior ocorrência em áreas de descarga de peso, alterações biomecânicas e diminuição da sensibilidade dos pés. O resultado corrobora com os trabalhos de diversos autores (GONÇALVES; SAMPAIO; ANTUNES, 2009; VIÉGAS, 2019; PINHEIRO et al. 2014) que explicam que as lesões, na sua maioria, localizam-se na região plantar, geralmente desencadeadas por trauma ou pressão prolongada. Estes, por sua vez, produzem calosidades pelo impacto constante e costumam evoluir para fissura e/ou ulceração, gerando uma úlcera com hiperqueratose em bordas. (GUIMARÃES, 2018)

Gomes, Frade e Foss (2007) analisaram 79 prontuários, nos anos de 2003 e 2004, de pacientes com hanseníase: 25 pacientes (32%) apresentavam ulcerações, destes 68% apresentavam úlceras em membros inferiores (calcâneo, hálux, região plantar e perna). Os pés caracterizaram-se como o local mais acometido por úlceras cutâneas em 60% dos casos. Em consonância, um estudo retrospectivo de Batista et al. (2019) obteve amostra no período de 10 anos de 256 pacientes admitidos com lesão plantar em um hospital, 11% era pacientes com lesão plantar por neuropatia hanseniana.

Os resultados clínicos permitiram observar que para os participantes submetidos a terapia com hidrogel não houve redução no tamanho da lesão crônica de hanseníase medida pelo escore PUSH. No decorrer do tratamento, verificou-se uma diminuição do exsudato. Nas feridas tratadas com hidrogel notou-se ausência de significância estatística quanto à regressão em cm^2 . Alguns estudos reportam a redução discreta de área em cm^2 , mas ausência de reparo tecidual completo, justificando tal achado pela característica hidratante excessiva que o hidrogel proporciona ao leito da ferida, promovendo a retração da lesão e ainda reportam que havia presença de maceração em todas as lesões neurotróficas submetidas a esta terapia (RODRIGUES, 2011; SANTOS, 2018).

Freitas (2018) afirma que o Hidrogel possui propriedades físicas semelhantes às dos tecidos vivos e características como biocompatibilidade e hidrodilidade, e que possui baixa aderência ao tecido viável, mas favorece o desbridamento de tecido necrótico, auxiliando de forma direta no processo de cicatrização. Fundamentando

assim a importante evolução clínica do aspecto das lesões descritas nesse estudo, mesmo que na ausência de reparação tecidual total.

Observou-se que houve uma redução significativa no tamanho da lesão crônica medida pelo Escore de Push entre os dias 1 e 5, em indivíduos com hanseníase para as terapias de FBM, PDT+AM e PDT+AM+ureia. No quinto dia do experimento, todos os pacientes apresentaram evolução do processo cicatricial. Entretanto, pode-se verificar que não houve diminuição do score PUSH entre os dias 5 e 8. Desta forma, nenhum participante evoluiu para completa cicatrização da lesão ao longo dos 30 dias de experimento.

Em uma pesquisa realizada por Moura; Brandão e Barcessat (2018) a fim de avaliar a evolução clínica de feridas humanas tratadas e não irradiadas com a PDT, verificou-se que todas as lesões tratadas, inclusive aquelas com mau prognóstico, apresentaram melhor evolução no aspecto clínico, redução em largura e comprimento, diminuição de tecido necrosado e secreções. Nessa perspectiva, a pesquisa mostra que a PDT é uma terapêutica promissora no reparo tecidual.

As úlceras causadas pela hanseníase são muitas vezes difíceis ou impossíveis de tratar com métodos convencionais e a busca de mais opções de tratamento é uma necessidade real. Isto posto, à PDT, como um método não invasivo, livre de dor, com menores efeitos colaterais e fácil aplicabilidade tem sido considerada como uma possível opção de tratamento, demonstrando eficácia quanto à retração de lesões evidenciadas na literatura. Os resultados deste estudo demonstraram que a PDT é uma terapia benéfica para a cicatrização de úlceras neurotróficas em pacientes acometidos pela hanseníase, revelando significância estatística (KAJAGAR et al., 2012; LANDAU et al., 2011; XAVIER et al., 2011).

Seguem-se anos de pesquisa para desvendar todos os fatores envolvidos na cicatrização de feridas sob influência da fotobiomodulação. No entanto, é evidente que o reparo tecidual envolve vários processos biológicos em níveis moleculares e celulares, perpassando por fatores biomoduláveis (GAME, et al., 2012; MOURA; NASCIMENTO, 2020). A presente pesquisa demonstrou que houve retração exponencial no dia 1 e 5 do tratamento, no tamanho da lesão, utilizando a escala de PUSH para esta avaliação.

Mostrou-se significância estatística também nesta pesquisa sob o uso de PDT+AM (valor de $p=0,005$), apresentando redução significativa, o que não aconteceu no grupo I submetido ao tratamento convencional, e tal fato pode estar correlacionado

à redução de carga microbiana que decorre do processo de estresse oxidativo causado pela PDT. Outros estudos demonstram a efetividade da PDT+AM no tratamento de feridas infectadas, perfil semelhante aos das feridas tratadas no estudo (FREITAS et al., 2019; SILVA et al., 2019; SIQUEIRA et al., 2009).

Carvalho et al. (2014) avaliaram a ação da terapia fotodinâmica *in vitro* na inativação de microrganismos em feridas infectadas, utilizando AM e PDT. Obtiveram resultados que demonstraram a eficácia tanto em bactérias gram-positivas quanto em gram-negativas, sendo capaz de inibir o crescimento bacteriano em ambos os casos.

Em virtude dos achados da literatura, pode-se inferir que a associação do fotossensibilizador AM e radiação vermelha é efetiva sobre a retração do tamanho de lesões neurotróficas ocasionadas em pacientes com hanseníase (MAJEWSKI; JORGE; JUNQUEIRA, 2014; PAOLILLO et al., 2014). Ainda, concluíram que a FBM foi capaz de reduzir os sinais de inflamação. Estes estudos corroboram com a pesquisa de Xavier et al., (2010) que verificou a redução do número de células inflamatórias e diminuição da expressão de citocinas pró-inflamatórias, principalmente IL-1 β .

Entretanto, nossos resultados divergem daqueles obtidos em um ensaio clínico controlado e randomizado com pacientes portadores de hanseníase que utilizaram a FBM, foi utilizado um equipamento de diodo AlGaInP (660nm), na dose de 2 J/cm² no leito e 4 J/ cm² nas bordas. O estudo não mostrou benefício no processo de cicatrização das lesões tratadas, a análise estatística não evidenciou diferença estatística significativa quando comparadas as úlceras do grupo controle que recebeu tratamento de acordo com os protocolos estabelecidos na rotina do ambulatório composto por curativos com cobertura de sulfadizina de prata a 1% (BARRETO et al, 2010).

No presente estudo, verificou-se que a escala PUSH é eficaz e de fácil aplicação para acompanhamento da evolução de lesões crônicas de pacientes com hanseníase. Na pesquisa de Zeigler, et al (2016) foi evidenciado que através da utilização da ferramenta é possível realizar avaliação clínica e orientar a tomada de decisão durante o tratamento de feridas crônicas.

No oitavo dia de intervenção, este estudo apresentou resultados importantes: observa-se melhora clínica das lesões, diminuição do exsudato, biofilme e odor fétido. O tecido do leito da ferida foi substituído por um tecido de granulação de aparência

brilhante e úmida. As lesões com bordas descoladas, tornaram-se mais aderidas a lesão.

De acordo com nossos resultados podemos inferir que a dosimetria de todas as terapias fotônicas deveria ser variada durante o curso do tratamento. Os resultados obtidos nos primeiros dias de tratamento evidenciaram o potencial das terapias, porém, passado o dia 8 de avaliação não foram observados benefícios das terapias, o que pode evidenciar a necessidade de ajuste dosimétrico durante o tratamento.

Uma das premissas do emprego das terapias é a simulação da ação de neutrófilos que consistem na primeira linha de defesa do organismo para reação frente à agressão. De acordo com Nishinaka e col (2011) os neutrófilos geram primeiro superóxido por ativação de Nox, e este superóxido é convertido em peróxido de hidrogênio (H_2O_2) pela superóxido dismutase. Em seguida, o ácido hipocloroso é produzido a partir do H_2O_2 pela mieloperoxidase (MPO) e reage com o H_2O_2 para formar o oxigênio singleto (1O_2).

Desta forma, ao empregar a PDT podemos ativar a rota primária de sinalização por espécies reativas de oxigênio simulando a sinalização inicial dos neutrófilos. Ao empregar a PDT com ureia, aumentamos o rendimento para formação direta do 1O_2 o que poderia acelerar o processo. De acordo com os resultados todos os mecanismos inicialmente são válidos para acelerar o reparo, porém esse efeito não foi sustentado ao longo do tempo total de tratamento e avaliação.

6 CONCLUSÃO

O presente estudo, nas condições experimentais utilizadas, demonstrou a aplicabilidade da FBM, PDT+AM 100 μ M e PDT + AM100 μ M + 2M de ureia, que reduziram o tamanho das lesões crônicas em pacientes com hanseníase, sendo necessário 2 aplicações para observação do efeito.

Face ao exposto, como uma única terapia dificilmente tem a capacidade de induzir a cura completa, há necessidade de desenvolver tratamentos adjuvantes que possam melhorar ou acelerar o processo de cicatrização em úlceras crônicas. A pequena amostra do ensaio clínico limita a capacidade de generalização destes resultados. A fim de obter provas conclusivas sobre a FBM e a PDT nas lesões neurotróficas, importa a necessidade de estudos clínicos, randomizados, controlados e duplo-cegos com maior tamanho amostral e variação de doses.

REFERÊNCIAS

ABOZ. Associação Brasileira de Ozonioterapia. Disponível em: <<https://www.aboz.org.br/>>. Acesso em: 21 jan. 2021.

ALVES, G. R., MALAQUIAS, S. G., BACHION, M. M. Pressure Ulcer Scale for Healing (PUSH): confiabilidade interobservadores na avaliação de úlceras venosas. **Rev. Eletr. Enf. [Internet]**, 2018. 20:v20a33. Disponível em: <<https://doi.org/10.5216/ree.v20.49411>>. Acesso em: 20 jan. 2021.

ANDRADE, K. V. F. et al. Geographic and socioeconomic factors associated with leprosy treatment default: An analysis from the 100 Million Brazilian Cohort. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 13, n. 9, p. 707-14, 2019.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **Equipamento eletromédico**. Parte 2: Prescrições particulares para a segurança de equipamento terapêutico e de diagnóstico a laser. Rio de Janeiro: ABNT, 1997.

ARAÚJO, M. G. Hanseníase no Brasil. **Rev. da Socied Bras. de Med Tropical**, v.3, n. 36, p. 373-382, 2003

ARAÚJO, O. D, ARAÚJO, T. M. E. The operational research in leprosy. **Revista de Enfermagem da UFPI**, v. 6, n. 4, 2020. Disponível em: <https://periodicos.ufpi.br/index.php/reufpi/article/view/464>. Acesso em: 8 abr. 2021.

BARRETO, J. G. **O efeito da laserterapia de baixa intensidade sobre a cicatrização de úlceras hansênica: ensaio clínico randomizado**. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Pará, Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical. Belém- Pará, 2008.

BARRETO, J.G.; SALGADO, C.G. **Clinic-epidemiological evaluation of ulcers in patients with leprosy sequelae and the effect of low level laser therapy on wound healing: a randomized clinical trial**. **BMC Infect Dis**, v. 10, n. 237, p. 1-9, 2010.

BATISTA KT, MONTEIRO GB, Y-SCHWARTZMAN UP, ROBERTI AFSSA, ROSA AG, CORREIA CZ, et al. Treatment of leprosy-induced plantar ulcers. **Rev. Bras. Cir. Plást.** 2019; 34(4):497-503.

BATISTA, K. N. M. **Dano neural em hanseníase: estudo transversal sob uma perspectiva clínica e imunológica**. Dissertação (Mestrado). Departamento de Doenças Tropicais. Universidade Federal do Pará. 2008.

BATISTA, E. S. Perfil sócio-demográfico e clínico-epidemiológico dos pacientes diagnosticados com hanseníase em Campos dos Goytacazes, RJ*. **Rev. Bras. Clin Med.**, São Paulo, v. 9, n. 2, p. 101-6, mar/abr, 2011.

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**. Brasília, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Guia prático sobre a hanseníase [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis.** Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico. Situação epidemiológica da hanseníase no Brasil- Situação em 10 anos.** 2008.

BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico.** Bol Epidemiol. v. 49, n. 4, p.1-10, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de condutas para tratamento de úlceras em hanseníase e diabetes.** Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 2. ed., rev. e ampl. – Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

CAMPOS, M. G. C. A. et al. **Feridas complexas e estomias: Aspectos preventivos e manejo clínico.** Ideia, João Pessoa, 2016.

CARDOSO, C.R; FAVORETO, S. JR; OLIVEIRA, L. L .; VANCIM, J.O.; BARGAN, G.B; FERRAZ,D.B.; SILVA, J.S. **Oleic acid modulation of the immune response in wound healing: a new approach for skin repair.** Immunobiology. V. 216, p. 409-15, 2011.

CARVALHO, E. S. S. **Viver a sexualidade com o corpo ferido:** representações de mulheres e homens. Tese (Doutorado em Enfermagem) - Escola de Enfermagem, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 256 f, 2010.

CUNHA, D. R. et al. Construção e validação de um algoritmo para aplicação de laser no tratamento de ferida. **Revista Latino-Americana de Enfermagem,** n. 25, 2017.

FONSECA, C. Evidências, experiências e endemias: fatos científicos nas políticas de combate à hanseníase. **Anuário Antropológico,** v. 45, n. 2, p. 164-187, 2020.

FREITAS, A, L. **Evaluation of wound healing by hydrogel containing standard dry extract of Hyptis pectinata (L.) in rats.** 93 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, 2018.

FRIEDMANN H, LUBART R, LAULICHT I, ROCHKIND S. **A possible explanation of laser-induced stimulation and damage of cell cultures.** J Photochem Photobiol B, 1991.

FRIEDMANN H. et al. **A possible explanation of laser-induced stimulation and damage of cell cultures.** J Photochem Photobiol B, v. 11, n. 1, p. 87-91, 1991.

GARCEZ ; RIBEIRO; NUNEZ, 2012- **Terapia laser de baixa potência: princípios básicos e aplicações clínicas na Odontologia**, Ed Elsevier, Rio de Janeiro, 2012.

GEOVANINI, Telma; JÚNIOR, Alfeu Gomes de Oliveira. **Manual de Curativos**. 2ª ed. São Paulo/SP: Corpus, 2008.

GONÇALVES, M. B. B.; RABEH, S. A. N.; TERÇARIOL, C. A. S. Contribuição da educação a distância para o conhecimento de docentes de enfermagem sobre avaliação de feridas crônicas. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, jan-fev. 2015; 23(1):122-9.

GUERRERO MI, MUVDI S, LEÓN CI. Retraso en el diagnóstico de lepra como factor pronóstico de discapacidad en una cohorte de pacientes en Colombia, 2000-2010. **Rev Panam Salud Publica**, 2013; 33(2):137-43.

