

**UNIVERSIDADE BRASIL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA
CAMPUS ITAQUERA**

SUELLEN PEREIRA RODRIGUES MACEDO

**FOTOBIMODULAÇÃO NO TRATAMENTO DE LESÕES POR
PRESSÃO: REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE**

**PHOTOBIMODULATION IN THE TREATMENT OF PRESSURE
SORES: A SYSTEMATIC REVIEW WITH METANALYSIS**

São Paulo – SP
2021

SUELLEN PEREIRA RODRIGUES MACEDO

**FOTOBIMODULAÇÃO NO TRATAMENTO DE LESÕES POR
PRESSÃO: REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica da Universidade Brasil, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Doutor em Engenharia Biomédica.

Prof. Dr. Ricardo Scarparo Navarro
Orientador

São Paulo, SP

2021

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

M124f MACEDO, Suellen Pereira Rodrigues

Fotobiomodulação no tratamento de lesões por pressão: revisão sistemática com metanálise / Suellen Pereira Rodrigues Macedo. -- São Paulo: Universidade Brasil, 2021.

89 f.: il. color.

Tese de Doutorado defendida no Programa de Pós-graduação do Curso de Engenharia Biomédica da Universidade Brasil.

Orientação: Prof. Dr. Prof. Ricardo Scarparo Navarro.

1. Reparação. 2. Laser de baixa intensidade. 3. Lesões Cutâneas. 4. Úlceras por pressão. 5. Metanálise. I. Navarro, Ricardo Scarparo. II. Título.

CDD 620.82



TERMO DE APROVAÇÃO

SUELLEN PEREIRA RODRIGUES MACEDO

“FOTOBIMODULAÇÃO NO TRATAMENTO DE ÚLCERAS POR PRESSÃO: REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE”

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) Ricardo Scarparo Navarro (presidente-orientador)

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

Prof(a). Dr(a) Bruno Vinícius Manzoli Rodrigues (UNIVERSIDADE BRASIL)

Prof(a). Dr(a) Lara Jansiski Motta (UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO)

Prof(a). Dr(a) Luciane Hiramatsu Azevedo (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO)

São Paulo, 18 de março de 2021. **Presidente da Banca**
Prof.(a) Dr.(a) Ricardo Scarparo Navarro

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

Fotobimodulação no tratamento de lesões por pressão: revisão
sistemática com metanálise.



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: **“FOTOBIMODULAÇÃO NO TRATAMENTO DE ÚLCERAS POR PRESSÃO: REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE”**

Autor(es):

Discente: **Suellen Pereira Rodrigues Macedo**

Assinatura: Suellen Pereira Rodrigues Macedo

Orientador(a): **Prof.(a) Dr.(a) Ricardo Scarparo Navarro**

Assinatura: RNavarro

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

Assinatura: _____

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

Fotobimodulação no tratamento de lesões por pressão:
revisão sistemática com metanálise

Data: 18/03/2021

DEDICATÓRIA

À Deus pelo Dom da vida.

Ao meu amado esposo Elvys, sem seu amor e apoio seria impossível;

Ao meu filho Matheus que carrego no ventre;

À minha família, meus pais Edvair e Fátima e meu irmão Renan;

AGRADECIMENTOS

*Ao **Dr. Ricardo Scarparo Navarro**, que tão prontamente aceitou o convite para orientação deste trabalho, pela compreensão, orientação, competência e profissionalismo;*

*Ao **Amigo e pesquisador Matheus Rodrigues de Souza** por toda contribuição oferecida, você foi essencial para finalização do trabalho.*

*Ao meu esposo **Elvys**, que tão amavelmente caminhou ao meu lado. Obrigada pelo incentivo e auxílio, pela compreensão nos diversos momentos de ausência, por cada abraço quando mais precisei.*

*À todos **os professores do curso de Doutorado em Engenharia Biomédica** pelo incentivo na carreira de pesquisadora.*

*Aos **meus colegas de turma** de doutorado que se fizeram presente nas viagens até São Paulo;*

*À **Universidade Brasil** pela oportunidade de cursar o doutorado;*

A todos que contribuíram para a execução deste trabalho, direta ou indiretamente, e que não foram citados nominalmente!

Minha Gratidão!

RESUMO

Lesões por pressão (LPP) são importantes causas de morbidade, principalmente em pacientes internados em ambiente de unidade de terapia intensiva. Além de possuir alto custo ao sistema de saúde, agrega um risco adicional para os portadores pois impõe a perda da barreira constitucional da pele. A terapia de fotobiomodulação (FBM) com lasers de baixa potência tem se mostrado efetiva no tratamento de LPP em diferentes estágios. Não há consenso nos protocolos dos parâmetros de irradiação, comprimento de onda, energia, doses, intervalos entre as sessões. O objetivo do estudo foi avaliar os efeitos da fotobiomodulação no tratamento de lesões por pressão a partir de uma revisão sistemática de literatura e metanálise. Trata-se de uma revisão sistemática realizada segundo as diretrizes do PRISMA, que incluiu estudos sem restrição ao ano e idioma de publicação, publicados até janeiro de 2020. Foram incluídos estudos randomizados que comparassem os efeitos do laser de baixa potência com grupo controle em pacientes com lesões por pressão. Os estudos foram analisados, reportados de forma descritiva e combinados em uma metanálise, sendo avaliada a heterogeneidade dos estudos, bem como calculado o Odds Ratio (OR) combinado para cura total da LPP no período de acompanhamento e a média combinada do percentual de redução de área. Foram incluídos 6 estudos clínicos randomizados na análise qualitativa e 5 estudos na análise quantitativa. Ao todo 207 pacientes foram randomizados para a terapia de FBM ou controle. Os estudos reportaram a FBM com laser de baixa potência com diferentes comprimentos de onda dentro da janela terapêutica, na faixa de 600 nm (vermelho), 800 nm e 900 nm (infravermelho). A partir desses dados foi realizada análise de subgrupo e o OR combinado para cada faixa, não sendo encontrada diferença estatisticamente significativa no conjunto de estudos como um todo e também nos subgrupos ($p > 0,05$). Apenas dois estudos descreveram o percentual de redução da área da UP. A análise desses dados combinados demonstrou valores de OR iguais a 1,34 (IC 95% 0,8 – 2,24; Z 1,11; $p = 0,82$) a favor da FBM, porém sem diferença significativa ($p > 0,05$). Dos estudos incluídos apenas a FBM com laser de baixa potência vermelho (660 nm) promoveu diferença significativa na redução das LPP ($p < 0,05$). Pode-se concluir que nos estudos incluídos a terapia de fotobiomodulação com laser de baixa potência vermelho foi efetiva no processo de reparação das lesões por pressão no

estágio 2 e 3. Sugere-se a realização de outros ensaios clínicos randomizados para análise dos parâmetros de fotobiomodulação.

Palavras-chave: Reparação. Laser de Baixa Intensidade. Lesões Cutâneas. Úlceras por pressão. Metanálise.

ABSTRACT

Pressure sores (PS) are important causes of morbidity, especially in patients admitted to intensive care units. Besides having a high cost to the health system, it adds an additional risk for the patients because it imposes the loss of the skin constitutional barrier. Photobiomodulation (PBM) with low-level laser has been shown to be effective in the treatment of PS in different stages. There is no consensus on the protocols of irradiation parameters, wavelength, energy, dose, intervals between sessions. The objective of this study was to evaluate the effects of photobiomodulation in the treatment of pressure sores from a systematic review of literature and meta-analysis. This is a systematic review carried out according to the PRISMA guidelines, which included studies without restrictions on year and language of publication, published until January 2020. Randomized studies that compared the effects of low-level laser therapy with a control group in patients with pressure ulcers were included. The studies were analyzed, reported descriptively and combined in a meta-analysis, the heterogeneity of the studies was assessed and the combined Odds Ratio for total PS healing in the follow-up period and the combined mean percentage area reduction were calculated. Six randomized clinical trials were included in the qualitative analysis and five trials in the quantitative analysis. A total of 207 patients were randomized to either FBM or control. The studies reported PBM with low-level laser with different wavelengths within the therapeutic window, in the range of 600 nm (red), 800 nm and 900 nm (infrared). From these data, subgroup analysis was performed and the combined Odds Ratio for each band was calculated, and no statistically significant difference was found in the set of studies as a whole and in the subgroups ($p > 0.05$). Only two studies described the percentage of reduction of the PS area. Analysis of these combined data showed Odds Ratio values equal to 1.34 (95% CI 0.8 - 2.24; Z 1.11; $p = 0.82$) in favor of the PBM but without statistical significance ($p > 0.05$). Of the included studies, only PBM with low-level laser therapy using red laser (660 nm) promoted a significant difference in the reduction of PS ($p < 0.05$). It can be concluded that in the studies included, photobiomodulation with red low-level laser was effective in the healing process of pressure sores in stages 2 and 3. It is suggested to carry out other randomized clinical trials to analyze the parameters of photobiomodulation.

Keywords: Healing. Low-level laser. Skin Lesions. Pressure Ulcers. Meta-Analysis.

DIVULGAÇÃO E TRANSFERÊNCIA DE CONHECIMENTO

O presente estudo dentro do Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica se enquadra na área de concentração Sistemas de Reabilitação e Procedimentos Terapêuticos, na Linha de Pesquisa Novos Sistemas e Produtos Terapêuticos, no Projeto de Pesquisa Investigação de recursos terapêuticos no reparo tecidual. A relevância do estudo é avaliar por meio de revisão sistemática e meta-análise da literatura a evidência científica dos efeitos da Fotobiomodulação com terapia laser de baixa potência em lesões por pressão, que são importantes causas de morbidade, principalmente em pacientes internados em ambiente de unidade de terapia intensiva, levando a alto custo ao sistema de saúde, levando ao risco adicional de infecções secundárias aos portadores pela perda da barreira constitucional da pele.

O estudo de interesse no campo da Estomaterapia, especialidade da Enfermagem que estuda feridas agudas e crônicas, fístulas e incontinência anal e urinária, bem como em outras áreas da Saúde como Fisioterapia, Biomedicina e Medicina tem importância científica e social. Os resultados do estudo mostraram a inclusão de seis estudos clínicos randomizados na análise qualitativa e cinco estudos na análise quantitativa. Nas análises preliminares com os dados combinados na metanálise não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre grupo controle e FBM, dos estudos avaliados apenas a FBM com laser de baixa potência com comprimento de onda vermelho promoveu diferença significativa na redução das lesões por pressão. Demais estudos clínicos randomizados devem ser realizados para uma análise dos parâmetros de fotobiomodulação.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Áreas de proeminência óssea com maior risco de desenvolvimento de LPP	26
Figura 2 - Lesão por pressão categoria I: A- representação da lesão avermelhada na superfície; B- imagem da úlcera (em vermelho) na pele	27
Figura 3 - Lesão por pressão categoria II: A- representação da perda parcial da epiderme e da derme; B- imagem da úlcera (em rosa) na pele	28
Figura 4 - Lesão por pressão categoria III: A- representação da perda total das camadas da pele; B- úlcera com aspecto avermelhado e profundo	29
Figura 5 - Lesão por pressão categoria IV: A- representação da perda dos tecidos; B- úlcera com tecido desvitalizado na pele	29
Figura 6 - Lesão por pressão inclassificável: A- representação da necrose tecidual; B- úlcera com tecido necrótico no leito	30
Figura 7 - Suspeita de lesão profunda dos tecidos: A- representação da profundidade; B- imagem da úlcera (em vermelho escuro) na pele	31
Figura 8 - Evolução sequencial do processo de cicatrização	35
Figura 9 - Fase inflamatória da cicatrização de feridas	37
Figura 10 - Fase proliferativa da cicatrização de feridas	39
Figura 11 - Fase de Remodelação	40
Figura 12 - Espectro eletromagnético da radiação.	42
Figura 13 - Mecanismo de ação da fotobiomodulação	44
Figura 14 - Profundidades de penetração no tecido com o uso de diferentes comprimentos de onda.....	48
Figura 15 – Modelo PICO- seleção dos termos da busca e auxílio na elaboração da pergunta da pesquisa.....	50
Figura 16 - Fluxograma da busca e seleção de estudos	54
Figura 17 - Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos no estudo	55
Figura 18 - Metanálise para redução da área da lesão por pressão em comparação entre os grupos FBM e controle	65
Figura 19 - Metanálise comparando a taxa de cura completa em pacientes lesão por pressão tratado com FBM ou controle	66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais tipos de curativo, indicações, vantagens e desvantagens	33
Tabela 2 - Características gerais dos estudos incluídos.....	58
Tabela 3 - Características da intervenção realizada, dos resultados obtidos e o número de casos com cicatrização total reportados em cada estudo incluído, separado pelo grupo de tratamento.....	59
Tabela 4 - Dosimetria utilizada pelos estudos na terapia de fotobiomodulação em úlceras por pressão.....	61

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
1.1 JUSTIFICATIVA	20
1.2 HIPÓTESE	20
2 OBJETIVOS	21
2.1. OBJETIVO GERAL	21
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
3 REVISÃO DE LITERATURA	22
3.1 LESÃO POR PRESSÃO	22
3.1.1 Definições	22
3.1.2 Epidemiologia	22
3.1.3 Impacto Econômico.....	23
3.1.4 Etiopatogenia	24
3.1.5 Apresentação Clínica e Classificação.....	27
3.1.6 Prevenção	31
3.1.7 Tratamento	32
3.2. PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS	34
3.2.1 Fase Inflamatória	36
3.2.2 Fase Proliferativa.....	38
3.2.3. Fase de Remodelação.....	40
3.3. FOTBIOMODULAÇÃO	41
3.3.1 Princípios Físicos dos Lasers	41
3.3.2. Mecanismo de ação da Fotobiomodulação	43
3.3.3 Fotobiomodulação e seu papel na reparação tecidual.....	45
3.3.4 Parâmetros irradiação – Dosimetria do laser de baixa potência	46
4 MÉTODO	50
4.1. PROTOCOLO E REGISTRO	50
4.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	51
4.3. ESTRATÉGIA DE BUSCA	51
4.4. SELEÇÃO DOS ESTUDOS	52

4.5. EXTRAÇÃO DOS DADOS.....	52
4.6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS.....	52
4.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	53
5 RESULTADOS	54
5.1. SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	54
5.2. RISCO DE VIÉS.....	55
5.3. CARACTERÍSTICA DOS ESTUDOS E DA POPULAÇÃO	56
5.4. CARACTERÍSTICA DA INTERVENÇÃO E DESFECHO CLÍNICO OBTIDO	59
5.5. ANÁLISE QUANTITATIVA DOS DADOS	64
6 DISCUSSÃO	67
7 CONCLUSÃO	73
REFERÊNCIAS.....	74
APÊNDICE A.....	85
APENDICE B	87

1 INTRODUÇÃO

As lesões por pressão (LPP), também descritas como úlceras por pressão (UP), é definida como qualquer alteração degenerativa causada sob influência de forças de pressão e cisalhamento agindo sobre os tecidos biológicos, podendo ser cutânea ou mucosa (MERVIS; PHILLIPS, 2019a). Atualmente, a LPP é descrita como uma das complicações mais prevalentes em pacientes internados em ambiente de Unidade de Terapia Intensiva (UTI), isso se deve pela gravidade dos pacientes internados, pela complexidade de seu tratamento e pelo longo período de internação ao qual estão submetidos (KOTTNER *et al.*, 2019; PALAGI *et al.*, 2015b; SEO; ROH, 2020).

A literatura internacional descreve uma alta prevalência em hospitais, que varia de 2,7% a 29,5%. Pacientes com determinadas comorbidades possuem risco ainda maior, como por exemplo idosos com fratura de colo de fêmur, 66%, tetraplégicos, 60%, e pacientes criticamente enfermos, 33% (COSTA *et al.*, 2005; MANZANO *et al.*, 2010). Nos Estados Unidos, LPP adquiridas em ambiente hospitalar isoladamente custam mais de 11 bilhões de dólares anualmente. Estima-se o custo médio de uma internação hospitalar para pacientes com LPP de US \$ 72.000, em comparação com US \$ 32.000 para aqueles sem essa condição (BAUER, K. *et al.*, 2016; LATIMER *et al.*, 2019).

No Brasil a incidência de LPP em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) varia de 25,8% a 62,5% (LIMA, L. S. *et al.*, 2020; ROGENSKI; KURCGANT, 2012). O estudo de Lima *et al.* (2011) descreveu um custo estimado de R\$180 por dia, valores limitados aos curativos industrializados e medicamentos para cada paciente com LPP (LIMA, A. C. B.; GUERRA, 2011). Outro estudo, realizado em uma unidade de cuidados paliativos em Minas Gerais, calculou um custo anual de cerca de R\$ 445.664,38 para o tratamento de LPP e concluiu que a prevalência dessas lesões e o uso inadequado dos materiais têm associação diretamente proporcional ao custo assistência. Além do alto custo, a LPP quebra a barreira de proteção natural da pele e se torna porta de entrada para infecções, evita a recuperação do paciente e aumenta o tempo de internação hospitalar, bem como a duração dos cuidados de enfermagem (KOTTNER *et al.*, 2019; MERVIS; PHILLIPS, 2019b).

Desde o fim de 2019 o mundo vêm enfrentando a pandemia de SARS-COV-2, neste período, observou-se um incremento importante do número de internações hospitalares prolongadas, de pacientes que necessitam de ventilação mecânica ou ventilação em prona. Estudos recentes já demonstraram um aumento significativo dos casos de lesões por pressão durante o período da pandemia, visto que os fatores de risco mais importantes para essa condição incluem imobilidade e hipoperfusão tecidual, que são também características gerais de pacientes graves com COVID-19 (GEFEN, 2020; MOORE *et al.*, 2020; TANG *et al.*, 2020).

Todos esses fatores contribuem com o aumento das taxas de morbimortalidade e colaboram para piorar o desfecho clínico dos pacientes, gerando consequências ao nível individual, bem como para as instituições e para o sistema de saúde (MACHADO; VIANA; SBRUZZI, 2017). Destaca-se, então, a importância do tratamento da LPP para minimizar os riscos de complicações e os custos decorrentes dessa patologia.

Apesar de sua importância, atualmente, não existe tratamento padrão-ouro para LPP (LUCAS; VAN GEMERT; DE HAAN, 2003). Os consensos e *guidelines* existentes apresentam apenas instruções e recomendações para prevenção, diagnóstico e tratamento (ADVISORY, 1989; QASEEM *et al.*, 2015). O curativo com diferentes coberturas é o tratamento mais empreendido, porém o benefício no processo de cicatrização a médio e longo prazo depende da extensão e profundidade das úlceras e do estado clínico do paciente. Neste sentido, com intuito de acelerar o processo de cicatrização das lesões, novos tratamentos têm sido investigados.

Dentre os métodos de tratamento não farmacológico, o *American College of Physicians* descreve o uso da terapia de fotobiomodulação (FBM) com lasers de baixa potência, além disso, outros autores sugerem que a FBM é uma opção de tratamento promissora para feridas abertas (LUCAS; VAN GEMERT; DE HAAN, 2003; PALAGI *et al.*, 2015b; QASEEM *et al.*, 2015). O estudo de Mester *et al.* (1972) foi o primeiro a documentar os efeitos biológicos da FBM nas feridas, realizando em ratos; após anos, muitas de suas conclusões e achados foram e são reproduzidos (MESTER *et al.*, 1971).

A terapia de fotobiomodulação consiste na realização da terapia com lasers de potência com comprimentos de onda na faixa da “janela terapêutica” (600 a 1000 nm), do vermelho ao infravermelho próximo absorvidos pela mitocôndria celular, com parâmetros de irradiação capazes de promover efeitos fotoquímicos e fotoeléticos nas

células, e promover a fotobiomodulação (FBM) das atividades bioquímicas celulares e teciduais, resultando em efeitos de modulação da inflamação, analgésicos e reparação (ASSIS; MOSER, 2013; GAO; XING, 2009; MACHADO; VIANA; SBRUZZI, 2017).

Os efeitos da FBM estão associados a modulação na liberação de citocinas, sinalizadores celulares, promovendo a quimiotaxia celular, diferenciação e proliferação celular, promovendo crescimento tecidual, aumentando a motilidade de células mesenquimais indiferenciadas, células epideliais e fibroblastos, com o aumento na produção de fibrilas colágenas, sendo processos que estão diretamente relacionados a reparação na da LPP (LANZAFAME et al., 2004; LI et al., 2018; POSTEN et al., 2005).

Apesar dos estudos demonstrarem os efeitos benéficos da FBM, ainda não há consenso e protocolos específicos definidos que determinem os parâmetros de irradiação dos lasers de baixa potência, como comprimento de onda, energia, dose ou fluência, irradiância, intervalos entre as sessões de terapia de fotobiomodulação.

Os estudos experimentais, com dados isolados, são ainda insuficientes para produzir resultados conclusivos, o que denota a necessidade da combinação dos estudos disponíveis na tentativa de construir uma evidência sólida (LOPES *et al.*, 2016; LUCAS; VAN GEMERT; DE HAAN, 2003; MACHADO; VIANA; SBRUZZI, 2017; NUSSBAUM *et al.*, 1994; TARADAJ *et al.*, 2013).

Nestes casos, é possível lançar mão de revisões sistemática da literatura, que se utiliza de métodos sistemáticos segundo a estratégia ou *guidelines* do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*) (Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Metanálises) para identificar, selecionar e avaliar criticamente pesquisas relevantes, para posteriormente coletar e analisar os dados desses estudos com objetivo de se obter conclusões mais acuradas sobre o tema. As revisões sistemáticas podem ser associadas á metanálise, as quais se utilizam de técnicas estatísticas na revisão sistemática para integrar e resumir os resultados dos estudos incluídos (DE-LA-TORRE-UGARTE-GUANILO; TAKAHASHI; BERTOLOZZI, 2011; HIGGINS; GREEN, 2011; BRASIL, 2014; MOHER et al 2015; HONÓRIO; SANTIAGO JUNIOR, 2019).

Tendo isso em vista, o objetivo do presente estudo é avaliar os efeitos da fotobiomodulação no tratamento de lesões por pressão a partir de revisão sistemática da literatura e metanálise.

1.1 JUSTIFICATIVA

As lesões por pressão (LPP) são importantes causas de morbidade, principalmente em pacientes internados em ambiente de unidade de terapia intensiva. Além de possuir alto custo ao sistema de saúde, agrega um risco adicional para os pacientes portadores pois impõe limitações e redução da qualidade de vida. O objetivo do estudo foi avaliar os efeitos da fotobiomodulação no tratamento de LPP a partir de uma revisão sistemática de literatura e metanálise

1.2 HIPÓTESE

A hipótese do estudo a partir de revisão sistemática da literatura e metanálise é que a terapia de fotobiomodulação com laser de baixa potência é efetiva na reparação no tratamento de lesões por pressão.

2 OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar os efeitos da fotobiomodulação no tratamento de lesões por pressão.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Realizar revisão sistemática da literatura sobre o uso da fotobiomodulação no tratamento de lesões por pressão;

Descrever o protocolo empreendido pelos estudos incluídos no estudo;

Combinar em uma metanálise a diferença entre os resultados do uso da fotobiomodulação com o tratamento padrão para lesões por pressão.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 LESÃO POR PRESSÃO

3.1.1 Definições

O *National Pressure Ulcer Advisory Panel* (NPUAP) define lesão por pressão (LPP) como um “dano localizado na pele e em tecidos moles subjacentes, geralmente sobre uma proeminência óssea ou relacionado a um dispositivo médico ou outro. Como resultado de pressão intensa e/ou prolongada ou pressões em combinação com cisalhamento.” (EDSBERG *et al.*, 2016). As localizações mais comuns em adultos são sobre as proeminências ósseas das regiões sacral e do quadril, entretanto as extremidades inferiores também são afetadas em 25% dos casos (LEBLEBICI *et al.*, 2007). Embora menos frequentemente considerados, os pacientes neonatais e pediátricos também sofrem de úlceras por pressão, que são mais comuns sobre a região occipital nessas populações (BAHARESTANI; RATLIFF, 2007).

Embora as LPP tenham recebido considerável destaque em hospitais e instituições de longa permanência nas últimas décadas, elas continuam sendo um problema significativo. Só nos Estados Unidos, as lesões por pressão afetam mais de 3 milhões adultos anualmente e resultam em diminuição da qualidade de vida, altos custos para o indivíduo e para o sistema de saúde e aumento significativo da morbimortalidade (MERVIS; PHILLIPS, 2019a).

