



**UNIVERSIDADE DA INTEGRAÇÃO INTERNACIONAL DA LUSOFONIA AFRO-
BRASILEIRA – UNILAB
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - ICS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM - MAENF**

MARIA GIRLANE SOUSA ALBUQUERQUE BRANDÃO

**TERAPIA FOTODINÂMICA NO TRATAMENTO DE ÚLCERAS INFECTADAS
NOS PÉS DE PESSOAS COM DIABETES MELLITUS: REVISÃO SISTEMÁTICA E
METANÁLISE**

**REDENÇÃO - CE
2020**

MARIA GIRLANE SOUSA ALBUQUERQUE BRANDÃO

TERAPIA FOTODINÂMICA NO TRATAMENTO DE ÚLCERAS INFECTADAS NOS
PÉS DE PESSOAS COM DIABETES MELLITUS: REVISÃO SISTEMÁTICA E
METANÁLISE

Dissertação apresentada ao curso de Mestrado em Enfermagem da Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira, como requisito para obtenção da titulação de Mestre em Enfermagem.

Linha de pesquisa: Tecnologias do cuidado em saúde no cenário dos países lusófonos.

Orientador: Dr. Thiago Moura de Araújo.

REDENÇÃO - CE

2020

Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Sistema de Bibliotecas da UNILAB
Catalogação de Publicação na Fonte.

Brandão, Maria Girlane Sousa Albuquerque.

B817t

Terapia fotodinâmica no tratamento de úlceras infectadas nos pés de pessoas com diabetes mellitus: revisão sistemática e metanálise / Maria Girlane Sousa Albuquerque Brandão. - Redenção, 2020.
73f: il.

Dissertação - Curso de Mestrado Acadêmico em Enfermagem, Programa de Pós-graduação em Enfermagem, Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira, Redenção, 2020.

Orientador: Prof. Dr. Thiago Moura de Araújo.

1. Diabetes - Complicações e sequelas. 2. Fotoquimioterapia.
3. Infecção. 4. Diabetes - Tratamento. I. Título

CE/UF/BSCA

CDD 616.462

MARIA GIRLANE SOUSA ALBUQUERQUE BRANDÃO

TERAPIA FOTODINÂMICA NO TRATAMENTO DE ÚLCERAS INFECTADAS NOS
PÉS DE PESSOAS COM DIABETES MELLITUS: REVISÃO SISTEMÁTICA E
METANÁLISE

Dissertação apresentada ao curso de Mestrado em Enfermagem da Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira, como requisito para obtenção da titulação de Mestre em Enfermagem.

Orientador: Dr. Thiago Moura de Araújo

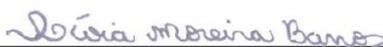
Linha de pesquisa: Tecnologias do cuidado em saúde no cenário dos países lusófonos

Aprovado em: 22 de dezembro de 2020.

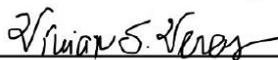
Banca examinadora



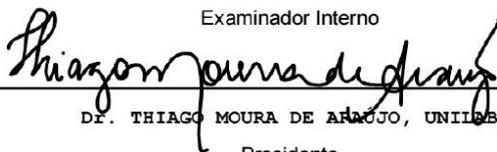
Dr. SORAIA ASSAD NASBINE RABEH, USP
Examinador Externo à Instituição



Dr. LIVIA MOREIRA BARROS, UNILAB
Examinador Externo ao Programa



Dr. VIVIAN SARAIVA VERAS, UNILAB
Examinador Interno



Dr. THIAGO MOURA DE ARAÚJO, UNILAB
Presidente

AGRADECIMENTOS

Gratidão a Deus pelo dom da vida, por todas as oportunidades e conquistas que já me permitiu vivenciar, por sua infinita bondade e por ter sido meu amparo em momentos de dificuldades e minha luz nos momentos de esperança e alegrias.

À minha família, em especial, meus pais, José e Maria, por todo cuidado, amor, carinho e apoio na minha vida pessoal e profissional.

Ao meu esposo Neúbson, por me apoiar incondicionalmente em todos os meus sonhos e projetos pessoais e profissionais. Gratidão por tanto amor e por compreender os meus momentos de ausência buscando uma vida melhor para nós. Obrigada por sempre ser calma e fonte de paz em momentos atribulados.

As amigas que encontrei ao chegar a Redenção, que me deram todo o apoio e amizade sincera: Aurinha, Roberta, Nadiele e Fabiana. Obrigada por me apoiarem desde o primeiro dia que me conheceram. Sem vocês teria sido muito mais difícil ficar longe da minha residência.

Aos meus colegas da turma de mestrado, em especial, as minhas amigas queridas Nargila Maia e Júlia Diana, que me ajudaram em muitos momentos em que a saudade de casa se fazia presente. Obrigada pelo apoio e amizade sincera.

Aos meus amigos do grupo de pesquisa GECESA, em especial, as amigas Aline Moreira e Natália Ângela, que me ajudaram a conduzir essa revisão sistemática e coadjuvaram as buscas independentes. Obrigada pelas contribuições.

A minha eterna orientadora, professora Dra. Lívia Moreira, por todos os ensinamentos repassados e conhecimentos compartilhados desde o ano de 2017. Muito do que sou hoje devo a você e seus conselhos de vida. Mais que uma orientadora, uma amiga, que acreditou em mim em tantos momentos e que me deu forças para acreditar que posso alçar novos voos e sempre ir mais longe.

A professora Dra. Vivian Veras, por todas as oportunidades de colaboração e produções acadêmicas, ensinamentos e conhecimentos compartilhados, além dos sábios conselhos durante o mestrado que levarei para sempre em meu coração e por me encorajar a crescer e

buscar novas oportunidades. “Mirar na lua, pra acertar nas estrelas”.

Ao meu orientador, professor Dr. Thiago Moura, por me orientar na construção dessa dissertação, por compartilhar tantos conhecimentos científicos, teóricos e práticos, pela convivência no ambulatório de estomatoterapia em Aracoiaba, que me fez ter certeza que eu estou no caminho certo. Admiro sua trajetória e me orgulha ter sido sua orientanda. Obrigada pelos sábios conselhos que me motivaram a arquitetar sonhos maiores do que aqueles que pensei que podia conquistar. É revigorante encontrar pessoas que acreditam nossos sonhos junto conosco.

Agradeço a Dra. Soraia Assad, Dra. Vívian Saraiva e Dra. Livia Moreira por aceitarem participar como membros da banca de mestrado e contribuir com a qualidade da versão final dessa dissertação.

Ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (UNILAB), seu corpo docente e a Coordenadora Dra. Tahissa Frota, pela oportunidade de ingressar no mestrado e conquistar tantos conhecimentos e experiências dentro do programa.

Agradeço a secretária do mestrado, Lílian, por sempre estar disponível para resolver as dúvidas dos alunos, com extrema gentileza e simpatia.

Agradeço à UNILAB pelo apoio financeiro, com a disponibilização de bolsa de demanda social durante o curso do mestrado, que permitiu minha dedicação exclusiva ao programa de pós-graduação.

E por fim, meus agradecimentos a todos que contribuíram de forma direta ou indireta com a minha trajetória.