GUIMARÃES, Francielle Rodrigues. **Fototerapia combinada (LED 470 e LASER 660/808 nm) no controle da infecção e no tratamento de úlceras cutâneas experimentais**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, 2017.

GUIMARÃES, HELOÍSA CRISTINA QUATRINI CARVALHO PASSOS et al. Evidências científicas sobre as úlceras de pernas como sequela da hanseníase. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 32, n. 5, p. 564-570, 2019.

HARDING, K. G.; MORRIS, H. L.; PATEL, G.K. **Healing chonic wounds**. BMJ. V. 324, p. 160-3, 2002.

ISSA, M.C.A; MANELA-AZULAY, M. Terapia fotodinâmica: revisão da literatura e documentação iconográfica. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 85, n. 4, p. 501-511, 2010.

LONGO, João Paulo Figueiró; AZEVEDO, Ricardo Bentes de. **Efeito da terapia fotodinâmica mediada pelo azul e metileno sobre bactérias cariogênicas**.

KARU TI. **Ten lectures on basic science of laser phototherapy**. Gransgesberg, Sweden: Primo Books AB, 2007.

LASTÓRIA, J. C.; ABREU, M. A. M. M. Hanseníase: diagnóstico e tratamento. **Rev. Diagn. Tratamento**, v. 4, n. 17, p. 173-179, 2012.

LEE, Y.S. et al. **Wound Healing in Development. Birth Defects Research C Embryo Today**, v. 96, p. 213-222, 2012.

LIMA, N.E.P et al. Laser therapy lowintensity in wound care and practice nurses. **Rev. Enferm UFPI**, v. 7, n. 1, p. 2238-7234, 2018.

LUCAS, L. S.; MARTINS, J.T.; ROBAZZI, M. L. C. C. **Qualidade de vida dos portadores de ferida em membros inferiores: úlcera de perna**. Ciencia y Enfermería. v.14, n.1, p. 43-52, 2008.

MANDELBAUM, Samuel Henrique; DI SANTIS, Érico; MANDELBAUM, Maria Helena Sant'Ana. **Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares - Parte I.** An. Bras. Dermatol. [online]. 2003, vol.78, n.4, p.393-408.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Hanseníase- Boletim epidemiológico.** Secretaria de Vigilância em Saúde/ Departamento de Vigilância Epidemiológica; Programa Nacional de Controle da Hanseníase, 2018.

MOSCA, R. C. et al. **Photobiomodulation Therapy for Wound Care: A Potent, Noninvasive, Photoceutical Approach.** Adv Skin Wound Care, v. 32, n. 4, p. 157-167, 2019.

MOURA, J.P.G; BRANDÃO, L.B; BARCESSAT, A.R.P. **Estudo da Terapia Fotodinâmica (PDT) no reparo de lesões teciduais:** estudo de casos clínicos. Estação Científica (UNIFAP), v. 8, n. 1, p. 103-110, 2018.

MOURA, J.P.G; BRANDÃO, L.B; BARCESSAT, A.R.P. **Estudo da Terapia Fotodinâmica (PDT) no reparo de lesões teciduais:** estudo de casos clínicos. Estação Científica (UNIFAP), v. 8, n. 1, p. 103-110, 2018.

NUNES, J. M.; OLIVEIRA, E. N.; VIEIRA, N. F. C. Hanses's disease: knowledge and changes in the life of wounded people. **Rev. Ciência & Saúde Coletiva**, Fortaleza CE, v. 16, n. 1, p. 1311-1318, 2011.

NUNEZ et al. Urea enhances the photodynamic efficiency of methylene blue. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2015.03.018> 1011-1344/ 2015 Published by Elsevier B.V.

NUNEZ, S; GARCEZ, A.S; RIBEIRO, M.S. **PDT - Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana na Odontologia.** Elsevier Brasil, 2019.

OLIVEIRA JM, TORQUATO SG, MELLO D et al. (Jardênia Marçal Rosa¹, Simone Gomes Torquato², Danielli Mello³, Estélio Henrique Martin Dantas⁴). **Relato de experiência sobre o uso do laser de baixa potência no tratamento de úlceras neurotróficas.** Rev. Enferm UFPE online., Recife, 8(5):1330-6, maio., 2014.

OLIVEIRA, A. C. et al. **Quality of life of people with chronic wounds.** Acta Paul Enferm, v. 32, n. 2, p. 194-201, 2019.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Estratégia global aprimorada para redução adicional da carga da hanseníase** (Período do plano: 2011-2015) [Internet]. Brasília (DF): Organização Pan-Americana de Saúde; 2010; [cited 2014 dec 31]. Disponível em: <http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=1044&Itemid=423>. Acesso em: 21 jan. 2021.

PALAGI, S.et al. Laser therapy in pressure ulcers: evaluation by the Pressure Ulcer Scale for Healing and Nursing Outcomes Classification. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v.49, n.5, p.826-833, 2015.

PATEL S., MAHESHWARI A., CHANDRA A. Biomarkers for wound healing and their evaluation. **Journal of wound care**, v. 25, n. 1, p. 44-55, 2016.

PHOTOBIMODULATION Therapy for Wound Care: A Potent, Noninvasive, **Photoceutical Approach**. Mosca RC, Ong AA, Albasha O, Bass K, Arany P. *Adv Skin Wound Care*, 2019. Apr;32(4):157-167).

PINHEIRO, M. G. C. Knowledge on prevention of disabilities in a hanseniasis self-care group. **Rev. Min. Enferm.**, v. 18, n. 4, p. 895-900, out/dez, 2014.

PUSH. The PUSH Task Force Pressure Ulcer Scale for Healing: derivation and validation of the PUSH Tool. *Adv Wound Care* ,1997; 10(5):96-101.

PUGLIESE, L. S. et al. The influence of low-level laser therapy on biomodulation of collagen and elastic fibers. **Pesqui. Odontol. Bras.**, v. 17, n. 4, p.307-13, 2003.

RAMSEY SD, NEWTON K, BLOUGH D, MCCOLLOCH DK, SANDHU N, REIBER GE, *et al*. **Incidence, outcomes and cost of foot ulcers in patients with diabetes**. *Diabetes Care*. 1999, 22:382-87.

RESENDE, N. M. et al. **Care of people with chronic wounds in Primary Health Care**. *JMPHC, J Mana g Prim Heal Care*, v. 8, n. 1, p. 99-108, 2017.

REV.CLÍN.PESQ.ODONTOL, Curitiba, v.6, n. 3, p. 249-257, set/dez. 2010.

REIBEL, F.; CAMBAU, E.; AUBRY, A. Update on the epidemiology, diagnosis, and treatment of leprosy. **Rev. Elsevier**, v. 45, n. 9, p. 383-93, set/2015.

RICHARDUS, R. A. *et al*. The combined effect of chemoprophylaxis with single dose rifampicin and immunoprophylaxis with BCG to prevent leprosy in contacts of newly diagnosed leprosy cases: a cluster randomized controlled trial (MALTALEP study). **Rev. BMC Infect Dis**, v. 13, p. 456-64, 2013.

RODRIGUES, L. M. et al. Segurança e eficácia do hidrogel de carboximetilcelulose à 2% em úlceras de perna. *Revista de Pesquisa: Cuidado é fundamental online*, v. 5; n. 4, p. 690-95, 2013.

RODRIGUES Junior, I. A. *et al*. Leprosy classification methods: a comparative study in a referral center in Brazil. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 45, p. 118–122, 2016.

RUH, A. C. et al. **Laser photobiomodulation in pressure ulcer healing of human diabetic patients**: Gene expression analysis of inflammatory biochemical markers. *Lasers in Medical Science*, v. 33, n. 1, p. 165-171, 2018.

ROMANOVA, N. A.; BROVKO, L. Y.; MOORE, L. Assessment of photodynamic destruction of *Escherichia coli* O157:H7 and *Listeria monocytogenes* by using ATP bioluminescence. *Appl. Environ. Microbiol.*, p. 6393- 6398, 2013.

SANTOS VLGG, SELLMER D, MASSULO MME. **Inter rater reliability of Pressure Ulcer Scale for Healing (PUSH) in patients with chronic leg ulcers**. Rev Latino-am. Enfermagem, 2007 maio-junho; 15(3):391-6.

SANTOS, V. L. C. G. *et al.* Adaptação transcultural do Pressure Ulcer Scale for Healing (PUSH), para a língua portuguesa. **Rev. Latino-amer. Enfermagem**, v. 13, n. 3, p. 305-12, maio/jun, 2005.

SANTOS, V. L. C. G.; CARVALHO, V. F. Atualização: **Reapresentando o Instrumento Pressure Ulcer Scale for Healing (PUSH) para Avaliação de Úlceras por Pressão e Úlceras Crônicas de Perna**. **ESTIMA** [Internet], jun, 2009. [cited 2021Jan.25]; Disponível em:< <https://www.revistaestima.com.br/estima/article/view/256>>. Acesso em: 20 jan. de 2021.

SANTOS, Vera Lúcia C. de G.; SELLMER, Danielle; MASSULO, Marley M. E. **Confiabilidade interobservadores do Pressure Ulcer Scale for Healing (PUSH), em pacientes com úlceras crônicas de perna**. Rev. Latino-Am. Enfermagem [online]. 2007, vol.15, n.3, p.391-396.

SANTOS, Vera Lúcia C. G. *et al.* Adaptação transcultural do Pressure Ulcer Scale for Healing (PUSH), para a língua portuguesa. **Rev. Latino-amer. Enfermagem**, v. 13, n. 3, p. 305-12, maio/jun, 2005.

SANTOS, I.C.R.V.; OLIVEIRA, R. C.; SILVA, M. A.. Desbridamento cirúrgico e a competência legal do enfermeiro. **Texto Contexto Enferm**, Florianópolis, v. 22, n. 1, p.184 -192, 2013.

SANTOS, Vera Lúcia Conceição de Gouveia; SELLMER, Danielle and MASSULO, Marley Maciel Elias. **Confiabilidade interobservadores do Pressure Ulcer Scale for Healing PUSH, em pacientes com úlceras crônicas de perna**. Rev. Latino-Am. Enfermagem [online]., vol.15, n.3, p.391-396, 2007.

SANTOS, J. A. F. **Estudo clínico de feridas crônicas em pé diabético tratadas com membrana amniótica humana e terapia de laser de baixa intensidade**. Tese (doutorado)- Universidade do Vale do Paraíba, São José dos Campos. Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica, 2018.

SCHMIDT, M. H.; PEREIRA, A. D. **Laserterapia**: a utilização da tecnologia na intervenção em enfermagem. *Disciplinarum Scientia. Série: Ciências da Saúde*, Santa Maria, v. 17, n. 3, p. 499-506, 2016.

SILVA, M. R.; FERRETTI, F.; LUTINSKI, J. A. **Low back pain, muscle flexibility and relationship with the level of physical activity of rural workers**. *Saúde debate*, v. 41, n. 112, p. 183-194, 2017.

SCHNEIDER, P. B.; Freitas B. H. B. M. Tendência da hanseníase em menores de 15 anos no Brasil, 2001-2016. **Cad. Saude Publica** [Internet], v. 34, n. 3, 2018.

SOARES SC, CURSI IB, CAMPOS EM, ANDRADE FF, CARVALHO MTF, COUTINHO-NETTO J, *et al.* **Úlceras de perna**: tratamento e cicatrização. Revista Médica Oficial do Hospital Universitário da UFJF, 2004; 30:16-9.

VINCK, E., CAGNIE, B., CORNELISSEN, M. *et al.* Increased fibroblast proliferation induced by light emitting diode and low power laser irradiation. *Lasers med Sci* 18, 95-99, 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global leprosy update, 2013; reducing disease burden.** *Wkly Epidemiol Rec* [Internet]. 2014 Sep; [cited 2014 dec 31]; 89(36):389-400. Disponível em:< <http://www.who.int/wer/2014/wer8936.pdf>>. Acesso em: 20 jan. 2021.

XAVIER, M. *et al.* Anti-inflammatory effects of low-level light emitting diode therapy on Achilles tendinitis in rats. ***Lasers in Surgery and Medicine***, v. 42, n. 6, p. 553–558, 2010.

ZEIGLER, M. *et al.* Use of the Pressure Ulcer Scale for Healing (PUSH) in inpatient rehabilitation: a case example. *Rehabil nurs*, v. 41, n. 4, p. 207-210, 2016.

ZUN, Maria *et al.* Kinetics of the decomposition and the estimation of the stability of 10% aqueous and non-aqueous hydrogen peroxide solutions. ***Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences***, v. 27, n. 4, p. 213-216, 2014.

7 CAPITULO 2 – ARTIGO

7.1 TÍTULO: Estudo Clínico Cego e Randomizado sobre o efeito da Fotobiomodulação e da Terapia Fotodinâmica com azul de metileno associado ou não a ureia na cicatrização do pé diabético.

7.2 RESUMO

Introdução: As feridas crônicas podem ser definidas como aquelas que não avançam em relação ao processo de reparação tissular ordenado e compromete a integridade anatômica e o tempo reparação do tecido. A úlcera neuropática é uma lesão crônica e uma das sequelas mais estigmatizantes do pé diabético, sua presença é bastante incapacitante para o indivíduo, podendo levar a deformação e/ou amputação ao membro afetado. Para o tratamento dessas lesões há uma diversidade de produtos tópicos existentes, entre eles o hidrogel. Além disso, o tratamento por meio da utilização da terapia por fotobiomodulação (FBM) e terapia fotodinâmica (PDT) tem demonstrado resultados positivos no processo de reparo. **Objetivo:** Avaliar os efeitos efeito da FBM e da PDT com azul de metileno, associado ou não a ureia, na cicatrização e lesões crônicas provocadas pela diabetes. **Metodologia:** Trata-se de um estudo clínico cego randomizado, participaram do estudo 17 voluntários portadores de lesões crônicas por diabetes, distribuídos em 4 grupos: Grupo I hidrogel com alginato (n=3), Grupo II FBM com laser de diodo $\lambda = 660$ nm, potência de 100 mW, com 4J aplicados a cada 1 cm (n=6), Grupo III PDT com azul de metileno 100 μ M associado ao laser de diodo de emissão vermelha $\lambda = 660$ nm, potência de 100 mW com 9 J a cada 1 cm (n=5), e Grupo IV PDT azul de metileno 100 μ M associado a 2M ureia (n=4) e os mesmos parâmetros de irradiação do G III. Para a realização do protocolo de intervenção, os voluntários foram submetidos a 8 atendimentos, compreendendo 2 atendimentos semanais, em dias alternados. Foi realizada a avaliação macroscópica por registro fotográfico ao longo das sessões e a medida da ferida relacionada ao maior comprimento versus a maior largura. Para todos os grupos foi aplicado a *Pressure Ulcer Scale for Healing*, ou escala de PUSH para a avaliação do processo cicatricial. **Resultados:** Neste estudo, verificou-se que em indivíduos diabéticos submetidos a terapia com hidrogel (G I), a redução da lesão crônica, medida pelo escore de Push, não foi estatisticamente significativa (valor de $p=0,317$).

Entretanto, observou-se que houve uma redução significativa no tamanho da lesão crônica medida pelo Escore de Push entre os dias 1 e 8 em indivíduos com diabetes para os grupos G II ($p < 0,001$), G III ($p = 0,004$) e G IV ($p = 0,001$). **Conclusão:** As terapias de FBM, PDT com azul de metileno e PDT com azul de metileno associado a ureia reduzem o tamanho da lesão crônica em pacientes diabéticos, sendo necessário 3 aplicações.