3.1.2 Epidemiologia

A LPP é problema significativo em todo o mundo (LEBLEBICI *et al.*, 2007). Dados epidemiológicos recentes nos Estados Unidos demonstraram uma incidência estimada em cerca de 1 a 3 milhões por ano (CHOU *et al.*, 2013). Entre pacientes hospitalizados, as taxas de prevalência relatadas variam significativamente, afetando entre 5% a 15% dos pacientes em geral, mas afetando consistentemente percentagens mais altas de pacientes em unidades de terapia intensiva (UTI) (MELINO, 2010).

Pesquisa Nacional de Prevalência de lesões por pressão de 1999, que incluiu mais de 350 unidades de cuidados intensivos e 42.000 pacientes, demonstrou que a

prevalência geral de LPP foi de 14,8%, com 7,1% das úlceras ocorrendo durante a internação hospitalar. LPP foram observados em 21,5% dos pacientes em UTIs, e os idosos estavam em maior risco, a maior prevalência foi encontrada entre os pacientes de 71 a 80 anos de idade, 29% (AMLUNG; MILLER; BOSLEY, 2001).

A Pesquisa Nacional de Prevalência de Úlcera por Pressão foi repetida 5 vezes entre 1999 e 2005. Em 2005, os dados de 651 instalações com 85.838 pacientes, incluindo unidades de cuidados agudos (533 instalações, 74.401 pacientes), unidades de cuidados agudos de longo prazo (38 instalações 1983 pacientes) e casas de repouso (52 instalações, 6242 pacientes), foram compilado. Entre 1999 e 2005, a prevalência de todas as LPP foi constante, em torno de 15% no geral e 25% nas UTIs. As LPP foram mais prevalentes em instalações de cuidados agudos de longo prazo (23-27%), enquanto nas unidades de cuidados agudos e prolongados as taxas de prevalência variaram de 13% a 15%. As lesões por pressão adquiridas em hospital foram constantes no período avaliado pelo estudo, e estiveram em torno de 7,5% (VANGILDER; MACFARLANE; MEYER, 2008).

Pacientes com deficiências neurológicas têm um risco vitalício de desenvolver úlcera por pressão que varia de 25% a 85% (KLITZMAN et al., 1998). Até a meia-idade, as LPP são mais prevalentes em homens devido ao aumento do número de homens com trauma raquimedulares, no entanto, entre os idosos, a prevalência entre os sexos é praticamente a mesma, o que provavelmente reflete uma maior expectativa de vida nas mulheres (ROGENSKI; KURCGANT, 2012). No Brasil, não existem grandes estudos multicêntricos que descrevam os valores globais desta patologia, entretanto alguns estimam uma incidência de LPP em UTIs que varia de 25,8% a 62,5%, nos estudos avaliados (BLANES *et al.*, 2004; LIMA, A. C. B.; GUERRA, 2011; MERVIS; PHILLIPS, 2019a).

3.1.3 Impacto Econômico

O estudo de Bauer *et al.* (2016) demonstrou que as LPP adquiridas em hospital sozinho custam mais de 11 bilhões de dólares anualmente. O custo médio de uma internação hospitalar para pacientes com úlceras de pressão é de US\$ 72.000, em comparação com US \$ 32.000 para aqueles sem úlceras de pressão (BAUER, K. *et al.*, 2016).

Múltiplas análises de custo-efetividade demonstraram que o custo das estratégias de prevenção é menor do que o custo do tratamento. Um modelo mostrou

que a implementação de métodos eficazes de prevenção pode reduzir os custos e aumentar anos de vida ajustados por incapacidade. A implementação de estratégias de prevenção, no entanto, pode ser desafiadora, devido ao aumento dos custos iniciais e às mudanças necessárias nos protocolos estabelecidos e no fluxo de trabalho (IGLESIAS *et al.*, 2006; XAKELLIS *et al.*, 1998).

3.1.4 Etiopatogenia

O desenvolvimento das úlceras por pressão é dependente da atuação de fatores de risco extrínsecos e intrínsecos. Os fatores extrínsecos são aqueles derivados do ambiente e os intrínsecos são os inerentes ao próprio indivíduo. Os principais fatores de risco intrínsecos incluem imobilidade, diminuição da percepção sensorial, alteração do nível de consciência, incontinência urinária e anal, deficiência nutricional, presença de diabetes e doenças cardiovasculares (ROCHA; MIRANDA; ANDRADE, 2006).

A LPP ocorre quando a pressão intersticial excede a pressão intracapilar, originando uma deficiência de perfusão capilar, o que impede o transporte de nutrientes ao tecido. Esta situação é mais comum em áreas de proeminências ósseas, onde o osso e a superfície de contato onde o paciente se apóia (cama ou cadeira) exercem uma pressão sobre a pele e partes moles sobre o osso maior do que a pressão capilar. Quando esta isquemia tecidual gerada pela pressão é mantida por um tempo maior do que o necessário à recuperação do tecido frente à isquemia, ocorre a liberação de fatores inflamatórios (MUSTOE; O'SHAUGHNESSY; KLOETERS, 2006).

Os fatores inflamatórios alteram a permeabilidade vascular, gerando edema e piorando a isquemia, caso a pressão intersticial permaneça aumentada. A isquemia a nível celular leva à morte celular, gerando a liberação de mais fatores inflamatórios e fatores de necrose tecidual. Com a manutenção deste estado inflamatório, ocorre desequilíbrio na quantidade de metaloproteases e inibidores de metaloproteases, com diminuição destas últimas, o que leva a redução das proteínas necessárias à proteção de tecidos lesados. Desta forma, o ciclo de destruição tecidual se intensifica, e a pressão mantida torna a lesão progressivamente maior e mais intensa (CANNON; CANNON, 2004; ROCHA; MIRANDA; ANDRADE, 2006; WADA; TEIXEIRA NETO; FERREIRA, 2010).

Outros fatores como infecção local e edema pioram a capacidade de defesa tecidual, por alteração da função imunológica local. Umidade local, presença de fissuras na pele e contato com urina ou fezes também participam deste mecanismo de lesão tecidual por alterarem a barreira de proteção cutânea e permitirem a contaminação local. A pressão excessiva aplicada sobre a proeminência óssea é exercida sobre todos os tecidos abaixo deste osso. Portanto, a pele, tecido celular subcutâneo, fáscia e músculo são afetados concomitantemente (BAUER; PHILLIPS, 2008; WADA; TEIXEIRA NETO; FERREIRA, 2010).

Dois outros fatores podem contribuir para a formação da úlcera por pressão, e para a progressão da lesão. Um dos fatores é a força de cisalhamento, que é a tração exercida sobre a pele, fazendo-a deslizar sobre o plano muscular, o que ocasiona a oclusão ou mesmo rompimento dos capilares responsáveis pela perfusão da pele neste local. A consequência desta separação capilar é a isquemia local, morte celular por isquemia, e todos os fenômenos decorrentes da falta de nutrição tecidual. O outro fator é a fricção, que é a lesão causada pelo atrito entre duas superfícies (a pele e a superfície de apoio), levando à formação de ferida por lesão direta da pele (KEYS et al., 2010; ROGENSKI; KURCGANT, 2012).

Os intrínsecos, já destacados, são aqueles inerentes ao próprio indivíduo, e incluem situações locais e sistêmicas de risco para úlceras. Os mais importantes são: idade, presença de morbidades como hipertensão arterial sistêmica ou diabetes, inconsciência, imobilização, perda de sensibilidade, perda de função motora, perda de continência urinária ou fecal, presença de espasmos musculares, deficiências nutricionais, anemias, índice de massa corporal muito alto ou muito baixo e doenças circulatórias (ROCHA; MIRANDA; ANDRADE, 2006).

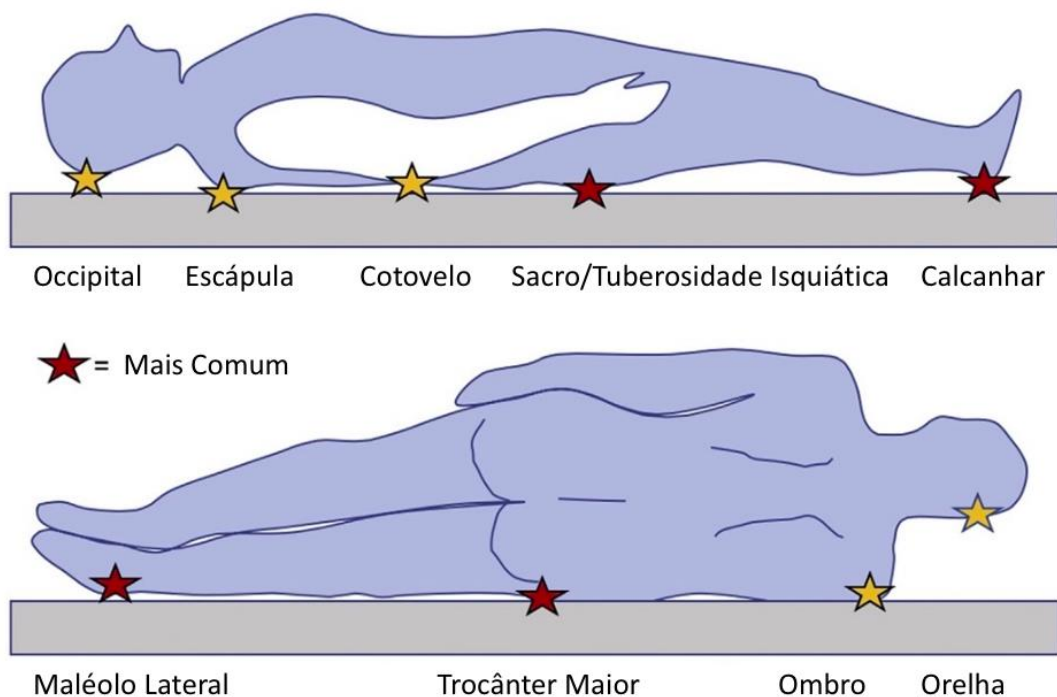
Pacientes acamados e inconscientes, ou com o nível de consciência alterado, encontram-se em situação de risco aumentado para úlcera por pressão, por estar comprometido o mecanismo de mobilização para alívio da pressão. Pacientes imobilizados e com perda de sensibilidade local podem perder o sistema de proteção que os impediria de permanecer sobre a proeminência óssea por tempo prolongado. Pacientes com incontinência urinária e fecal encontram-se em risco para úlceras por pressão devido ao contato de urina e fezes com a pele; a umidade mantida cria ambiente favorável à proliferação bacteriana, além de permitir a ocorrência de fissuras na pele, originando feridas que, com a pressão exercida pela proeminência óssea,

favorece o desenvolvimento de úlceras por pressão, e a progressão das mesmas (BLANES *et al.*, 2004; NUAP/EPUAP, 2014).

Pacientes com índice de massa corporal muito baixo tem possível baixa resistência tecidual e há pressão exercida diretamente sobre a pele pela proeminência óssea; pacientes com índice de massa corporal muito alto possuem áreas teciduais mal irrigadas (tecido celular subcutâneo), pouco resistentes à agressão isquêmica. Deficiências nutricionais, deficiências vitamínicas e anemia prejudicam o aporte de nutrientes ao tecido injuriado, e diminuem a capacidade de restauração tecidual, assim como outras doenças sistêmicas debilitantes (BARKER; ROSSON; DELLON, 2006; BAUER, *et al.*, 2016; ELLINGER; STEHLE, 2009; WADA; TEIXEIRA NETO; FERREIRA, 2010).

Os fatores extrínsecos são aqueles derivados do ambiente, externos ao paciente. Os mais importantes são a pressão de contato sobre a proeminência óssea, as forças de cisalhamento e a fricção, as áreas de maior proeminência são apresentadas na Figura 1 (MERVIS; PHILLIPS, 2019a).

Figura 1 - Áreas de proeminência óssea com maior risco de desenvolvimento de LPP



Fonte: Adaptado de Mervil & Phillips (2019)

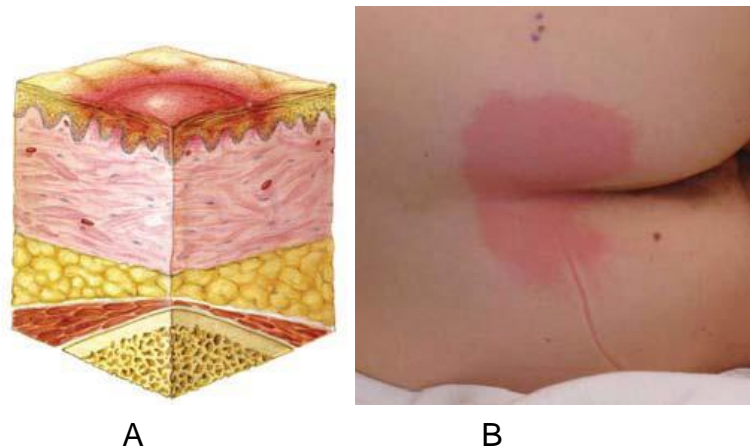
3.1.5 Apresentação Clínica e Classificação

Em termos de apresentação clínica a LPP é uma lesão localizada da pele e/ou tecido subjacente, normalmente sobre uma proeminência óssea, em resultado da pressão ou de uma combinação entre esta e forças de torção.

De acordo com o National Pressure Ulcer Advisory Panel e o European Pressure Ulcer Advisory Panel (2014), as úlceras por pressão são classificadas em categorias, descritas a seguir:

Categoria/Grau I – Eritema Não branqueável: Pele intacta com rubor não branqueável numa área localizada, normalmente sobre uma proeminência óssea. Em pele de pigmentação escura pode não ser visível o branqueamento; a sua cor pode ser diferente da pele da área circundante, como é apresentado na Figura 2.

Figura 2 - Leão por pressão categoria I: A- representação da lesão avermelhada na superfície; B- imagem da úlcera (em vermelho) na pele

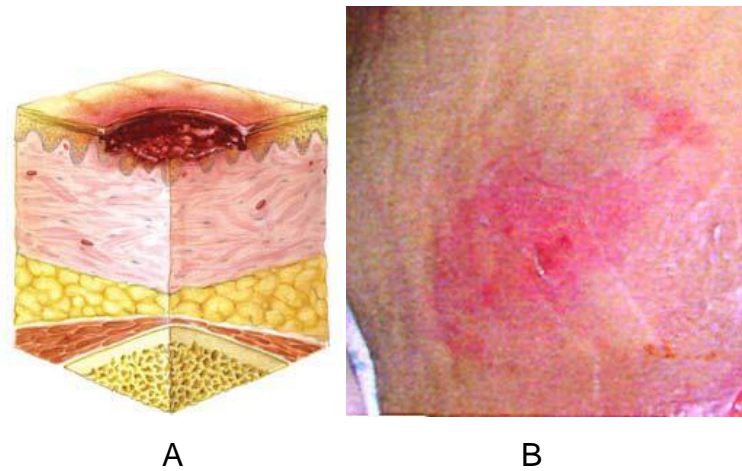


Fonte: NUAP/EPUAP (2014)

A área pode estar dolorosa, dura, mole, mais quente ou mais fria comparativamente ao tecido adjacente. A Categoria/Grau I pode ser difícil de identificar em indivíduos com tons de pele escuros. Pode ser indicativo de pessoas “em risco” (sinal precoce de risco).

Categoria/Grau II – Perda Parcial da Espessura da Pele: Perda parcial da espessura da derme que se apresenta como uma ferida superficial (rasa) com leito vermelho-rosa sem tecido desvitalizado, como é demonstrado na Figura 3. Pode também apresentar-se como flitena fechada ou aberta preenchida por líquido seroso.

Figura 3 - Lesão por pressão categoria II: A- representação da perda parcial da epiderme e da derme; B- imagem da úlcera (em rosa) na pele



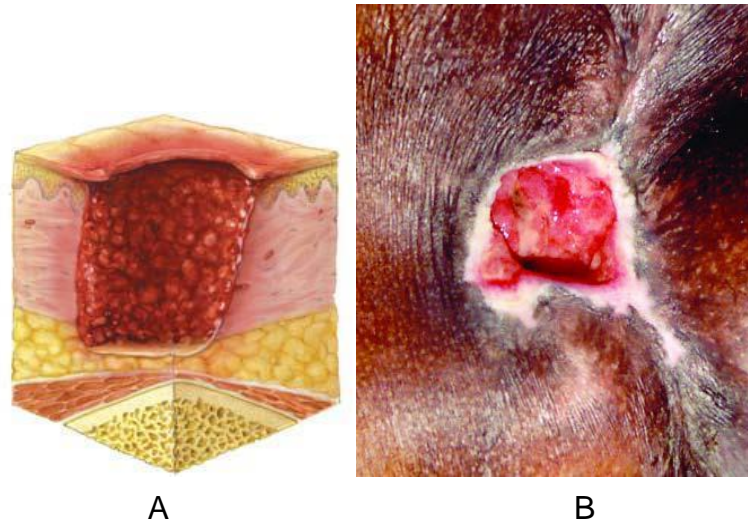
Fonte: NUAP/EPUAP (2014)

Apresenta-se como uma úlcera brilhante ou seca, sem tecido desvitalizado ou equimose. Esta Categoria/Grau não deve ser usada para descrever fissuras da pele, queimaduras por abrasão, dermatite associada à incontinência, maceração ou escoriações. A equimose é um indicador de uma suspeita de lesão nos tecidos profundos.

Categoria/Grau III – Perda Total da Espessura da Pele: Perda total da espessura dos tecidos. O tecido adiposo subcutâneo pode ser visível, mas os ossos, tendões ou músculos não estão expostos, como é apresentado na Figura 4. Pode estar presente algum tecido desvitalizado, mas não oculta a profundidade dos tecidos lesados. Podem ser cavitadas e fistulizadas.

A profundidade de uma úlcera por pressão de Categoria/Grau III varia de acordo com a localização anatômica. A asa do nariz, as orelhas, a região occipital e os maléolos não têm tecido subcutâneo e as úlceras de Categoria/Grau III podem ser superficiais. Em contrapartida, em zonas com tecido adiposo abundante podem desenvolver-se úlceras por pressão de Categoria/Grau III extremamente profundas. Tanto o osso como o tendão não são visíveis nem diretamente palpáveis.

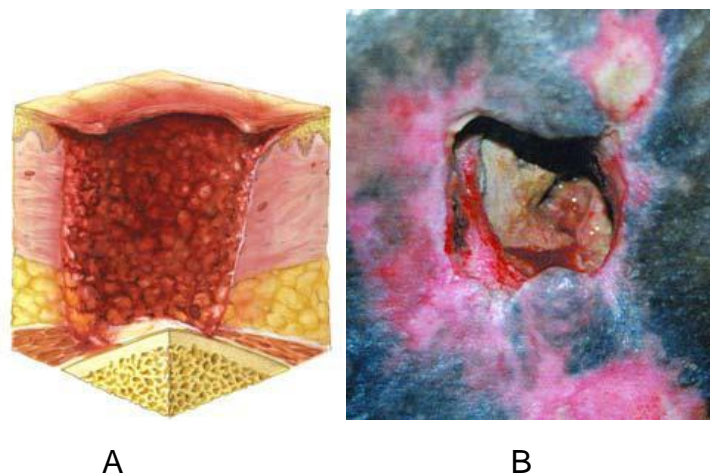
Figura 4 - Lesão por pressão categoria III: A- representação da perda total das camadas da pele; B- úlcera com aspecto avermelhado e profundo



Fonte: NUAP/EPUAP (2014)

Categoria/Grau IV – Perda total da espessura dos tecidos: Perda total da espessura dos tecidos com exposição óssea, dos tendões ou dos músculos, um exemplo é apresentado na Figura 5. Em algumas partes do leito da ferida, pode aparecer tecido desvitalizado (húmido) ou necrose (seca). Frequentemente são cavidades e fistulizadas.

Figura 5 - Lesão por pressão categoria IV: A- representação da perda dos tecidos; B- úlcera com tecido desvitalizado na pele



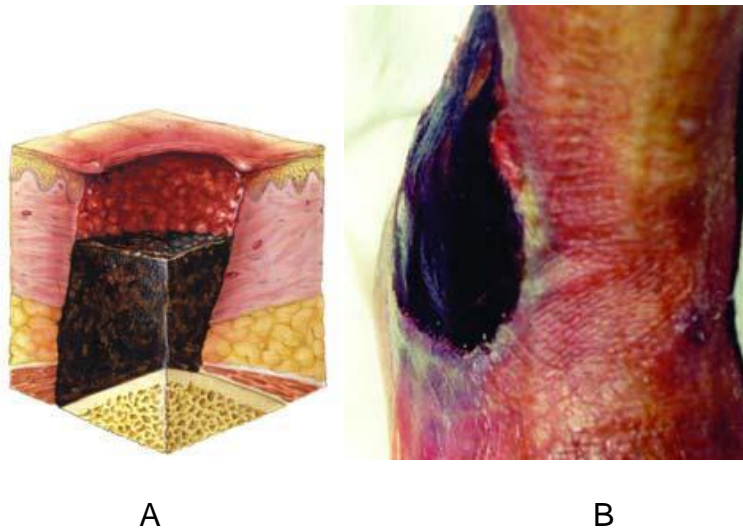
Fonte: NUAP/EPUAP (2014)

A profundidade de uma úlcera por pressão de Categoria/Grau IV varia de acordo com a localização anatômica. A asa do nariz, as orelhas, a região occipital e

os maléolos não têm tecido subcutâneo e estas úlceras podem ser superficiais. Uma úlcera de Categoria/Grau IV pode atingir o músculo e/ou as estruturas de suporte (ou seja, fáscia, tendão ou cápsula articular), tornando possível a osteomielite. Tanto o osso como o tendão expostos são visíveis ou diretamente palpáveis.

Não graduáveis/Inclassificáveis – Profundidade Indeterminada: Perda total da espessura dos tecidos, na qual a base da úlcera está coberta por tecido desvitalizado (amarelo, acastanhado, cinzentos, verde ou castanho) e/ou necrótico (amarelo escuro, castanho ou preto) no leito da ferida (Figura 6).

Figura 6 - Lesão por pressão inclassificável: A- representação da necrose tecidual;
B- úlcera com tecido necrótico no leito

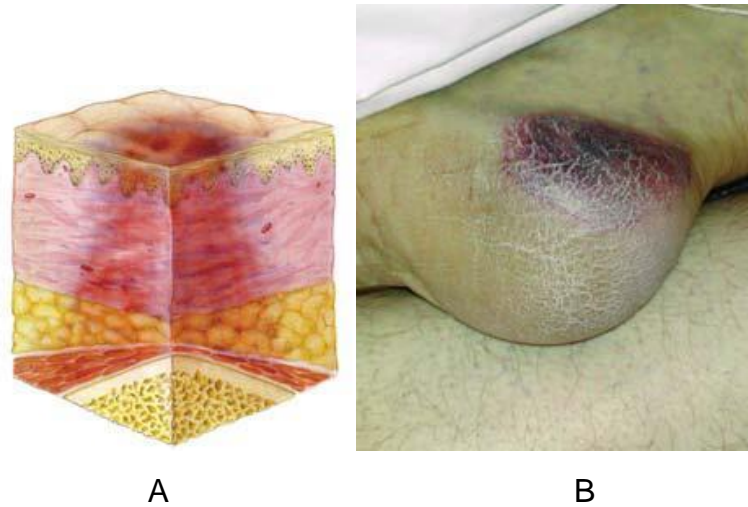


Fonte: NUAP/EPUAP (2014)

Até que seja removido tecido desvitalizado e/ou necrótico suficiente para expor a base da ferida, a verdadeira profundidade e, por conseguinte, a verdadeira Categoria/Grau, não podem ser determinados. Um tecido necrótico (seco, aderente, intacto e sem eritema ou flutuação) nos calcâneos serve como “penso (biológico) natural” e não deve ser removido.

Suspeita de lesão nos tecidos profundos – Profundidade Indeterminada: Área vermelha escura ou púrpura localizada em pele intacta e descolorada ou flitena preenchida com sangue, provocadas por danos no tecido mole subjacente resultantes de pressão e/ou cisalhamento. A área pode estar rodeada por tecido doloroso, firme, mole, húmido, mais quente ou mais frio comparativamente ao tecido adjacente (Figura 7).