“O que não te desafia, não te transforma.
O que não exige nada de você, não te leva
a lugar nenhum.”

Wagner Ara



RESUMO

Introdução: O Diabetes Mellitus é um problema de saúde pública em ascensão, associado com complicações em órgãos essenciais para a manutenção da vida. Dentre as complicações destaca-se a ulceração nos pés, relacionado a algum trauma que rompe o tecido protetor da pele, que pode propiciar o desenvolvimento de biofilmes e infecções. **Objetivo:** Realizar revisão sistemática para identificar na literatura a efetividade da terapia fotodinâmica no tratamento de úlceras infectadas nos pés de pessoas com diabetes mellitus. **Método:** Trata-se de revisão sistemática de efetividade, elaborada com base nas orientações metodológicas do Joanna Briggs Institute. Na busca dos estudos foi utilizada a estratégia PICOS para combinação de descritores, entry terms e palavras-chave, disponibilizadas pelo Mesh (Photochemotherapy, Diabetic Foot e Foot Ulcer) e DeCS (Fotoquimioterapia, Terapia Fotodinâmica e Pé Diabético), para construção da estratégia de pesquisa e aplicação nas bases de dados PubMed, CINAHL, Web of Science, EMBASE, Cochrane Library, Scopus e LILACS. Foram incluídos ensaios clínicos, sem limite de tempo de publicação ou idioma e excluídos os estudos provenientes de anais de eventos, estudos em modelo animal ou *in vitro*, ou que aplicaram PDT em lesões de outras etiologias, artigos de revisão, teses e dissertações. A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada pelo *Checklist for randomized controlled trials* e risco de viés avaliado por meio do software Review Manager. O software Rayyan foi utilizado para triagem e seleção dos estudos por duas revisoras independentes. Utilizou-se instrumento de coleta de dados próprio para extrair as variáveis de interesse. A qualidade da evidência foi avaliada com auxílio do software GRADEpro GDT para três desfechos (redução da carga microbiana, reparo tecidual e amputação). Os dados qualitativos extraídos dos estudos foram sintetizados e dispostos em quadros e tabelas. A metanálise foi realizada por meio do software Review Manager e apresentada em gráfico de floresta. Esta revisão sistemática está registrada no banco de dados do *International Prospective Register of Systematic Reviews* (CRD42020214187). **Resultados:** Foram identificados 76 estudos, mas quatro estudos foram considerados elegíveis e incluídos na revisão sistemática e metanálise. Os grupos tratados com terapia fotodinâmica foram significativamente melhores, quando comparados com grupos controle que fizeram uso de coberturas tópicas com colagenase e cloranfenicol ($p=0,036$), coberturas absorventes ($p<0,001$) ou coberturas secas ($p=0,002$). As pessoas que receberam tratamento com PDT apresentaram melhorias significativas em relação à redução da carga microbiana na úlcera, com diminuição de unidades formadoras de colônias logo após a primeira sessão de tratamento com PDT. A evolução no reparo tecidual das úlceras tratadas com PDT foi notavelmente melhor, com redução significativa na área das lesões e capacidade de reduzir em até 35 vezes a necessidade de amputação. Para os três desfechos analisados, a qualidade da evidência foi considerada moderada, com desfecho clinicamente crítico (essencial). Na metanálise, a intervenção favoreceu o grupo experimental, com diferença significativa ($p=0,04$). **Conclusão:** A terapia fotodinâmica mostrou-se efetiva no tratamento de úlceras infectadas nos pés. Existem benefícios estatisticamente significativos com o uso de protocolos de PDT quando comparados com tratamento usual para cicatrização de úlceras infectadas nos pés nos pessoas com diabetes mellitus.

Palavras-chave: Fotoquimioterapia. Terapia Fotodinâmica. Estresse Oxidativo. Infecção. Pé Diabético.

ABSTRACT

Introduction: Diabetes Mellitus is a rising public health problem, associated with complications in organs essential for the maintenance of life. Among the complications, foot ulceration stands out, related to some trauma that breaks the protective tissue of the skin that can promote the development of biofilms and infections. **Objective:** Conduct a systematic review to identify in the literature the effectiveness of photodynamic therapy in the treatment of infected foot ulcers in people with diabetes mellitus. **Method:** This is a systematic review of effectiveness, prepared based on the methodological guidelines of the Joanna Briggs Institute. In the search for studies, the PICOS strategy was used to combine descriptors, entry terms and keywords, provided by MeSH (Photochemotherapy, Diabetic Foot and Foot Ulcer) and DeCS (Photochemotherapy, Photodynamic Therapy and Diabetic Foot), to build the strategy for research and application in the PubMed, CINAHL, Web of Science, EMBASE, Cochrane Library, Scopus and LILACS databases. Clinical trials were included, with no time limit on publication or language, and studies from events, annals, studies in animal or in vitro models, or that applied PDT in lesions of other etiologies, review articles, theses and dissertations were excluded. The methodological quality of the studies was assessed by the Checklist for randomized controlled trials and the risk of bias assessed using the Review Manager software. The Rayyan software was used for screening and selection of studies by two independent reviewers. A data collection instrument was used to extract the variables of interest. The quality of the evidence was assessed with the aid of the GRADEpro GDT software for three outcomes (reduced microbial load, tissue repair and amputation). The qualitative data extracted from the studies were synthesized and displayed in tables and forest plots. The meta-analysis was performed using the Review Manager software and presented in a forest graph. This systematic review is recorded in the International Prospective Register of Systematic Reviews database (CRD42020214187). **Results:** 76 studies were identified, but four studies were considered eligible and included in the systematic review and meta-analysis. The groups treated with photodynamic therapy were significantly better when compared to control groups that used topical coverings with collagenase and chloramphenicol ($p=0.036$), absorbent coverings ($p<0.001$) or dry coverings ($p=0.002$). People who received treatment with PDT showed significant improvements in relation to the reduction of microbial load in the ulcer, with a decrease in colony-forming units right after the first session of treatment with PDT. The evolution in tissue repair of ulcers treated with PDT was remarkably better, with a significant reduction in the area of injuries and the ability to reduce the need for amputation by up to 35 times. For the three outcomes analyzed, the quality of the evidence was considered moderate, with clinically critical (essential) outcome. In the meta-analysis, the intervention favored the experimental group with a significant difference ($p=0.04$). **Conclusion:** Photodynamic therapy has been shown to be effective in the treatment of infected foot ulcers. There are statistically significant benefits with the use of PDT protocols when compared to the usual treatment for healing of infected foot ulcers in people with diabetes mellitus.

Keywords: Photochemotherapy. Photodynamic Therapy. Oxidative stress. Infection. Diabetic foot.