Palavras – chave: Diabetes. Terapia fotodinâmica. Terapia com laser de baixa intensidade. Cicatrização, Azul de metileno,

7.3 ABSTRACT

Introduction: Chronic wounds can be defined as those that do not advance in an orderly tissue repair process and compromise anatomical integrity and tissue repair process. Neuropathic ulcer is a chronic lesion and one of the most stigmatizing sequelae of the diabetic foot, its presence is quite disabling for the individual and can lead to deformation and/or amputation of the affected limb. For the treatment of these injuries, there are a variety of existing topical products, including hydrogel. Treatments through the use of photobiomodulation therapy (PBM) and photodynamic therapy (PDT) have shown positive results in the repair process. **Objective:** To evaluate the effects of PBM and PDT with methylene blue associated or not with urea on healing of chronic lesions caused by diabetes. **Methodology:** This is a randomized, blinded clinical study. 17 volunteers with chronic lesions due to diabetes participated in the study, divided into 4 groups: Group I hydrogel with alginate ($n=3$), Group II PBM with diode laser $\lambda = 660$ nm, 100 mW power, with 4J applied every 1 cm ($n=6$), Group III PDT with 100 μ M methylene blue associated with red emission diode laser $\lambda = 660$ nm, 100 mW power with 9 J with 1 cm distance between them ($n=5$), and Group IV PDT 100 μ M methylene blue associated with 2M urea ($n=4$) and the same irradiation parameters as G III. To carry out the intervention protocol, the volunteers underwent 8 sessions, comprising 2 sessions per week, on alternate days. Macroscopic evaluation was performed by photographic record throughout the sessions and the measurement of the wound was related to the greatest length versus the greatest width. For all groups, the Pressure Ulcer Scale for Healing, or PUSH scale, was applied to assess the healing process. **Results:** In this study, it was found that in diabetic individuals

undergoing hydrogel therapy (G I), the reduction of chronic injury, measured by the Push score, was not statistically significant (p value = 0.317). However, it was observed that there was a significant reduction in the size of the chronic lesion measured by the Push Score between days 1 and 8 in individuals with diabetes for groups G II ($p < 0.001$), G III ($p = 0.004$) and G IV ($p = 0.001$). Conclusion: The PBM, PDT with methylene blue and PDT with methylene blue associated with urea therapies reduce the size of the chronic lesion in diabetic patients, requiring 3 applications.

Keywords: Diabetes. Photodynamic therapy. Low-intensity laser therapy. Healing. Methylene Blue,

7.4 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é uma síndrome endócrino-metabólica caracterizada por um estado de hiperglicemia crônica resultante de alterações na secreção de insulina pelo pâncreas e/ou sua ação nos tecidos periféricos (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2015). A estimativa de aumento da prevalência no Brasil é de 65% nos próximos 20 anos (CHEN; MAGLIANO; ZIMMET, 2012).

Uma das complicações mais frequentes do DM é o pé diabético, podendo levar a infecções e amputações nos membros inferiores. Conceitua-se como a presença de infecção, ulceração e/ou destruição dos tecidos profundos devido a anormalidades neurológicas associadas a doença vascular periférica em pessoas com DM. Essas anormalidades causam distorções na anatomia e fisiologia dos pés, provocando pontos de pressão, ressecamento cutâneo, prejuízo na circulação local e uma cicatrização mais lenta e ineficaz (BRASIL, 2016).

O diabetes é uma epidemia global. O Brasil ocupa o 4^o lugar no ranking dos países com o maior número de casos, atrás de China, Índia e Estados Unidos. Vários fatores desempenham papel importante para este crescimento em países em desenvolvimento: obesidade, sedentarismo, alimentação inadequada. Além disso, as complicações (retinopatia, doença renal do diabetes, amputações, infartos e derrames) ainda são frequentes embora dados de mortalidade tenham apresentado discreta queda (SBD, 2020).

As úlceras de membros inferiores constituem um grave problema social e de saúde coletiva de âmbito mundial, acometem o usuário surgindo espontaneamente ou

de forma acidental, geralmente evoluindo para uma lesão crônica, podendo ser acompanhada por outros agravos passíveis de prevenção (SPRUCE, 2017; MIREIA; LABEAU, 2021). Ainda, a lesão crônica pode estar associada a patologias sistêmicas como: hanseníase e diabetes que prejudicam o processo de cicatrização geram ônus ao serviço de saúde público (SILVA et al., 2016; GUIMARÃES et al., 2019).

Alguns fatores de risco podem ser listados para desenvolver o pé diabético, como a Polineuropatia Diabética Periférica (PND), doença arterial periférica, histórico de lesões nos pés e amputação prévia, tempo de doença superior a dez anos, alteração no controle glicêmico. A amputação está entre os piores desfechos nos pacientes com doença avançada. Mais de 80% das amputações de membros inferiores estão relacionadas a complicações do DM (HINGORANI et al., 2016; NETTEN et al., 2020).

Para o paciente com diabetes, alguns cuidados devem ser considerados no intuito de prevenir lesões. O primeiro deles é o exame físico; observa-se as condições de higiene dos pés e das unhas, uso de calçados adequados, condições dermatológicas da pele (se está seca, com rachaduras, onicogribose ou onicocriptose), micoses, hiperqueratose, ausência de pelos, deformidade nos pés (dedos em garra e em martelo, joanete, pé de Charcot). A neuropatia inicia-se com a degeneração de fibras motoras mielinizadas do tipo A α com comprometimento motor (perda do tônus muscular). Em seguida, há um complexo comprometimento do sistema sensorial, com degeneração de feixes mielinizados, finamente mielinizados e não mielinizados das fibras A α / β , A δ e C, comprometendo a sensação vibratória, térmica e, principalmente, dolorosa (VINIK, et al 2016).

O pé diabético acomete mais de 9,26 milhões de pessoas, sendo responsável por 80% das amputações não traumáticas de membros inferiores (BOULTON et al., 2005; INGELFINGER et al., 2017), o que gera impacto psicológico, social e econômico. Baseado nisso, faz-se necessário o uso de terapias adjuvantes na tentativa de atenuar tais lesões, como, por exemplo o uso da Fotobiomodulação (FBM) que é um método não invasivo, indolor, de baixo custo e com eficácia no tratamento de feridas, por atuar nos eventos fisiológicos e bioquímicos do processo de cicatrização (PALAGI; SEVERO; MENEGON; LUCENA, 2015; GUPTA et al., 2015).

O processo de cicatrização tem como principal objetivo corrigir o defeito e restaurar a superfície da pele. Esse processo apresenta três fases: inflamatória, proliferativa e maturação ou remodelação (ARAÚJO; PEREIRA, 2014). Na fase

inflamatória há uma resposta vascular inflamatória (edema, eritema, hipertermia e odor), seguida de homeostasia, e remoção de restos celulares e microrganismos através das células de defesa (IRION, 2012; BRASIL, 2008). A fase proliferativa ou de granulação compreende a angiogênese com coloração vermelha, brilhante e de aspecto granuloso; seguida da epitelização que consiste no fechamento da superfície da úlcera pela multiplicação das células epiteliais (MANDELBAUM; SANTIS 2003). A fase de maturação ou remodelação caracteriza-se pela diminuição da vascularização e pela reorganização das fibras de colágeno, que leva a uma cicatriz com aspecto plano, devido à diminuição da migração celular, e com alteração da coloração de vermelha para róseo/branco pálido (MENDONÇA, 2009).

Um recurso que vêm sendo investigado amplamente e tem demonstrado resultados efetivos, é a terapia de FBM. A ação da FBM é baseada na absorção da luz pelos tecidos, o que resulta em uma expressão aumentada de trifosfato de adenosina (ATP) com conseqüente aumento do metabolismo celular (DE FREITAS; HAMBLIN, 2016). Esses efeitos podem aumentar a síntese de DNA, RNA e proteínas reguladoras do ciclo celular, promovendo a proliferação celular (HAMBLIN, 2018). A radiação de emissão em $\lambda = 635$ nm apresenta evidências de ação na fase proliferativa, promovendo aceleração na epitelização e na síntese de colágeno (VASILENKO, et al., 2010). São atribuídos a FBM efeitos como analgesia local, redução de edema, ação anti-inflamatória e estimulação da cicatrização de feridas de difícil evolução (ASSIS; MOSER, 2013). Estudos têm demonstrado a capacidade da FBM em estimular o reparo de feridas cutâneas em pés diabéticos (FEITOSA et al., 2015).

Neste seguimento, a FBM é utilizada há anos no tratamento de diversas doenças. No que tange à cicatrização de feridas, evidencia-se a minimização da resposta inflamatória e a prevenção de fibrose pela ação efetiva sobre a organização do colágeno. Existem evidências consistentes de que ocorre modulação da dor inflamatória por intermédio de mecanismos que incluem a regulação dos níveis de marcadores bioquímicos, o controle da atividade de neutrófilos e a atenuação do estresse oxidativo (HAMBLIN, 2016; MOBADDER, et al., 2019; SILVA, 2018).

Embora os mecanismos biológicos ainda não estejam completamente elucidados, estudos sugerem que a FBM modula a resposta terapêutica que pode ocorrer em horas ou dias após a estimulação, além de enfatizar a existência de benefícios sobre o processo de regeneração tecidual e reparo de feridas, atuando nas

diferentes fases do processo de resolução da injúria (MOBADDER et al., 2019; SILVA, 2018).

A aplicabilidade da FBM requer a consideração de vários parâmetros na tomada de decisão da sua utilização, vislumbrando desde comprimento de onda, o tipo de pulso, a densidade de energia, até a frequência de tratamento para propiciar a efetividade terapêutica. (ANDRADE; LIMA; ALBUQUERQUE, 2019; BRICEÑO; GAVIRIA; CARRANZA, 2016; CHAMANGA, 2018; PALAGI et al., 2015; RAMOS et al., 2018; ROCHA JÚNIOR et al., 2006). Observou-se que doses entre 3 e 6 J/cm² foram mais eficazes do que aquelas acima de 10 J/cm², e que os comprimentos de onda entre 630-1000 nm apresentaram resultados mais satisfatórios no processo de reparo tecidual (ANDRADE; CLARK; FERREIRA, 2014).

A FBM vem sendo amplamente utilizada em estudos sobre o reparo de lesões crônicas associadas ao diabetes mellitus (AIUK et al. 2012; CARVALHO et al 2016; EISSA, SALIH, 2017; SALVI et al 2017; KAVIANE et al 2017; VITORIANO et al 2019) e os estudos retificam a eficácia da terapia isolada ou em combinação com outros tratamentos, tanto em humanos quanto em animais. Os achados evidenciam como é benéfica a terapia no processo de reparo tecidual e na diminuição do tempo de cicatrização das úlceras diabéticas, além da melhora do estado álgico. Apesar das evidências repostadas na literatura não foi observado um padrão em relação aos parâmetros empregados, no entanto, densidades de energia entre 3 a 6 J/cm² foram as mais empregadas. Contudo, em revisão sistemática desenvolvida por Beckman, Meyer-hamme e Schoroder (2014) sobre os parâmetros de aplicação, revelou que a densidade de energia de 4 J/cm² foi mais efetiva na diminuição da fase inflamatória, no aumento da deposição de colágeno e para maior proliferação de fibroblastos.

A Terapia Fotodinâmica (PDT, do inglês *Photodynamic Therapy*) foi descoberta na Alemanha por Oscar Raab, que observou a morte de um protozoário após a exposição à luz na presença do corante acridina. Posteriormente, o professor de Raab, Herman Von Tappeiner, ampliou o conhecimento em relação a PDT inferindo que havia necessidade da presença de oxigênio para a reação ocorrer, surgindo, então, a terapia que foi intitulada com o termo PDT (TAUB, 2004).

Similarmente a FBM, ações favoráveis no uso da PDT utilizando o fotossensibilizador azul de metileno (AM) também são encontradas na literatura, com comprovada ação antimicrobiana e baixa toxicidade nas concentrações empregadas na terapia. Assim sendo, no tratamento em feridas neurotróficas, a PDT associada ao

AM é uma modalidade terapêutica promissora, nas quais estudos mostram redução nas dimensões da lesão, promovendo aumento do tecido epitelial, além da diminuição do exsudato e odor (BAVARESCO *et al.*, 2019; LONGO; AZEVEDO; 2010; NITA *et al.*, 2013; VICENTE *et al.*, 2019).

Dentre as indicações clínicas da PDT estão a ceratose actínica, câncer cutâneo não melanoma, acne, pele fotodanificada além de linfoma cutâneo, verrugas virais, leishmaniose, psoríase e esclerodermia. Também foi identificada a eficácia dessa terapia no tratamento de feridas agudas e crônicas, como úlceras diabéticas, lesão por pressão e queimaduras (ISSA; MANUELA-AZULAY, 2010; LIMA *et al.*, 2018).

Em relação as lesões diabéticas TARDIVO e col (2014) utilizaram a PDT com azul de metileno em estudo que visava avaliação da terapia em relação à prevenção de amputações relacionadas ao diagnóstico de base de diabetes. Um protocolo de PDT foi desenvolvido e aplicado a 18 pacientes com osteomielite, classificados como Grau 3 na escala de Wagner. Apenas um desses pacientes sofreu amputação. Pelo menos dois deles foram curados de cepas de bactérias resistentes sem terapia antibiótica intravenosa. No grupo controle de 16 pacientes, todos acabaram sofrendo amputação. A taxa de amputação no grupo PDT foi 0,029 vezes a taxa no grupo controle e a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p = 0,002$). (TARDIVO *et al.*, 2014).

A reação desencadeada pela PDT ocorre devido a três fatores essenciais: o fotossensibilizador, a exposição à luz contínua e ao oxigênio, porém, se utilizados separadamente não são capazes de produzir o efeito deletério aos sistemas escolhidos. O diferencial dessa terapia é a capacidade de excitar o fotossensibilizador em seu alvo com mínimo dano aos tecidos vizinhos sadios. Um dos fotossensibilizadores utilizados na PDT é o AM, que apresenta pico de absorção em $\lambda = 660 \text{ nm}$ (NUNEZ, 2015; MOURA *et al.* 2018). A PDT promove estresse oxidativo local com a formação de espécies reativas de oxigênio (ERO) que promovem o dano nos tecidos onde são formadas.

A formação de ERO pode ocorrer por dois mecanismos conhecidos como tipo I e tipo II. No tipo I ocorre transferência de elétrons entre o fotossensibilizador excitado e o meio; na Tipo II ocorre transferência direta de energia entre o estado tripleto do fotossensibilizador e o oxigênio molecular formando oxigênio singlete. Não há consenso sobre qual mecanismo apresenta maior eficácia terapêutica, porém, convencionou-se que moléculas com alto rendimento para reação do tipo II possam ser

mais eficientes para a reação de estresse oxidativo local devido à dificuldade de desativação enzimática desta ERO (NUNEZ et al 2015).