Figura 7 - Suspeita de lesão profunda dos tecidos: A- representação da profundidade; B- imagem da úlcera (em vermelho escuro) na pele



Fonte: NUAP/EPUAP (2014)

A lesão dos tecidos profundos pode ser difícil de identificar em indivíduos com tons de pele escuros. A evolução pode incluir uma flitena de espessura fina sobre o leito de uma ferida escura. A ferida pode evoluir ficando coberta por uma fina camada de tecido necrótico. A sua evolução pode ser rápida expondo outras camadas de tecido adicionais, mesmo que estas recebam o tratamento adequado.

3.1.6 Prevenção

Grande parte das LPP são evitáveis através da implementação de medida de preventivas. Para prevenção adequada, é necessário avaliar o risco e identificar os fatores predisponentes que cada paciente possui e implementar medidas com base no risco individual assumido por cada caso (MERVIS; PHILLIPS, 2019b).

No sentido de identificar e estratificar o risco de formação de LPP, diversas escalas foram criadas. A principal delas e mais utilizada na prática é desenvolvida por Braden, pois apresenta valores satisfatórios de sensibilidade e especificidade (GOMES *et al.*, 2011). Essa escala integra seis subescalas: percepção sensorial, umidade, atividade, mobilidade, nutrição, fricção ou cisalhamento. As subescalas são pontuadas de um a quatro, exceto fricção e cisalhamento, cuja medida varia de um a três. Os escores totais variam de 6 a 23 pontos, e os índices altos correspondem a

baixo risco para a formação de LPP e índices baixos, a maiores riscos. Escores equivalentes ou abaixo de 16 são, genericamente, identificados como críticos e são indicativos de risco para o desenvolvimento de LPP (ROGENSKI; KURCGANT, 2012).

Quanto as medida passíveis de serem realizadas, a redistribuição da pressão é pedra angular no processo de prevenção das LPP. Reposicionamento frequente, ângulo baixo da cama inclinação e o posicionamento ideal do paciente podem reduzir a incidência de LPP. O reposicionamento para evitar longos períodos de pressão sustentada localmente é um elemento essencial da prevenção destas (BLANES et al., 2004; ROCHA; MIRANDA; ANDRADE, 2006).

Em um estudo randomizado, analisando o reposicionamento a cada 2 horas versus 3 horas em um padrão colchão de hospital, uma diminuição não significativa de 7% na incidência de úlcera de pressão foi observada no grupo de reposicionamento de 2 horas. Uma análise post hoc desses mesmos dados revelou que entre úlceras de pressão de estágio 2 a 4, 14% no grupo de 2 horas grupo versus 24% no grupo de 3 horas desenvolveu úlceras de pressão, o que denota a importância da implementação dessas medidas (DEFLOOR; BACQUER; GRYPDONCK, 2005).

Outras medidas descritas na literatura incluem a utilização de materiais de alívio da pressão, como por exemplo coxins, travesseiros e espumas nas regiões de impacto, como panturrilhas e pés. É citado também o uso de colchões especiais, como colchões de ar ou de água (ROCHA; MIRANDA; ANDRADE, 2006).

Outrossim, o suporte clínico atendendo as necessidades de cada paciente é fundamental. A manutenção dos níveis glicêmicos adequados, um suporte nutricional com dieta rica em proteínas ou preparações com ferro para aumentar a concentração de hemoglobina também impactam na fisiopatologia da doença (ALVES.; BORGES; BRITO, 2014; MERVIS; PHILLIPS, 2019b). Diversas outras medidas têm sido estudadas, o presente estudo não irá detalha-las pois não é objetivo primário deste.

3.1.7 Tratamento

A abordagem da LPP deve ser completa individualizada e inclui tratamento sistêmico e local. Em termos sistêmicos, os pontos já descritos como fatores de risco devem ser otimizados, como manter o bom estado geral e nutricional do indivíduo. O tratamento local pode ser conservador ou cirúrgico, a decisão da abordagem dependerá da classificação da LPP, da presença ou não de infecção e outros fatores

intrínseco. O tratamento local consiste em limpeza, desbridamento da ferida e a utilização de curativos e coberturas. As indicações de cirurgia variam, mas em geral, se indica para casos de LPP em estágios avançados, com risco de graves complicações para o indivíduo (NUAP/EPUAP, 2014; QASEEM et al., 2015).

Os curativos são considerados agentes terapêuticos locais destinados a criar um ambiente ideal para a cicatrização, com propriedades específicas de acordo com as características clínicas da ferida (SURVANA; MURINA, 2013). Os principais curativos utilizados no tratamento de úlcera por pressão compreendem hidrocolóide, hidrogel, alginato, espuma de poliuretano, filme transparente, carvão ativado de prata, matriz de colágeno e fatores de crescimento (MERVIS; PHILLIPS, 2019b). A tabela 1 apresenta informações sobre o uso, as vantagens e desvantagem das principais coberturas de curativo.

Tabela 1 - Principais tipos de curativo, indicações, vantagens e desvantagens

Curativo	Uso	Vantagens	Desvantagens
Hidrogel	Úlceras secas com ou sem escara	Promove o desbridamento autolítico; adiciona uma ferida seca	Pode causar maceração da pele saudável circundante
Hidrocoloide	Úlceras levemente exsudativas	A propriedade de gelificação quando exsudado promove a cicatrização de feridas úmidas; à prova d'água e pode permanecer no local por dias	Minimamente absorvente; pode causar maceração sob o curativo
Alginato	Úlceras altamente exsudativas	Ótima absorção	Pode secar e aderir ao leito da ferida, causando dor e trauma na remoção
Espuma	Úlceras moderadamente e exsudativas ou cavitadas	Absorvente e retentivo de umidade; disponível com bordas adesivas; pode usar como um curativo secundário para feridas altamente exsudativas	Pode secar o leito da ferida se o volume de exsudado for baixo
Hidrofílmico	Úlceras moderadamente e exsudativas	A transparência permite que a ferida seja vista	Não absorve nem permite a drenagem de fluidos; revestimento adesivo pode perturbar a reepitelização após a remoção
Matriz de colágeno	Todos os tipos	Promove formação do tecido de granulação	Pouco disponível nos serviços de saúde

Fonte: Adaptado de Mervis & Phillips (2019)

Além dos tratamentos descritos, o *American College of Physicians* descreve entre outras terapias adjuvantes, o uso da fototerapia e o uso do laser de baixa intensidade (FBM) (QASEEM et al., 2015). A terapia de luz consiste na aplicação de energia do espectro infravermelho, visível ou ultravioleta ao local da ferida para promover a cura. Alguns estudos mostraram que esta terapia reduziu a área de superfície da úlcera em comparação com o tratamento placebo ou com os cuidados habituais, mas não mostrou melhora na cicatrização completa da ferida (IORDANOU et al., 2002; SCHUBERT, 2001).

Na TFB é utilizada laser de baixa potência ou LED, capaz de promover efeitos bioquímicos, bioelétricos e bioenergéticos, resultando em estimulação da microcirculação, analgesia, efeitos da modulação da inflamação e anti-edematosos e cicatrização (ASSIS; MOSER, 2013; GAO; XING, 2009). O uso de TFB ativa uma faixa de propagação de crescimento, aumentando a motilidade das células epiteliais, e do colágeno, que está diretamente ligado à cicatrização da LPP (LANZAFAME et al., 2004; MESTER et al., 1971).

No próximo tópico desta revisão será abordado os aspectos fundamentais da cicatrização de feridas, em seguida sobre laser terapia, seus efeitos biológicos e como este pode atuar nas fases da cicatrização de feridas

3.2. PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS

Uma ferida pode ser definida como a interrupção da integridade cutâneo-mucosa decorrente de desequilíbrios e agravos da saúde, resultando numa solução de continuidade da pele, na qual se rompem estruturas, desde a epiderme até camadas mais profundas, como fáscia, músculos e órgãos cavitários (AMARAL, 2014).

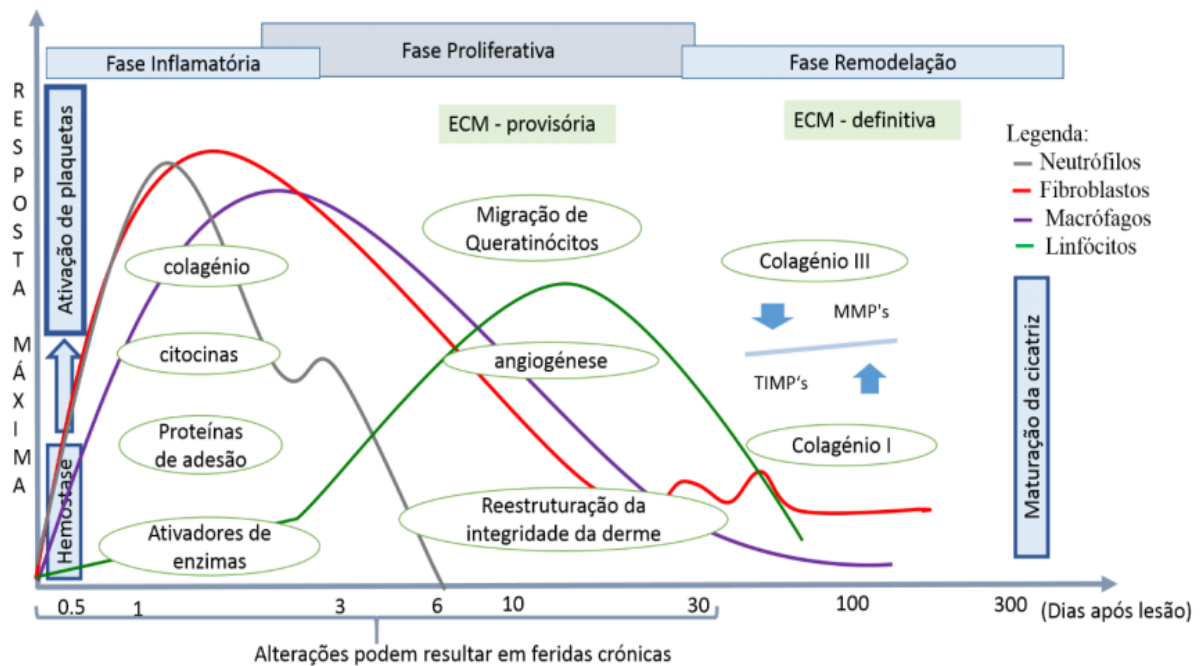
Quanto à evolução, as feridas agudas seguem um processo de cicatrização favorável e passam por todas as fases até atingirem a integridade anatômica. Se a ferida não evoluir para a cicatrização e ficar estagnada numa das fases do processo cicatricial trata-se, então, de uma ferida crônica com retardo na cicatrização. Também pode ser uma ferida aguda com processo inflamatório prolongado, condizente a um processo infeccioso que aumenta o seu tempo de prevalência, ou decorrente de outras doenças crônicas pré-existentes, como recorrência frequente e, muitas vezes, associada a distúrbios vasculares. São designadas em lesão por pressão, úlceras

causadas por doença venosa, arterial ou mista, ou resultantes de doenças metabólicas como as neuropáticas, ou ainda as feridas malignas ulceradas (EDSBERG *et al.*, 2016).

O processo de cicatrização de feridas corresponde a um continuum de fases sobrepostas e contínuas que não ocorrem sempre da mesma forma, podendo sofrer alterações de acordo com a pessoa e a causa da ferida (LEE *et al.*, 2012). Quando ocorre uma agressão ao organismo ele reage imediatamente com fenômenos fisiológicos a fim de restaurar e restabelecer as funções dos tecidos que foram lesionados. O processo de cicatrização que segue com a finalidade de reparar o tecido pode ser dividido didaticamente em três fases sobrepostas: inflamatória, proliferativa e de remodelação (ISAAC *et al.*, 2010).

Ao longo deste processo, ocorrerão coagulação, inflamação, proliferação celular, contração da ferida e remodelação, como demonstrado na Figura 8. O mecanismo de regeneração é o processo pelo qual o tecido lesionado é replicado de células iguais, e na reparação o tecido lesionado é recolocado por tecido conjuntivo, originando a cicatriz (LOURENÇO, 2016; SORG *et al.*, 2017).

Figura 8 - Evolução sequencial do processo de cicatrização



O reparo é o processo responsável pela substituição dos tecidos lesados por elementos novos e saudáveis. Acontece por meio de neoformação e proliferação de tecido conjuntivo, vascularizado denominado de cicatrização, ou por tecido igual ao original, denominado regeneração. A regeneração restitui a integridade e função em alguns tipos de agressão e epitelização das feridas. A cicatrização é o tipo mais comum de reparo e pode ocorrer junto com a regeneração.

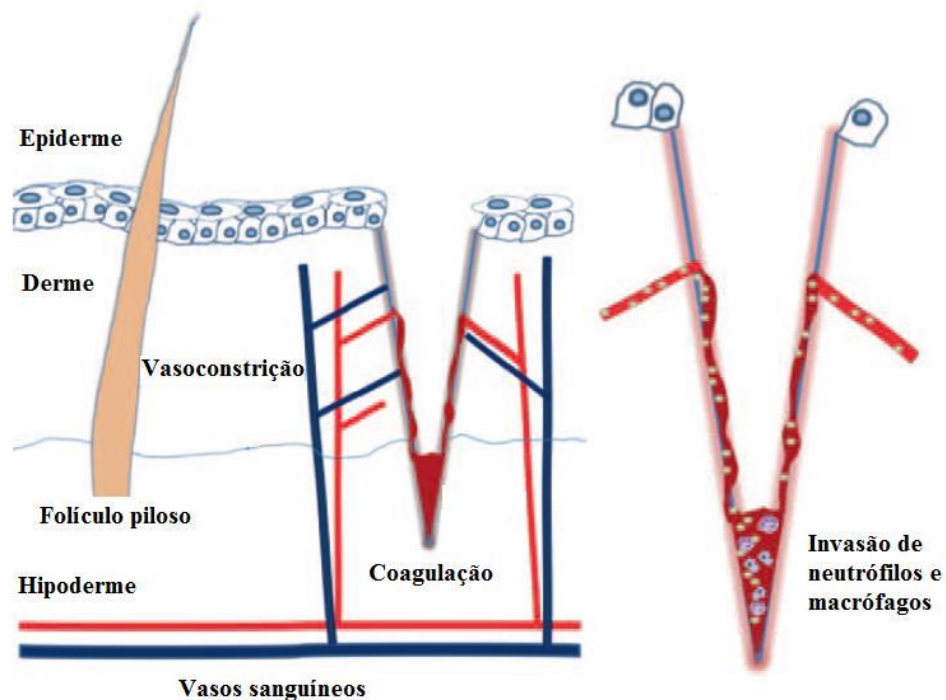
O processo de cicatrização visa restabelecer a homeostasia da pele e apresenta uma evolução natural em fases, desde que não existam fatores que contribuam para que o processo se torne crônico

A cicatrização pode ser classificada em primeira e segunda intenção, conforme a proximidade das bordas da ferida. Na cicatrização por primeira intenção, as bordas da ferida estão próximas e há menor perda de tecido. A morte celular e o dano à membrana basal são mínimos, a re-epitelização é intensa e a fibrose é mínima. Na cicatrização por segunda intenção, há perda extensa de tecido, por exemplo, em cirurgias de grande porte. Esta última ocorrerá com mais angiogênese, intenso crescimento de fibroblastos e deposição de colágeno, cicatriz mais densa, que posteriormente sofrerá contração. O tempo de recuperação é peculiar a cada tipo de cicatrização. O processo de cicatrização que segue com a finalidade de reparar o tecido pode ser dividido didaticamente em três fases sobrepostas: inflamatória, proliferativa e de remodelação. Ao longo deste processo, ocorrerão coagulação, inflamação, proliferação celular, contração da ferida e remodelação.

3.2.1 Fase Inflamatória

Após a ocorrência do ferimento, inicia-se a fase inflamatória, caracterizada pelo extravasamento de sangue que preenche a área lesada com plasma e elementos celulares, principalmente plaquetas, como demonstrada pela Figura 9.

Figura 9 - Fase inflamatória da cicatrização de feridas



Fonte: Adaptado de Reinke & Sorg (2012)

A agregação plaquetária e a coagulação sanguínea geram um tampão, rico em fibrina, que, além de restabelecer a hemostasia e formar uma barreira contra a invasão de microrganismos, organiza uma matriz provisória necessária para a migração celular. Essa matriz serve também como reservatório de citocinas e fatores de crescimento que são liberados durante as fases subsequentes do processo cicatricial. As plaquetas também participam da secreção de vários mediadores, incluindo fatores de crescimento, liberados na área lesada. Induzidas pela trombina, ainda sofrem a degranulação plaquetária e liberam vários fatores de crescimento, como o derivado de plaquetas (PDGF), o de crescimento transformante beta (TGF- β), o de crescimento epidérmico (EGF), o de crescimento transformante alfa (TGF- α) e o fator de crescimento de células endoteliais (VEGF), além de glicoproteínas adesivas como a fibronectina e trombospondina, que são importantes constituintes da matriz extracelular provisória (EMING; KRIEG; DAVIDSON, 2007; REINKE; SORG, 2012).

A ativação da cascata de coagulação e do complemento, juntamente com a liberação dos fatores de crescimento e ativação de células parenquimatosas pela lesão, produz numerosos mediadores vasoativos e fatores quimiotáticos que auxiliam o recrutamento das células inflamatórias no local da ferida. Ocorre também migração

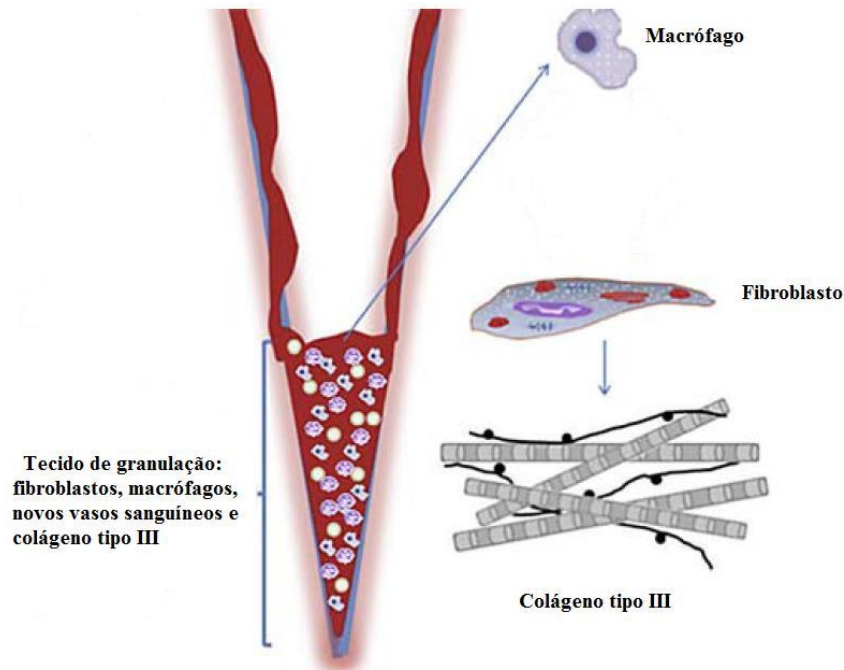
de neutrófilos e monócitos para o leito da ferida. Além da função de fagocitose de bactérias, fragmentos celulares e corpos estranhos, essas células inflamatórias produzem fatores de crescimento, que preparam a ferida para a fase proliferativa, quando fibroblastos e células endoteliais também serão recrutados (SORG *et al.*, 2017; WANG *et al.*, 2018).

Os macrófagos são as principais células promotoras do processo de reparo tecidual, pois degradam e removem componentes do tecido conjuntivo danificado, além de secretarem fatores quimiotáticos que atraem outras células inflamatórias ao local da ferida e produzem prostaglandinas, que funcionam como potentes vasodilatadores, afetando a permeabilidade dos microvasos. A liberação de fatores de crescimento por plasma, fibroblastos e macrófagos/neutrófilos ativa os queratinócitos localizados nas margens e no interior do leito da ferida. Dentre os fatores de crescimento, destacam-se o PDGF, que induz a proliferação de fibroblastos com conseqüente produção da matriz extracelular durante a contração da ferida e reorganização da matriz, o KGF7, que é considerado o principal regulador da proliferação dos queratinócitos, assim como o TGF- β , principal responsável pelo estímulo inicial da migração das células epiteliais (DALEY *et al.*, 2005; KALLIS; FRIEDMAN, 2018).

3.2.2 Fase Proliferativa

A fase proliferativa é a fase responsável pelo fechamento da lesão e é marcada pela fibroplasia, angiogênese e reepitelização, como esquematizada na Figura 10. Compreende: reepitelização, fibroplasia e angiogênese. A reepitelização tem início horas após a lesão, com a movimentação das células epiteliais oriundas tanto da margem como de apêndices epidérmicos localizados no centro da lesão. A fibroplasia e angiogênese compõem o chamado tecido de granulação responsável pela ocupação do tecido lesionado cerca de quatro dias após a lesão. Os fibroblastos produzem a nova matriz extracelular necessária ao crescimento celular enquanto os novos vasos sanguíneos carregam oxigênio e nutrientes necessários ao metabolismo celular local. Esta fase tem início por estimulação mitogênica e quimiotática dos queratinócitos pelo TGF- α e EGF (Fator de crescimento epidérmico) (REINKE; SORG, 2012; TZIOTZIOS; PROFYRIS; STERLING, 2012; WANG *et al.*, 2018).

Figura 10 - Fase proliferativa da cicatrização de feridas



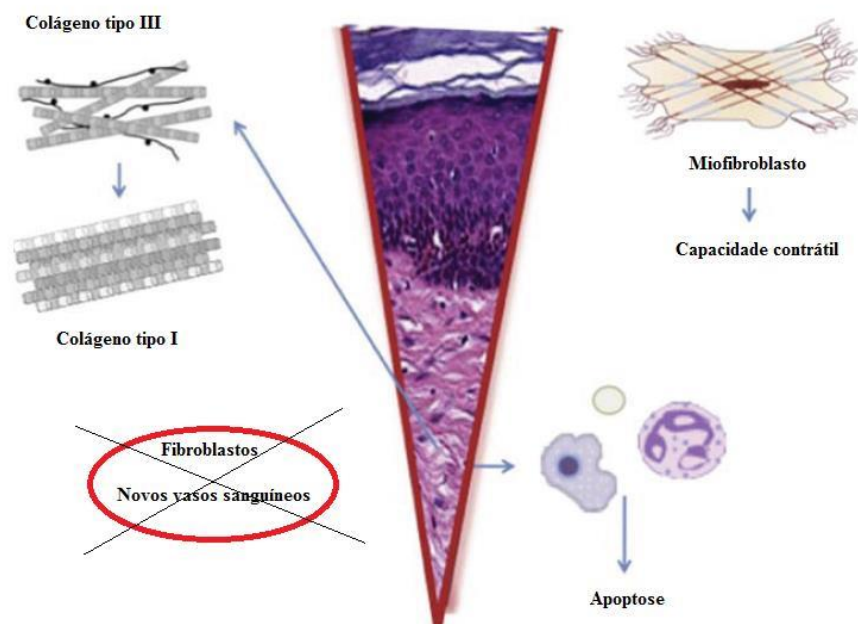
Fonte: Adaptado de Reinke & Sorg (2012)

O aumento da permeabilidade microvascular é o primeiro estágio desse processo, apresentando-se como etapa importante, que permite, por meio do extravasamento de proteínas, Citocinas e elementos celulares, a formação de matriz extracelular provisória necessária à migração e proliferação das células endoteliais. A produção de novos vasos sanguíneos a partir de vasos pré-existentes é acompanhada, na maioria das vezes, por aumento da permeabilidade vascular (AMARAL, 2014; WANG *et al.*, 2018). Os novos vasos participam da formação do tecido de granulação provisório e suprem de nutrientes e de oxigênio o tecido em crescimento. Em resposta à lesão tecidual, a angiogênese é processo dinâmico, finamente regulado por sinais presentes tanto no soro quanto na matriz extracelular local. A reepitelização, que é o recobrimento da ferida por novo epitélio e consiste tanto na migração quanto na proliferação dos queratinócitos a partir da periferia da lesão, também ocorre durante a fase proliferativa. Esses eventos são regulados por três principais agentes: fatores de crescimento, integrinas e metaloproteases (DALEY *et al.*, 2005; GANTWERKER; HOM, 2011; SORG *et al.*, 2017).