LISTA DE IUSTRAÇÕES

Figura 1. Elementos da estratégia PICOS	24
Figura 2. Modelo de Hierarquia da Evidência do JBI.....	27
Fluxograma 1. Fluxograma de seleção dos estudos segundo o PRISMA.....	36
Gráfico 1. Distribuição da análise do risco de viés dos estudos.....	37
Gráfico 2. Metanálise para o desfecho de progresso no reparo tecidual.....	47

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Fatores que podem reduzir a qualidade da evidência.	28
Quadro 2. Representações da qualidade da evidência.	28
Quadro 3. Descritores, entry terms e palavras-chave identificadas na busca inicial.....	32
Quadro 4. Distribuição das estratégias de busca definitivas	32
Quadro 5. Descrição dos estudos incluídos na revisão sistemática	40
Quadro 6. Descrição dos principais parâmetros utilizados em protocolos de PDT em úlceras nos pés de pessoas com DM.....	45
Quadro 7. Distribuição da avaliação individual da qualidade de evidência dos desfechos	46

LISTA DE TABELA

Tabela 1. Avaliação quantitativa da qualidade metodológica dos estudos conforme o checklist de avaliação crítica do JBI.....	37
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BVS – Biblioteca Virtual em Saúde

DM – Diabetes Mellitus

GDT – Ferramenta de Desenvolvimento de Diretrizes

GRADE – Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation

JBI – Joanna Briggs Institute

LASER – Amplificação de luz por emissão estimulada de radiação

LED – Diodo Emissor de Luz

PDT – Terapia fotodinâmica

PIB – Produto interno bruto

PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta- analyses

PROSPERO – International Prospective Register of Systematic Reviews

RS – Revisão sistemática

SBD – Sociedade Brasileira de Diabetes

UFC – Unidades Formadoras de Colônias

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVOS.....	17
2.1 Geral	17
2.2 Específicos	17
3. REVISÃO DA LITERATURA	18
3.1 Implicações das úlceras nos pés e suas repercussões nos países lusófonos.....	18
3.2 Microbiologia e resistência bacteriológica das infecções em úlceras nos pés	19
3.3 Terapia fotodinâmica como adjuvante no tratamento de úlceras nos pés em pessoas com diabetes mellitus	20
4. REFERENCIAL METODOLÓGICO	23
4.1 Fases da Revisão Sistemática.....	23
4.1.1 Primeira fase – Analisar a existência de RS sobre a temática a ser investigada e protocolos de RS em andamento	23
4.1.2 Segunda fase - Estruturar a questão de pesquisa	24
4.1.3 Terceira Fase – Definição dos critérios de inclusão	24
4.1.4 Quarta fase - Estratégia de pesquisa e busca das evidências científicas	25
4.1.5 Quinta fase – Seleção dos estudos	25
4.1.6 Sexta fase – Avaliação crítica dos estudos incluídos na revisão sistemática	25
4.1.7 Sétima fase – Extração dos dados dos estudos incluídos na revisão sistemática	26
4.1.8 Oitava fase – Síntese dos dados.....	26
4.2 Classificação do nível de evidência conforme o Instituto Joanna Briggs.....	26
4.3 Classificação da qualidade da evidência com o GRADE	27
4.4 PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta- analyses.....	29
5. MÉTODO	30
5.1 Tipo de estudo	30
5.2 Protocolo e registro.....	30
5.3 Amostra do estudo	30
5.4 Tipo de intervenção	30
5.5 Comparação.....	30
5.6 Tipos de desfechos.....	31
5.7 Critérios de elegibilidade	31
5.7.1 Critérios de inclusão	31
5.7.2 Critérios de exclusão	31

5.8 Estratégia de pesquisa e busca das evidências científicas	31
5.9 Triagem e seleção dos estudos	33
5.10 Avaliação crítica.....	33
5.11 Extração dos dados	34
5.12 Síntese dos dados.....	34
6. RESULTADOS	35
6.1 Processo de seleção dos estudos.....	35
6.1.1 Elegibilidade dos estudos	35
6.2 Qualidade metodológica dos estudos incluídos	36
6.3 Características dos estudos incluídos.....	38
6.3.1 Perfil das publicações.....	38
6.3.2 Tamanho dos estudos	38
6.3.3 Participantes dos estudos	38
6.3.4 Grupos de tratamento	38
6.3.5 Avaliação, mensuração e tempo de avaliação dos desfechos.....	39
6.3.6 Principais resultados da PDT no tratamento de úlceras nos pés.....	39
6.4 Protocolos de PDT para tratamento de úlceras nos pés	42
6.4.1 Artigo 1 (Carrinho et al., 2018).....	42
6.4.2 Artigo 2 (Tardivo et al., 2014)	42
6.4.3 Artigo 3 (Mannucci et al., 2013)	43
6.4.4 Artigo 4 (Morley et al., 2013)	44
6.5 Grading of recommendations assessment, development and evaluation (GRADE).....	46
6.6 Metanálise	47
7. DISCUSSÃO.....	48
8. CONCLUSÃO	52
9. IMPLICAÇÕES DOS RESULTADOS PARA A PRÁTICA.....	53
10. REFERÊNCIAS.....	54
11. APÊNDICE.....	68
12. ANEXOS	70

APRESENTAÇÃO

A aproximação com a temática de tratamento de úlceras infectadas nos pés de pessoas com DM adveio da atuação no ambulatório de estomaterapia de Aracoiaba/CE, após iniciar o mestrado em enfermagem. O referido ambulatório é um serviço público oferecido no Hospital e Maternidade Santa Isabel em Aracoiaba. O serviço de Estomaterapia foi inaugurado em agosto de 2017 e desde então oferece atenção integral à população com feridas do Maciço Baturité, uma vez por semana, realizando mensalmente cerca de 90 atendimentos e disponibiliza tratamento de laserterapia gratuitamente às pessoas com feridas.

A partir dos atendimentos no ambulatório, foi possível identificar que muitas pessoas com DM que procuravam atendimento, tinham infecção como agravante clínico ou já tinham amputações em membros inferiores. Em consistência com a linha de pesquisa seguida no mestrado “Tecnologias no cuidado em saúde no cenário dos países lusófonos” e a realidade vivenciada em ambulatório de estomaterapia que atende toda a região do Maciço do Baturité, julgou-se importante desenvolver sobre a terapia fotodinâmica antimicrobiana, que pudessem contribuir com o reparo tecidual e evitar novas amputações na população local.

Inicialmente, tinha-se o objetivo de desenvolver um ensaio clínico randomizado sobre o tratamento de terapia fotodinâmica e análise microbiológica para acompanhar os avanços na redução da carga microbiana. Para tanto, realizei curso de habilitação em laserterapia em feridas complexas no estado de Recife em junho de 2019 e compre aparelho de laser com recursos próprios. Em outubro de 2019 comecei realizar tratamentos de laserterapia no ambulatório. Após qualificação e aprovação e ética, em janeiro de 2020 iniciou-se a coleta de dados referente ao ensaio clínico, no ambulatório de estomaterapia de Aracoiaba e Policlínica Regional em Baturité – Dr. Clóvis Amora Vasconcelos.

Contudo, em março, frente às medidas de distanciamento social devido a pandemia de COVID-19, os atendimentos no ambulatório foram suspensos e o laboratório de microbiologia teve que ser fechado, impossibilitando o atendimento aos participantes e o manejo das bactérias inoculadas em ágar sangue e meios de cultura CPS.

Com o longo período de distanciamento social, decidiu-se realizar revisão sistemática para identificar na literatura a efetividade da terapia fotodinâmica no tratamento de úlceras infectadas nos pés de pessoas com diabetes mellitus. Espera-se que os protocolos de PDT identificados neste estudo possam contribuir com a terapêutica da população local com maior eficácia e segurança, além de subsidiar novas pesquisas clínicas.

1. INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é um problema de saúde pública em ascensão, em que o número de pessoas com DM no mundo pode ser superior a 628 milhões em 2045. O DM caracteriza-se como distúrbio metabólico crônico, que compromete o metabolismo da glicose e outras substâncias produtoras de energia, e está associado com complicações em órgãos essenciais para a manutenção da vida e representa importante causa de incapacitação e morte (ROSA et al., 2020; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES-SBD, 2019).

As complicações do DM ocorrem quando a circulação sanguínea é ineficaz, os níveis de glicose são mal controlados e não há acompanhamento profissional especializado. Dentre as complicações incapacitantes, destacam-se as ulcerações nos pés (MENDES; LISBOA; LIMA, 2020).

Estima-se que aproximadamente 15 a 25% das pessoas com DM desenvolvem úlceras nos pés durante a vida, as quais ocorrem comumente na região plantar do grande artelho, cabeça do primeiro metatarsiano (hálux), dorso dos dedos e região plantar de outros dedos e calcanhar (INTERNATIONAL WORKING GROUP ON DIABETIC FOOT-IWGDF, 2019; YAZDANPANAHA et al., 2018; IRION, 2012). Assim, a cada ano, cerca de quatro milhões de pessoas com DM desenvolvem uma nova úlcera nos pés (NEVES et al., 2013).

O desenvolvimento de úlceras nos pés em pessoas com DM está relacionado a algum trauma que rompe o tecido protetor da pele, levando à colonização bacteriana do tecido subcutâneo subjacente, em que pode ocorrer o crescimento excessivo de microrganismos patogênicos na úlcera e propiciar o desenvolvimento de biofilmes resistentes e infecções (PADROS et al., 2018; YAZDANPANAHA; NASIRI; ADARVISHI, 2015), que são as duas das principais complicações que podem atrasar significativamente o reparo tecidual e possuem fator prognóstico negativo no microbioma de feridas de difícil cicatrização (VERBANIC et al., 2020).

Além disso, a infecção pode aumentar o odor e nível de exsudação, dor, edema, descoloração dos tecidos lesados e tornar o tecido de granulação friável e hemorrágico (SUN et al., 2019; SILVA et al., 2017), promovendo limitações nas atividades laborais e de lazer, sentimentos de angústia e sofrimento psíquico que interferem em suas relações sociais, por gerar dificuldades de locomoção, que modificam o estilo de vida, relacionamento familiar, convivência social e capacidade funcional (JOAQUIM et al., 2017, LEAL et al., 2017).

Ademais, a cicatrização pode ser ainda mais demorada se a infecção penetrar profundamente nos tecidos ou ossos, ou se a circulação local estiver prejudicada pelo baixo

fluxo sanguíneo, situação em que tanto os antibióticos, quanto os próprios elementos celulares e moléculas que favorecem a cicatrização e combatem à infecção, terão dificuldades para agir de forma positiva localmente, especialmente se não forem tratadas corretamente (VILEIKYTE; POUWER; GONZALEZ, 2019; OHKI et al., 2010).

O padrão atual de tratamento recomendado pela SBD para úlceras nos pés, inclui a avaliação e classificação da gravidade da infecção, limpeza da úlcera, antibioticoterapia baseada no germe provável e cobertura para germes Gram positivos (estafilococos e estreptococos). Em infecções graves requerem-se antibióticos de largo espectro, com cobertura para Gram negativos e anaeróbios, além do encaminhamento do paciente para avaliação especializada (SBD, 2019).

Entretanto, as infecções em úlceras nos pés de pessoas com DM geralmente possuem etiologia polimicrobiana, com patógenos multirresistentes, em que o padrão atual de tratamento, sozinho, muitas vezes, não é suficiente para atingir o reparo tecidual em tempo satisfatório (GOH et al., 2020; ANANIAN et al., 2019).

A inoperância no atual padrão de tratamento pode estar relacionada com o aumento de bactérias multirresistentes, úlceras polimicrobianas e fluxo sanguíneo comprometido, fazendo com que os antibióticos e coberturas tópicas não atinjam a eficácia esperada, o que aumenta a probabilidade de amputações não traumáticas de membros inferiores (PONTES et al., 2020; MAGALHÃES et al., 2020; LI et al., 2019).

Estudos consultados referem que aproximadamente 60% das pessoas submetidas à amputação não traumática de membros inferiores apresentam úlceras nos pés, com infecção como causa subjacente. A infecção em úlceras nos pés de pessoas com DM aumenta em 150 vezes o risco de amputação de membros inferiores (MURPHY-LAVOIE et al., 2020; LAVERY et al., 2006). Estudo coorte realizado em 19 centros brasileiros identificou taxa de 24,2% de úlcera prévia nos pés e 13,7% com amputação anterior, e destes, 5,3% possuíam mais de uma amputação (PARISI et al., 2016).

A cada 20 segundos um membro é amputado em algum lugar no mundo devido ao DM. As amputações de membros inferiores em pessoas com DM representam mais de 70% de todas as amputações. Cerca de 70% das pessoas com DM e amputações maiores, morrem em cinco anos (NEVES et al., 2013).

Dessa forma, o aumento da prevalência de pessoas com DM e úlceras nos pés, a limitação terapêutica das infecções frente à resistência bacteriana que aumenta a probabilidade de amputações, tornou o tratamento de úlceras nos pés infectadas uma situação

preocupante. Isso remete a relevância da implementação de novas terapias adjuvantes no tratamento de tais úlceras (MONAMI et al., 2020; MURPHY-LAVOIE et al., 2020).

Uma terapia adjuvante que pode favorecer o tratamento e reparo tecidual de úlceras nos pés com infecção é a terapia fotodinâmica antimicrobiana, também conhecida como *Photodynamic Therapy* (PDT) (MONAMI et al., 2020; LI et al., 2019; MOURA; BRANDÃO; BRACESSAT, 2018). A PDT envolve a aplicação tópica de um composto fotossensível nos tecidos lesados, seguido por iluminação com luz de LASER ou LED, que junto com o oxigênio tecidual, induz a formação de espécies reativas de oxigênio e produção de alto efeito citotóxico local (PANTO et al., 2020).

Os altos níveis de estresse oxidativo gerado por essa associação da tríade da PDT (composto fotossensível, luz e oxigênio tecidual) desempenham um papel importante na necrose celular, autofagia celular ou apoptose induzida por danos luminosos (LI et al., 2019). Esse mecanismo de ação pode contribuir para inativação bacteriana, controle de infecção e colonização microbiana de úlceras nos pés (PANTO et al., 2020).

Por seus efeitos antimicrobianos, a PDT é apontada como uma terapia adjuvante que pode contribuir com o tratamento de úlceras infectadas, sem indução de resistência bacteriana. Estudos clínicos consultados inferem melhor relação custo-benefício do tratamento com laser em úlceras nos pés em pessoas com DM e diferenças estatisticamente significantes no tempo de cicatrização (PRIYADARSHINI; BABU; THARIQ, 2018; CARRINHO et al., 2018). Estudos de casos conduzidos por enfermeiros demonstram os benefícios do uso da laserterapia em associação com composto fotossensível (ALVES et al., 2018; MOURA; BRANDÃO; BRACESSAT, 2018).