O AM tende a se agregar, interferindo negativamente na geração de oxigênio singlete e, portanto, não favorece a reação do tipo II, pois os agregados de azul de metileno tendem a reações de transferência de elétrons, ao invés de transferência de energia com oxigênio. Para evitar a agregação de azul de metileno Nunez e col. (2015) testaram o efeito da ureia, que desestabiliza as interações soluto-soluto. De acordo com os resultados, o emprego de 2 M de ureia aumentou a eficiência do metileno para reação do tipo II e esse aumento levou à ampliação da eficácia antimicrobiana da PDT (NUNEZ et al. 2015).

Como as feridas crônicas são consideradas como um grave problema de saúde pública devido ao seu quadro doloroso, alta morbidade, custos e a redução da qualidade de vida das pessoas que as possuem (RESENDE et al., 2017; OLIVEIRA et al.,2019), faz-se necessário conduzir pesquisas sobre as principais terapias adjuvantes, como estratégia de atenuar ou acelerar o processo de cicatrização das lesões em pé diabético.

Neste contexto, o instrumento Pressure Ulcer Scale for Healing, que inicialmente foi usado para a avaliação do processo de cicatrização de Úlcera por Pressão (UP), hoje denominado Lesão por Pressão (LP) e resultados de intervenção, foi desenvolvido e validado, em 1996, pelo PUSH (SANTOS, 2005; ALVES; MALAQUIAS; BACHION, 2018; MARGOLIS, BERLIN, STROM, 1999).

O PUSH foi, ao longo dos anos, traduzido e aperfeiçoado para a língua portuguesa, desenvolvendo uma versão que é utilizada na avaliação da cicatrização de diversas feridas, crônicas e agudas. Entre as vantagens deste instrumento, destacam-se a simplicidade e objetividade de seu uso, a partir da aplicação das subescalas “área da ferida”, “quantidade de exsudato” e “tipo de tecido” (SANTOS, 2009).

Desta forma, os parâmetros bem estabelecidos pelo PUSH, que devem ser levados em conta na avaliação das condições de cicatrização, são: tamanho, profundidade, condições de bordas e da pele peri-lesão, tipo de tecido e quantidade, exsudato, sinais de infecção e dor (BARRETO, 2008).

No que diz respeito à dimensão do leito da lesão, e o grau de saturação da cobertura, os critérios são avaliados como: Zero(0) = exsudato ausente (leito da ferida seco e sem umidade visível), Um (1) = exsudato pequeno (saturação de 25 a 50% da

cobertura usada no curativo, em área correspondente ao tamanho da lesão), Dois (2) = exsudato moderado (saturação de 50 a 75% da cobertura usada no curativo, em área correspondente ao tamanho da lesão) e Três (3) = exsudato grande (saturação maior que 75% da cobertura usada no curativo, em área maior que o leito da lesão) (ALVES; MALAQUIAS; BACHION, 2018).

Os subescores para esses parâmetros ou subescalas, ao serem somados, geram um escore total, cuja variação possível é de 0 a 17. Escores maiores indicam piores condições da úlcera e escores que diminuem indicam melhora no processo de cicatrização da UP. Portanto, medindo apenas três variáveis, o instrumento PUSH gera escores que, em sua magnitude e direção, podem descrever as condições e a evolução das lesões (SANTOS *et al*, 2005).

Este resultado assume especial relevância por criar evidências para uso da PUSH em estudos transversais, de caracterização de perfil de condições de cicatrização, e para mapear as características de úlceras em tratamento de um determinado cenário. A PUSH vem sendo aplicada para avaliar a evolução de cicatrização de lesões de diversas etiologias (SANTOS; CARVALHO, 2009; SANTOS *et al* 2007).

A necessidade de aumentar a eficiência do tratamento de lesões crônicas em decorrência do diabetes mellitus motiva o desenvolvimento de estudos clínicos controlados que possam avaliar o desempenho de novas propostas terapêuticas para o tratamento de lesões neuropáticas.

7.5 OBJETIVOS

GERAL:

- Avaliar os efeitos o efeito da FBM e da PDT com azul de metileno associado ou não a ureia, na cicatrização do pé diabético.

ESPECÍFICOS:

- Realizar a análise macroscópica da lesão utilizando os métodos de planimetria manual e fotografia como instrumentos para acompanhamento da regressão da área das lesões;

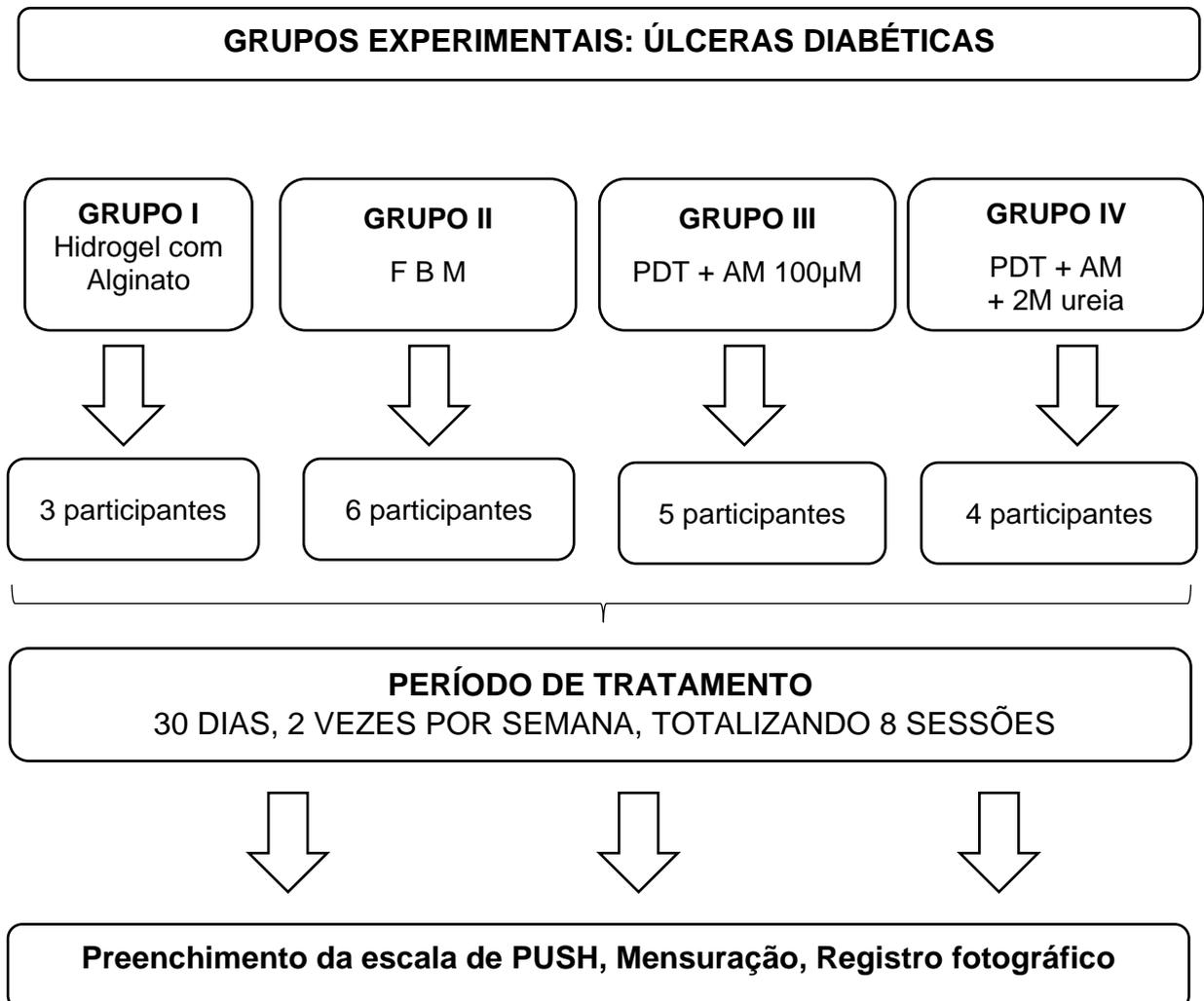
- Avaliar o efeito da FBM e da PDT com azul de metileno associado ou não a ureia sobre o escore PUSH (Pressure Ulcer Scale for Healing) de úlceras tratadas e não tratadas com laser.

7.6 MATERIAL E MÉTODOS

7.6.1 Local e desenho do estudo

Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Brasil sob o nº 3.706.331. Trata-se de um estudo clínico, desenvolvido entre os meses de janeiro de 2020 a fevereiro de 2021 na sala de curativos do Centro Integrado Lineu Araújo. Participaram do estudo 17 voluntários portadores de lesões crônicas por hanseníase, distribuídos em 4 grupos: Grupo I hidrogel com alginato (n=3); Grupo II FBM (n=6); Grupo III PDT azul de metileno 100 µM (n=4) e Grupo IV PDT azul de metileno 100 µM associado a 2M de ureia (n=4). Para a realização do protocolo de intervenção, os voluntários foram submetidos a 8 atendimentos, compreendendo 2 atendimentos semanais por 30 dias, em dias alternados. Além disso, foi aplicado a *Pressure Ulcer Scale for Healing*, ou escala de PUSH para delimitar a extensão da lesão e avaliar sua progressão.

Figura 7 - Fluxograma dos grupos experimentais



Fonte: A autora.

7.6.2 Avaliação Macroscópica

Inicialmente, cada paciente participante foi submetido à criteriosa avaliação do estágio da lesão cutânea, coletando-se dados pessoais, a história relativa à condição patológica e localização da lesão. Foi realizada a limpeza de ferida com soro fisiológico, removido o esfacelo e, se necessário, realizado o desbridamento mecânico ou instrumental e registrado em ficha de avaliação específica. O acompanhamento da regressão das lesões foi observado em cada sessão.

Os registros fotográficos aconteceram ao longo das 8 sessões de atendimento, visando acompanhar a taxa de regressão da lesão. A captura das imagens foi feita com câmera digital (Nikon Coolpix P100), resolução de 10,6 Mpixels, posicionada a

30 cm de distância da ferida, com o auxílio de um tripé para melhor estabilidade; ainda, foi posicionada uma régua descartável milimetrada com identificação do sujeito, data do registro, grupo de tratamento e número da sessão. As imagens foram padronizadas no ambiente de atendimento, no período diurno, com iluminação natural.

Para avaliar a cicatrização foi utilizado a escala de PUSH (Anexo 1). O instrumento sofreu adaptação transcultural para a língua portuguesa por meio do trabalho de Santos et al (2005) e leva em consideração três parâmetros para o processo de cicatrização: área da ferida, quantidade de exsudato e tipo de tecido. Este escores ao serem somados variam de 0 a 17. Avaliação da ferida foi realizada após a remoção da cobertura e antes de intervenções.

7.6.3 Protocolo do hidrogel

Para os voluntários deste grupo foi utilizado o protocolo terapêutico da instituição, que consiste na limpeza e umidificação do leito da ferida com soro fisiológico 0,9%, aplicação de hidrogel 2 mg no leito da lesão; na sequência, gaze e atadura compressiva. O procedimento foi realizado 2 vezes por semana durante 4 semanas.

7.6.4 Protocolo de FBM utilizando laser de baixa intensidade

Para a irradiação com a FBM foi utilizado o equipamento da marca Therapy XT (Therapy XT – DMC, São Carlos, SP-Brasil), pertencente à Classe 3b, conforme a classificação da ANSI. O equipamento emite radiação no comprimento de onda de $\lambda = 660 \text{ nm}$.

Para a aplicação da FBM a caneta foi mantida em posição perpendicular à lesão, no modo pontual com contato, a qual foi realizada em pontos equidistantes ao redor e no leito da ferida, com distância de 1 cm entre os pontos e foram utilizados o número de pontos correspondentes ao tamanho da lesão. A ponta da caneta foi protegida do contato direto com filme policloreto de vinila (PVC) transparente e descartável.

Os parâmetros de irradiação estão descritos na tabela abaixo:

Tabela 4 – Parâmetros empregados para FBM

Parâmetros	Laser
λ (nm)	660
P(W)	100
t (s)	40
E (J)	4J
DE (J/cm ²)	107
DP (W/cm ²)	3.5
Área do feixe (\emptyset)	0,37 cm ²

Fonte: A autora.

Legenda: λ - Comprimento de onda; P- Potência; t- tempo; E: Energia; DE- Densidade de energia na saída do feixe; DP – Densidade de potência.

Para os protocolos de PDT todos os participantes foram cegados quanto à solução de AM, somente um dos pesquisadores tinha a informação sobre as soluções e todos que participaram da execução da terapia e das coletas de dados foram cegados quanto ao emprego ou não de solução de ureia e AM.

7.6.5 Protocolo PDT + AM 100 μ M

Para os voluntários deste grupo, foi aplicado o corante AM em solução aquosa na concentração de 100 μ M. Inicialmente foi aplicado 5mL sobre a lesão e esperado a completa cobertura da área. Uma nova irrigação foi realizada com mais 5 mL em lesões em que a área não havia sido completamente corada. Aguardou-se o tempo de pré-irradiação de 2 min e em seguida a área foi irradiada com os parâmetros descritos na tabela abaixo.

Tabela 5 – Parâmetros empregados na PDT+AM 100 μ M.

Parâmetros	Laser
λ (nm)	660
P(W)	100
t (s)	90
E (J)	9
DE (J/cm ²)	334
DP (W/cm ²)	3,5
Área do feixe	0,37 cm ²

Fonte: A autora.

Legenda: λ - Comprimento de onda; P- Potência; t- tempo; E: Energia; DE- Densidade de energia; DP – Densidade de Potência.

7.6.6 Protocolo PDT + AM 100 μ M + ureia 2M

Para os voluntários deste grupo, foi aplicado o corante AM em solução aquosa na concentração de 100 μ M associado a solução aquosa de ureia 2M. Inicialmente foi aplicado 5mL sobre a lesão e esperada a completa cobertura da área. Nova irrigação foi realizada com mais 5 mL em lesões que a área não havia sido completamente corada. Foi aguardado o tempo de pré-irradiação de 2 min e em seguida a área foi irradiada seguindo os parâmetros descritos acima PDT+AM.

7.6.7 Requisitos de segurança para uso de laser de baixa intensidade

Ressalta-se que para a realização da pesquisa alguns requisitos serão seguidos à risca como medida de biossegurança, como, por exemplo, a Norma Técnica Brasileira (NBR IEC 60601-2-22), que determina a segurança no uso de equipamentos a laser, visando o controle de riscos aos usuários.

7.6.8 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão pré-estabelecidos foram: participantes com idades entre 18 a 70 anos, sem restrição de sexo e raça, aqueles que apresentem ferida crônica em membros inferiores com tempo de duração maior ou igual a 30 dias com diagnóstico de Diabetes Mellitus.

E como critérios de exclusão os participantes que apresentem as seguintes condições: gestantes e lactantes, doenças de origem neoplásicas e neurológicas, uso medicação tópica (anti-inflamatórios e corticoides) durante o ciclo das sessões, presença de alergias ou fotossensibilidade aos compostos utilizados no estudo, voluntários que por quaisquer motivos não compareceram a uma das sessões propostas pela presente pesquisa.

7.7.9 Coleta dos dados: Instrumento utilizado

O instrumento é composto de um questionário semiestruturado contendo informações sociodemográficas tais como idade, sexo e escolaridade. Além disso, conta com a avaliação clínica da ferida, como: tipo de lesão crônica, doenças ou condições associadas, possíveis fatores de risco, hábitos, tempo de ferida, local da lesão, tipo de tecido na lesão, exsudato/volume, exsudato/aspecto, pele perilesional, bordas, presença de odor fétido e dor. As úlceras foram preparadas para a intervenção clínica, sendo realizada a limpeza com soro fisiológico, desbridamento mecânico ou instrumental para a remoção de tecido desvitalizado, quando necessário.