3.2.3. Fase de Remodelação

A terceira fase é a de remodelação, na qual ocorre uma tentativa de recuperação da estrutura tecidual normal (Figura 11). É a fase marcada por maturação dos elementos e alterações na matriz extracelular, ocorrendo o depósito de proteoglicanas e colágeno. Em fase mais tardia, os fibroblastos do tecido de granulação transformam-se em miofibroblastos comportando-se como um tecido contrátil. Ocorre, concomitantemente, reorganização da matriz extracelular, que se transforma de provisória em definitiva, cuja intensidade fenotípica, observada nas cicatrizes, reflete a intensidade dos fenômenos que ocorreram, bem como o grau de equilíbrio ou desequilíbrio entre eles. Com o decorrer do processo de maturação e remodelagem, a maioria dos vasos, fibroblastos e células inflamatórias desaparece do local da ferida mediante processos de emigração, apoptose ou outros mecanismos desconhecidos de morte celular. Esse fato é mediado, principalmente, pelas citocinas fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucina (IL-1), PDGF e TGF- β que leva à formação de cicatriz com reduzido número de células. Entretanto, se persistir a celularidade no local, ocorrerá a formação de cicatrizes hipertróficas ou queloides (KALLIS; FRIEDMAN, 2018; REINKE; SORG, 2012; WANG *et al.*, 2018).

Figura 11 - Fase de Remodelação



Fonte: Adaptado de Reinke & Sorg (2012)

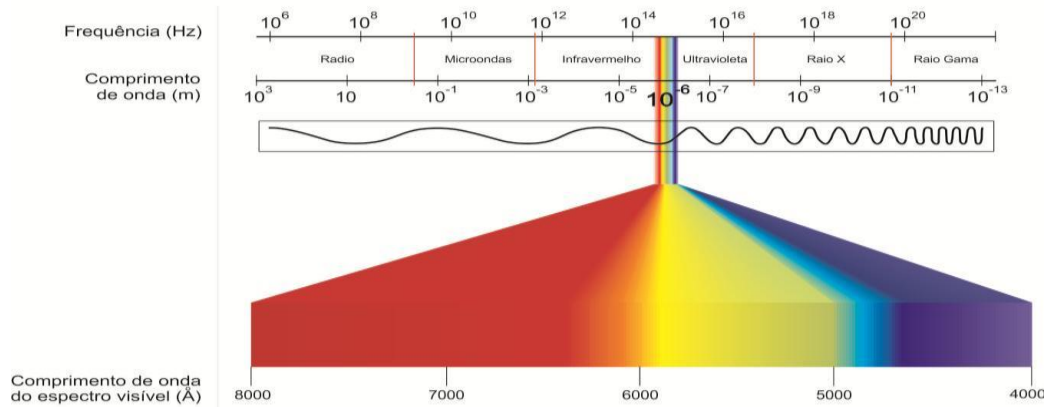
Vários fatores locais e sistêmicos influenciam na cura de feridas. Estado nutricional e metabólico (Diabetes Mellitus, Neuropatia) do indivíduo, estado circulatório (lesões vasculares, alterações de células fagocitárias) e hormonal (corticosteroides, cortisona), DPOC, etilismo, tabagismo, idade radioterapia e quimioterapia são alguns dos fatores sistêmicos que podem prejudicar o processo de reparo tecidual. Dentre os fatores locais, que também interferem negativamente na cicatrização estão: infecção, corpos estranhos, fatores mecânicos (tensão ou movimentação inicial da ferida, vascularização das bordas da ferida (isquemia local) e tamanho da ferida (tipo, dimensão, local) (ISAAC *et al.*, 2010; REINKE; SORG, 2012; WANG *et al.*, 2018). Tais fatores aumentam a morbidade e mortalidade dos pacientes por dificultarem o processo de reparo (AMARAL, 2014).

3.3. FOTOBIMODULAÇÃO

3.3.1 Princípios Físicos dos Lasers

A palavra Laser é um acrônimo do inglês *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*, ou seja, Amplificação da Luz por Emissão Estimulada de Radiação. O equipamento emite uma radiação eletromagnética, considerada um conjunto de ondas (elétricas e magnéticas) com diferentes formas de radiação, caracterizadas pelo comprimento de onda (λ) (distância entre dois picos – cristas ou vales) (GARCEZ; RIBEIRO; NÚÑEZ, 2012). Cada onda ou fóton que compõe o feixe de luz laser carrega uma quantidade de energia (E) na sua trajetória oscilatória, a Figura 12 apresenta o espectro eletromagnético da radiação.

Figura 12 - Espectro eletromagnético da radiação.



Fonte: Garcez, Ribeiro e Núñez (2012)

Sendo assim, o laser é composto por um feixe de fótons idênticos que oscilam na mesma frequência e com mesmo λ , sendo, portanto, monocromático. Uma vez que todos os fótons podem se propagar na mesma direção, outra característica da radiação laser é a direcionalidade (colimação), permitindo que a luz se propague como um feixe. É coerente afirmar, portanto, que todos os seus fótons estão em fase, no tempo e no espaço (LINS *et al.*, 2010).

O mecanismo de funcionamento do equipamento laser tem como base a geração de fótons pela teoria da emissão estimulada de radiação, de Albert Einstein, de 1917. Essa emissão gera fótons com a mesma frequência e, portanto, na mesma fase temporal e espacial do fóton que o estimulou (POLACHINI *et al.*, 2019).

A fototerapia com laser é um dos métodos terapêuticos mais antigos, introduzido por Endre Mester e colaboradores na década de 1970, quando este testava se a radiação laser poderia causar câncer em camundongos. Nesta pesquisa ele comprovou que os efeitos biológicos da laserterapia não são térmicos, o que os difere dos lasers de alta potência que operam acima de 1 W e cujos efeitos são relacionados com o alto e rápido aquecimento local do tecido (MESTER *et al.*, 1971).

Na laserterapia, para a luz visível de baixa potência ter qualquer efeito em um sistema biológico vivo, a absorção da energia irradiada deve ocorrer pela absorção específica de fótons por átomos ou moléculas receptoras, denominados cromóforos ou fotorreceptores (GARCEZ; RIBEIRO; NÚÑEZ, 2012). Este cromóforo é uma

molécula (ou parte de uma molécula) na qual a diferença de energia entre os elétrons em dois orbitais moleculares diferentes coincide com a energia do fóton dentro do espectro visível (AVCI *et al.*, 2013).

A interação do feixe laser com o tecido depende das suas propriedades ópticas e do comprimento de onda da luz laser. Assim, dependendo do tecido e do laser, a luz pode sofrer reflexão, transmissão, espalhamento e/ou absorção. Na aplicação terapêutica, tanto a absorção quanto o espalhamento da luz são dependentes do comprimento de onda utilizados. Os principais cromóforos do tecido (hemoglobina e melanina) possuem alta banda de absorção em comprimentos de onda <600 nm (PEPLOW *et al.*, 2011; WONG-RILEY *et al.*, 2005).

A interação laser-tecido varia com a transformação da energia absorvida. Quando é gerado calor, o efeito é fototérmico, e possibilita a desidratação, coagulação, remoção tecidual por vaporização ou ablação e redução microbiana, efeitos do laser de alta potência. Por outro lado, o laser de baixa potência produz efeitos fotoquímicos e fotofísicos, sem geração de calor, cuja energia absorvida é utilizada pelas células, reestabelecendo a sua homeostase. A terapia com FBM biomodula a inflamação, acelera a reparação tecidual, promove analgesia, possui ação antiedematosa e antimicrobiana (GAO; XING, 2009; GARCEZ; RIBEIRO; NÚÑEZ, 2012).

3.3.2. Mecanismo de ação da Fotobiomodulação

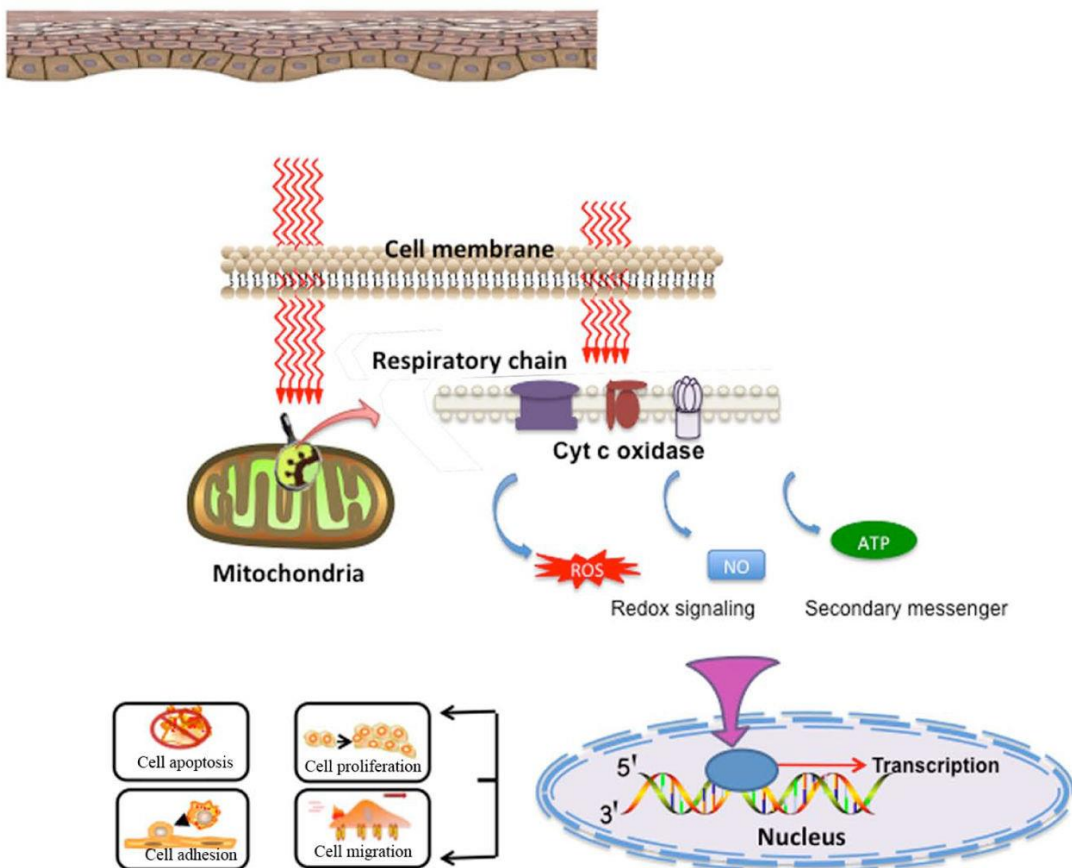
Acredita-se que o mecanismo biológico básico por trás dos efeitos da FBM seja através da absorção da luz de radiação vermelha e infravermelha pelos cromóforos mitocondriais, em particular a citocromo C oxidase, que está contida na cadeia respiratória localizada dentro da mitocôndria (KARU, T.I.; KOLYAKOV, 2005; KARU, Tiina I.; PYATIBRAT; KALENDO, 2004).

Acredita-se que esta absorção de energia luminosa pode causar fotodissociação do óxido nítrico inibitório de citocromo C oxidase levando ao aumento da atividade enzimática, transporte de elétrons, respiração mitocondrial e produção de ATP (PASTORE *et al.*, 1994; WONG-RILEY *et al.*, 2005). Por sua vez, a FBM, ao alterar o estado redox celular, pode induzir a ativação de numerosas vias de sinalização intracelular; alterar a afinidade de fatores de transcrição relacionados com a proliferação celular, sobrevivência, reparo e regeneração de tecido (AVCI *et al.*,

2013; PELOW *et al.*, 2011). A Figura 13 apresenta uma representação esquemática do mecanismo de ação da fotobiomodulação no tecido celular.

As reações secundárias correspondem à cascata de eventos que ocorrem a partir da irradiação, não mais dependentes da luz (PALAGI *et al.*, 2015a; SCHINDL *et al.*, 2003). As alterações podem ser do pH intracelular, relacionadas à ativação das ATPases e seguidas por alterações nos níveis de cálcio intracelular. Ainda, na mudança do estado redox para oxidação ocorre um aumento intracelular de cálcio que estimula o metabolismo celular. Tanto a estimulação quanto a inibição nas células de mamíferos podem ser induzidas por luz vermelha monocromática, dependendo da dosagem aplicada (KARU, T., 1989). Outro fator que deve ser considerado é a dosagem, visto que altas doses de energia podem provocar um dano fotodinâmico, ou seja, uma produção exacerbada de radicais livres ou danificar e destruir os fotorreceptores (cromóforos), inibindo os processos celulares (MENEGUZZO, 2010; KARU, 1989; SCHINDL *et al.*, 2003).

Figura 13 - Mecanismo de ação da fotobiomodulação



Fonte: Avci *et al.* (2013)

3.3.3 Fotobiomodulação e seu papel na reparação tecidual

A terapia com FBM, quando utilizada em tecidos biológicos, não é baseada no aquecimento, ou seja, a energia dos fótons que é absorvida não é transformada em calor, mas seus benefícios advêm dos efeitos fotoquímicos, fotofísicos e fotobiológicos. Alguns autores demonstraram que quando o laser interage com as células e tecidos, na dose necessária, determinadas funções celulares podem ser estimuladas. A saber, a estimulação de linfócitos, a ativação de mastócitos e o aumento da produção de ATP mitocondrial, bem como a proliferação de vários tipos de células e moléculas, como citocinas, que determinam efeitos que biomodulam a inflamação (CATÃO et al., 2013; ROCHA JÚNIOR et al., 2007).

No nível celular, o FBM é capaz de provocar modificações bioquímicas, bioelétricas e bioenergéticas, atuando, desta forma, no aumento do metabolismo, na proliferação e na maturação celular. Outrossim, atua estimulando o tecido de granulação e no decréscimo de mediadores pró-inflamatórios, processos que colaboram e culminam na cicatrização. O metabolismo celular também é estimulado pela absorção molecular da luz do laser, como consequência tem-se a estimulação de fotoreceptores na cadeia respiratória mitocondrial, alterações no nível de ATP celular disponível e na liberação de fatores de crescimento e síntese de colágeno (KREISLER et al., 2003; LINS et al., 2010).

Além dos efeitos da modulação da inflamação descritos, a aceleração na microcirculação contribuem para este processo, bem como desempenha um efeito antiedematoso, pois esta aceleração da microcirculação resulta em alterações na pressão hidrostática capilar, com reabsorção do edema (POSTEN et al., 2005). Outros autores, ao avaliar os efeitos bioestimulantes mediados pelo FBM no reparo tecidual, destacam: a indução da atividade mitótica das células epiteliais e de fibroblastos e produção de colágeno por esses e a inibição de alguns mediadores químicos (KREISLER et al., 2003; LUCAS; VAN GEMERT; DE HAAN, 2003; WALSH, 1997).

A FBM é capaz de atuar em todas as fases da cicatrização de feridas, desde a fase inflamatória até a fase proliferativa e de maturação. Na fase inflamatória, a FBM com laser de baixa potência atua modulando a inflamação e age em diferentes mediadores inflamatórios e enzimas, levando à resolução mais rápida da inflamação. O que ocorre é o aumento da síntese de proteínas e interleucinas em queratócitos,

citocinas, as quais são responsáveis pelo início da reparação. Na fase proliferativa, os fatores de crescimento são acionados e se tornam responsáveis pela neovascularização (WALSH 1997; LUCAS; COENEN; DE HAAN 2000; SCHUBERT 2001; IORDANOU *et al.* 2002; KREISLER *et al.* 2003; LUCAS; VAN GEMERT; DE HAAN 2003; LANZAFAME. *et al.* 2004; SHOJAEI; SOKHANGOEI; SOROUGH 2008; GAO; XING. 2009; LINS *et al.* 2010).

Além disso, para o fechamento da lesão, o irradiação laser de baixa potência atua na atração de células mesenquimais e sua diferenciação em fibroblastos, sinalizando o final da inflamação há a diferenciação em miofibroblastos, que são as células contráteis, responsáveis pela contração da borda das lesões. Na fase de maturação o laser atua no remodelamento do tecido, sendo observada a maior efetividade na proliferação celular da fotobiomodulação, sendo fundamental conhecer e utilizar os parâmetros de irradiação mais indicados para que promova os efeitos desejados, quer sejam estimulatórios ou inibitórios (GARCEZ; RIBEIRO; NÚÑEZ, 2012, NUSSBAUM *et al.* 1994; WALSH 1997; TATARUNAS; MATERA; DAGLI 1998; POSTEN *et al.* 2005; AZEVEDO *et al.* 2006; ROCHA JÚNIOR *et al.* 2007; MANZANO *et al.* 2010; ASSIS; CATÃO *et al.* 2013; MOSER 2013; TARADAJ *et al.* 2013; ALVES *et al.* 2014; PALAGI *et al.* 2015; MACHADO; VIANA; SBRUZZI 2017).

A FBM com terapia laser de baixa potência foi empregada e descrita em diversas situações, como em feridas de pé diabético, úlceras venosas e se mostrou uma ferramenta terapêutica útil (BAVARESCO *et al.*, 2018; LI *et al.*, 2018; SANTOS *et al.*, 2020a). Alguns estudos avaliaram o FBM como instrumento terapêutico na LPP, a descrição detalhada de sua aplicação e de seus efeitos em pacientes com esta patologia serão detalhados nos resultados do presente estudo.

3.3.4 Parâmetros irradiação – Dosimetria do laser de baixa potência

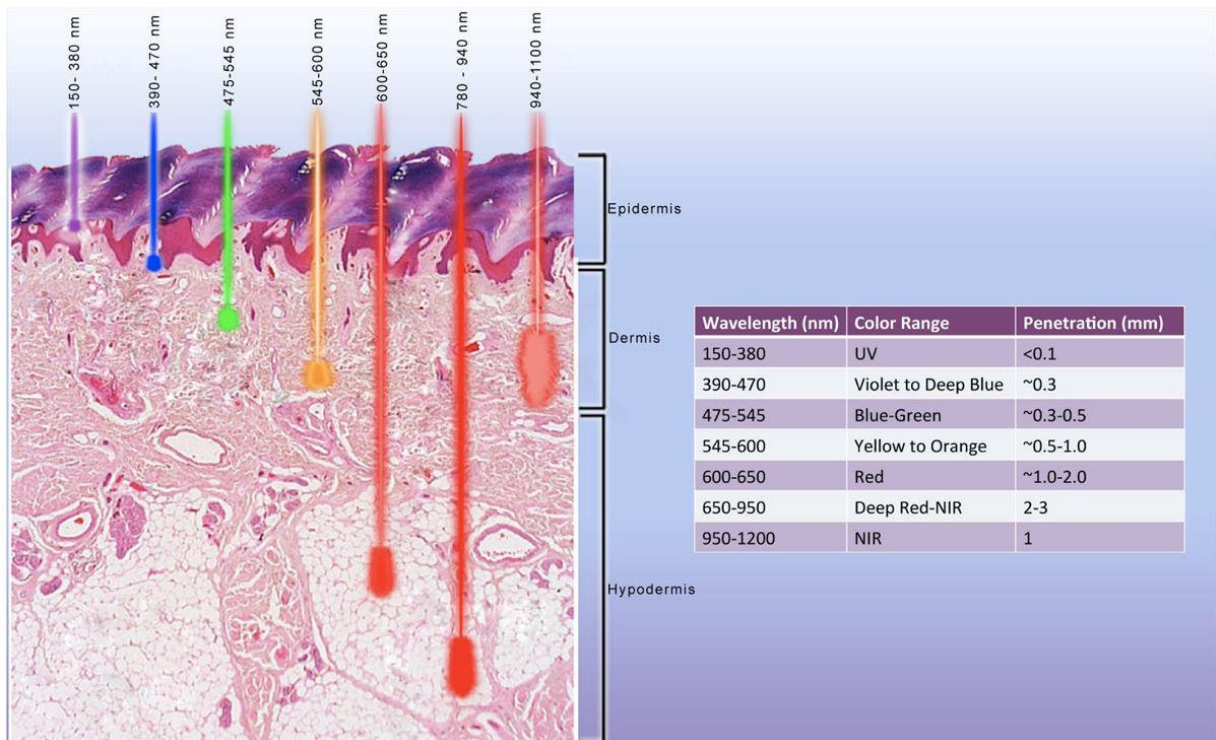
A administração de qualquer terapia medicamentosa em um dado paciente é baseada em diversos parâmetros como o cálculo da dose a ser prescrita, o tempo, a frequência de uso do medicamento, o princípio ativo deste, as características da patologia em questão, o quadro clínico do paciente, dentre outros. Da mesma maneira, o laser também tem parâmetros de modulação ou irradiação. O entendimento da interação entre os lasers e os tecidos baseia-se principalmente na compreensão das reações que podem ser induzidas nesses tecidos pela luz laser

(CAVALCANTI *et al.*, 2011). A modulação dos parâmetros de irradiação, como comprimento de onda e dose, pode alterar os efeitos desejados durante a aplicação do laser de baixa intensidade (FUKUDA *et al.*, 2010; GARCEZ; RIBEIRO; NÚÑEZ, 2012).

Os parâmetros de irradiação do laser que devem ser fornecidos em qualquer estudo experimental ou clínico são: comprimento de onda em nanômetros (nm), potência do aparelho em miliwatts (mW), densidade de potência em mW/cm², tempo de tratamento em segundos (s), energia administrada em Joules (J) e a densidade de energia (dose) em J/cm² para pequenos animais ou pesquisa em cultura de células, tamanho do ponto de saída do feixe da luz ou área do spot em cm², energia acumulada entregue em todas as seções Joules, aplicação com ou sem contato com a pele (distância em cm), modo de emissão contínuo ou pulsado (WALT, 2006).

Cada tipo de laser resulta em radiação visível ou não visível com comprimento de onda específico, que interage de maneira diferente com os cromóforos presentes nas células e tecidos (GILCHREST, 2013). Conforme Garcez *et al.* (2012), é importante utilizar o comprimento de onda adequado em cada tratamento, embora ainda não tenha sido possível determinar o melhor comprimento de onda para cada disfunção, a literatura sugere que o laser de emissão vermelha ($\lambda = 630$ a 690 nm) é a melhor opção para úlceras ou lesões por pressão, herpes e cicatrização de feridas abertas. No caso de patologias mais profundas, o laser de arseneto de gálio (GaAs, $\lambda = 904$ nm) parece ser uma boa opção para o manejo de injúrias do esporte e tem mais influência no tratamento de dor no pós-operatório e no edema. Diversos comprimentos de onda já foram estudados em diferentes contextos, de modo geral, é importante o conhecimento da profundidade de penetração de cada comprimento de onda nas estruturas da pele. A Figura 14 apresenta uma representação da penetração de diferentes comprimentos de onda nas estruturas da pele humana (AVCI *et al.*, 2013; GILCHREST, 2013; KOLARI, 1985; MOSCA *et al.*, 2019).

Figura 14 - Profundidades de penetração no tecido com o uso de diferentes comprimentos de onda



Fonte: Avci *et al* (2013)

A potência de saída média do equipamento é usada para efetuar o cálculo da densidade de energia a ser administrada no tecido. A potência é a quantidade de energia associada aos fótons que atingem o tecido por unidade de tempo é expressa em Watts (W) (GARCEZ; RIBEIRO; NÚÑEZ, 2012; MOSCA *et al.*, 2019; WALT, 2006)

Densidade de potência é definida como a potência de saída da luz por unidade de área, normalmente é dada em mW/cm² e permite avaliar a possibilidade de dano térmico. Refere-se à quantidade de potência óptica por unidade de área na superfície do tecido, mas não considera a radiação absorvida ou espalhada. O cálculo desta grandeza física realizado considerando-se a área do *spot* ou área da secção transversal do feixe. A densidade de potência é inversamente proporcional à área do *spot* (GARCEZ; RIBEIRO; NÚÑEZ, 2012).