Muitas revisões sistemáticas, metanálises, revisões integrativas e revisões narrativas já foram publicadas sobre os efeitos da PDT em estudos animais, humanos e *in vitro*, relacionados a feridas de diversas etiologias. Porém, não houve evidência de revisão sistemática acompanhada de metanálise publicada sobre a efetividade da PDT especificamente em pessoas com DM e úlceras infectadas nos pés.

Embora existam relatos favoráveis à sua aplicação, novas investigações devem ser realizadas, a fim de obter novos resultados sobre a utilização da laserterapia no tratamento de úlceras nos pés, bem como, identificar o número de aplicações, intervalo entre aplicações, dose e comprimento de onda, necessários para a reparação tecidual (BRANDÃO et al., 2020a). Estudo de revisão sistemática identificou que os profissionais de saúde, mesmo com habilitação em laser, ainda possuem dúvidas sobre dosagem, tempo, comprimento de onda e número de aplicações (BERNARDES; JURADO, 2018).

Assim, é importante que os profissionais de saúde, especialmente, os enfermeiros, conheçam essa nova abordagem de tratamento para úlceras infectadas e incorporem e/ou readequem suas práticas para promoção de um cuidado efetivo e inovador, que pode otimizar o tempo de cicatrização e reduzir o número de complicações por DM, principalmente as amputações de membros inferiores (LEAL et al., 2020; MARTINELLI et al., 2019).

O estudo torna-se relevante por buscar reunir os efeitos e protocolos de tratamento com terapia antimicrobiana como adjuvante na redução do infiltrado infeccioso e otimização do processo de cicatrização de úlceras nos pés de pessoas com DM, e prover aos profissionais de saúde, dados científicos perante esse tipo de tratamento que pode representar uma terapia adjuvante capaz de contribuir com a redução da resistência bacteriana e amputações não traumáticas de membros inferiores.

O estudo poderá desencadear avanços no que concerne à produção científica em relação às terapêuticas por fonte de luz, e influenciar a assistência de enfermagem, uma vez que o enfermeiro é o profissional que tem o conhecimento e competência para realizar a prática do cuidado com as úlceras neuropáticas e feridas em geral, e ao capacitar-se nos procedimentos com laserterapia pode utilizá-la para cuidados de cicatrização, diminuição de edemas e alívio da dor, e assim, contribuir com o sucesso do processo cicatricial (SILVA; SCHUTZ; MACHADO, 2015; COREN- SP, 2014; COREN-CE, 2017).

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

- Realizar revisão sistemática para identificar na literatura a efetividade da terapia fotodinâmica no tratamento de úlceras infectadas nos pés de pessoas com diabetes mellitus.

2.2 Específicos

- Identificar a qualidade metodológica dos estudos e risco de viés;
- Identificar os parâmetros utilizados para terapia fotodinâmica em úlceras nos pés;
- Identificar o composto fotossensível mais utilizado para terapia fotodinâmica em úlceras nos pés;
- Classificar a qualidade da evidência referente aos desfechos de redução da carga microbiana, progresso no reparo tecidual e redução de amputações;
- Realizar metanálise dos estudos clínicos.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Implicações das úlceras nos pés e suas repercussões nos países lusófonos

Em pessoas com DM, a neuropatia diabética é a complicação mais frequente, caracterizada por síndromes clínicas que afetam diferentes partes do sistema nervoso e apresentam diversas manifestações clínicas, que tem como principal desfecho as úlceras nos pés. Elas representam uma das complicações mais graves e dispendiosas do DM, principalmente quando estão associadas às isquemias, deformidades ou infecções (SBD, 2019; MARZOQ et al., 2019).

Com base no número estimado de pessoas com DM em 2014, estimou-se que os gastos diretos ambulatoriais com úlceras nos pés foram de 335.500 milhões de reais, o que representa 0,31% do Produto Interno Bruto (TOSCANO et al., 2018). Conforme a SBD, o custo médio anual estimado para o tratamento ambulatorial de uma pessoa com DM e pé neuroisquêmico sem úlcera é de R\$ 600,44 (\pm R\$ 183), R\$ 712,95 (\pm R\$ 501) para úlcera não infectada, R\$ 2.824,89 (\pm R\$ 2.061) para úlcera nos pés com infecção e R\$ 1.047,85 (\pm R\$ 497) para acompanhamento clínico de pessoas com DM que sofreram amputação (SBD, 2018).

Aproximadamente 10% das pessoas que amputam um membro inferior morrem no período perioperatório. No período de um ano após realizar amputação, 30% evoluem para óbito; no terceiro ano, essa porcentagem sobe para 50%; e no quinto ano, são 70% (IWGDF, 2017).

A presença de úlceras nos pés também resulta em dificuldades na adesão à prática de atividade física, diminuição da amplitude dos movimentos por longos períodos de tempo e mobilidade física prejudicada, que compromete a marcha, por menor aceleração e diminuição de correção de erros motores, menor cadência e passos curtos, com maior propensão a quedas (VIEIRA; ARAÚJO, 2018). Pesquisa no Brasil que avaliou a mobilidade funcional em pessoas com úlceras nos pés identificou que 35,5% apresentavam alto risco para quedas (FERREIRA; TORRE, 2013).

Tais implicações causadas pela presença de úlceras nos pés em pessoas com DM é uma problemática comum a diversos países lusófonos. Em alguns países africanos pertencentes à lusofonia, complicações como ulceração, infecção ou gangrena, levam a considerável morbidade, incapacidade de longo prazo e mortalidade prematura. Relatórios oficiais mostram taxas de prevalência variáveis (4% a 19%) de úlceras nos pés entre pessoas africanas com DM (ABBAS, 2016).

Dados da Federação Internacional de Diabetes estimam existir em Moçambique, mais de um milhão de pessoas com DM e alta taxa de desenvolvimento de úlceras nos pés (MOCUMBI et al., 2018). De forma similar, a Angola apresenta elevada prevalência de pessoas com DM, sem conhecimento sobre a doença, susceptíveis a graves complicações, como as infecções em úlceras nos pés (ROBBIATI et al., 2020).

Em Cabo Verde, úlceras decorrentes de complicações do DM é a principal causa de amputação não traumática de membros inferiores (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2018). Em Portugal, a prevalência ulcerações nos pés é de 4,8% (PORTUGAL, 2015; ALVES, 2014). Em Guiné Bissau, as úlceras são a complicação mais comum do DM e não há médicos e enfermeiros especializados em feridas ou treinados para prestar os cuidados adequados, levando a altas taxas de amputação que estão associadas a altos níveis de mortalidade (CORREIA et al., 2019).

3.2 Microbiologia e resistência bacteriológica das infecções em úlceras nos pés

A infecção em úlceras nos pés de pessoas com DM tornou-se importante preocupação de saúde pública e é um problema crescente. Além de ser o principal fator relacionado à amputação, está associada a maior morbidade, aumento da mortalidade e redução da qualidade de vida (KWON; ARMSTRONG, 2018; GUARIGUATA et al., 2014).