Houve a capacitação de todos os envolvidos na realização do experimento. A escala de PUSH foi usada para delimitar a extensão da lesão e avaliar sua progressão após a calibração de todos os envolvidos na coleta de dados. Todos os participantes foram orientados a trocar o curativo no domicílio e realizar a limpeza da lesão com soro fisiológico 0,9%.

7.7.10 Análise Estatística

Os dados foram analisados usando Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Chicago, IL, EUA.), Versão 20.0. Foi realizada análise descritiva dos dados com os valores apresentados em frequências absolutas, porcentagens, média e desvio padrão, valores mínimo e máximo. Realizou-se o teste Kolmogorov-Smirnov para verificar o padrão de distribuição do Escore de Push, verificou-se que o padrão de distribuição foi não normal. Assim, os testes não-paramétricos selecionados foram: Mann-Whitney e Friedman. Considerou-se valor de $p < 0,05$ como significativo.

8 RESULTADOS

Os dados apresentados abaixo correspondem às avaliações realizadas ao longo de 30 dias. A primeira sessão de avaliação foi realizada no primeiro dia em que se iniciou o tratamento dos pacientes; os pacientes foram tratados duas vezes por semana. A segunda avaliação correspondeu a quinta sessão de tratamento realizada 18 dias após o seu início. E a terceira correspondeu a oitava sessão de tratamento, 30 dias após o início.

Nesta pesquisa, 17 indivíduos com diabetes mellitus foram submetidos a diferentes terapias para regressão de lesão crônica. A Tabela 1 apresenta o perfil sociodemográfico destes pacientes. A idade média dos participantes foi 53,8 anos (9,1), variando entre 38 e 67 anos. O tempo médio de ferida foi 8,3 meses (6,9), variando entre 3 e 24 meses. 88,2% pacientes eram do sexo masculino, 64,7% casados, 58,8% oriundos do Piauí, 47,1% possuíam entre 8 e 11 anos de estudo formal, 52,9% recebiam apenas 1 salário-mínimo, 29,4% eram aposentados, 35,3% das lesões eram nos dedos do pé (região de amputação) e hálux, em 58,8% tinham, além da diabetes, também a hipertensão arterial associada.

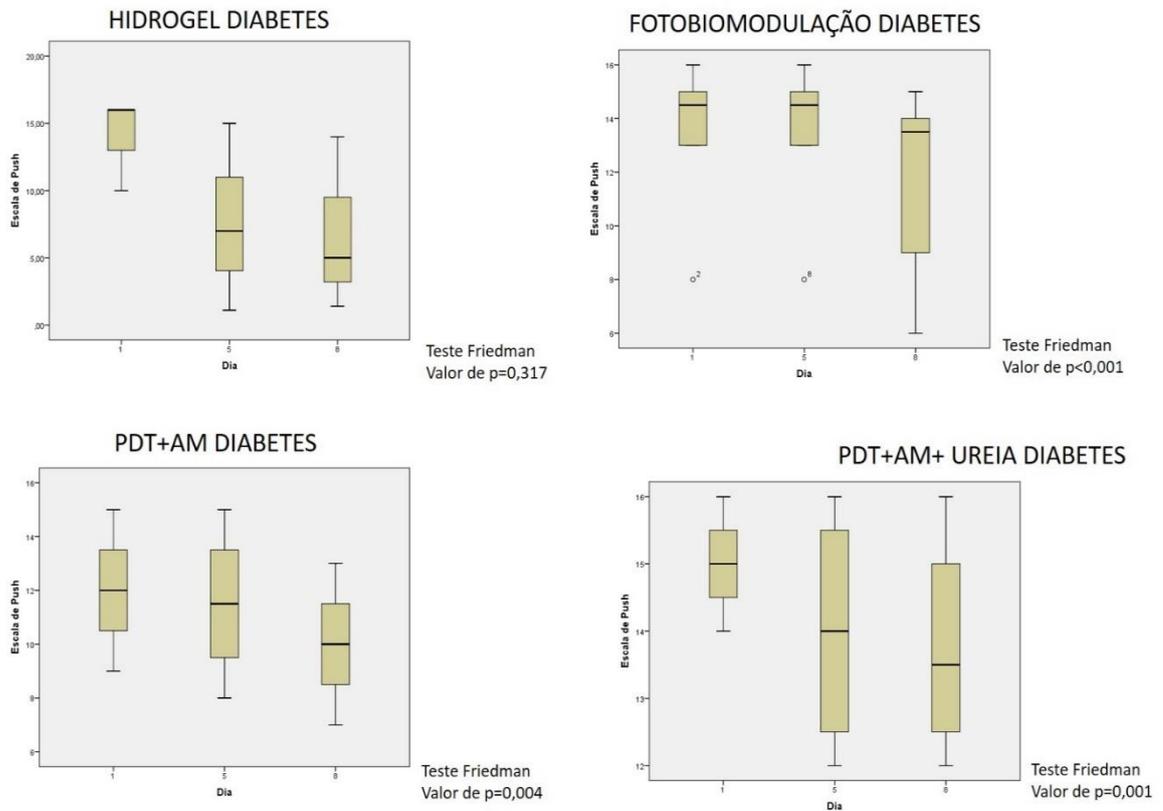
Tabela 6 – Análise descritiva do perfil de pacientes com diabetes (n=17).

	n	%
Sexo		
Feminino	2	11,8
Masculino	15	88,2
Estado civil		
Solteiro	5	29,4
Casado	11	64,7
Viúvo	1	5,9
Cor		
Branco	1	5,9
Pardo	14	82,4
Negro	2	11,8
Localização		
Piauí	10	58,8
Maranhão	6	35,3
Tocantins	1	5,9
Escolaridade		
< 8 anos	7	41,2
entre 8 e 11 anos	8	47,1
> 11 anos	2	11,8
Renda		

1 SM	9	52,9
3 SM	5	29,4
acima de 3 SM	3	17,6
Profissão		
Aposentado	5	29,4
Autônomo	1	5,9
Corretor	2	11,8
Eletricista	1	5,9
funcionário público	1	5,9
Jornalista	2	11,8
Lavrador	3	17,6
Mecânico	1	5,9
Professora	1	5,9
Local da lesão		
Calcâneo	1	5,9
dedos do pé (região de amputação)	6	35,3
dorso do pé	1	5,9
Halux	6	35,3
planta do pé	3	17,6
Doença associada		
Diabetes	7	41,2
diabetes e hipertensão arterial	10	58,8
Total	17	100

Fonte: A autora.

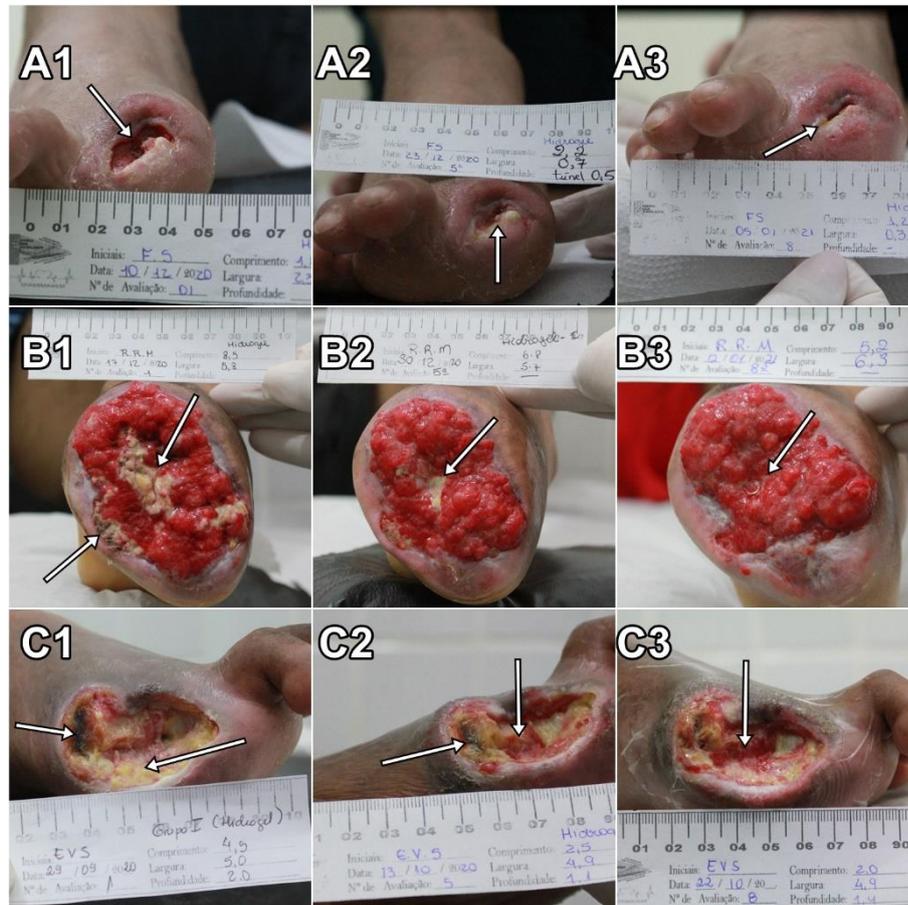
Figura 8 – Box plot da associação entre dia de aplicação das terapias para cicatrização de lesões crônicas com Escore de Push em indivíduos com diabetes melittus (n=17).



Fonte: Arquivo da autora (2021).

A seguir apresentaremos a análise clínica de todas as lesões em cada grupo. Foram realizadas 3 análises durante o período experimental.

Figura 9 – Evolução clínica dos pacientes com lesão crônica por diabetes, GI (hidrogel) nos dias 1, 5 e 8 de avaliação e respectivas irradiações



Fonte: Arquivo da autora (2021).

A Figura 9 demonstra a evolução clínica no período do experimento para o GI onde foi realizado tratamento com hidrogel. Na Fig. 9 observamos lesão em amputação de halux, com profundidade de 0,5 cm, sendo que A1, A2 e A3 representam a evolução durante o tratamento com hidrogel. Verificou-se melhora clínica e diminuição da lesão em comprimento de 2,2 cm para 1,2 cm e preenchimento de desnivelamento do leito.

Na Fig. 9B1 observamos coto dos dedos do pé com presença de tecido necrosado em bordas, grande quantidade de esfacelo aderido ao leito e bordas maceradas, na Fig.9 B2 notamos pouco esfacelo, o tecido necrosado foi substituído por tecido de granulação e foram observadas áreas de reparo. Na Fig.9 B3 o leito da ferida apresentava tecido de granulação com coloração vermelho vivo e áreas maceradas nas bordas, a área da lesão de 8,5 cm passou para 5,2.

Na Fig 9 C1 observamos uma úlcera halux com grande quantidade de esfacelo, tecido necrosado em bordas e leito. Na Fig. 9 C2 a lesão apresentava secreção serosa abundante no quinto dia permanecendo com esfacelo, bordas maceradas e um pouco de tecido de granulação no leito. Na avaliação demonstrada na Fig. 9 C3 verificou-se melhora discreta, porém se mantém com drenagem de secreção em quantidade moderada e pontos de necrose em borda.

Figura 10 – Evolução clínica dos pacientes com lesão crônica relacionadas ao diagnóstico de diabetes, GII (FBM) nos dias 1, 5 e 8 de avaliação e respectivas irradiações.



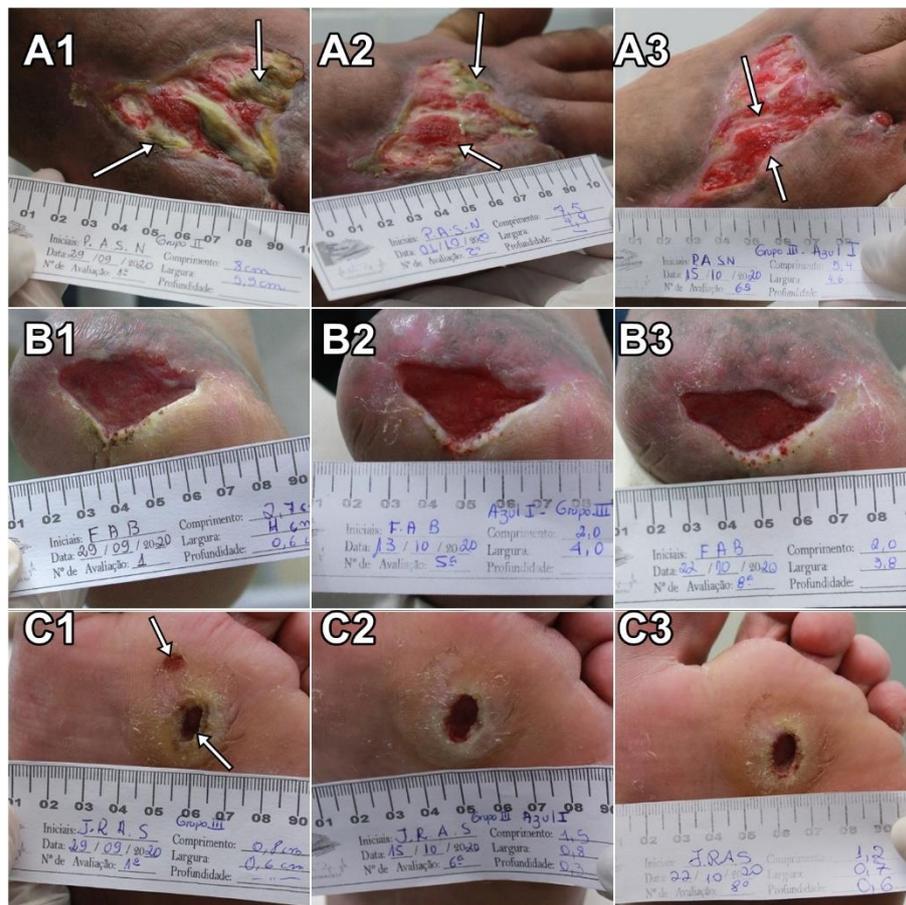
Fonte: Arquivo da autora (2021).

Na Fig. 10 A1 observamos lesão em calcâneo. Nas imagens da Fig. 10 A2 e A3 verificou-se a cada sessão de FBM melhora do leito da ferida e redução da área em cm². Na Fig. 10 B1 observamos área de amputação do halux com grande quantidade de esfacelo e drenagem de secreção serosa. Já na imagem apresentada

na Fig.10 B2 e B3 verificou-se no quinto dia do experimento (B2) aumento do tecido de granulação, redução do esfacelo e da área da lesão em cm².

Na Fig. 11 C1 lesão extensa em dorso do pé e amputação do halux, verificou-se tecido e bordas desvitalizadas e maceradas, grande quantidade de tecido de secreção serossanguinolenta. Na Fig.11 C2 não foi observado boa evolução entre o primeiro e quinto dia de tratamento. Na Fig.11 C3 no oitavo dia, verificou-se diminuição do comprimento e redução do tecido necrosado, observa-se tecido de granulação abundante no leito.