Densidade de energia ou dose ou ainda fluência é a grandeza definida pela quantidade de energia fornecida em uma determinada área, portanto, estabelece os efeitos fotobiológicos de estimulação, inibição ou não manifestação dos efeitos terapêuticos. Esse parâmetro mistura o conceito de “medicamento” e “dose” em uma única expressão e ignora a irradiância. Usar Joules como expressão da dose é potencialmente não confiável, uma vez que pressupõe reciprocidade. A densidade de

energia é a nomenclatura mais comumente referida a “dose” em fotobiomodulação com lasers de baixa potência. Novamente mistura o conceito de “medicamento” e “dose” em uma mesma expressão é potencialmente pouco confiável, uma vez que assume relação de reciprocidade entre irradiância e tempo. Na visão de alguns pesquisadores a maneira mais segura de realizar a terapia de fotobiomodulação é definir os parâmetros de irradiação e posteriormente definir o período de irradiação (s) como dose (HUANG *et al.*, 2009; MUSSTTAF; JENKINS; JHA, 2019)

A dose ou energia empregada e o tempo de irradiação são variáveis importantes para a obtenção de resultados satisfatórios e efetivos, na terapia de fotobiomodulação com lasers de baixa potência, a partir de adequados comprimentos de onda, as menores energias tem uma ação estimulatória celular, levando a processos de reparação tecidual, por sua vez as maiores energias tem uma ação inibitória, promovendo modulação da inflamação e conseqüentemente analgesia. Os efeitos celulares da FBM são dose dependente, portanto, quando a irradiação for insuficiente não haverá resposta ou respostas sub clínicas, sendo necessário que a energia aplicada e absorvida atinja o limite necessário para provocar a ação biológica, sendo a dose mínima de reação que promova a fotobiomodulação celular (GARCEZ *et al.*, 2012).

Fatores temporais também deverão ser considerados, tais como: o modo de emissão de luz (contínua ou pulsátil), a taxa de repetição e a largura do pulso, para lasers de emissão pulsátil (CAVALCANTI *et al.*, 2011; HUANG *et al.*, 2011). Dados como números de sessões de tratamento e intervalo entre as sessões também são obrigatórios. Medidas na potência de saída do equipamento devem ser efetuados antes e no final da terapia (GARCEZ; RIBEIRO; NÚÑEZ, 2012; HUANG *et al.*, 2011; MUSSTTAF; JENKINS; JHA, 2019)

4 MÉTODO

4.1. PROTOCOLO E REGISTRO

Esta revisão sistemática foi registrada no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) (CRD42020213112) e foi conduzida seguindo as diretrizes e metodologia do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*) (Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Metanálises) (<http://www.prisma-statement.org/>) (LIBERATI et al., 2009). A questão de pesquisa foi formulada a partir da utilização da estratégia PICO (*Population, Intervention, Comparison, Outcomes*) (População, Intervenção, Comparação, Resultados) (HIGGINS; GREEN., 2011) (Figura 9), e o resultado foi: “Qual a eficácia da FBM no tratamento de lesões por pressão em comparação com outras estratégias de tratamento?”

Dentro das Revisões Sistemáticas e Práticas Baseadas em Evidências esses itens são os elementos fundamentais da pesquisa e da construção da pergunta para a busca bibliográfica, a estratégia PICOS pode ser utilizada para construir questões de diferentes estudos. (MOACYR; WANDERLEY, 2001; SANTOS et al, 2007; SOUSA; RIBEIRO, 2009; DE-LA-TORRE-UGARTE-GUANILO; TAKAHASHI; BERTOLOZZI, 2011; HIGGINS; GREEN, 2011; BRASIL, 2014; HONÓRIO; SANTIAGO JUNIOR, 2019).

Figura 15 – Modelo PICO- seleção dos termos da busca e auxílio na elaboração da pergunta da pesquisa

<i>Population</i> (População)	Pacientes com lesões por pressão, em qualquer ambiente de cuidado
<i>Intervention</i> (Intervenção)	Fotobiomodulação com laser de baixa potência
<i>Comparison</i> (Comparação)	Fotobiomodulação com laser de baixa potência associado ao tratamento padrão com curativos e cobertura, comparado com o tratamento padrão isolado
<i>Outcome</i> (Desfecho)	Taxa de redução da lesão por pressão e percentual de cura total

Fonte: Adaptado de HIGGINS; GREEN, 2011; HONÓRIO; SANTIAGO JUNIOR, 2019.

4.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, sem restrição de idioma ou ano de publicação, que foram publicados até janeiro de 2020. A população de interesse foi: pacientes adultos e idosos com lesões por pressão, independente do grau) em qualquer ambiente de cuidado (hospitalar, clínico, ambulatorial ou domiciliar). Em que um dos grupos de pacientes, obrigatoriamente, fossem tratados com laser de baixa intensidade, sendo considerada a variedade de parâmetros de irradiação, tal como o comprimento de onda, energia potência, tempo e intervalo entre as irradiações.

Os achados foram comparados com outro grupo que recebeu outras intervenções (placebo ou grupo controle). Para que fossem incluídos, os estudos deveriam necessariamente apresentar resultados específicos da reparação completa da LPP, como por exemplo, a taxa de cura, a redução do tamanho da úlcera ou a taxa de redução do tamanho.

Foram excluídos aqueles estudos em que não se tratava de ensaios clínicos randomizados ou apresentassem dados que inviabilizassem a quantificação do grau de cura ou melhora da úlcera, bem como estudos duplicados, *in vitro* e pesquisa em animais.

4.3. ESTRATÉGIA DE BUSCA

Foi realizada uma busca sistemática nas seguintes bases de dados: MEDLINE (através do PubMed), *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *Web of Science* e Scielo. Buscas manuais de estudo também foram realizadas e consideradas: (1) lista de referência de artigos de revisões sistemáticas anteriores e seus estudos incluídos; (2) Base de registros de Estudos Randomizados. A literatura obscura foi desconsiderada. A estratégia de busca incluiu os seguintes descritores: (*pressure ulcer; pressure ulcers; ulcer pressure; ulcers pressure; bed sore; bed sores; bedsore; bedsores; pressure sore; pressure sores; decubitus ulcer; decubius ulcers*) AND (*low-level laser therapy; LLLT; low-level light therapy; low-power laser therapy; laser irradiation; laser treatment; phototherapy; laser phototherapy; photobiomodulation*) com seus respectivos termos correspondentes em Português e Espanhol. O operador booleano OR foi aplicado entre os termos.

4.4. SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A seleção dos estudos foi realizada por dois revisores cegos e independentes, em caso de dúvida ou discordância o orientador desse estudo deu a decisão final. Na primeira etapa, foram lidos os títulos e resumos dos estudos encontrados a partir da busca descrita no item anterior, sendo aplicado os critérios de elegibilidade previamente definidos nesta revisão. Os estudos selecionados na primeira etapa, foram lidos integralmente, sendo novamente aplicado os critérios de elegibilidade, determinando, então, a inclusão ou não na pesquisa.

4.5. EXTRAÇÃO DOS DADOS

Após avaliar e obter consenso sobre os estudos incluídos, os dois pesquisadores cegos extraíram os dados de forma independente para um formulário de extração de dados padronizados. A base de dados final utilizada para a análise contém: Título do estudo, ano da publicação, nome do primeiro autor, características e tamanho da amostra, característica da úlcera, intervenção utilizada em cada grupo, parâmetros da FBM. O desfecho de interesse foi a área da úlcera (antes e após o procedimento) e pela heterogeneidade dos dados na literatura também foi definido como desfecho de interesse a taxa de cura da úlcera em porcentagem ou média e taxa de cura total. Quando os dados necessários para a análise quantitativa dos dados estavam disponíveis apenas em gráficos, os mesmos foram extraídos a partir do software de inteligência artificial da IBM – *Automation Platform for Digital Business*.

4.6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS

O risco de avaliação de viés dos estudos incluídos foi realizado com a ferramenta de colaboração Cochrane para avaliar o risco de viés em ensaios randomizados, que inclui os seguintes domínios: geração de sequência aleatória, ocultação de alocação, cegamento de participante, cegamento de avaliação de resultado, dados de resultados incompletos, relatórios seletivos e outros vieses (HIGGINS; GREEN., 2011). Dois autores avaliaram independentemente o risco de viés para cada estudo. O risco de viés foi avaliado como alto, baixo ou pouco claro para cada domínio.

4.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

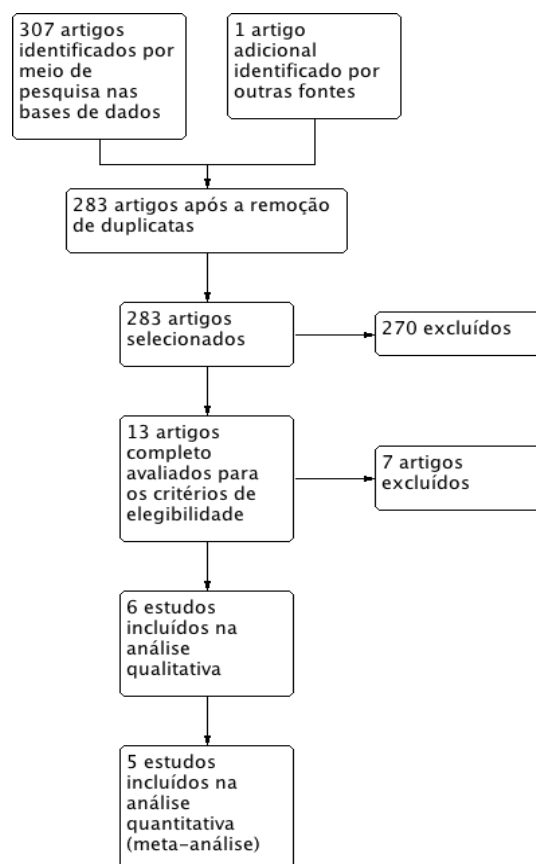
Os estudos foram analisados e reportados de forma descritiva. Quando houve similaridade metodológica o resultados foram combinados em uma metanálise. A heterogeneidade entre os estudos avaliados na metanálise foram verificadas pelo valor I^2 . Os dados contínuos foram combinados pela diferença média ponderada com intervalo de confiança de 95% e o modelo de efeito foi definido conforme a heterogeneidade encontrada. A análise quantitativa dos dados foi realizada pelo *software* RevMan 5 da Cochrane e foram sumarizadas em forrest-plots.

5 RESULTADOS

5.1. SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Foram identificados 307 artigos por meio da pesquisa inicial e 283 após remoção de duplicatas, 1 artigo adicional foi identificado dentro da referência dos artigos lidos. 283 artigos foram então selecionados, após aplicação dos critérios de inclusão, 270 foram excluídos. 13 artigos foram lidos na íntegra e avaliados quanto aos critérios de elegibilidade. Desses, 2 foram excluídos pois eram artigos de revisão, 2 não eram sobre lesão por pressão e 4 não descreveram os desfechos de interesse desta presente revisão. Deste modo, 6 artigos foram incluídos (LUCAS; COENEN; DE HAAN, 2000; LUCAS; VAN GEMERT; DE HAAN, 2003; NUSSBAUM *et al.*, 1994; SHOJAEI; SOKHANGOEI; SOROUSH, 2008; TALY *et al.*, 2004; TARADAJ *et al.*, 2013). A Figura 10 apresenta o fluxograma da seleção e inclusão dos estudos.

Figura 16 - Fluxograma da busca e seleção de estudos

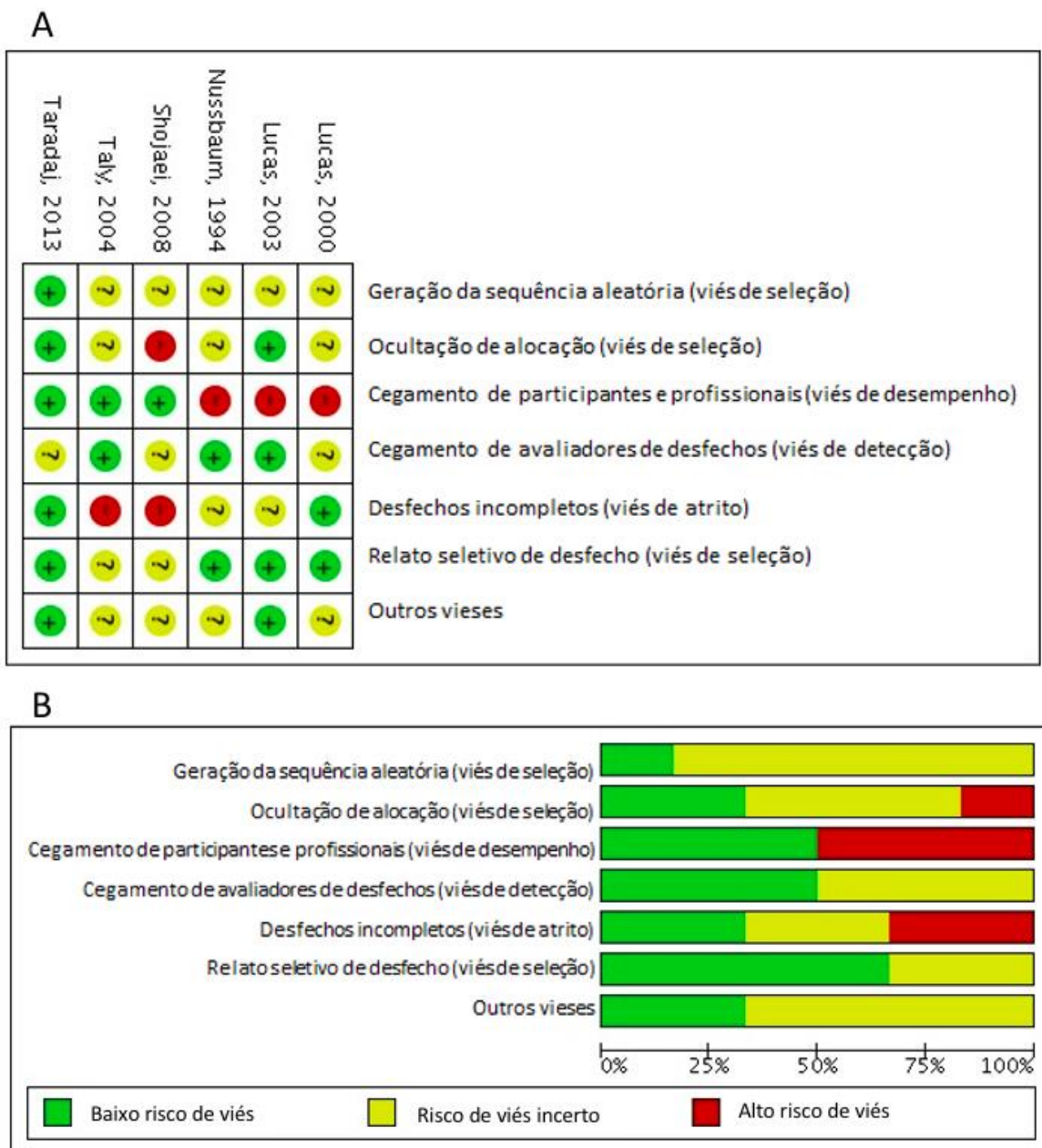


Fonte: Autoria Própria

5.2. RISCO DE VIÉS

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos nesta revisão foi elaborada por meio da Ferramenta de Colaboração Cochrane para Avaliação de Risco de Viés (HIGGINS; GREEN., 2011), o risco individual de cada artigo é apresentado na Figura 11A e o percentual de risco total para cada categoria é apresentado na Figura 11B.

Figura 17 - Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos no estudo



Fonte: Autoria Própria

Quanto a geração de sequências aleatórias 5 estudos relataram que os participantes foram randomizados, porém não foi explicado o processo da randomização, deste modo, o risco foi classificado como incerto (LUCAS; COENEN; DE HAAN, 2000; LUCAS; VAN GEMERT; DE HAAN, 2003; NUSSBAUM et al., 1994; SHOJAEI; SOKHANGOEI; SOROUSH, 2008; TALY et al., 2004). Apenas o estudo de Taradaj et al. (2013) descreveu que os números da randomização foram gerados por um computador, sendo classificado, então, como baixo risco de viés.

Quanto a ocultação da alocação, dois estudos foram classificados como baixo risco de viés, pois Lucas et al. (2003) geraram os números a partir do computador e Taradaj et al. (2013) utilizou envelopes lacrados com numeração sequencial, os quais foram abertos no momento da primeira intervenção. Os demais não forneceram informações consistentes quanto a esse domínio e foram classificados como risco incerto. Quanto ao cegamento dos pacientes, nos estudo de Shojaei et al. (2008) e Taradaj et al. (2013) o risco foi considerado como baixo, pois o grupo controle recebeu um laser placebo durante o período de acompanhamento. Os demais como risco alto ou incerto.

No domínio do mascaramento da avaliação dos resultados durante e após o tratamento, três estudos foram classificados como baixo risco de viés, pois os avaliadores não conheciam detalhes sobre os grupos aos quais os pacientes pertenciam (LUCAS; VAN GEMERT; DE HAAN, 2003; NUSSBAUM et al., 1994; TALY et al., 2004). Os demais foram classificados como incertos, pois não forneceram informações suficientes para avaliação. Quanto ao domínio de desfechos incompletos, apenas dois estudos demonstraram a perda de seguimento, com detalhamento dos motivos (LUCAS; VAN GEMERT; DE HAAN, 2003; TARADAJ et al., 2013). Quanto ao relato seletivo de desfecho, apenas os estudos de Shojaei et al. (2008) e Taly et al. (2004) foram classificados como incertos, os demais apresentaram baixo risco de viés, pois os desfechos descritos na metodologia foram apresentados nos resultados.

5.3. CARACTERÍSTICA DOS ESTUDOS E DA POPULAÇÃO

Ao todo, 207 pacientes foram randomizados para o tratamento com FBM ou controle, apenas o estudo de Taly et al. (2014) não descreveu o tamanho da amostra em número de pacientes e sim em número de LPP incluídas. A distribuição de

pacientes em termos numéricos se mostrou homogênea na maior parte dos trabalhos, a maior diferença foi encontrada no estudo de Lucas et al. (2003), que randomizou 39 pacientes no grupo controle e 47 no grupo intervenção, porém os autores destacaram que não houve diferença estatisticamente significativa entre características dos dois grupos. A idade média variou entre 36 a 88 anos, de modo geral, não foi destacado nos estudos uma diferença significativa na idade dos indivíduos do grupo controle e do grupo intervenção. Quanto ao sexo, 52,6% (109) pacientes eram homens.

Em 5 estudos o tamanho médio de base das LPP antes da intervenção foi descrito em cm² e a avaliação se deu por fotografias das lesões. As úlceras com maior área foram descritas por Taradaj et al. (2013), em torno de 30 cm², apenas Taly et al. (2004) avaliou as LPP pelo PSST score. Cinco estudos utilizaram, além das medidas de tamanho, o esquema de classificação proposto pela EPUAP/NPUAP, dos quais 2 incluíram apenas úlceras classe III (LUCAS; COENEN; DE HAAN, 2000; LUCAS; VAN GEMERT; DE HAAN, 2003), um classes I, II e III (SHOJAEI; SOKHANGOEI; SOROUSH, 2008), um classes IIA, IIB e III (TARADAJ *et al.*, 2013) e o de Taly et al. (2004) incluiu úlceras classe II, III e IV.

Quanto a distribuição das úlceras por pressão, estas se distribuíram em diferentes localizações corporais, com predomínio para região sacral (n= 57), calcâneo (n= 33) e trocanter maior (n= 32), além do tornozelo (n= 21), cóccix (n= 7), joelho (n= 3) e outras localizações com menor frequência. No estudo de Taradaj as úlceras se localizavam nos membros inferiores, sendo 23 na perna e 14 nos pés, porém a região anatômica exata não foi descrita pelos autores. As características completas da população incluída nos estudos é sumarizada na Tabela 2.

Tabela 2 - Características gerais dos estudos incluídos

Autor, ano	País	Desenho do Estudo	Grupos	Tamanho da Amostra	Sexo (M:F)	Média de idade	Condições de Base da Úlcera		
							Tamanho Médio (cm ²)	Classe	Tempo de Tratamento
Nussbaum, 1994	Canadá	Controlado e Randomizado	Grupo 1 (laser)	6	5:1	42	2,8	.	4 semanas
			Grupo 2 (US)	6	6	42,2	1,9	.	4 semanas
			Grupo C	6	5:1	36	2,1	.	4 semanas
Lucas, 2000	Holanda	Multicêntrico, cego, controlado e randomizado	Grupo 1 (laser)	8	2:6	87,5	0,94 (0,09 – 0,51)	III	6 semanas
			Grupo C	8	0:8	88	0,82 (0,3 – 0,52)	III	6 semanas
Lucas, 2003	Holanda	Multicêntrico, observador cego, controlado e randomizado	Grupo 1 (laser)	39	14:25	81,3 (DP: 9,6)	3,38 (DP: 3,86)	III	6 semanas
			Grupo C	47	18:29	83,5 (DP: 8,9)	2,46 (DP: 2,64)	III	6 semanas
Taly, 2004	Índia	Duplo-cego, controlado e randomizado	Grupo 1 (laser)	35 UP	27:8	O estudo não forneceu dados epidemiológicos para cada grupo, apenas para toda a amostra: 31,71 (DP: 1,23)	PSST score: 24,2 (DP: 3,3)	II, III e IV	2 semanas
			Grupo C	29 UP	PSST score: 24,5 (DP: 3,5)			2 semanas	
Shojaei, 2008	Iran	Triplo-cego, controlado e randomizado	Grupo 1 (Laser)	8	-	38,2 (DP:5)	-	I, II e III	3 semanas
			Grupo C	8	-	41,1 (DP: 9,4)	-	I, II e III	3 semanas
Taradaj, 2013	Polólia	cego, controlado e randomizado	Grupo 1 (940 nm)	18	8:10	67,3 (DP: 11,23)	30,2 (DP: 29,1)	IIA (5), IIB (8), III (5)	4 semanas
			Grupo 2 (808 nm)	18	8:10	70,1 (DP: 12)	34,8 (DP:36,1)	IIA (5), IIB (8), III (5)	4 semanas
			Grupo 3 (658 nm)	17	8:9	68,2 (DP: 10)	32,8 (DP: 31,33)	IIA (4), IIB (8), III (5)	4 semanas
			Grupo C	18	8:10	65,3 (DP: 11,2)	30,8 (DP: 31,82)	IIA (5), IIB (7), III (6)	4 semanas

Legenda: Grupo C Grupo Controle; DP Desvio Padrão; (-) Não informado pelo estudo;

5.4. CARACTERÍSTICA DA INTERVENÇÃO E DESFECHO CLÍNICO OBTIDO

As principais características das intervenções realizadas e o desfecho obtido em cada estudo estão sumarizadas na Tabela 3 e os detalhes da dosimetria do laser utilizado pelos estudos são apresentados na Tabela 4 e serão pormenorizados no texto.