Tais infecções podem ser monomicrobiana ou polimicrobiana, de diferentes gêneros ou espécies bacterianas. Contudo, há maior frequência de resultados com infecções polimicrobianas, que podem dificultar a cicatrização da úlcera devido a fatores de virulência que são secretados pelas diferentes espécies de bactérias presentes na infecção (JOUHAR et al., 2020; SPICLER et al., 2015).

As infecções geralmente são causadas por bactérias Gram-negativas da família *Enterobacteriaceae*. Entre as bactérias Gram-positivas causadoras de infecção estão os germes das famílias *Staphylococcaceae* e *Enterococcaceae* (PONTES et al., 2020; JOUHAR et al., 2020).

Estudos consultados evidenciaram que *Staphylococcus aureus* são as bactérias mais comumente isoladas em infecções de úlceras nos pés, devido aos efeitos do ambiente úmido, que podem ser agravadas por variações sazonais, uma vez que temperaturas quentes demonstraram aumentar a gravidade da infecção e risco de amputação (MACDONALD et al., 2020; KURUP; ANSARI, 2019; LEUNG et al., 2007). O *Staphylococcus aureus* é o coco gram-positivo mais encontrado e mais virulento, que está frequentemente associado à resistência aos antibióticos clássicos (PIPIYA et al., 2020).

O esquema de antibióticos disponível e muito utilizado por cirurgiões vasculares para eliminação dessas espécies bacterianas em úlceras nos pés com infecção, é a associação dos antibióticos ciprofloxacina e clindamicina. Porém, já se observa elevada taxa de *Staphylococcus aureus* resistentes aos antibióticos supracitados (PONTES et al., 2020).

Estudo brasileiro que analisou a resistência antimicrobiana de úlceras infectadas nos pés de pessoas com DM identificou que em mais da metade dos casos, os germes exibiram resistência à clindamicina, a qual é comumente utilizada para o tratamento empírico de infecções em úlceras nos pés (OLIVEIRA; FILHO, 2014).

Essa resistência aos antibióticos está significativamente associada ao uso anterior de antibióticos, e emerge como um dos determinantes mais importantes nos resultados de infecções em úlceras nos pés (JOUHAR et al., 2020; LI et al., 2019). O uso indiscriminado de antibióticos são contribuintes para falhas no tratamento, o que leva ao aumento de resistência bacteriana e limita o arsenal terapêutico para combater infecções (OYAMA et al., 2020; RIBEIRO et al., 2019).

Assim, o tratamento dessas úlceras com antibióticos tem apresentado sucesso limitado justamente pelo fato do desenvolvimento de resistência bacteriana e os efeitos de medicamentos serem severamente limitados devido a danos vasculares (MARTINELLI et al., 2019). O aumento da prevalência de infecções bacterianas resistentes e retardo na cicatrização de úlceras infectadas estão promovendo grandes dificuldades no desenvolvimento de agentes antimicrobianos inovadores para inativar bactérias patogênicas e simultaneamente acelerar a cicatrização (HU et al., 2019).

Diante do exposto, é extremamente recomendado desenvolver novas práticas de cuidado que possam coadjuvar com o manejo antimicrobiano e restringir o uso desnecessário de antibióticos de amplo espectro para conter a ameaça de resistência aos antibióticos (SASEEDHARAN et al., 2018). A resistência das bactérias aos antibióticos é um problema crescente que pode ser favorecido com a introdução de novas terapias adjuvantes, que tenham mecanismo de ação diferente dos antibióticos (PANTO et al., 2020).

3.3 Terapia fotodinâmica como adjuvante no tratamento de úlceras nos pés em pessoas com diabetes mellitus

A PDT antimicrobiana é cada vez mais apreciada por profissionais e sistemas de saúde, visto que esta terapêutica pode fornecer uma resposta positiva às questões desafiadoras que emergem no controle de infecções locais (PANTO et al., 2020). Além disso, a PDT tem

apresentado muitas vantagens na melhoria da cicatrização de feridas, especialmente em úlceras infectadas nos pés (DONG et al., 2020).

A PDT é baseada na fotossensibilização seletiva de um tecido-alvo, por meio de um agente fotossensível, administrado topicamente ou sistemicamente, que é ativado pela luz e promove uma reação citotóxica dependente de oxigênio (QUEIROZ et al., 2020).

A terapia ocorre por meio de uma fonte de luz que transfere energia para um composto fotossensível, que reage com substratos intracelulares e produz radicais livres, que por sua vez, reagem com o oxigênio molecular para formar espécies reativas de oxigênio. Na sequência, uma transferência de energia para o oxigênio molecular produz oxigênio singlete, um importante oxigênio reativo implicado no processo oxidativo de PDT (NESI-REIS et al., 2018).

Os altos níveis de estresse oxidativo gerado por essa associação da luz, oxigênio tecidual e fotossensibilizador, são capazes de inviabilizar células e microorganismos patogênicos, devido à ativação de cascatas de necrose e destruição de locais-alvo, incluindo paredes celulares, cadeias respiratórias, proteínas de membrana e ácido nucleico (CECATTO et al., 2020).

Assim, a PDT consegue aumentar a atividade fibroblástica com a produção de neocolágeno, modular metaloproteases, promover a produção de fatores de crescimento endotelial e de queratinócitos que contribuem com a remodelação tecidual (SAHU et al., 2013).

Estudos consultados inferem que o tratamento com PDT tem sido bem tolerado, sem relatos de dor ou outros problemas de segurança, com redução na carga bacteriana imediatamente após o tratamento (MANNUCCI et al., 2013; MORLEY et al., 2013). Ademais, pesquisas clínicas apontam diferenças estatisticamente significantes no tempo de cicatrização das úlceras em pessoas com DM tratadas com PDT (CARRINHO et al., 2018; TARDIVO et al., 2014).

Pesquisadores indianos que avaliaram o uso da laserterapia no tratamento de úlceras nos pés em pessoas com DM identificou melhor relação custo-benefício, uma vez que o custo total médio do tratamento com laser foi menor em comparação com o grupo controle (PRIYADARSHINI; BABU; THARIQ, 2018). Estudo clínico identificou que no grupo PDT, apenas 5,5% necessitaram de amputação parcial do pé, e outros 94,5% tiveram sucesso com o tratamento. No grupo controle, 100% dos participantes necessitaram de amputação parcial ou total do pé após tratamento usual (JUNIOR et al., 2015).

Percebe-se que esta terapia apresenta menor custo quando comparada aos benefícios, mínimos efeitos colaterais e redução de agentes infecciosos, além de simplicidade técnica e ausência de risco de resistência microbiana. Porém, é válido inferir que a PDT não deve ser vista como substituta aos fármacos antimicrobianos ou de qualquer tratamento convencional, mas como uma relevante modalidade de tratamento complementar de infecções localizadas, principalmente em casos de microrganismos resistentes (EDUARDO et al., 2015).

Além disso, é necessário considerar os parâmetros utilizados durante o tratamento, como tempo de irradiação, taxa de fluência da luz, concentração e tempo de repouso do fotossensibilizador para garantir a eficiência da técnica (SANTILE et al., 2020).