Figura 11 – Evolução clínica dos pacientes com lesão crônica relacionadas ao diagnóstico de diabetes do grupo PDT+AM 100µM (GIII) nos dias 1, 5 e 8 de experimento e respectivas irradiações

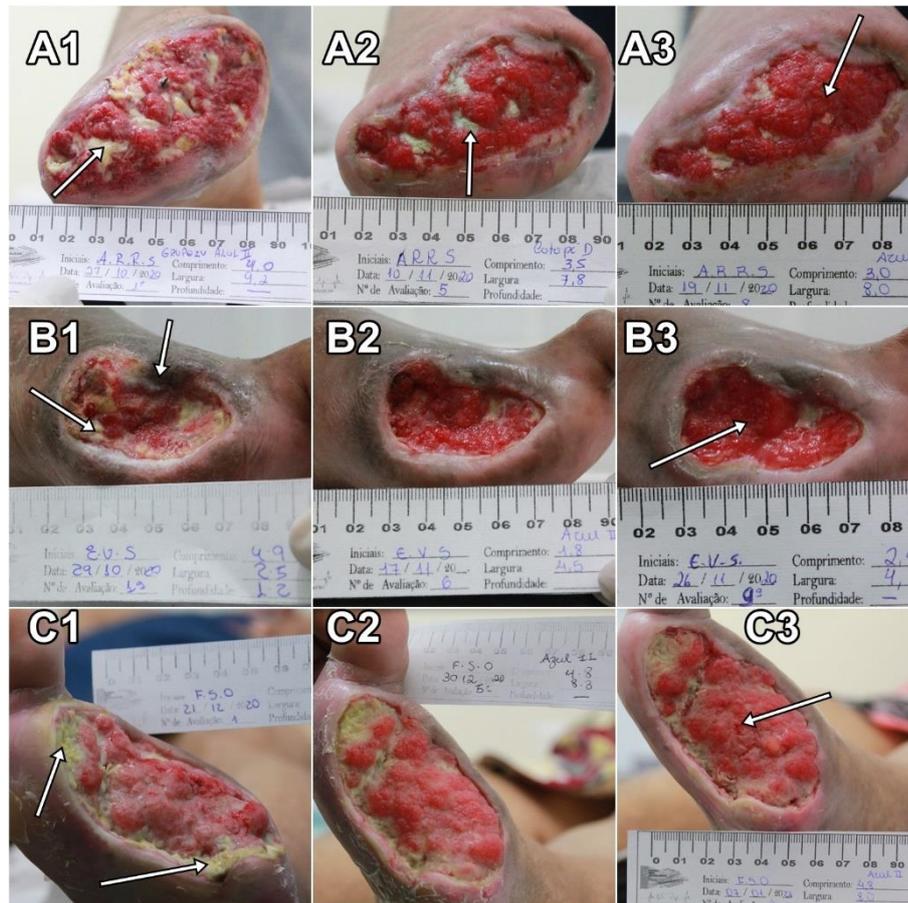


Fonte: Arquivo da autora (2021).

No primeiro dia do experimento, verificou-se na Fig.11 A1 lesão no dorso do pé com tendões expostos e grande quantidade de esfacelo, além de secreção purulenta abundante. No quinto dia do experimento (Fig.11 A2) notou-se redução do exsudato,

esfacelo e tecido necrótico. No oitavo dia de experimento (Fig.11 A3) verificou-se que o tecido de granulação cobriu todos os tendões e facias musculares expostas com consequentemente redução da área da lesão em cm². Observou-se na Fig.11 B1 presença de esfacelo e hiperqueratose. Na evolução do tratamento observada nas Figs 11 B2 e B3 nota-se a diminuição do exsudato seroso, redução da área da lesão em cm² e da hiperqueratose e aumento do tecido de granulação. Na Fig 11 C1 observa-se que no primeiro dia do tratamento havia presença de hiperqueratose em bordas da lesão plantar. A hiperqueratose se mantém na Fig. 11 C3, oitavo dia de tratamento.

Figura 12 - Evolução clínica dos pacientes com lesão crônica associada ao diagnóstico de diabetes do G IV (PDT com AM 100μM associado 2M de ureia) nos dias 1, 5 e 8 de experimento e respectivas irradiações.



Fonte: Arquivo da autora (2021).

Na Fig. 12 A1 observamos lesão de amputação dos dedos do pé, sendo que, no primeiro dia do tratamento verificou-se grande quantidade de esfacelo e secreção purulenta abundante. Na Fig 12 A 2 já pode ser notado pouco esfacelo, o tecido

necrosado foi substituído por tecido de granulação e áreas de reparo das bordas para o leito podem ser observadas. Na Fig. 12 A3 o leito da ferida apresenta tecido de granulação com colaração vermelho vivo e áreas de reparo nas bordas houve também diminuição da lesão em cm².

Na Fig. 12 B1 apresentamos o caso de úlcera no halux com grande quantidade de esfacelo e tecido necrosado em bordas. Na evolução do caso apresentada nas Figs, 12 B2 e B3 nota-se lesão drenando secreção serosa abundante correspondendo ao quinto e oitavo dia de avaliação respectivamente. O esfacelo foi substituído por tecido de granulação no leito da lesão. Na Fig. 12 C1 em região de amputação dos dedos do pé, verificou-se grande quantidade de secreção purulenta e esfacelo em bordas e leito. Na Fig. 12 C2 notamos bordas descoladas, diminuição do esfacelo e drenagem de secreção em quantidade moderada. Observa-se na Fig. 12 C3 redução do esfacelo e aumento do tecido de granulação.

9 DISCUSSÃO

Este estudo foi desenhado para a compreensão do papel das terapias fotônicas no manejo de lesões crônicas ocorridas em decorrência das complicações envolvidas com o diabetes mellitus e comparada ao tratamento convencional com emprego de curativos associados ao uso de hidrogel. De acordo com os resultados, tanto a FBM como a PDT com emprego de azul de metileno, associado ou não a ureia, apresentaram resultados significantes para o manejo das lesões cutâneas decorrentes de complicações relacionadas ao diagnóstico de diabetes.

A pesquisa demonstrou que a idade média dos participantes foi 53,8 anos, variando entre 38 e 67 anos, e permitiu constatar a presença do pé diabético em adultos jovens, acarretando a diminuição da qualidade de vida, afastamento do trabalho e de atividades da vida diária devido às incapacidades físicas que a doença provoca. Para a Sociedade Brasileira de Diabetes, a neuropatia diabética acomete 50% dos pacientes com DM tipo II acima de 60 anos (SBD, 2016). A pesquisa evidencia a importância da identificação e tratamento precoce, tendo em vista os impactos econômicos e psicológicos produzidos pela doença.

Verificou-se que em indivíduos diabéticos submetidos a terapia com hidrogel, a redução da lesão crônica, medida pelo score de Push, não foi estatisticamente significativa (valor de $p=0,317$); verificou-se que as lesões mantinham bordas maceras

e leito da ferida com excesso de umidade, o que pode ser atribuído à presença de água na composição do produto.

Os resultados clínicos permitiram observar que, para os participantes submetidos a terapia com hidrogel não houve redução no tamanho da lesão crônica associada ao diabetes pelo escore PUSH, porém, no decorrer do tratamento, verificou-se uma diminuição do exsudato mas, nas feridas tratadas com hidrogel notou-se ausência de significância estatística quanto à regressão em cm^2 . Alguns estudos reportam à redução discreta de área em cm^2 , mas ausência de reparo tecidual completo, justificando tal achado pela característica hidratante excessiva que o hidrogel proporciona ao leito da ferida, ocasionando a retração da lesão; ainda reportam que pode haver presença de maceração em todas as lesões neurotróficas submetidas a esta terapia (RODRIGUES, 2011; SANTOS, 2018).

Freitas (2018) afirma que o hidrogel possui propriedades físicas semelhantes às dos tecidos vivos e características como biocompatibilidade e hidrofiliçidade, e que ainda possui baixa aderência ao tecido viável, mas favorece o desbridamento de tecido necrótico, auxiliando de forma direta no processo de cicatrização. Estas características do material podem fundamentar a evolução clínica do aspecto das lesões descritas nesse estudo, mesmo que com ausência de reparação tecidual total.

Ao longo do estudo verificou-se que após o tratamento, as lesões apresentaram maior quantidade de tecido de granulação que passaram a cobrir tendões, diminuição do exsudato e do tecido necrótico. Observou-se que houve uma redução significativa no tamanho da lesão crônica medida pelo Escore de Push entre os dias 1 e 8 em indivíduos com diabetes para as terapias de FBM (valor de $p < 0,001$), PDT+AM (valor de $p = 0,004$) e PDT+AM+ureia (valor de $p = 0,001$).

De acordo com Ayuk e col. (2016) as metaloproteinases da matriz (MMPs) desempenham um papel fundamental na cicatrização de feridas. Suas principais funções seriam a degradação e remoção da matriz extracelular danificada durante a fase inflamatória, quebra da membrana basal capilar para angiogênese e migração celular durante a fase de proliferação, além da contração e remodelação do tecido na fase de remodelação. Para que ocorra uma cura eficaz, todas as feridas requerem uma certa quantidade dessas enzimas, entretanto, as MMPs, podem ser muito prejudiciais em altas concentrações, visto que causam degradação excessiva e cicatrização prejudicada. O desequilíbrio nas MMPs pode aumentar a cronicidade de uma ferida, um problema conhecido em pacientes diabéticos. Em uma revisão

sistemática os autores apresentaram o papel da FBM na regulação das MMPs em diabéticos. Um dos mecanismos propostos envolve a alteração na expressão gênica de reguladores de MMPs através da FBM. Os autores afirmam que a FBM é capaz de alterar a expressão de MMPs em feridas diabéticas e aumentar a produção de colágeno. Ainda segundo os mesmos autores, a FBM é reconhecida por seus efeitos biomoduladores, podendo regular a atividade de MMP, bem como sua expressão gênica; sendo que a manutenção de um equilíbrio dinâmico entre a atividade proteolítica e a degradação pode ser um alvo para o avanço terapêutico. No entanto, o efeito da FBM em várias proteínas da matriz ainda precisa ser mais bem compreendido.

Ainda na tentativa de elucidar os efeitos da FBM, Ruh et al (2018) avaliaram úlceras crônicas de oito pacientes diagnosticados com diabetes tipo II. As lesões foram irradiadas com laser de baixa potência (InGaAIP, 100 mW, 660 nm), densidade de energia 2 J / cm², uma vez ao dia, com intervalos de 24 h, totalizando 12 aplicações. A análise da área da lesão revelou uma melhora média do tamanho do tecido de granulação de até 50% do pré ao pós-tratamento. A análise de qRT-PCR revelou que os valores de IL6 não foram significativamente diferentes antes e após o tratamento; a expressão do gene TNF foi reduzida e a expressão dos genes VEFG e TGF- β aumentaram após o tratamento. Os autores concluíram que a FBM promoveu melhora do aspecto macroscópico das lesões, com aumento dos fatores VEFG e TGF- β , e redução do TNF. Em nosso estudo utilizamos o mesmo comprimento de onda e potência do relatado por Ruh e al (2018), porém com densidade de energia e protocolo de irradiação diferentes, e nossos resultados também demonstraram melhora clínica das lesões tratadas com a FBM.

Para Andrade, Clark e Ferreira (2014) afirmam que fluências entre 3 e 6 J/cm² são mais eficazes do que aquelas acima de 10 J/cm², e os comprimentos de onda entre 630-1000 nm apresentaram resultados mais satisfatórios no processo de reparo tecidual.

Ao longo do estudo, foi realizado desbridamento mecânico e instrumental conservador no leito da ferida e bordas para retirada de biofilme, esfacelo, hiperqueratose e tecido necrosado. Em um estudo clínico realizado por Mathur et al (2017), os autores relatam que as úlceras diabéticas foram desbridadas para retirada de esfacelo e tecido necrosado antes da aplicação da FBM. Para Ruh et al (2018), a

retirada de tecidos desvitalizados facilita a penetração da luz nas camadas mais profundas da pele que apresentam também maior viabilidade celular.

Infere-se que, a FBM exerce resultados positivos em bordas de lesões, estimulando o processo de cicatrização nas lesões tratadas (PINTO, et al 2010). Em um estudo desenvolvido por Feitosa et al (2015) em lesões diabéticas, constatou-se que o emprego da FBM também exibiu resultados positivos para a cicatrização. Ao avaliar o efeito da FBM realizada com laser de comprimento de onda de 632,8nm, com a densidade de energia de 4J/cm², aplicados durante 80 segundos, em pacientes com úlceras diabéticas irradiados em dias intercalados durante 30 dias, os autores verificaram redução do tamanho das lesões no grupo intervenção, além da redução da dor e reportaram que não houve ocorrência de amputação periférica.

Em relação aos efeitos da PDT na cicatrização de feridas, Nesi-Reis et al (2018) realizaram revisão sistemática da literatura. Os autores concluíram que a PDT melhorou a cicatrização em muitos modelos de feridas em humanos, revelando-se uma modalidade terapêutica promissora para estimular a cicatrização e a remodelação de feridas, contudo, nenhum dos estudos analisados nesta revisão utilizaram o AM como fotossensibilizador. O ácido 5-aminolevulínico (ALA) e o metil éster do ácido aminolevulínico foram empregados como agentes precursores da protoporfirina IX nos tecidos. Nossos resultados apresentaram efeito positivo da PDT empregando o AM como fotossensibilizador, porém, sem diferenças significantes em relação a FBM.

Não é de nosso conhecimento que tenham sido realizados estudos comparando as técnicas de FBM e PDT para a cicatrização de lesões crônicas. Porém, em um recorte de caso, Rosa e col (2017) apresentam a combinação das duas terapias como proposta terapêutica para úlcera de pressão calcânea em paciente diabético. Os autores combinaram as duas modalidades de terapia com luz empregando curcumina e Led azul para descontaminação, seguido de FBM realizada com laser de emissão vermelha com energia de 0,4 J por ponto, aplicada duas vezes por semana. A lesão foi recoberta com membrana de celulose durante todo o período experimental. De acordo com os autores, em 30 dias foi alcançado o completo fechamento da lesão.

Morley e col (2013) realizaram estudo clínico fase II empregando o fotossensibilizador fenotiazínico PPA-904 para cicatrização de lesões crônicas em um total de 32 pacientes com úlceras crônicas (16 úlceras venosas em perna e 16 úlceras

de pé diabético). De acordo com os autores a PDT foi eficiente para a redução da carga microbiana sobre as lesões e esse mecanismo possibilitou a evolução positiva da cicatrização daquelas. Como em nossos resultados não observamos diferença entre os grupos tratados com PDT e com FBM não parece que o mecanismo antimicrobiano seja o único envolvido nos resultados positivos das terapias com luz.

Tardivo et al (2014) reportaram que a PDT com azul de metileno pode ser usada para tratar várias doenças, incluindo infecções nos pés que não respondem bem à terapia antibiótica. De acordo com os autores, a PDT apresenta características que a tornam potencialmente ideal para tratar pés diabéticos. Entre elas os autores citaram: o fotossensibilizador AM, por não ser tóxico no escuro, mas após a iluminação torna-se um agente antimicrobiano eficiente e com uso tópico, podendo regenerar pequenos ossos, como as falanges. Os autores realizaram um protocolo de PDT aplicado em 18 pacientes com osteomielite, classificados como Grau 3 na escala de Wagner. De acordo com os resultados apenas um desses pacientes sofreu amputação. Pelo menos dois deles foram curados de cepas de bactérias resistentes sem terapia antibiótica intravenosa. No grupo controle de 16 pacientes, todos acabaram sofrendo amputação.