Tabela 3 - Características da intervenção realizada, dos resultados obtidos e o número de casos com cicatrização total reportados em cada estudo incluído, separado pelo grupo de tratamento

Autor, ano	Grupo (n)	Intervenção (Parâmetros e Aplicação)	Resultados	Cicatrização total
Nussbaum, 1994	Grupo 1 (laser) (6)	Laser 820 nm, 15 mW, 4 J/cm ² , por 35s; 3x/semana	Percentual de Redução (%): 23,7% (DP: 17,3)	-
	Grupo 2 (US) (6)	US - 3 MHz; UV - 95% de emissão/250 nm. US e UV alterado 5x/semana	53,5% (DP: 20,5)	-
	Grupo C (6)	Tratamento Padrão	32,4% (DP: 15,3); Não houve diferença nos dois grupos de intervenção em relação ao controle, mas houve no grupo 2, quando comparado ao grupo 1.	-
Lucas, 2000	Grupo 1 (laser) (8)	GaAs: 904 nm; 8mW, 830 Hz, 1 J/cm ² ; por 125 s; 5x/semana	Percentual de Redução (%): 83%	3/8
	Grupo C (8)	Tratamento Padrão	Percentual de Redução (%): 95%; Foi encontrada uma diferença entre os valores pré e pós tratamento em ambos os grupos, entretanto não houve diferença significativa entre os tratamentos.	4/8
Lucas, 2003	Grupo 1 (laser) (39)	GaAs: 904 nm; 8mW, 830 Hz, 1 J/cm ² ; por 125 s; 5x/semana	Percentual de Redução (%): 5% (DP: 194); 8% dos pacientes evoluíram para UP estágio IV;	18/36

	Grupo C (47)	Tratamento Padrão	Percentual de Redução (%): 34% (DP: 204); 11% dos pacientes evoluíram para UP estágio IV; Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa no percentual médio de redução entre o grupo controle e o grupo experimental;	15/43
Taly, 2004	Grupo 1 (35)	Laser 20Hz, 4,5Jcm ² , 820 nm, cercado de 45 diodos supraluminosos de diferentes comprimentos de onda; 3x/semana ou até 14 aplicação	PSST score no fim do estudo: 19,6 (DP: 6,4); Média de tempo para cura: 2,4 (DP: 2,1) semanas;	18/35
	Grupo C (29)	Tratamento Padrão	PSST score no fim do estudo: 19 (DP: 4,9) (Não houve diferença estatisticamente significativa , p=0,806); Média de tempo para cura: 1,8 DP: 2,1) semanas (Não houve diferença significativa no tempo para cura entre os grupos, p=0,330). Em um desfecho secundário avaliado pelo estudo, da redução do PSST score nos estágios III e IV foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo 1 e grupo C (p = 0,049)	14/29
Shojaei, 2008	Grupo 1 (8)	Laser Infravermelho: 980 nm, 200 mw contínuo (GA-AL- AS) e 650 nm, 30 mw contínuo (GA-AL-IN-PH) com a dose: 4-6 J/cm ² .	Não houve diferença estatisticamente significativa a favor da redução do tamanho das úlceras (os valores não foram informados); Foi identificada uma redução significativa nos estágios das UPs no grupo 1, quando comparada ao controle.	-
	Grupo C (8)	Laser placebo + Tratamento Padrão		-
Taradaj, 2013	Grupo 1 (940 nm) (18)	Laser GaAlAs, 904 nm, 20 Hz, 50 mW, 4 J / cm ² , 5 vezes por semana durante 1 mês, curativo diário e orientações.	Redução da área da úlcera após a terapia (% da área da redução da úlcera após 1 mês). p relativo ao Teste de Kruskal-Wallis. Grupos I e III: 31,23% vs. 71,09%, P = 0,023; grupos II e III: 29,89% vs. 71,09%, P = 0,018 e grupos III e IV: 71,09% vs. 28,34%, P = 0,011. Resultado significativo apenas no grupo 3 (laser 658 nm) em comparação aos demais grupos.	3/18
	Grupo 2 (808 nm) (18)	Laser GaAlAs, 808 nm, 50 mW, 20 Hz, 4 J / cm ² , 5 vezes por semana durante 1 mês. Curativo diário e orientação.	Porcentagem de cura completa após 1 mês: Grupos 1, 2 e C: 11,1% vs. Grupo 3: 47% (p < 0,001). Porcentagem total de cura após 3 meses: Grupos 1, 2 e C: 16,7% vs. grupo 3: 58,8% (p < 0,001).	3/18

Grupo 3 (658 nm) (17)	laser GaAlAs, 658 nm, 50 mW, 20 Hz, 4 J / cm ² , 5 vezes por semana durante 1 mês. Curativo diário e orientação.	10/17
Grupo C (18)	Laser placebo, 5 vezes por semana durante 1 mês. Curativo diário e orientação.	3/18

Fonte: Autoria Própria

Tabela 4 - Dosimetria utilizada pelos estudos na terapia de fotobiomodulação em úlceras por pressão

Autor, ano	Comprimento de onda	Densidade de Energia	Densidade de Potência	Tempo de irradiação por ponto	Frequência do Laser	Distância da irradiação	Potência
Nussbaum, 1994	820 nm	4 J/cm ²	120 mW/cm ²	35 s	-	Contato	15 mW
Lucas, 2000	904 nm	1 J/cm ²	-	125 s	830 Hz	Contato	12x70 W
Lucas, 2003	904 nm	1 J/cm ²	-	125 s	830 Hz	Contato	12x70 W
Taly, 2004	820 nm (660nm, 880nm, 940nm, 950nm)	4,5 J/cm ²	-	60 s	20 Hz	-	15 - 25 mW
Shojaei, 2008	980 nm + 650 nm	4-6 J/cm ²	-	-	-	Contato	200 mW e 30 mW
Taradaj, 2013	940 nm, 808 nm, 658 nm	4 J/cm ²	-	-	20 Hz, 0.5 Hz	50 cm	50 mW

Fonte: Autoria Própria

No estudo de Nussbaum et al. (1994) foi realizada uma comparação entre um grupo tratado com FBM com conjunto de sondas com comprimento de onda central de 820 nm rodeado por dez saídas de 950 nm, dez saídas de 880 nm e dez saídas de 660 nm, combinados associados a curativo; outro grupo que recebeu aplicação de ultrassom associado à luz ultravioleta e curativo e um grupo que recebeu apenas aplicação de curativo. Após 22 semanas de intervenção, o percentual de cicatrização semanal do grupo FBM foi de 23,7%, e no grupo de ultrassom/luz ultravioleta foi de 53,5%; no grupo controle, foi de 32,4%. Não houve diferença significativa entre o grupo FBM e o grupo de ultrassom/luz ultravioleta em comparação com o grupo controle. Em contraste, houve diferença significativa no grupo de ultrassom associado à luz ultravioleta quando comparado ao grupo FBM. O estudo acompanhou os pacientes até que todos obtivessem cicatrização total das úlceras por pressão, deste

modo a taxa de cura total em todos os grupos foi de 100%, deste modo não foi possível incluir esses dados na análise quantitativa do estudo.

O grupo de Lucas et al. realizou dois estudos sobre o tema, um estudo piloto conduzido em 2000 e outro com maior número de participantes randomizados. As características do laser utilizado nos dois foram as mesmas. Nos dois estudos os participantes receberam um tratamento padrão, que consistiu em limpeza da ferida, curativos úmidos simples e mudanças de decúbito frequentes. O tratamento foi realizado por até 6 semanas, durante 5 dias na semana. O grupo experimental, além do tratamento padrão, recebeu o FBM administrado utilizando uma fonte óptica monocromática múltipla controlada por um microprocessador. A sonda portátil com 12x70W de diodos infravermelhos monocromáticos GaAs (Galium/Arsênio) operou em um comprimento de onda de 904 nm em um modo de frequência de pulso de 830 Hz com potência média de feixe de 8 mW e uma exposição radiante de 1J/cm². Para se obter essa densidade de energia descrita, foi necessário um tempo de exposição igual a 125s, ou seja, 2 minutos e 5 segundos. Todos os tratamentos com o FBM foi realizado pelo mesmo profissional, para minimizar possíveis variações entre os pesquisadores. Em ambos os estudos realizados por esse grupo de pesquisa, foram incluídos apenas pacientes com LPP classe III da EPUAP/NPUAP.

Quanto ao desfecho clínico, no estudo piloto (LUCAS; COENEN; DE HAAN, 2000) a área inicial da úlcera por pressão foi de 94 mm² no grupo laser (904 nm) e 82,5 mm² no grupo controle; após seis semanas de tratamento, a redução foi de 83% e 95%, respectivamente, sem significância estatística ($P = 0,47$). Este estudo não descreveu o desvio padrão dos resultados, justificando o tamanho da amostra reduzido. Os dados quanto ao número de cura total em cada grupo foram descritos em gráficos apenas, a partir da extração de dados por inteligência artificial, encontramos que houve cura total em 3 de 8 pacientes no grupo laser e 4 de 8 pacientes no grupo controle. No estudo de 2003 (LUCAS; VAN GEMERT; DE HAAN, 2003) que incluiu 47 pacientes no grupo controle e 37 no grupo com FBM, houve uma redução absoluta de 138 mm² (DP: 270) no grupo controle e 48 mm² (DP: 394) no grupo que foi tratado com laser (904 nm). Em termos percentuais a redução foi de 34% (DP: 194) no controle e 5% (DP: 204) no experimental. O teste U de Mann-Whitney mostrou que as diferenças entre os dois grupos em termos de melhora absoluta ($p = 0,23$) e melhora relativa ($p = 0,42$) não foram significativas. Por fim, observou ao final do período de acompanhamento a cura total da úlcera em 35% dos

pacientes (15/43) e em 5% houve aumento do tamanho desta. No grupo com FBM, 50% (18/36) e 17% (6/36), para os respectivos desfechos.

O estudo de Taly et al. (2004) comparou o placebo, que recebeu curativos, com o grupo que recebeu aplicação do laser com uma fonte central de 820 nm, rodeada por cinco saídas de 940 nm, dez saídas de 880 nm, dez saídas de 870 nm, dez saídas de 950 nm e dez saídas de 650 nm mais curativo aplicado durante 14 dias, 3 vezes na semana. Os autores não encontraram diferenças significativas na cura entre os grupos de tratamento e controle. Dezoito úlceras no grupo de tratamento e 14 no grupo de controle cicatrizaram completamente ($p = 0,802$). O tempo médio até a cura das úlceras foi de 2,45 (DP: 2,06) semanas no grupo de tratamento e 1,78 (DP: 2,13) semanas no grupo de controle ($p = 0,330$). O tempo gasto para as úlceras de estágio 3 e 4 atingirem o estágio 2 foi de 2,25 (DP: 0,5) semanas no grupo de tratamento e 4,33 (DP: 1,53) semanas no grupo de controle ($p = 0,047$).

O estudo de Shojaei et al. (2008) comparou o resultado do tratamento de úlceras de pressão com laser diodo GA-AL-AS (Gálio- Alumínio -Arsênio) e Gal-AL-In-Ph (Gálio- Alumínio- Índio - Fosfato) - no modo de emissão contínua em uma dose de 4-6 J / cm² em dias alternados por 3 semanas mais tratamentos convencionais de úlceras de pressão, com o tratamento convencional sozinho em dois grupos de veteranos com paralisia da medula espinhal que residem em Teerã. Após aplicação do laser de baixa potência com 980 nm alternado com laser de baixa potência com 650 nm no grupo experimental, houve redução da área em 87,5% ($n = 7$) e no grupo controle (tratamento padrão) de 75% ($n = 6$), sem significância estatística= 0,007). O estudo não descreveu os valores percentuais da redução, nem o percentual de casos totalmente cicatrizados, desta forma, os resultados deste não foram incluídos na análise quantitativa dos dados.

Um único estudo comparou diferentes comprimentos de onda com o grupo placebo (TARADAJ *et al.*, 2013). Neste estudo, os indivíduos foram divididos em 3 grupos experimentais, que receberam laser uma vez por semana durante um mês. Foi utilizado um laser de diodo de gálio-arsenieto de alumínio (GaAiAs) com uma potência de saída de 50 mW e emissão de radiação contínua em comprimentos de onda separados de 940 nm (grupo I), 808 nm (grupo II) e 658 nm (grupo III). A duração de um único procedimento era relativa ao tamanho da ferida; a terapia foi ajustada para obter uma dose média de 4 J/cm². Os autores avaliaram a porcentagem de úlceras completamente curadas em 1 e 3 meses após o tratamento. No período após um mês,

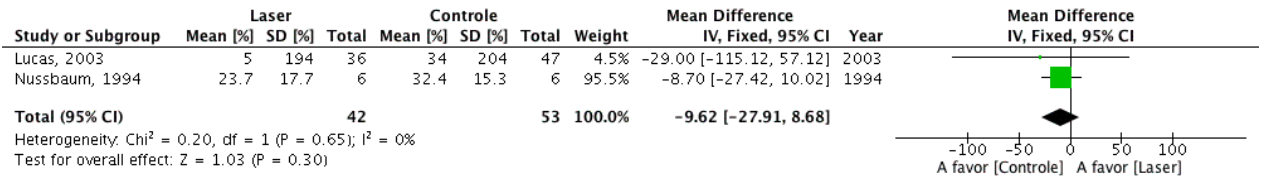
11,1% (2/18) das UP cicatrizadas nos grupos de 940 nm, 808 nm e placebo, contra 47% (8/17) das UP cicatrizadas no grupo de 658 nm. Após um mês, foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre esses grupos ($p \leq 0,001$). Após 3 meses, a porcentagem nos grupos de 940 nm, 808 nm e placebo foi de 16,7%, contra 58,6% do grupo de 658 nm. Deste modo os autores encontraram que os resultados no grupo FBM 658 nm foram significativos quando comparados aos demais grupos. Quanto ao percentual de cura total, foi encontrado que 51,4% (18/35) das UP do grupo intervenção cicatrizaram completamente, contra 48,2% (14/29) das UP do grupo controle, não houve diferença significativa entre os grupos.

5.5. ANÁLISE QUANTITATIVA DOS DADOS

Apenas dois estudos forneceram dados de redução da área da UP por meio de porcentagem e foram incluídos na metanálise (LUCAS; VAN GEMERT; DE HAAN, 2003; NUSSBAUM et al., 1994). Heterogeneidade entre os 2 estudos foi encontrada após reunir os dados (teste $\text{Chi}^2 = 0,20$, graus de liberdade [df] = 1, $p = 0,65$; $I^2 = 0\%$; Figura 18). Deste modo, um modelo de efeitos fixos foi usado para a análise. A diferença média combinada da redução percentual da área da UP foi numericamente maior no grupo controle, porém essa diferença não se mostrou estatisticamente significativa ($p > 0,05$).

A diferença entre as médias nos grupos variou de 8,7% a 29%, ambas a favor do grupo controle, com uma média combinada de 9,62 (IC 95% = -27,91 – 8,68; Z 1,03; $p = 0,30$). O estudo de Lucas et al. (2003) relatou a redução em percentual, porém não apresentou os valores do desvio padrão, portanto foram excluídos desta metanálise. Este artigo excluído demonstrou uma redução de 83% no grupo tratado com FBM e 95% no grupo controle.

Figura 18 - Metanálise para redução da área da lesão por pressão em comparação entre os grupos FBM e controle

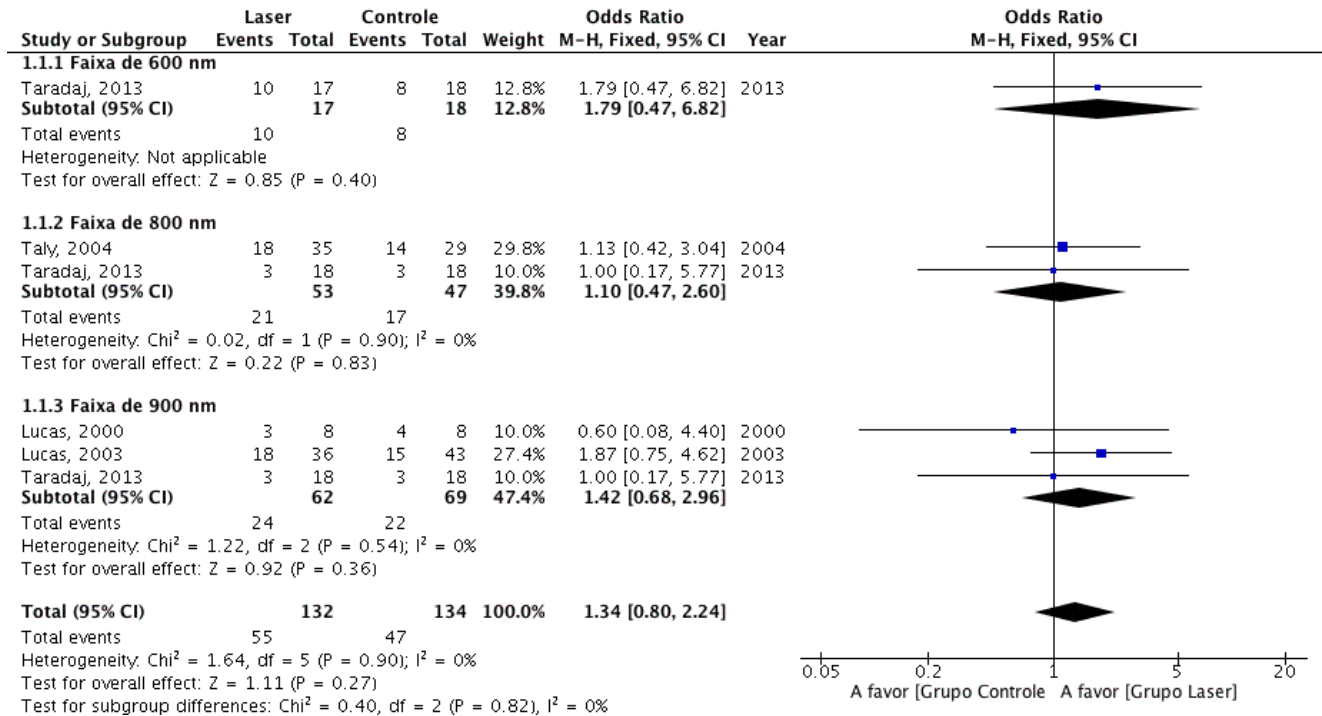


Legenda: CI – Intervalo de Confiança; df – Graus de Liberdade; SD – Desvio Padrão. Fonte: Autoria Própria

Quatro estudos descreveram a taxa de cura completa em pacientes com UP (LUCAS; COENEN; DE HAAN, 2000; LUCAS; VAN GEMERT; DE HAAN, 2003; TALY *et al.*, 2004; TARADAJ *et al.*, 2013). Como os trabalhos avaliaram diferentes faixas de comprimento de onda, foi possível realizar uma análise de subgrupo, combinando os estudos nos subgrupos da faixa de 600 nm, 800 nm e 900 nm de comprimento de onda.

A heterogeneidade em cada subgrupo foi calculada e é apresentada na Figura 13, os valores de I^2 foram menores que 50% em todos eles. Na análise combinada de todos os artigos, a heterogeneidade também foi calculada após reunir os dados (teste $\text{Chi}^2 = 1,64$, graus de liberdade [df] = 5, $p = 0,82$; $I^2 = 0\%$; Figura 19), deste modo utilizou-se o modelo de efeito fixo para análise. O Odds Ratio combinado apresentou valores maiores que 1 em todos os subgrupos, a favor dos grupos tratados com laser, porém esses valores não se mostraram estatisticamente significativos em nenhum deles ($p > 0,05$). Ao se combinar todos os estudos, sem a subdivisão por subgrupos, também se observou valores de Odds Ratio a favor do tratamento com laser, porém sem significância estatística, nesta análise o Odds Ratio combinado foi de 1,34 (IC 95% 0,8 – 2,24; $Z = 1,11$; $p = 0,82$).

Figura 19 - Metanálise comparando a taxa de cura completa em pacientes lesão por pressão tratado com FBM ou controle



Legenda: CI – Intervalo de Confiança; df – Graus de Liberdade; SD – Desvio Padrão. Fonte: Autoria Própria

6 DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou a eficácia da FBM com terapia laser de baixa potência no tratamento de úlcera por pressão em uma população de mais de 200 pacientes. Os estudos incluídos avaliaram diferentes comprimentos de onda e diferentes doses no tratamento de diferentes estágios de LPP. Revisões sistemáticas anteriores não realizaram a combinação dos dados em uma metanálise por essas diferenças metodológicas entre os estudos (MACHADO; VIANA; SBRUZZI, 2017; PETZ et al., 2020). No entanto, o presente estudo, a partir de uma análise de subgrupo, descreveu os valores combinados de percentual de área cicatrizada, bem como da taxa de cura total, dos trabalhos que as descreveram. Ainda assim, foi possível observar a heterogeneidade clínica e dos parâmetros da terapia de fotobiomodulação com lasers de baixa potência utilizados nos estudos no tratamento de LPP, tal limitação do conjunto de dados analisados limita as generalizações e a determinação de padrões de uso como tratamento nessa patologia.

O comprimento de onda, que nos estudos incluídos variou da faixa dos 600 nm a 900 nm, é um importante parâmetro na utilização da terapia FBM dentro da “janela terapêutica” de atuação nos processos de reparação tecidual. O efeito biológico do laser advém da conversão de energia luminosa em energia térmica e bioquímica. Estudos *in vitro* e *in vivo* já descreveram que conforme aumenta o comprimento de onda emitido, aumenta a amplitude de profundidade no tecido (KOLARI, 1985; TATARUNAS; MATERA; DAGLI, 1998). Deste modo, o laser infravermelho próximo (780 nm a 1000 nm), com maiores comprimentos de onda, resultam em menor absorção pelos tecidos superficiais, e maior penetração e espalhamento, com absorção nas porções mais profundas dos tecidos. Por outro lado, o laser vermelho (600 nm a 700 nm), com menores comprimentos de onda, apresentam maior absorção e efeitos superficiais. (GARCEZ; RIBEIRO; NÚÑEZ, 2012; WALSH 1997; LANZAFAME. *et al.* 2004; LINS *et al.* 2010; MANZANO *et al.* 2010; ASSIS; CATÃO *et al.* 2013; 2017;

Os graus de úlceras I a III têm localização mais superficial na pele, não sendo acometido ainda tecidos mais profundos, como os ossos. Esses achados são consistentes com o que foi encontrado pelo estudo de Taradaj et al. (2013), que ao comparar diferentes comprimentos de onda com o grupo placebo, encontrou uma redução estatisticamente significativa apenas no grupo de 658 nm. Até o presente

momento este foi o único estudo ao avaliar esse comprimento de onda, para apontamentos mais precisos sobre a faixa de laser que apresenta maior eficácia, demais estudos ainda são necessários. Sugere-se, então, que outros autores comparem diferentes comprimentos de onda no tratamento de LPP, como realizado no trabalho de Tarajad et al. (2013). Ainda nesse estudo, as variações ocorreram apenas no comprimento de onda, porém a dose de energia utilizada foi a mesma em todos os grupos, fixada em $4\text{J}/\text{cm}^2$. Outros autores (NUSSBAUM et al., 1994; TALY et al., 2004) também se utilizaram dessa dose de energia, porém com comprimento de onda na faixa dos 800 nm, tal qual um dos subgrupos do estudo de Tarajad et al. (2013) e não encontraram diferença significativa na cicatrização. Isso leva a crer que o parâmetro chave a ser estabelecido e calibrado para se observar o real benefício da FBM no tratamento de LPP é o comprimento de onda.

Estudos de Lucas; Coenen e De Haan (2000) E Lucas; Van Gemert e De Haan (2003) com pacientes que apresentavam úlcera classe III não encontrou diferença significativa na área de cicatrização. As úlceras classe III são aquelas que apresentam perda total da espessura dos tecidos e nestes casos o tecido adiposo subcutâneo pode ser visível, mas os ossos, tendões ou músculos não estão expostos. O laser utilizado pelos autores, com comprimento de onda de 904 nm, possui uma penetração que excede a camada superficial do tecido onde está a ferida, visto que este atua principalmente ao nível da derme profunda, hipoderme, musculo e osso como descrito, esse achado pode justificar a redução não significativa descrita pelo estudo (ALVES et al., 2014).

Na análise combinada da taxa de cura completa realizada no presente estudo, não foi encontrado nenhum valor de Odds Ratio estatisticamente significativo. O fato de haver no máximo dois estudos em cada subgrupo, e especificamente na faixa dos 600 nm apenas um estudo, limita as generalizações dos achados. Mesmo não sendo estatisticamente significativo os valores de OR foram positivos, sugerindo um benefício da terapia com FBM, o que deve motivar grupos de pesquisadores a continuarem a investigação sobre o tema, com metodologias rigorosas.

Além disso, desde o estudo de Mester *et al.* (1971) pioneiro nos estudos em fotobiomodulação, que demonstrou a efetividade do laser de baixa potência na cicatrização de feridas mediante a análises histológicas, imunológicas e testes funcionais, diversos autores veem demonstraram a efetividade dessa terapêutica na cicatrização de feridas. Estudos *in vivo* e *in vitro* demonstraram que a FBM é eficaz

na cicatrização de feridas por atuar na fotobiomodulação das lesões teciduais e acelerar o processo de reparo tecidual. Schindl *et al.* (2003) ao estudar células endoteliais humanas, demonstrou um aumento na proliferação celular e de fibroblastos, juntamente com a produção de estruturas precursoras de colágeno, achados que no tecido de uma ferida estimula a angiogênese e acelera a cicatrização dessas (MESTER *et al.*, 1971; SCHINDL *et al.*, 2003).

Apesar de a maioria dos estudos incluídos em nossa revisão sistemática não terem demonstrado efeito no reparação das úlceras por pressão, a fotobiomodulação é um método bem estabelecido na reparação de feridas em pés diabéticos, que apesar de fisiopatologias distintas das LPP, possuem características de cicatrização semelhantes. De modo similar às LPP, as úlceras em pacientes diabéticos apresentam um reparo mais lento, devido à quimiotaxia e fagocitose por linfócitos prejudicada, além da reduzida síntese e deposição do colágeno e da baixa liberação de fatores de crescimento (TSANG *et al.*, 2003; ZHANG *et al.*, 2017).