4. REFERENCIAL METODOLÓGICO

O Joanna Briggs Institute (JBI), da Faculty of Health Sciences – University of Adelaide, na Austrália, é uma organização internacional de pesquisa em saúde baseada em evidências, que trabalha com mais de 70 universidades e hospitais em todo o mundo. O JBI se concentra na melhoria dos resultados de saúde globalmente, e para tanto, produz e dissemina evidências de pesquisas, softwares, treinamentos, recursos e publicações relacionadas à assistência baseada em evidências (AROMATARIS; MUNN, 2020).

Para coadjuvar com a construção de evidências, o referido instituto fornece orientações para condução e preparação de Revisões Sistemáticas (RS) e sínteses de evidências por meio do JBI Manual for Evidence Synthesis. Este manual tem capítulos separados dedicados à síntese de diferentes tipos de evidências e para abordar diferentes tipos de questões de revisão. O manual descreve em detalhes o processo de planejamento, realização e redação de uma RS (AROMATARIS; MUNN, 2020).

Atualmente, o JBI tem classificação formal de 10 tipos de RS da literatura. Para cada um dos 10 tipos de revisão, são disponibilizados manuais que orientam o seu desenvolvimento, além de instrumentos desenvolvidos para subsidiar a avaliação crítica dos artigos, conforme o tipo de RS. Dessa forma, optou-se pelo desenvolvimento da revisão sistemática de efetividade, que é a indicada para responder à pergunta de pesquisa deste estudo (TUFANARU et al., 2020; TUFANARU et al., 2017).

A seguir, serão descritas as fases utilizadas nessa RS, segundo as orientações metodológicas do JBI (TUFANARU et al., 2020).

4.1 Fases da Revisão Sistemática

4.1.1 Primeira fase – Analisar a existência de RS sobre a temática a ser investigada e protocolos de RS em andamento

É responsabilidade dos revisores garantir que a revisão não será apenas uma duplicata de outra RS já publicada. Para tanto, é recomendado que os revisores pesquisem as principais bases de dados eletrônicas para determinar se não há RS publicadas recentemente sobre o mesmo tópico (TUFANARU et al., 2020).

Ao evidenciar RS publicadas na mesma temática, o JBI aconselha avaliar três aspectos: se a RS foi concretizada com estudos há mais de três anos; se os métodos utilizados refletem os mesmos critérios de interesse da sua temática; e, se há lacunas específicas em termos de população ou intervenção que a RS não investigou (TUFANARU et al., 2017). A partir da avaliação das respostas as questões supracitadas, o autor deve avaliar se a RS que

pretende construir, poderá ofertar novos conhecimentos para o estado da arte (JBI, 2014).

Dessa forma, realizou-se busca inicial na PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Cochrane Library, Scopus e *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) para verificar a existência de RS já publicadas sobre o tema de pesquisa, ou que pudessem estar em fase de desenvolvimento.

Não houve identificação de RS de efetividade com metanálise publicadas que abordasse especificamente sobre PDT no tratamento de úlceras infectadas nos pés de pessoas com DM, nem registros de protocolos de RS em andamento registrados no PROSPERO.

4.1.2 Segunda fase - Estruturar a questão de pesquisa

A pergunta da RS deve especificar o foco da revisão, tipo de participante, tipo de intervenção, comparadores e resultados considerados (TUFANARU et al., 2020). A questão de pesquisa foi então elaborada de acordo com a estratégica “PICOS”, acrônimo no idioma inglês que significa “Patient, Intervention, Comparator, Outcomes e Study design”, ou seja, paciente, intervenção, comparador, desfecho e tipo de estudo (figura 1). O tipo de estudo nem sempre é usado na pergunta e pode ser omitido (BARBOSA et al., 2019).

Figura 1. Elementos da estratégia PICOS. Redenção (CE), Brasil, 2020.

População	Pessoas com diabetes mellitus e úlceras infectadas nos pés
Intervenção	Terapia fotodinâmica antimicrobiana
Comparação	Tratamento usual (coberturas tópicas usuais)
Resultado	Redução do infiltrado infeccioso e cicatrização
Tipo de estudo	Ensaio clínico

A utilização dessa estratégia permitiu formular a seguinte pergunta de pesquisa: “Qual a efetividade da terapia fotodinâmica antimicrobiana na redução do infiltrado infeccioso e cicatrização de úlceras infectadas nos pés de pessoas com diabetes mellitus?”.

4.1.3 Terceira Fase – Definição dos critérios de inclusão

Os critérios de inclusão devem ser razoáveis, sólidos e justificados. Esses critérios são utilizados no processo de seleção, para decidir se um estudo é incluído ou não na avaliação. Normalmente, é suficiente fornecer critérios de inclusão explícitos sem especificar critérios de exclusão explícitos; pressupõe-se implicitamente que a exclusão é baseada nos critérios que são opostos aos especificados como critérios de inclusão. No entanto, para maior clareza, a fim de evitar qualquer ambiguidade potencial, é recomendado fornecer critérios de exclusão

explícitos (TUFANARU et al., 2020). Os critérios de elegibilidade estão descritos na seção método.

4.1.4 Quarta fase - Estratégia de pesquisa e busca das evidências científicas

A estratégia de busca é caracterizada como um coletivo de palavras ou termos que são usados em uma base de dados para identificar os títulos e resumos de artigos científicos que têm capacidade de responder a pergunta de pesquisa que motivou a RS (BARBOSA et al., 2019).

Para realizar as buscas nas bases de dados, efetivou-se a identificação dos termos específicos de busca (descritores) e palavras-chave baseados nos elementos da estratégia PICOS. A escolha correta desses termos é essencial para que a RS realizada seja, de fato, representativa do conhecimento existente sobre o tópico pretendido (POMPEI et al., 2010). Os detalhes referentes à escolha dos descritores, palavras-chave e estratégias de busca estão descritos em detalhes na seção método.

4.1.5 Quinta fase – Seleção dos estudos

Uma das formas de coadjuvar com a qualidade dessa etapa do processo de construção da RS é a condução e checagem de todos os estudos selecionados por pelo menos dois revisores de forma independente (TUFANARU et al., 2017). Assim, duas revisoras analisaram e selecionaram os estudos levantados nas bases de dados por meio da análise de título e resumo, mediante critérios de elegibilidade previamente estabelecidos.

4.1.6 Sexta fase – Avaliação crítica dos estudos incluídos na revisão sistemática

A análise crítica dos estudos incluídos na RS foi realizada por duas revisoras de forma independente, segundo a lista de verificação para avaliação crítica de ensaios controlados randomizados (ECR) - *JBIC critical appraisal checklist for randomized controlled trials* (ANEXO I), composto por 13 questões objetivas (JBI et al., 2020b). Além disso, avaliou-se o risco de viés dos estudos, mediante os seguintes critérios: viés de seleção, performance, detecção, atrito e relatórios. A avaliação do risco de viés de cada domínio foi definida em “baixo risco de viés”, “alto risco de viés” ou “risco de viés incerto”, por meio do software Review Manager (RevMan – versão 5.4) (CARVALHO; SILVA; GRANDE, 2013).

Para auxiliar o processo de extração e análise dos estudos nas bases de dados, utilizou-se software online para revisões sistemáticas, denominado Rayyan, desenvolvido pelo Qatar Computing Research Institute (QCRI), para ser uma ferramenta auxiliar para arquivamento, organização e seleção de artigos científicos (OUZZANI et al., 2016).