Ao aplicarmos a PDT em duas modalidades (com e sem a adição de ureia) procuramos evidenciar o papel do oxigênio singleto e da redução microbiana relacionada a PDT. De acordo com Nunez e col. (2015) a adição de ureia ao AM favoreceria a redução microbiana através de aumento da produção de oxigênio singleto. No entanto, de acordo com os resultados não observamos diferenças entre os grupos PDT e nem tampouco em relação ao grupo da FBM.

Assim sendo, observamos que as terapias que utilizam luz apresentam vantagens em relação a terapia convencional com aplicação de hidrogel, porém, os mecanismos de ação de cada uma delas requer investigações futuras.

10 CONCLUSÃO

O presente estudo, nas condições experimentais utilizadas, demonstrou a aplicabilidade da FBM, PDT+AM 100 μ M e PDT + AM100 μ M + 2M de ureia para redução do tamanho da lesão crônica em pacientes com diabetes, sendo necessárias 3 aplicações. As terapias foram eficazes atuando como fator acelerador no processo de reparo destas feridas, favorecendo a evolução do processo e permitindo uma melhora qualitativa e quantitativa no aspecto macroscópico das lesões, bem como a diminuição do exsudato e melhora do tecido do leito e bordas da lesão.

Por meio da avaliação da evolução do processo cicatricial realizado através do instrumento PUSH, foi possível acompanhar o processo de cicatrização da lesão por meio de avaliação do comprimento e largura, quantidade do exsudato e tipo de tecido existente na ferida.

REFERÊNCIAS

- ALVES, G. R., MALAQUIAS, S. G., BACHION, M. M. Pressure Ulcer Scale for Healing (PUSH): confiabilidade interobservadores na avaliação de úlceras venosas. **Rev. Eletr. Enf. [Internet]**, 2018 [acesso em: 20 jan 2021]; 20:v20a33. Disponível em: <<https://doi.org/10.5216/ree.v20.49411>>. Acesso em: 20 jan. 2021.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. **Standards of Medical Care in Diabetes 2015**. Diabetes Care, v. 38, n. Supplement_1, p. S1–S2, 1 jan, 2015.
- ANDRADE, Fabiana do Socorro da Silva Dias; CLARK, Rosana Maria de Oliveira; FERREIRA, Manoel Luiz. Efeitos da laserterapia de baixa potência na cicatrização de feridas cutâneas. **Rev. Col. Bras. Cir.**, Rio de Janeiro , v. 41, n. 2, p. 129-133, Apr. 2014 . Available from . access on 23 Mai. 2021.
- ARAÚJO D. G.; PEREIRA T. Princípios de dermatologia na cicatrização de feridas. In: Geovanini T. **Tratado de feridas e curativos: enfoque multiprofissional**. São Paulo: Editora Rideel, 2014.
- ASSIS, G. M.; MOSER, A. D. L. Laserterapia em úlceras por pressão: limitações para Avaliação de resposta em pessoas com lesão medular. **Texto & Contexto Enfermagem**, Florianópolis, v. 22, n. 3, p. 850-856, Jul-Set, 2013.
- AYUK, S. M.; ABRAHAMSE, H.; HOURELD, N. N. P. The Role of Matrix Metalloproteinases in Diabetic Wound Healing in relation to Photobiomodulation. **Journal of Diabetes Research**, v.2016, p. ID2897656, 2016.
- BARRETO, J. G. **O efeito da laserterapia de baixa intensidade sobre a cicatrização de úlceras hansênica: ensaio clínico randomizado**. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Pará, Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical. Belém- Pará, 2008.
- BOULTON AJ, VILEIKYTE L, RAGNARSON-TENNVALL G, et al. **O fardo global da doença do pé diabético**. Lancet, 2005; 366: 1719–24.
- 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.
- CARVALHO, D.P. et al. Study of photodynamic therapy in the control of isolated microorganisms from infected wounds – an in vitro study. **Lasers Med. Sci.**, v. 29, p. 113-120, 2016.
- CHEN, L.; MAGLIANO, D. J.; ZIMMET, P. Z. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus--present and future perspectives. **Nature reviews. Endocrinology**.
- DE FREITAS, L. F.; HAMBLIN, M. R. Proposed Mechanisms of Photobiomodulation or Low-Level Light Therapy. **IEEE Journal on Selected Topics in Quantum**.

Electronics, v. 22, n. 3, 2016.

DEALEY, C. **Cuidando de feridas: um guia para as enfermeiras**, Tradução: Rúbia Aparecida Lacerda, Vera Lucia Conceição Gouveia Santos, 3 ed. São Paulo, Atheneu, 2008.

EISSA, M.; SALIH, W. A influência do laser de baixa intensidade He-Ne na cicatrização de feridas em ratos diabéticos. **Lasers Med Sci**, v. 32, n. 6, p. 1261-1267, 2017.

FEITOSA, M. C. P. et al. Effects of the low-level laser therapy (LLLT) in the process of healing diabetic foot ulcers. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 30, n. 12, p. 852–857, 2015.

FREITAS, A, L. **Evaluation of wound healing by hydrogel containing standard dry extract of *Hyptis pectinata* (L.) in rats**. 93 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, 2018.

GUIMARÃES, FRANCIELLE RODRIGUES. **Fototerapia combinada (LED 470 e LASER 660/808 nm) no controle da infecção e no tratamento de úlceras cutâneas experimentais**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

HAMBLIN, M. R. Mechanisms and Mitochondrial Redox Signaling in Photobiomodulation. **Photochemistry and Photobiology**, v. 94, n. 2, p. 199-212, 2018.

HINGORANI, A. et al. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. **Journal of Vascular Surgery**, v. 63, n. 2, p. 3S–21S, fev. 2016.

INGELFINGER JR, ARMSTRONG DG, BOULTON AJM, et al. **Úlceras do pé diabético e sua recorrência**. *N Engl J Med* 2017; 376: 2367

IRION G. L. **Feridas – novas abordagens, manejo clínico e atlas em cores**. 2 ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2012.

ISSA, M.C.A; MANUELA-AZULAY, M. Terapia fotodinâmica: revisão da literatura e documentação iconográfica. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 85, n. 4, p. 501-511, 2010.

LIMA, N.E.P et al. Laser therapy low intensity in wound care and practice nurses. **Revista de Enfermagem da UFPI**, v. 7, n. 1, p. 50-56, 2018.

MANDELBAUM SH, DI SANTIS EP. **Cicatrização: Conceitos atuais e recursos auxiliares -Parte I e Parte II**. *Anais Brasileiros de Dermatologia* [Internet]. 2003; 78:[525-42 p.]. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v78n5/17546.pdf>>. Acesso em: 20 jan. 2021.

MARGOLIS DJ, BERLIN JA, STROM BL. **Risk factors associated with the failure of a venous leg ulcer to heal.** Arch Dermatol, 1999.

MARTINS, M.A. et al. Úlcera crônica de perna de pacientes em tratamento ambulatorial: análise microbiológica e de suscetibilidade antimicrobiana. **Ciência, Cuidado e Saúde.** v: 9, n. 3, p. 464-70, 2010.

MARTINS, F. et al. Low-level laser therapy modulates musculoskeletal loss in a skin burn model in rats. **Acta Cirúrgica Brasileira,** São Paulo, v. 30, n. 2, p. 99-94, 2015.

MATHUR, R. et al. Low-level laser therapy as an adjunct to conventional therapy in the treatment of diabetic foot ulcers. **Lasers Med Sci.,** v 32, p. 275-282, 2017

MENDONÇA, J. P. Estudo histológico da ação do plasma rico em plaquetas, associado ou não ao laser de baixa potência, na cicatrização por primeira intenção, em ratos Wistar. Campo Grande, 2010, 25p. Dissertação (Mestrado em Saúde) – **Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-oeste, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul,** 2009.

MINISTERIO DA SAÚDE. **Manual de condutas para tratamento de úlceras em hanseníase e diabetes.** 2 ed. Brasil, 2008.

MIREIA LLAURADO-SERRA, SONIA LABEAU, **Research on the prevention of pressure injuries in adult intensive care unit patients.** Where are we today and where should we go?, Intensive and Critical Care Nursing, Volume 62, 2021.

MOURA, J.P.G; BRANDÃO, L.B; BARCESSAT, A.R.P. Estudo da Terapia Fotodinâmica (PDT) no reparo de lesões teciduais: estudo de casos clínicos. **Estação Científica (UNIFAP),** v. 8, n. 1, p. 103-110, 2018.

MORLEY. S Griffiths J, Philips G, Moseley H, C. O’Grady, K. Mellish, C.L. Lankester, B. Faris, R.J. Young, S.B. Brown, L.E. Rhodes. **Phase IIa randomized, placebo-controlled study of antimicrobial photodynamic therapy in bacterially colonized, chronic leg ulcers and diabetic foot ulcers: a new approach to antimicrobial Therapy.** Volume168, Issue3, March 2013 Pages 617-624

NUNEZ, S. C et al. 2015, Urea enhances the photodynamic efficiency of methylene blue. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology; Published by Elsevier B.V. 2015, J. Photochem. Photobiol. B: Biol. (2015)

NUNEZ, S; GARCEZ, A.S; RIBEIRO, M.S.S. **PDT - Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana na Odontologia.** Elsevier Brasil, 2019.

OLIVEIRA, B. G. R. B.; CASTRO, J. B. A.; ANDRADE, N. C. Técnicas para a avaliação do processo cicatricial de feridas. **Nursing,** São Paulo, v. 102, n. 9, p. 1106-1110, nov.2006.

PALAGI S, SEVERO IM, MENEGON DB, LUCENA AF. Laser therapy in pressure ulcers: evaluation by the pressure ulcer scale for healing and nursing outcomes classification. **Rev Esc Enferm USP**, 2015.

PINTO NC, Pinto FCG, Alho E JL, Yoshimura EM, Krebs VLJ, Teixeira MJ, et al. **Pilot study in neonates using low-level laser therapy in the immediate postoperative period of myelomeningocele**. Einstein (São Paulo). 2010 Mar; 8(1):5-9.

Ruh, A.C., Frigo, L., Cavalcanti, M.F.X.B. et al. Laser photobiomodulation in pressure ulcer healing of human diabetic patients: gene expression analysis of inflammatory biochemical markers. **Lasers Med Sci** **33**, 165-171 (2018).

RODRIGUES, L. M. et al. Segurança e eficácia do hidrogel de carboximetilcelulose à 2% em úlceras de perna. Revista de Pesquisa: Cuidado é fundamental online, v. 5; n. 4, p. 690-95, 2013.

RODRIGUES, L. C. **Avaliação do custo e da efetividade do hidrogel a 2% no tratamento de úlceras de perna**. 2011. Dissertação (Mestrado em Ciências do Cuidado em Saúde) - Universidade Federal Fluminense, Niterói, [s.n.], 133 f, 2011.

ROSA LP, da Silva FC, Vieira RL, Tanajura BR, da Silva Gusmão AG, de Oliveira JM, Dos Santos NAC, Bagnato VS. 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

SANTOS, J. A. F. **Estudo clínico de feridas crônicas em pé diabético tratadas com membrana amniótica humana e terapia de laser de baixa intensidade**. Tese (doutorado) - Universidade do Vale do Paraíba, São José dos Campos. Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica, 2018.

SANTOS, V. L. C. G.; CARVALHO, V. F. Atualização: **Reapresentando o Instrumento Pressure Ulcer Scale for Healing (PUSH) para Avaliação de Úlceras por Pressão e Úlceras Crônicas de Perna**. **ESTIMA** [Internet], jun, 2009. [cited 2021Jan.25]; Disponível em :<<https://www.revistaestima.com.br/estima/article/view/256>>. Acesso em: 21 jan. 2021.

SANTOS, Vera Lúcia C. de G.; SELLMER, Danielle and MASSULO, Marley M. E. **Confiabilidade interobservadores do Pressure Ulcer Scale for Healing (PUSH), em pacientes com úlceras crônicas de perna**. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* [online]. 2007, vol.15, n.3, p.391-396. ISSN 1518-8345. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0104-11692007000300005>>. Acesso em: 21 jan. 2021.

SILVA JC. Gestión de cuidado de las personas con úlcera venosa: una revisión integrativa. **Rev Cult Cuid**. 2016 [citado 2017 may 15]; 20(46):157-64. Disponible en: Disponível em: <https://rua.ua.es/dspace/bitstream/10045/61781/1/CultCuid_46_15.pDF>. Acesso em: 20 jan. 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes** 2013-2014. AC Farmacêutica, p. 1-382, 2014.

SPRUCE, Lisa. Back to basics: preventing perioperative pressure injuries. **Aorn Journal**, v. 105, n. 1, p. 92-99, 2017.

TAUB, A.F. Phodynamic therapy in dermatology: history and horizons. **Journal of drugs in dermatology: JDD**, v. 3, n. 1 Suppl, p. S8-25, 2004.

TARDIVO JP, Adami F, Correa JA, Pinhal MA, Baptista MS. A clinical trial testing the efficacy of PDT in preventing amputation in diabetic patients. **Photodiagnosis Photodyn Ther**. 2014 Sep;11(3):342-50.

VASILENKO, T. et al. The effect of equal daily dose achieved by different power densities of low-level laser therapy at 635 and 670 nm on wound tensile strength in rats: a short report. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 28, n. 2, p. 281-283, Apr, 2010.

VINIK, A. et al. Diabetic neuropathies: clinical manifestations and current treatment options. *Nature Clinical Practice*. **Endocrinology & Metabolism**, v. 2, n. 5, p. 269–281, 2006.

VITORIANO, Natália Aguiar Moraes et al. Comparative study on laser and LED influence on tissue repair and improvement of neuropathic symptoms during the treatment of diabetic ulcers. **Lasers in Medical Science**, v. 34, n. 7, p. 1365-1371, 2019.

World Health Organization, editor. **Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks**. Geneva: World Health Organization; 2009.

WEBB, C.; DYSON, M.; LEWIS, W.H. Stimulatory effect of 660 nm low level laser energy on hypertrophic scar-derived fibroblasts: possible mechanisms for increase in cell counts. **Lasers in Medical Science**. v: 22, p: 294-301, 1998.

WEDLOCK, P. et al. **Analgesic effects of cranial laser treatment in two rat nociception models**. *Physiology & Behavior*. v: 59, p:445-448, 1996.

YU, W.; NAIM, J.O.; LANZAFAME, R.J. **The effect of laser irradiation on the release of bFGF from 3T3 fibroblasts**. *Photochemistry and Photobiology*. v: 59, p: 167-170, 1994.

ZEIGLER, M. et al. Use of the Pressure Ulcer Scale for Healing (PUSH) in inpatient rehabilitation: a case example. **Rehabil Nurs**, v. 41, n. 4, p. 207-210, 2016.