Diversos estudos já demonstraram benefícios da FBM nas úlceras em pés diabéticos, dada as semelhanças dessas com as LPP, a observação dos parâmetros utilizados naqueles estudos é importante para nortear a pesquisa de resultados efetivos em LPP. Uma metanálise recente realizada por Santos *et al.* (2020) incluiu treze ensaios clínicos randomizados com um total de 361 pacientes e observou uma diferença percentual do tamanho das úlceras significativa a favor do grupo tratado com LBP (22,96 [IC 95% = 18,22-27,69, P <0,0001]). Nove dos 13 estudos incluídos utilizaram-se de comprimentos de onda na faixa dos 600 nm (632 nm – 685nm) e os autores concluíram que o tratamento com 632,8 a 685 nm, 50 mW/cm², 3 a 6 J/cm² e irradiação por 30 a 80 segundos, 3 vezes por semana durante um mês, é benéfico para pacientes com úlceras em pé diabéticos (SANTOS *et al.*, 2020b).

Outra metanálise sobre o tema produzida por Li *et al.* (2018) incluiu 7 ensaios clínicos randomizados envolvendo 194 pacientes também demonstrou que o LBP reduziu de forma significativa a área da úlcera (diferença média ponderada 34,18, [IC 95% = 19,38-48,99, P <0,00001]) e aumentou a taxa de cura completa (OR 6,72, [IC 95% = 1,99–22,64, P = 0,002]), ambos a favor do laser. Nesta metanálise, também se observou um predomínio do uso de lasers com comprimentos de onda na faixa dos 600 nm nos estudos incluídos, sendo que essa faixa foi utilizada em 5 dos 7 estudos (LI *et al.*, 2018).

Embora ainda não tenha sido possível determinar o melhor comprimento de onda para cada disfunção, a literatura já sugeria que o laser de emissão vermelha (630 a 690 nm) é a melhor opção para úlceras ou lesões por pressão, herpes e cicatrização de feridas abertas (GARCEZ; RIBEIRO; NÚÑEZ, 2012; TCHANQUE-FOSSUO *et al.*, 2016). No caso de patologias mais profundas, o laser de arseneto de gálio (904 nm) é a melhor escolha e tem benefício demonstrado para o tratamento de injúrias do esporte, como rotura de ligamentos, e tem influência no tratamento de dor pós-operatória e no edema peri-lesional (ATIK, 2018; CORRIGAN; CORTES; GRÄVARE SILBERNAGEL, 2019; FERNANDES DE JESUS *et al.*, 2019). Além disso, lasers de gálio e alumínio (790 nm ou 830 nm) podem ser úteis na terapia em analgesia, tendinites e regeneração nervosa (GARCEZ; RIBEIRO; NÚÑEZ, 2012; TUMILTY; MANI; BAXTER, 2016).

A efetividade do laser numa determinada patologia em um determinado tecido depende de diversos parâmetros além do comprimento de onda, esse conjunto de parâmetros são denominados dosimetria do laser (MOSCA *et al.*, 2019). Apesar das evidências biológicas descritas anteriormente para se utilizar comprimentos de onda na faixa dos 600 nm, é importante destacarmos outros parâmetros utilizados nos estudos. Quanto a densidade de energia, que se refere a quantidade de energia por unidade de área transferida à matéria, observamos que nos estudos incluídos esta variou entre 1 a no máximo 4-6 J/cm². Nos estudos incluídos pelas metanálise citadas anteriormente em feridas de pés diabéticos, a densidade de energia utilizada variou entre 2 a 10 J/cm², sendo que os estudos que mostraram redução significativa no tamanho da úlcera aplicaram LBP com densidade de energia de 4 a 10 J/cm² (SANTOS *et al.*, 2020a).

Além disso, observamos uma escassez de estudos recentes sobre a FBM em LPP. Os estudos incluídos em nossa revisão sistemática foram realizados entre 1994 a 2013 e tal dado pode também estar associados aos parâmetros dosimétricos utilizados, visto que em geral, dispositivos de lasers mais antigos apresentavam menor potência.

O *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) descreve que as intervenções avaliadas em ensaios clínicos randomizados devem ser descritas de forma que o médico ou outros pesquisadores possam replicar ou reproduzir o experimento clinicamente (SCHULZ, 2010). Apesar disso, como pôde ser observado na Tabela 4, alguns estudos dessa revisão apresentaram carência de informações

sobre a dosimetria do laser, não sendo descrito a energia, a frequência do laser, o tempo de irradiação por ponto, bem como a uniformidade para a descrição dos parâmetros dosimétricos. Outro parâmetro que só esteve presente no estudo de Nussbaum *et al.* (1994) é a densidade de potência de saída da luz, um dado importante por ser a grandeza física que avalia a possibilidade de dano microtérmico no tecido.

É interessante destacar que nenhum estudo teve com desfecho clínico, ainda que secundário, a avaliação de outras características além do tamanho, que podem contribuir para o entendimento dos resultados. Como por exemplo, o controle da umidade da ferida, a retirada de tecido inviável, o aumento do tecido de granulações (BAHARESTANI; RATLIFF, 2007; PETZ *et al.*, 2020). Apesar de serem fatores que podem ser julgados como subjetivos, escalas e protocolos específicos que sistematizem a avaliação desses, podem ser empregadas nos próximos estudos sobre o tema. Estudos destacaram que informações sobre o tamanho e o tipo de tecido presente na úlcera por pressão fornecem subsídios para o planejamento dos cuidados e a tomada de decisão do tratamento adequado de acordo com a evolução da ferida (ALVES.; BORGES; BRITO, 2014; MERVIS; PHILLIPS, 2019b; ROCHA; MIRANDA; ANDRADE, 2006).

Outro importante aspecto a ser destacado é o fato de a cicatrização de LPP não se limitarem apenas ao tratamento específico das feridas mas sim a aspectos sistêmicos como idade, presença de comorbidades, infecção, estado nutricional e cuidados preventivos, que devem ser considerados. Os múltiplos fatores envolvidos na gênese e cicatrização de uma úlcera por pressão tornam o indivíduo um quadro clínico complexo, tornando-se um desafio estabelecer uma população homogênea em ensaios clínicos randomizados (BAUER, K. *et al.*, 2016; BOYKO; LONGAKER; YANG, 2018; CANNON; CANNON, 2004).

Nesse sentido, a média de idade descrita pelos estudos que foram incluídos nessa revisão variou em grande amplitude. O estudo de Taly *et al.* (2004) avaliou indivíduos com média de 31 anos, enquanto Lucas *et al.* (2000) indivíduos com média de 87,5 anos. A literatura já descreve importantes diferenças na pele de indivíduos envelhecidos, os quais são relacionados com a fisiopatologia das LPP, bem como do processo de cicatrização. A pele envelhecida apresenta comprometimento da vasorregulação levando à hipoperfusão tecidual, que resulta na diminuição da expressão do fator 1 induzível por hipóxia (HIF1), interferindo no controle da

temperatura, reduzindo a produção de células progenitoras e mediadores circulatórios, retardando a infiltração de macrófagos e células T, alterando a resposta inflamatória. Os fatores de crescimento diminuem, influenciando a angiogênese e, portanto, interferindo na epitelização (GOULD et al., 2015; MERVIS; PHILLIPS, 2019b).

Outro fator importante relacionado com a idade é o número de comorbidades. Sabidamente, comorbidades como diabetes mellitus (DM) e vasculopatias periféricas interferem na cicatrização. Essas comorbidades necessitam ser controladas em estudos futuros. Apesar de sua importância, apenas um dos trabalhos incluídos utilizou DM descompensada como um critério de exclusão para sua amostra (TARADAJ et al., 2013). Destacamos ainda que este foi o trabalho com melhor qualidade metodológica na avaliação do risco de viés, em comparação com os demais estudos, com descrição clara do cegamento do paciente e avaliador, descrição das perdas e exclusões e análise por intenção de tratar e geração de sequência aleatória. Apesar disso, os resultados apresentados pelo estudo não foram significativos, indicando que a qualidade metodológica não influenciou os resultados deste estudo.

Por fim, destacamos e sugerimos que novos ensaios clínicos randomizados sejam realizados, apresentando maior rigor metodológico e descrição detalhada dos parâmetros de laser utilizado, pois uma das limitações desta presente revisão é o fato de não incluir artigos recentes, com o conhecimento de laser que já se tem até então, visto que pouco se publicou sobre a FBM e lesões por pressão nos últimos. A partir da análise dos resultados da presente revisão, demais autores podem ser motivados a investigar os efeitos de comprimentos de ondas adequados para penetração específica na profundidade em que se está a úlcera. Incentivamos a descrição adequada da dosimetria utilizada, bem como a mensuração das perdas de energia durante o processo de aplicação do laser. Sugerimos a avaliação de outros parâmetros que não apenas o tamanho e a redução percentual, mas o aspecto da lesão, a umidade da ferida, a evolução do tecido de granulação o controle da dor e até mesmo o controle da infecção.

A fim de conduzir futuras revisões sistemáticas, sugere-se considerar a classificação de viés de alto risco dos estudos, além dos domínios de geração de sequência aleatória, ocultação de alocação e cegamento de participantes, bem como a descrição numérica de medidas de tendência central e dispersão, visto que nem todos estudos incluídos por nós apresentavam esses valores claros.

7 CONCLUSÃO

O presente estudo teve como pergunta norteadora o entendimento da eficácia da terapia de fotobiomodulação com laser de baixa potência em lesões por pressão. Alguns estudos individuais demonstraram benefício no tempo de reparação, no número de úlceras com reparação total ao final do período de acompanhamento e no percentual de redução, com destaque para o comprimento de onda vermelho em lesões no estágio 2 e 3.

Apesar disso, a análise combinada dos estudos através de uma metanálise não identificou diferença estatisticamente significativa entre o percentual de lesões totalmente reparadas no grupo tratado com terapia de fotobiomodulação e controle. Também não foi encontrada diferença significativa na redução percentual das lesões por pressão.

Foi encontrada uma variação importante nos estudos, tanto em termos das populações estudadas, quanto dos parâmetros de irradiação utilizados na terapia de fotobiomodulação com laser de baixa potência.

Deste modo, sugerimos a realização de outros estudos clínicos randomizados, que se ajustem as limitações apresentadas pelos trabalhos realizados até o presente momento.

A presente revisão sistemática contribui ao nortear novas pesquisas, bem como ao reunir os dados descritos na literatura matematicamente, o que até então não havia sido realizado.

REFERÊNCIAS

- ADVISORY, T. N. P. U. Pressure ulcers prevalence, cost and risk assessment: consensus development conference statement. **Decubitus**, United States, v. 2, n. 2, p. 24–28, 1989.
- ALVES, A.; BORGES, J.; BRITO, M. Assessment of risk for pressure ulcers in intensive care units: an integrative review. **Revista de Pesquisa: Cuidado é Fundamental Online**, v. 6, n. 2, p. 793–804, 2014. Available at: <https://doi.org/10.9789/2175-5361.2014v6n2p793>
- ALVES, A. N. *et al.* Modulating effect of low level-laser therapy on fibrosis in the repair process of the tibialis anterior muscle in rats. **Lasers in Medical Science**, v. 29, n. 2, p. 813–821, 2014. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10103-013-1428-9>
- AMARAL, F. . Reparação de Tecidos. *In*: BASTOS, F. R. (org.). **Anais do V Simpósio Internacional de Flebologia - Blucher Medical Proceeding**. 1. ed. São Paulo: Blucher, 2014. p. 221.
- AMLUNG, S. R.; MILLER, W. L.; BOSLEY, L. M. The 1999 National Pressure Ulcer Prevalence Survey: a benchmarking approach. **Advances in skin & wound care**, v. 14, n. 6, p. 297–301, 2001. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1097/00129334-200111000-00012>
- ASSIS, G. M.; MOSER, A. D. de L. Laserterapia em úlceras por pressão: Limitações para avaliação de resposta em pessoas com lesão medular. **Texto e Contexto Enfermagem**, v. 22, n. 3, p. 850–856, 2013. Available at: <https://doi.org/10.1590/S0104-07072013000300035>
- ATIK, O. S. Photobiomodulation for Achilles Tendinopathy. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 36, n. 1, p. 1–2, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1089/pho.2017.4361>
- AVCI, P. *et al.* Low-level laser (light) therapy (LLLT) in skin: stimulating, healing, restoring. **Seminars in cutaneous medicine and surgery**, v. 32, n. 1, p. 41–52, 2013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24049929>
- BAHARESTANI, M. M.; RATLIFF, C. R. Pressure ulcers in neonates and children: an NPUAP white paper. **Advances in skin & wound care**, v. 20, n. 4, p. 208–220, 2007. Available at: <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000266646.43159.99>
- BARKER, A. R.; ROSSON, G. D.; DELLON, A. L. Wound Healing in Denervated Tissue. **Annals of Plastic Surgery**, v. 57, n. 3, p. 339–342, 2006. Available at:

<https://doi.org/10.1097/01.sap.0000221465.69826.b7>

BAUER, J.; PHILLIPS, L. G. MOC-PSSM CME Article: Pressure Sores. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 121, n. MOC-PS CME Coll, p. 1–10, 2008. Available at: <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000294671.05159.27>

BAUER, K. *et al.* Pressure Ulcers in the United States' Inpatient Population From 2008 to 2012: Results of a Retrospective Nationwide Study. **Ostomy/wound management**, v. 62, n. 11, p. 30–38, 2016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27861135>

BAVARESCO, T. *et al.* Low-level laser therapy for treatment of venous ulcers evaluated with the Nursing Outcome Classification: Study protocol for a randomized controlled trial. **Trials**, v. 19, n. 1, p. 1–7, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13063-018-2729-x>

BLANES, L. *et al.* Avaliação clínica e epidemiológica das úlceras por pressão em pacientes internados no Hospital São Paulo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 50, n. 2, p. 182–187, 2004. Available at: <https://doi.org/10.1590/s0104-42302004000200036>

BOYKO, T. V.; LONGAKER, M. T.; YANG, G. P. Review of the Current Management of Pressure Ulcers. **Advances in Wound Care**, v. 7, n. 2, p. 57–67, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1089/wound.2016.0697>

CANNON, B. C.; CANNON, J. P. Management of pressure ulcers. **American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists**, v. 61, n. 18, p. 1895–1905; quiz 1906–1907, 2004. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15487879>

CATÃO, M. H. C. de V. *et al.* Avaliação da eficácia do laser de baixa intensidade no tratamento das disfunções têmporo-mandibular: estudo clínico randomizado. **Revista CEFAC**, v. 15, n. 6, p. 1601–1608, 2013. Available at: <https://doi.org/10.1590/S1516-18462013005000052>

CAVALCANTI, T. M. *et al.* Conhecimento das propriedades físicas e da interação do laser com os tecidos biológicos na odontologia. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 5, p. 955–960, 2011. Available at: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962011000500014>

CHOU, R. *et al.* Pressure ulcer risk assessment and prevention. **Annals of Internal Medicine**, v. 159, n. 10, p. 718, 2013. Available at: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-10-201311190-00016>

- CORRIGAN, P.; CORTES, D. H.; GRÄVARE SILBERNAGEL, K. Immediate effect of photobiomodulation therapy on Achilles tendon morphology and mechanical properties: An exploratory study. **Translational Sports Medicine**, v. 2, n. 4, p. 164–172, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1002/tsm2.78>
- COSTA, M. P. *et al.* Epidemiologia e tratamento das úlceras de pressão: experiência de 77 casos. **Acta Ortopédica Brasileira**, v. 13, n. 3, p. 124–133, 2005. Available at: <https://doi.org/10.1590/S1413-78522005000300005>
- DALEY, J. M. *et al.* Modulation of Macrophage Phenotype by Soluble Product(s) Released from Neutrophils. **The Journal of Immunology**, v. 174, n. 4, p. 2265–2272, 2005. Available at: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.4.2265>
- DEFLOOR, T.; BACQUER, D. De; GRYPDONCK, M. H. F. The effect of various combinations of turning and pressure reducing devices on the incidence of pressure ulcers. **International Journal of Nursing Studies**, v. 42, n. 1, p. 37–46, 2005. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2004.05.013>
- EDSBERG, L. E. *et al.* Revised National Pressure Ulcer Advisory Panel Pressure Injury Staging System. **Journal of Wound, Ostomy and Continence Nursing**, v. 43, n. 6, p. 585–597, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1097/WON.0000000000000281>
- ELLINGER, S.; STEHLE, P. Efficacy of vitamin supplementation in situations with wound healing disorders: results from clinical intervention studies. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 12, n. 6, p. 588–595, 2009. Available at: <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328331a5b5>
- EMING, S. A.; KRIEG, T.; DAVIDSON, J. M. Inflammation in Wound Repair: Molecular and Cellular Mechanisms. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 127, n. 3, p. 514–525, 2007. Available at: <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700701>
- FERNANDES DE JESUS, J. *et al.* Photobiomodulation of Matrix Metalloproteinases in Rat Calcaneal Tendons. **Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery**, v. 37, n. 7, p. 421–427, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1089/photob.2019.4633>
- FUKUDA, T. Y. *et al.* Aferição dos equipamentos de laser de baixa intensidade. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 14, n. 4, p. 303–308, 2010. Available at: <https://doi.org/10.1590/S1413-35552010005000021>
- GANTWERKER, E. A.; HOM, D. B. Skin: Histology and Physiology of Wound Healing. **Facial Plastic Surgery Clinics of North America**, v. 19, n. 3, p. 441–453, 2011. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2011.06.009>
- GAO, X.; XING, D. Molecular mechanisms of cell proliferation induced by low power

- laser irradiation. **Journal of Biomedical Science**, v. 16, n. 1, p. 31–37, 2009. Available at: <https://doi.org/10.1186/1423-0127-16-4>
- GARCEZ, A. S. ; RIBEIRO, M. S. ; NÚÑEZ, S. C. **Laser de baixa potência: princípios básicos e aplicações clínicas na odontologia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.
- GEFEN, A. Infrared thermography, COVID-19 and pressure ulcer risk. **Journal of Wound Care**, v. 29, n. 9, p. 483–484, 2020. Available at: <https://doi.org/10.12968/jowc.2020.29.9.483>
- GILCHREST, B. A. Photobiology / Photomedicine. **The Journal of investigative dermatology**, v. 6, n. E1, p. 1–10, 2013. Available at: <https://doi.org/10.1038/skinbio.2013.176>
- GOMES, F. S. L. *et al.* Avaliação de risco para úlcera por pressão em pacientes críticos. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 45, n. 2, p. 313–318, 2011. Available at: <https://doi.org/10.1590/S0080-62342011000200002>
- GOULD, L. *et al.* Chronic wound repair and healing in older adults: Current status and future research. **Wound Repair and Regeneration**, v. 23, n. 1, p. 1–13, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1111/wrr.12245>
- HIGGINS, J. P. T.; GREEN., S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. **The Cochrane Collaboration.**, v. Version 5., 2011. Available at: www.handbook.cochrane.org
- HUANG, Y.-Y. *et al.* Biphasic Dose Response in Low Level Light Therapy. **Dose-Response**, v. 7, n. 4, p. dose-response.0, 2009. Available at: <https://doi.org/10.2203/dose-response.09-027.Hamblin>
- HUANG, Y.-Y. *et al.* Biphasic Dose Response in Low Level Light Therapy – an Update. **Dose-Response**, v. 9, n. 4, p. dose-response.1, 2011. Available at: <https://doi.org/10.2203/dose-response.11-009.Hamblin>
- IGLESIAS, C. *et al.* Pressure relieving support surfaces (PRESSURE) trial: cost effectiveness analysis. **BMJ**, v. 332, n. 7555, p. 1416, 2006. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.38850.711435.7C>
- IORDANOU, P. *et al.* Effect of polarized light in the healing process of pressure ulcers. **International Journal of Nursing Practice**, v. 8, n. 1, p. 49–55, 2002. Available at: <https://doi.org/10.1046/j.1440-172x.2002.00338.x>
- ISAAC, C. *et al.* Processo de cura das feridas: cicatrização fisiológica. **Revista de Medicina**, v. 89, n. 3/4, p. 125, 2010. Available at: <https://doi.org/10.11606/issn.1679->

9836.v89i3/4p125-131

KALLIS, P. J.; FRIEDMAN, A. J. Collagen Powder in Wound Healing. **Journal of drugs in dermatology: JDD**, v. 17, n. 4, p. 403–408, 2018. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29601617>

KARU, T. Photobiology of Low-power Laser Effects. **Health Physics**, v. 56, n. 5, p. 691–704, 1989. Available at: <https://doi.org/10.1097/00004032-198905000-00015>

KARU, T.I.; KOLYAKOV, S. F. Exact Action Spectra for Cellular Responses Relevant to Phototherapy. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 23, n. 4, p. 355–361, 2005. Available at: <https://doi.org/10.1089/pho.2005.23.355>

KARU, Tiina I.; PYATIBRAT, L. V.; KALENDO, G. S. Photobiological modulation of cell attachment via cytochrome c oxidase. **Photochemical & Photobiological Sciences**, v. 3, n. 2, p. 211, 2004. Available at: <https://doi.org/10.1039/b306126d>

KEYS, K. A. *et al.* Multivariate Predictors of Failure after Flap Coverage of Pressure Ulcers. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 125, n. 6, p. 1725–1734, 2010. Available at: <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181d51227>

KLITZMAN, B. *et al.* Pressure ulcers and pressure relief surfaces. **Clinics in plastic surgery**, v. 25, n. 3, p. 443–450, 1998. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9696904>

KOLARI, P. J. Penetration of unfocused laser light into the skin. **Archives of Dermatological Research**, v. 277, n. 4, p. 342–344, 1985. Available at: <https://doi.org/10.1007/BF00509097>

KOTTNER, J. *et al.* Prevention and treatment of pressure ulcers/injuries: The protocol for the second update of the international Clinical Practice Guideline 2019. **Journal of Tissue Viability**, v. 28, n. 2, p. 51–58, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2019.01.001>

KREISLER, M. *et al.* Effect of low-level GaAlAs laser irradiation on the proliferation rate of human periodontal ligament fibroblasts: an in vitro study. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 30, n. 4, p. 353–358, 2003. Available at: <https://doi.org/10.1034/j.1600-051X.2003.00001.x>

LANZAFAME, R. J. *et al.* Temperature-controlled 830-nm low-level laser therapy of experimental pressure ulcers. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 22, n. 6, p. 483–488, 2004. Available at: <https://doi.org/10.1089/pho.2004.22.483>

LATIMER, S. *et al.* Pressure injury prevalence and predictors among older adults in the first 36 hours of hospitalisation. **Journal of Clinical Nursing**, v. 28, n. 21–22, p.

4119–4127, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1111/jocn.14967>

LEBLEBICI, B. *et al.* Clinical and epidemiologic evaluation of pressure ulcers in patients at a university hospital in Turkey. **Journal of Wound, Ostomy and Continence Nursing**, v. 34, n. 4, p. 407–411, 2007. Available at: <https://doi.org/10.1097/01.WON.0000281657.63449.1c>

LI, S. *et al.* Efficacy of low-level light therapy for treatment of diabetic foot ulcer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 143, p. 215–224, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.07.014>

LIBERATI, A. *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. **PLoS Medicine**, v. 6, n. 7, 2009. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>

LIMA, A. C. B.; GUERRA, D. M. Avaliação do custo do tratamento de úlceras por pressão em pacientes hospitalizados usando curativos industrializados. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16, n. 1, p. 267–277, 2011. Available at: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232011000100029>. Acesso em: 6 out. 2020.

LIMA, L. S. *et al.* Perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com lesão por pressão no contexto hospitalar. **ESTIMA, Brazilian Journal of Enterostomal Therapy**, 2020. Available at: https://doi.org/10.30886/estima.v18.917_PT

LINS, R. D. A. U. *et al.* Efeitos bioestimulantes do laser de baixa potência no processo de reparo. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 85, n. 6, p. 849–855, 2010. Available at: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962010000600011>

LOPES, M. B. *et al.* In vivo Confocal Raman Spectroscopic Analysis of the Effectes of IR Radiation in the Human Skin. **International Journal of Laboratory Hematology**, v. 38, n. 1, p. 42–49, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1111/ijlh.12426>

LOURENÇO, M. C. P. **Avaliação da ferida crônica**. 101 f. 2016. - Universidade de Coimbra, 2016.

LUCAS, C.; COENEN, C. H. M.; DE HAAN, R. J. The effect of low level laser therapy (LLLT) on stage III decubitus ulcers (pressure sores); A prospective randomised single blind, multicentre pilot study. **Lasers in Medical Science**, v. 15, n. 2, p. 94–100, 2000. Available at: <https://doi.org/10.1007/s101030050054>

LUCAS, C.; VAN GEMERT, M. J. C.; DE HAAN, R. J. Efficacy of low-level laser therapy in the management of stage III decubitus ulcers: A prospective, observer-blinded

- multicentre randomised clinical trial. **Lasers in Medical Science**, v. 18, n. 2, p. 72–77, 2003. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10103-003-0259-5>
- MACHADO, R. S.; VIANA, S.; SBRUZZI, G. Low-level laser therapy in the treatment of pressure ulcers: systematic review. **Lasers in Medical Science**, v. 32, n. 4, p. 937–944, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10103-017-2150-9>
- MANZANO, F. *et al.* Pressure ulcer incidence and risk factors in ventilated intensive care patients. **Journal of Critical Care**, v. 25, n. 3, p. 469–476, 2010. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2009.09.002>
- MELINO, S. Pressure ulcer lesions in palliative treatment: Evaluation of a preventive method of quality care. **Journal of Medicine and the Person**, v. 8, n. 2, p. 70–77, 2010. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12682-010-0058-2>
- MERVIS, J. S.; PHILLIPS, T. J. Pressure ulcers: Pathophysiology, epidemiology, risk factors, and presentation. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 81, n. 4, p. 881–890, 2019a. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.12.069>
- MERVIS, J. S.; PHILLIPS, T. J. Pressure ulcers: Prevention and management. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 81, n. 4, p. 893–902, 2019b. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.12.068>
- MESTER, E. *et al.* Effect of laser rays on wound healing. **The American Journal of Surgery**, v. 122, n. 4, p. 532–535, 1971. Available at: [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(71\)90482-X](https://doi.org/10.1016/0002-9610(71)90482-X)
- MOORE, Z. *et al.* Prevention of pressure ulcers among individuals cared for in the prone position: lessons for the COVID-19 emergency. **Journal of Wound Care**, v. 29, n. 6, p. 312–320, 2020. Available at: <https://doi.org/10.12968/jowc.2020.29.6.312>
- MOSCA, R. C. *et al.* Photobiomodulation Therapy for Wound Care. **Advances in Skin & Wound Care**, v. 32, n. 4, p. 157–167, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000553600.97572.d2>
- MUSSTAF, R. A.; JENKINS, D. F. L.; JHA, A. N. Assessing the impact of low level laser therapy (LLLT) on biological systems: a review. **International Journal of Radiation Biology**, v. 95, n. 2, p. 120–143, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1080/09553002.2019.1524944>
- MUSTOE, T. A.; O'SHAUGHNESSY, K.; KLOETERS, O. Chronic Wound Pathogenesis and Current Treatment Strategies: A Unifying Hypothesis. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 117, n. SUPPLEMENT, p. 35S-41S, 2006. Available at: <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000225431.63010.1b>

NUAP/EPUAP. **Prevention and Treatment of Pressure Ulcers: Quick Reference Guide**. [S. l.: s. n.], 2014. *E-book*.

NUSSBAUM, E. L. *et al.* Comparison of ultrasound/ultraviolet-C and laser for treatment of pressure ulcers in patients with spinal cord injury. **Physical Therapy**, v. 74, n. 9, p. 812–825, 1994. Available at: <https://doi.org/10.1093/ptj/74.9.812>

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, 2015a. Available at: <https://doi.org/10.1590/S0080-623420150000500017>

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**, v. 49, n. 5, p. 826–833, 2015b. Available at: <https://doi.org/10.1590/S0080-623420150000500017>

PASTORE, D. *et al.* Increase in H^+/e^- ratio of the cytochrome c oxidase reaction in mitochondria irradiated with helium-neon laser. **Biochemistry and molecular biology international**, v. 34, n. 4, p. 817–826, 1994. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7866309>

PEPLOW, P. V. *et al.* Laser photobiomodulation of gene expression and release of growth factors and cytokines from cells in culture: a review of human and animal studies. **Photomedicine and laser surgery**, v. 29, n. 5, p. 285–304, 2011. Available at: <https://doi.org/10.1089/pho.2010.2846>

PETZ, F. de F. C. *et al.* Effect of Photobiomodulation on Repairing Pressure Ulcers in Adult and Elderly Patients: A Systematic Review. **Photochemistry and Photobiology**, v. 96, n. 1, p. 191–199, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1111/php.13162>

POLACHINI, C. R. N. *et al.* Efeitos da fotobioestimulação e estimulação elétrica na cicatrização e qualidade de vida de indivíduos com úlceras cutâneas: terapias isoladas e associadas. **Saúde (Santa Maria)**, v. 45, n. 3, p. 1–18, 2019. Available at: <https://doi.org/10.5902/2236583439675>

POSTEN, W. *et al.* Low-level laser therapy for wound healing: Mechanism and efficacy. **Dermatologic Surgery**, v. 31, n. 3, p. 334–340, 2005. Available at: <https://doi.org/10.1097/00042728-200503000-00016>

QASEEM, A. *et al.* Treatment of pressure ulcers: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. **Annals of Internal Medicine**, v. 162, n. 5, p. 370–

379, 2015. Available at: <https://doi.org/10.7326/M14-1568>

REINKE, J. M.; SORG, H. Wound Repair and Regeneration. **European Surgical Research**, v. 49, n. 1, p. 35–43, 2012. Available at: <https://doi.org/10.1159/000339613>

ROCHA JÚNIOR, A. M. *et al.* Effects of low-level laser therapy on the progress of wound healing in humans: the contribution of in vitro and in vivo experimental studies. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 6, n. 3, p. 257–265, 2007. Available at: <https://doi.org/10.1590/S1677-54492007000300009>

ROCHA, J. A.; MIRANDA, M. J.; ANDRADE, M. J. Abordagem terapêutica das úlceras de pressão - Intervenções baseadas na evidência. **Acta Medica Portuguesa**, v. 19, n. 1, p. 29–38, 2006.

ROGENSKI, N. M. B.; KURCGANT, P. The incidence of pressure ulcers after the implementation of a prevention protocol. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 20, n. 2, p. 333–339, 2012. Available at: <https://doi.org/10.1590/S0104-11692012000200016>. Acesso em: 6 out. 2020.

SANTOS, C. M. dos *et al.* A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effects of Low-Level Laser Therapy in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. **International Journal of Lower Extremity Wounds**, 2020a. Available at: <https://doi.org/10.1177/1534734620914439>

SANTOS, C. M. dos *et al.* A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effects of Low-Level Laser Therapy in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. **The International Journal of Lower Extremity Wounds**, p. 153473462091443, 2020b. Available at: <https://doi.org/10.1177/1534734620914439>

SCHINDL, A. *et al.* Direct stimulatory effect of low-intensity 670 nm laser irradiation on human endothelial cell proliferation. **British Journal of Dermatology**, v. 148, n. 2, p. 334–336, 2003. Available at: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05070.x>

SCHUBERT, V. Effects of phototherapy on pressure ulcer healing in elderly patients after a falling trauma. **Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine**, v. 17, n. 1, p. 32–38, 2001. Available at: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0781.2001.017001032.x>

SCHULZ, K. F. CONSORT 2010 Statement: Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomized Trials. **Annals of Internal Medicine**, v. 152, n. 11, p. 726, 2010. Available at: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-11-201006010-00232>

SEO, Y.; ROH, Y. S. Effects of pressure ulcer prevention training among nurses in long-term care hospitals. **Nurse Education Today**, v. 84, p. 104225, 2020. Available

at: <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2019.104225>

SHOJAEI, H.; SOKHANGOEI, Y.; SOROUSH, M. R. Low level laser therapy in the treatment of pressure ulcers in spinal cord handicapped veterans living in Tehran. **Iranian Journal of Medical Sciences**, v. 33, n. 1, p. 44–48, 2008.

SORG, H. *et al.* Skin Wound Healing: An Update on the Current Knowledge and Concepts. **European Surgical Research**, v. 58, n. 1–2, p. 81–94, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1159/000454919>

TALY, A. B. *et al.* Efficacy of multiwavelength light therapy in the treatment of pressure ulcers in subjects with disorders of the spinal cord: A randomized double-blind controlled trial. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 85, n. 10, p. 1657–1661, 2004. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2004.03.028>

TANG, J. *et al.* Challenges in the management of critical ill <scp>COVID</scp> -19 patients with pressure ulcer. **International Wound Journal**, v. 17, n. 5, p. 1523–1524, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1111/iwj.13399>

TARADAJ, J. *et al.* Effect of laser irradiation at different wavelengths (940, 808, and 658 nm) on pressure ulcer healing: Results from a clinical study. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2013, 2013. Available at: <https://doi.org/10.1155/2013/960240>

TATARUNAS, A. C.; MATERA, J. M.; DAGLI, M. L. Z. Estudo clínico e anatomopatológico da cicatrização cutânea no gato doméstico: utilização do laser de baixa potência GaAs (904 nm). **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 13, n. 2, p. 86–93, 1998. Available at: <https://doi.org/10.1590/S0102-86501998000200004>

TCHANQUE-FOSSUO, C. N. *et al.* A systematic review of low-level light therapy for treatment of diabetic foot ulcer. **Wound Repair and Regeneration**, v. 24, n. 2, p. 418–426, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1111/wrr.12399>

TSANG, M. W. *et al.* Human Epidermal Growth Factor Enhances Healing of Diabetic Foot Ulcers. **Diabetes Care**, v. 26, n. 6, p. 1856–1861, 2003. Available at: <https://doi.org/10.2337/diacare.26.6.1856>

TUMILTY, S.; MANI, R.; BAXTER, G. D. Photobiomodulation and eccentric exercise for Achilles tendinopathy: a randomized controlled trial. **Lasers in Medical Science**, v. 31, n. 1, p. 127–135, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10103-015-1840-4>

TZIOTZIOS, C.; PROFYRIS, C.; STERLING, J. Cutaneous scarring: Pathophysiology, molecular mechanisms, and scar reduction therapeutics. **Journal of the American**

- Academy of Dermatology**, v. 66, n. 1, p. 13–24, 2012. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.08.035>
- VANGILDER, C.; MACFARLANE, G. D.; MEYER, S. Results of nine international pressure ulcer prevalence surveys: 1989 to 2005. **Ostomy/wound management**, v. 54, n. 2, p. 40–54, 2008. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18382042>
- WADA, A.; TEIXEIRA NETO, N.; FERREIRA, M. C. Úlceras por pressão. **Revista de Medicina**, v. 89, n. 3/4, p. 170, 2010. Available at: <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v89i3/4p170-177>
- WALSH, L. J. The current status of low level laser therapy in dentistry, Part 1. Soft tissue applications. **Australian Dental Journal**, v. 42, n. 4, p. 247–254, 1997. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.1997.tb00129.x>
- WALT. Consensus Agreement on the Design and Conduct of Clinical Studies with Low-Level Laser Therapy and Light Therapy for Musculoskeletal Pain and Disorders. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 24, n. 6, p. 761–762, 2006. Available at: <https://doi.org/10.1089/pho.2006.24.761>
- WANG, P.-H. *et al.* Wound healing. **Journal of the Chinese Medical Association**, v. 81, n. 2, p. 94–101, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.11.002>
- WONG-RILEY, M. T. T. *et al.* Photobiomodulation directly benefits primary neurons functionally inactivated by toxins: role of cytochrome c oxidase. **The Journal of biological chemistry**, v. 280, n. 6, p. 4761–4771, 2005. Available at: <https://doi.org/10.1074/jbc.M409650200>
- XAKELLIS, G. C. *et al.* Cost-effectiveness of an intensive pressure ulcer prevention protocol in long-term care. **Advances in wound care: the journal for prevention and healing**, v. 11, n. 1, p. 22–29, 1998. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9729930>
- ZHANG, P. *et al.* Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. **Annals of Medicine**, v. 49, n. 2, p. 106–116, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1080/07853890.2016.1231932>

APÊNDICE A

Registro da presente Revisão Sistemática na plataforma *The International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO). Código de Registro: CRD42020213112



PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

Efficacy of low-level laser therapy for treatment of pressure ulcer: systematic review with meta-analysis

Suellen Pereira Rodrigues Macedo, Matheus Rodrigues de Souza, Caroline Ferreira Fagundes, Ricardo Scarparo Navarro

Citation

Suellen Pereira Rodrigues Macedo, Matheus Rodrigues de Souza, Caroline Ferreira Fagundes, Ricardo Scarparo Navarro. Efficacy of low-level laser therapy for treatment of pressure ulcer: systematic review with meta-analysis. PROSPERO 2020 CRD42020213112 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospERO/display_record.php?ID=CRD42020213112

Review question

How effective is low-level laser in the treatment of pressure ulcers compared to other treatment strategies?

Searches

A systematic search will be carried out, without date restriction, in the following languages: English, Portuguese and Spanish, in the following databases: MEDLINE (through PubMed), Cochrane Central Register of Controlled Trials, Web of Science and SciELO. Manual study searches were also performed and considered: (1) reference list of articles from previous systematic reviews and their included studies; (2) Database of Randomized Study records. The obscure literature will be disregarded.

Types of study to be included

Only randomized clinical trials will be selected

Condition or domain being studied

Pressure ulcer

Participants/population

Population of interest: adult and elderly patients with pressure ulcers, (regardless of degree) in any care environment (hospital, clinic, outpatient or home).

Intervention(s), exposure(s)

One of the groups of patients must be treated for pressure ulcers with low-level laser therapy, considering the variety of irradiation parameters, such as wavelength, power energy, time and interval between irradiations.

Comparator(s)/control

The patients in the experimental group will be compared with those who receive the standard treatment, for example, dressings with multiple layers, and also with treatments other than low-level laser.

Main outcome(s)

The outcome of interest is the ulcer area (before and after the procedure) and the ulcer cure rate in percentage or mean and total cure rate.

* Measures of effect

Mean differences and Odds Ratio

Additional outcome(s)

None

* Measures of effect

none

Data extraction (selection and coding)

The selection of studies will be carried out by two blind and independent reviewers, in case of doubt or disagreement, a third author seeks the final decision. In the first stage, the titles and abstracts of the studies found from the advanced search will be read, applying the eligibility criteria defined in this review. The studies selected in the first stage will be read in full, with the eligibility criteria being applied again, determining, then, whether or not to be included in the research. After evaluating and reaching consensus on the included studies, the two blind researchers will independently extract the data to a standardized data extraction form. The extraction form contains: name of the first author, characteristics and sample size, ulcer characteristics, intervention used in each group, LBI application parameters and the outcome of interest already described.

Risk of bias (quality) assessment

The assessment of methodological quality will be performed by two researchers using the Cochrane Collaboration tool that evaluates the following items: generation of randomization sequence, blinding of allocation, blinding of the therapist, the patient and the assessors of outcomes, analysis by intention to treat, and description of losses and exclusions. Studies without a clear description of these features were considered unclear.

Strategy for data synthesis

The studies will be analyzed and reported in a descriptive manner, detailing in a table the main results found in each study and discussing the results in a combined manner. When there is methodological similarity, the results will be combined in a meta-analysis. The heterogeneity between the studies included in the meta-analysis will be verified by the Cochran Q test and by the I^2 value. The continuous data will be combined by the weighted average difference with a 95% confidence interval and the effect model will be defined according to the heterogeneity found.

Analysis of subgroups or subsets

None

Contact details for further information

Suellen Pereira Rodrigues Macedo
suenferm@hotmail.com

Organisational affiliation of the review

Universidade Brasil
https://www.universidadebrasil.edu.br/portal/curso.php?id_curso=145

Review team members and their organisational affiliations

Miss Suellen Pereira Rodrigues Macedo. Universidade Brasil
Mr Matheus Rodrigues de Souza. Universidade do Estado de Mato Grosso
Miss Caroline Ferreira Fagundes. Universidade do Estado de Mato Grosso
Ricardo Scarparo Navarro. Universidade Brasil

Type and method of review

Intervention, Systematic review

Anticipated or actual start date

12 October 2020

Anticipated completion date

30 November 2020

Funding sources/sponsors

No funding

Conflicts of interest

APENDICE B

Descrição dos domínios, do suporte para o julgamento e da classificação do risco de viés em ensaios randomizados segundo a ferramenta de colaboração Cochrane.

Domínio	Suporte para o julgamento	Julgamento do autor da revisão e critérios para julgamento
Viés de seleção 1. Geração da sequência aleatória	Descrever em detalhe o método utilizado para gerar a sequência aleatória, para permitir avaliar se foi possível produzir grupos comparáveis.	<p>Baixo risco de viés:</p> <p>Tabela de números randômicos; Geração de números randômicos por computador; Arremesso de moeda; Embaralhamento de cartões ou envelopes; Jogando dados; Sorteio; Minimização.</p> <p>Alto risco de viés:</p> <p>Sequência gerada por data par ou ímpar de nascimento; Sequência gerada por alguma regra com base na data (ou dia) de admissão; Sequência gerada por alguma regra baseada no número do prontuário do hospital ou clínica; Alocação pelo julgamento do profissional; Alocação pela preferência do participante; Alocação baseada em resultados de exames ou testes prévios; Alocação pela disponibilidade da intervenção.</p> <p>Risco de viés incerto:</p> <p>Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento.</p>
Viés de seleção 2. Ocultação de alocação	Descrever em detalhes o método utilizado para ocultar a sequência aleatória, para determinarmos se a alocação das intervenções pôde ser prevista antes ou durante o recrutamento dos participantes.	<p>Baixo risco de viés:</p> <p>Ocultação de alocação por uma central; Recipientes de drogas numerados de forma sequencial com aparência idêntica; Envelopes sequenciais numerados, opacos e selados.</p> <p>Alto risco de viés:</p> <p>Utilizando um processo aberto de randomização (exemplo: lista randômica de números); Envelopes sem critérios de segurança (exemplo: envelopes não selados, ou que não sejam opacos ou que não sejam numerados sequencialmente); Alternância ou rotação; Data de nascimento; Número de prontuário; Qualquer outro procedimento que não oculte a alocação.</p> <p>Risco de viés incerto:</p> <p>Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento. Este é o caso se estiver descrito que a ocultação foi realizada utilizando envelopes, mas não estiver claro se foram selados, opacos e numerados sequencialmente.</p>

<p>Viés de atrito</p> <p>5. Desfechos incompletos</p> <p>Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal (ou classes de desfechos)</p>	<p>Descrever se os dados relacionados aos desfechos estão completos para cada desfecho principal, incluindo perdas e exclusão da análise. Descrever se as perdas e exclusões foram informadas no estudo, assim como suas respectivas razões. Descreve se houve reinclusão de algum participante.</p>	<p>Baixo risco de viés:</p> <p>Não houve perda de dados dos desfechos;</p> <p>Razões para perdas de dados não estão relacionadas ao desfecho de interesse;</p> <p>Perda de dados foi balanceada entre os grupos, com razões semelhantes para perda dos dados entre os grupos;</p> <p>Para dados dicotômicos, a proporção de dados perdidos comparados com o risco observado do evento não é capaz de induzir viés clinicamente relevante na estimativa de efeito;</p> <p>Para desfechos contínuos, estimativa de efeito plausível (diferença média ou diferença média padronizada) nos desfechos perdidos não é capaz de induzir viés clinicamente relevante no tamanho de efeito observado;</p> <p>Dados perdidos foram imputados utilizando-se métodos apropriados.</p> <p>Alto risco de viés:</p> <p>Razões para perda de dados pode estar relacionada ao desfecho investigado, com desequilíbrio na quantidade de pacientes ou razões para perdas entre os grupos de intervenção;</p> <p>Para dados dicotômicos, a proporção de dados perdidos comparada com o risco observado do evento é capaz de induzir viés clinicamente relevante na estimativa de efeito;</p> <p>Para desfechos contínuos, estimativa de efeito plausível (diferença média ou diferença média padronizada) nos desfechos perdidos, capaz de induzir viés clinicamente relevante no tamanho de efeito observado.</p> <p>"As-treated" análise, feita com desvio substancial da intervenção recebida em relação à que foi randomizada;</p> <p>Imputação simples dos dados feita de forma inapropriada.</p> <p>Risco de viés incerto:</p> <p>Relato insuficiente das perdas e exclusões para permitir julgamento (exemplo: número randomizado não relatado, as razões para perdas não foram descritas).</p>
<p>Viés de performance</p> <p>3. Cegamento de participantes e profissionais</p> <p>Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal (ou classes de desfechos)</p>	<p>Descrever todas as medidas utilizadas para cegar participantes e profissionais envolvidos em relação a qual intervenção foi dada ao participante. Fornecer informações se realmente o cegamento foi efetivo.</p>	<p>Baixo risco de viés:</p> <p>Estudo não cego ou cegamento incompleto, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não se altera pela falta de cegamento;</p> <p>Cegamento de participantes e profissionais assegurado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado.</p> <p>Alto risco de viés:</p> <p>Estudo não cego ou cegamento incompleto, e o desfecho é susceptível de ser influenciado pela falta de cegamento;</p> <p>Tentativa de cegamento dos participantes e profissionais, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado, e o desfecho é influenciado pela falta de cegamento.</p> <p>Risco de viés incerto:</p> <p>Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés;</p> <p>O estudo não relata esta informação.</p>
<p>Viés de detecção</p> <p>4. Cegamento de avaliadores de desfecho</p> <p>Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal (ou classes de desfechos)</p>	<p>Descrever todas as medidas utilizadas para cegar os avaliadores de desfecho em relação ao conhecimento da intervenção fornecida a cada participante. Fornecer informações se o cegamento pretendido foi efetivo.</p>	<p>Baixo risco de viés:</p> <p>Não cegamento da avaliação dos desfechos, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não pode ser influenciado pela falta de cegamento;</p> <p>Cegamento da avaliação dos desfechos foi realizado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado.</p> <p>Alto risco de viés:</p> <p>Não houve avaliação cega dos desfechos, e os desfechos avaliados são influenciáveis pela falta de cegamento;</p> <p>Os avaliadores de desfechos foram cegos, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado, e o desfecho mensurado pode ter sido influenciado pela falta de cegamento.</p> <p>Risco de viés incerto:</p> <p>Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés;</p> <p>O estudo não relata esta informação.</p>

Viés de relato	Indicar a possibilidade de os ensaios clínicos randomizados terem selecionado os desfechos ao descrever os resultados do estudo e o que foi identificado.	<p>Baixo risco de viés:</p> <p>O protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto;</p> <p>O protocolo do estudo não está disponível, mas está claro que o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados.</p> <p>Alto risco de viés:</p> <p>Nem todos os desfechos primários pré-especificados foram reportados;</p> <p>Um ou mais desfechos primários foram reportados utilizando mensuração, método de análise ou subconjunto de dados que não foram pré-especificados;</p> <p>Um ou mais desfechos primários reportados não foram pré-especificados (a não ser que uma justificativa clara seja fornecida para o relato daquele desfecho, como o surgimento de um efeito adverso inesperado);</p> <p>Um ou mais desfechos de interesse da revisão foram reportados incompletos, e não podem entrar na metanálise;</p> <p>O estudo não incluiu resultados de desfechos importantes que seriam esperados neste tipo de estudo.</p> <p>Risco de viés incerto:</p> <p>Informação insuficiente para permitir julgamento. É provável que a maioria dos estudos caia nesta categoria.</p>
Outros vieses	<p>Declarar outro viés que não se enquadra em outro domínio prévio da ferramenta.</p> <p>Se em protocolos de revisões forem pré-especificadas questões neste domínio, cada questão deve ser respondida.</p>	<p>Baixo risco de viés:</p> <p>O estudo parece estar livre de outras fontes de viés.</p> <p>Alto risco de viés:</p> <p>Alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo; ou</p> <p>Foi alegado como fraudulento;</p> <p>Teve algum outro problema.</p> <p>Risco de viés incerto:</p> <p>Informação insuficiente para avaliar se um importante risco de viés existe; ou</p> <p>Base lógica insuficiente de que um problema identificado possa introduzir viés.</p>

Fonte: CARVALHO, SILVA, GRANDE (2013)