ANEXO 1 - Perfil sociodemográfico, clínico e qualidade de vida de pessoas com feridas crônicas e escala PUSH TOOI

UNIVERSIDADE BRASIL

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA BIOMEDICA

PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO	
Participante _____	Grupo: _____
Início do experimento ____ / ____ / ____	
Termino do experimento ____ / ____ / ____	
Idade: _____	
Gênero	(1) Masculino (2) Feminino
Altura: _____	Peso: _____
Estado civil	(1) Solteiro (2) Casado (3) Divorciado (4) Viúvo (5) União estável
Cor da pele	(1) Branca (2) Parda (3) Negra (4) Amarela (5) Vermelha (indígena)
Procedência	(1) Piauí (2) Interior do Piauí (3) Outros estados _____
Escolaridade	(1) Analfabeto (2) Ensino Fundamental incompleto (3) Ensino Fundamental Completo (4) Ensino médio incompleto (5) Ensino Médio Completo (6) Ensino Superior incompleto (7) Ensino Superior completo
Renda	(1) < um salário mínimo (2) de um a 3 salários mínimos (3) acima de 3 salários mínimos
Profissão	

ASPECTOS DA AVALIAÇÃO CLÍNICA DA LESÃO	
Tipo de lesão crônica	(1) Lesão por pressão (2) Úlcera vasculogênica (3) Úlcera diabética (4) Úlcera neurotrófica
Doenças ou condições associadas	(1) Câncer (2) Diabetes Mellitus (3) Doença renal (4) Doença cardiovascular (5) Acidente vascular cerebral (6) Doença infectocontagiosa (7) Doença Hepática (8) Doença respiratória (9) Hipertensão Arterial (10) Outras: _____
Possíveis fatores de risco	(1) Emagrecido (2) Desidratado (3) Desnutrido (4) Obeso (5) Imobilidade (6) Pressões prolongadas (7) Fricção (8) Traumatismo (9) Idade avançada (10) Incontinência urinária (11) Incontinência fecal (12) Umidade excessiva (13) Edema (14) Pressão arterial alterada (15) Tabagismo (16) Insuficiência circulatória (17) Desorientação
Hábitos	(1) Tabagismo (2) Etilismo (3) Sedentarismo (4) Outros _____
Tempo de ferida	
Local da lesão	() Sacra () Cóccix Glúteo () Direito () Esquerdo () Interglúteos Calcâneo () Direito () Esquerdo Trocanter () Direito () Esquerdo Cotovelo () Direito () Esquerdo Tronco/local: _____ Panturrilha () Direta () Esquerda Tornozelo face pré-tibial () Direito () Esquerdo

	Tuberosidade isquiática () Direita () Esquerda Maléolo lateral () Direito () Esquerdo Maléolo medial () Direito () Esquerdo () Outro local _____
Tipo de tecido na lesão	(1) Granulação (2) Epitelização (3) Necrótico (4) Esfacelo
Exsudato/volume	(1) Grande (2) Moderado (3) Pouco
Exsudato/aspecto	(1) Sem exsudato (2) Seroso (3) Purulento (4) Serosanguinolento (5) Linfático (6) Piosanguinolento
Pele perilesional	(1) Inteira (2) Edemaciada (3) Eczematosa (4) Lacerada (5) Hidratada
Bordas	(1) Hiperqueratose (2) Irregular (3) Irregular e contraída (4) Regular e contraída (5) Macerada (6) Sem alteração
Presença de	(1) Túnel (2) Fístula (3) Descolamento de borda (solapamento)
Odor fétido	(1) Sim (2) Não
Dor	(1) Ausente (2) Leve (3) Moderada (4) Intensa

PUSH TOOL – VERSÃO 3.0 (FERRAMENTA DE ESCALA PARA CURA DAS FERIDAS CRÔNICAS)

Quadro 1. Características e respectivos sub-escores

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Comprimento x Largura	0 cm ²	< 0.3 cm ²	0.3- 0.6 cm ²	0.7- 1.0 cm ²	1.1 - 2.0 cm ²	2.1- 3.0 cm ²	3.1- 4.0 cm ²	4.1 - 8.0 cm ²	8.1- 12.0 cm ²	12.1 - 24.0 cm ²	>24 cm ²
Quantidade de Exsudato	0 Ausente		1 Pequena		2 Moderada			3 Grande			
Tipos de Tecidos	0 Ferida fechada		1 Tecido epitelial		2 Tecido de granulação		3 Esfacelo		4 Tecido necrótico		

FONTE: *Pressure Ulcer Scale for Healin- PUSH Tool Version 3.0: 9/15/98*

1º AVALIAÇÃO

Data: ____/____/____	Escala de PUSH
Comprimento de onda	Energia
Potência do laser	Tempo de exposição
Área (comp. x larg.)	Registro Fotográfico () Sim () Não

2° AVALIAÇÃO

Data: ____/____/____	Escala de PUSH
Comprimento de onda	Energia
Potência do laser	Tempo de exposição
Área (comp. x larg.)	Registro Fotográfico () Sim () Não

3° AVALIAÇÃO

Data: ____/____/____	Escala de PUSH
Comprimento de onda	Energia
Potência do laser	Tempo de exposição
Área (comp. x larg.)	Registro Fotográfico () Sim () Não

4° AVALIAÇÃO

Data: ____/____/____	Escala de PUSH
Comprimento de onda	Energia

Potência do laser	Tempo de exposição
Área (comp. x larg.)	Registro Fotográfico () Sim () Não

5° AVALIAÇÃO

Data: ____/____/____	Escala de PUSH
Comprimento de onda	Energia
Potência do laser	Tempo de exposição
Área (comp. x larg.)	Registro Fotográfico () Sim () Não

6° AVALIAÇÃO

Data: ____/____/____	Escala de PUSH
Comprimento de onda	Energia
Potência do laser	Tempo de exposição
Área (comp. x larg.)	Registro Fotográfico () Sim () Não

7° AVALIAÇÃO

Data: ____/____/____	Escala de PUSH
Comprimento de onda	Energia
Potência do laser	Tempo de exposição
Área (comp. x larg.)	Registro Fotográfico () Sim () Não

8° AVALIAÇÃO

Data: ____/____/____	Escala de PUSH
Comprimento de onda	Energia
Potência do laser	Tempo de exposição
Área (comp. x larg.)	Registro Fotográfico () Sim () Não

ANEXO 2 - Declarações de Biópsia CMC e FMS



CENTRO MARIA IMACULADA-CMI

Rua 19 de Novembro, 4370, Real Copagre, Zona Norte

Fone: (86) 3225-1766

CEP: 64.006-193 - Teresina - Piauí - Brasil

CNPJ Nº 06.870.091/0008-79

DECLARAÇÃO DE REALIZAÇÃO DE BIÓPSIA

Eu, Livia Martins Veloso de Carvalho, médica dermatologista, CRM número 3356 RQE 2636, me comprometo a realizar a biópsia para o projeto de pesquisa intitulado FOTOBIMODULAÇÃO E TERAPIA FOTODINÂMICA NO MANEJO DE LESÕES CRÔNICAS DE PELE das pesquisadoras Dra. Silvia Cristina Nunez e Isabel Cristina Cavalcante Carvalho Moreira e me comprometo a seguir todas as normas de segurança para a realização do procedimento.

Teresina, 15 de Julho de 2019

Livia Martins V de Carvalho
Dermatologista
CRM 3356 RQE 2636

Livia Martins Veloso de Carvalho

CPF: 873.132.943-87

RG: 1972355



UNIVERSIDADE BRASIL

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA BIOMEDICA

DECLARAÇÃO DE REALIZAÇÃO DE BIÓPSIA

Eu, Lana Andrade Napoleão Lima, médica com CRM número 5044, me comprometo a realizar a biópsia para a pesquisa intitulado FOTOBIMODULAÇÃO E TERAPIA FOTODINÂMICA NO MANEJO DE LESÕES CRÔNICAS DE PELE das pesquisadoras Dra. Silvia Cristina Nunez e Isabel Cristina Cavalcante Carvalho Moreira e a seguir todas as normas de segurança para a realização do procedimento.

Lana Andrade Napoleão Lima

Lana Andrade Napoleão Lima

CPF: 038.055.633-29

ANEXO 3 - Parecer Consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: FOTOBIMODULAÇÃO E TERAPIA FOTODINÂMICA NO MANEJO DE LESÕES CRÔNICAS DE MEMBROS INFERIORES

Pesquisador: Isabel Cristina Cavalcante Carvalho Moreira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 24973519.1.0000.5494

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE BRASIL

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.732.711

Apresentação do Projeto:

As feridas crônicas podem ser definidas como aquelas que não avançam em relação ao processo de reparação tecidual ordenado visando o estabelecimento da integridade anatômica e funcional por um período de três meses. A terapia fotodinâmica é uma alternativa terapêutica utilizada com a finalidade de redução microbiana e tumoral e otimização no processo de cicatrização tecidual. O objetivo desta pesquisa será analisar a eficácia da terapia fotodinâmica e da fotobimodulação em lesões crônicas, avaliar a evolução clínica das feridas crônicas nos pacientes submetidos as diferentes terapias, quantificar os fatores de crescimento TGF-B, VEGF por método imunohistoquímico nas biópsias de lesões crônicas no final do tratamento. Trata-se ensaio clínico controlado, duplo cego e randomizado. Participarão do estudo, 120 voluntários que estarão divididos aleatoriamente em 4 grupos de tratamentos. Para a avaliação da eficácia dos tratamentos e para comparação de resultados serão realizadas biópsias visando avaliar a evolução da lesão por método imunohistoquímico. Serão incluídos participantes com idades entre 18 a 70 anos que apresentem feridas cutâneas com tempo de duração maior ou igual a trinta dias.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Endereço: RUA CAROLINA FONSECA, 235

Bairro: ITAQUERA

UF: SP

Telefone: (11)2070-0167

Município: SAO PAULO

CEP: 08.230-030

E-mail: comite.etica.sp@universidadebrasil.edu.br



UNIVERSIDADE BRASIL



Continuação do Parecer: 3.732.711

Analisar a eficácia da TFD e da FBM em lesões crônicas.

Objetivo Secundário:

- Identificar o perfil sócio demográfico e clínico dos participantes;
- Realizar avaliação da ferida usando o acrônimo TIME;
- Realizar a mensuração da lesão usando a escala de PUSH;
- Avaliar a evolução clínica das feridas crônicas nos pacientes submetidos as diferentes terapias;
- Quantificar os fatores de crescimento TGF-B, VEGF por método imunohistoquímico nas biopsias de lesões crônicas no final do tratamento

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Haverá riscos mínimos, levando em consideração os critérios de inclusão e cuidados durante a aplicação do laser. O risco de lesão ocular é reduzido devido ao uso indispensável dos óculos de proteção pelo paciente e pesquisador, sendo o mesmo instruído a relatar qualquer desconforto durante a aplicação, sendo essa imediatamente interrompida. Para evitar irradiar possíveis substâncias fotoativas que possam estar presentes sobre a lesão os pesquisadores prepararão o leito da ferida antes de aplicar o laser e explicarão todos os procedimentos ao participante sobre o uso dessa tecnologia. O mesmo se aplica a terapia fotodinâmica e há o risco de deixar a área com coloração levemente azulada até que o produto que é solúvel em água seja eliminado pela limpeza cuidadosa da região. No local da biopsia pode ocorrer sangramento local, infecção e dor na retirada do tecido. Para evitar sangramento local será realizada a sutura do local por médica treinada e curativo compressivo. O participante será anestesiado com xilocaína a 2% para evitar dor, em relação a prevenção de infecção será realizado a limpeza local com soro fisiológico a 9% e clorexidina 5% será utilizado material esterilizado e técnica asséptica.

Benefícios:

Como benefícios a pesquisa trará a oportunidade do participante ter um atendimento mais específico para a cicatrização de feridas crônicas, sendo essa uma oportunidade de acelerar o processo cicatricial e melhorar a qualidade de vida, além de compreensão do tema, além da divulgação dos resultados em eventos científicos.

Endereço: RUA CAROLINA FONSECA, 235

Bairro: ITAQUERA

CEP: 08.230-030

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2070-0167

E-mail: comite.etica.sp@universidadebrasil.edu.br



UNIVERSIDADE BRASIL



Continuação do Parecer: 3.732.711

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está bem delineado e embasado na contextualização da literatura prévia.

A metodologia experimental e de coleta dos dados estão bem definidos e seguindo os preceitos éticos.

O projeto é relevante e de importância científica e social devido à prevalência de lesões crônicas de difícil cicatrização, como nos casos de diabetes e Hanseníase, e suas morbidades relacionadas e tratamentos onerosos, de longa duração e muitas vezes com reduzida efetividade.

Os itens de apresentação obrigatória foram anexados e preenchidos adequadamente

As sugestões solicitadas pelo parecerista foram acatadas e realizadas a contento.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os requisitos do CEP e da Plataforma Brasil foram preenchidos pelos pesquisadores.

Recomendações:

Todas as considerações prévias forma realizadas.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto é viável e de interesse no campo do tratamento de feridas cutâneas crônicas, comparando tratamentos e buscando novas possibilidades terapêuticas.

Considerações Finais a critério do CEP:

O colegiado acata o parecer do relator considerando o protocolo na condição APROVADO.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1454961.pdf	27/11/2019 09:12:40		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	RespostaCEPUniversidadeBrasil.docx	27/11/2019 09:01:47	Isabel Cristina Cavalcante Carvalho Moreira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AUTORIZACAO_MARIAIMACULADA.docx	27/11/2019 08:56:32	Isabel Cristina Cavalcante Carvalho Moreira	Aceito
Projeto Detalhado	PROJETO.docx	27/11/2019	Isabel Cristina	Aceito

Endereço: RUA CAROLINA FONSECA, 235

Bairro: ITAQUERA

CEP: 08.230-030

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2070-0167

E-mail: comite.etica.sp@universidadebrasil.edu.br



UNIVERSIDADE BRASIL



Continuação do Parecer: 3.732.711

/ Brochura Investigador	PROJETO.docx	08:53:58	Cavalcante Carvalho Moreira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	27/11/2019 08:46:40	Isabel Cristina Cavalcante Carvalho Moreira	Aceito
Folha de Rosto	FOLHAROSTO.pdf	23/10/2019 14:49:46	Isabel Cristina Cavalcante Carvalho Moreira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAOPESQUISADORES.docx	16/10/2019 23:08:04	Isabel Cristina Cavalcante Carvalho Moreira	Aceito
Outros	CEPUNIVBRASIL.docx	16/10/2019 23:05:32	Isabel Cristina Cavalcante Carvalho Moreira	Aceito
Outros	LATTESISABEL.docx	16/10/2019 22:59:53	Isabel Cristina Cavalcante Carvalho Moreira	Aceito
Outros	BIOSIAMARIAIMACULADA.docx	16/10/2019 22:56:22	Isabel Cristina Cavalcante Carvalho Moreira	Aceito
Outros	DECLARACAObIOPSIA.docx	16/10/2019 22:53:01	Isabel Cristina Cavalcante Carvalho Moreira	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	16/10/2019 22:46:52	Isabel Cristina Cavalcante Carvalho Moreira	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	16/10/2019 22:43:02	Isabel Cristina Cavalcante Carvalho Moreira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 28 de Novembro de 2019

Assinado por:

DANIEL SOUZA FERREIRA MAGALHAES
(Coordenador(a))

Endereço: RUA CAROLINA FONSECA, 235

Bairro: ITAQUERA

CEP: 08.230-030

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2070-0167

E-mail: comite.etica.sp@universidadebrasil.edu.br