O Rayyan é uma ferramenta gratuita desenvolvida para agilizar o processo de RS, pois facilita o compartilhamento dos estudos e permite a comparação de decisões de inclusão ou exclusão de artigos científicos (KELLERMEYER; HARNKE; KNIGHT, 2018).

4.1.7 Sétima fase – Extração dos dados dos estudos incluídos na revisão sistemática

A extração de dados completa e precisa é essencial para uma RS de boa qualidade. Os revisores devem considerar cuidadosamente todos os dados relevantes que devem ser extraídos para a revisão, dado o foco da revisão, os objetivos/questões da revisão e os critérios de inclusão (TUFANARU et al., 2020).

Devido à especificidade da temática, optou-se por construir instrumento de coleta de dados próprio, para extrair as informações necessárias para atingir os objetivos propostos (APÊNCIDE I).

4.1.8 Oitava fase – Síntese dos dados

Os dados extraídos dos estudos incluídos podem ser apresentados de maneira descritiva, de forma que as principais características e resultados dos estudos possam ser resumidos e descritos de forma narrativa, em quadros e tabelas; e também por metanálise (método de análise estatística que convencionou o resultado dos estudos clínicos randomizados e determinada à medida de efeito) (TUFANARU et al., 2017).

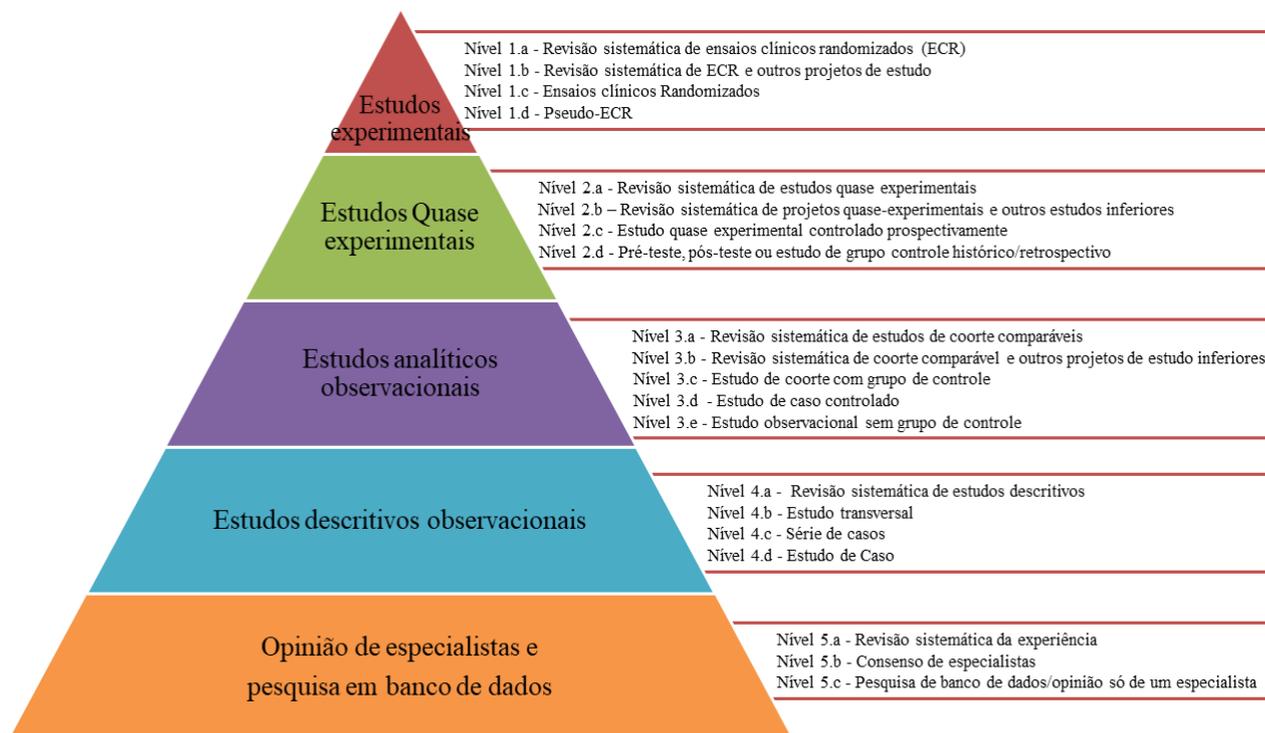
4.2 Classificação do nível de evidência conforme o Instituto Joanna Briggs

Hierarquias ou evidências de dados existem há vários anos e muitas organizações desenvolvem seus próprios sistemas de classificação (JBI, 2014). A classificação das evidências orienta a elaboração dos graus de recomendação para uma determinada conduta, a fim de determinar a confiança no uso de seus resultados e fortalecer as conclusões que irão gerar o estado do conhecimento atual do tema investigado (LACERDA et al., 2011).

É importante inferir que os níveis de evidência fornecem classificação com base na provável melhor evidência, e não deve ser usada como medida definitiva da melhor evidência disponível. Pode ser que a evidência que vem de estudos observacionais, às vezes, seja preferida sobre o que vem de alguns estudos experimentais. Os níveis de evidências podem variar em qualidade e credibilidade, e, por isso, podem ser distinguidos em diferentes níveis de evidência (JBI, 2014).

Esta estratificação pode ser compreendida por meio do modelo de hierarquia de evidência do JBI, apresentado na figura 2.

Figura 2. Modelo de Hierarquia da Evidência do JBI. Redenção (CE), Brasil, 2020.



Fonte: The Joanna Briggs Institute (2014). [Tradução da autora]

Contudo, esse sistema apresenta natureza superficial, pois eles promovem automaticamente a evidência de estudos experimentais sobre estudos observacionais, enquanto há a possibilidade de evidências de estudos observacionais melhor conduzidos e com mais evidências que estudos experimentais. Devido a isso, há um impulso internacional para adotar a abordagem do Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation – GRADE (TUFANARU et al., 2020).

4.3 Classificação da qualidade da evidência com o GRADE

No método GRADE, a qualidade da evidência é classificada em quatro níveis: alta, moderada, baixa ou muito baixa. A qualidade da evidência reflete a confiança no resultado apresentado. Se a RS apresentou o resultado de um desfecho classificado como de qualidade alta, entende-se que pesquisas futuras dificilmente modificarão o efeito observado; ao passo que um desfecho de qualidade muito baixa provavelmente terá suas estimativas alteradas com a publicação de novos estudos (GALVÃO; PEREIRA, 2015).

O sistema GRADE propõe uma metodologia compreensiva e sistemática para graduar e sumarizar a qualidade de evidência nas revisões sistemáticas e diretrizes, para fornecer um suporte no manejo das recomendações clínicas (LEMOS, 2017).

A abordagem GRADE avalia os desfechos analisados e para classificar a qualidade da evidência começa com o desenho do estudo (ensaios ou estudos observacionais) e aborda cinco razões que podem reduzir a qualidade da evidência, conforme o quadro 1 (JBI, 2013).

Quadro 1. Fatores que podem reduzir a qualidade da evidência. Redenção (CE), Brasil, 2020.

Fator	Consequência
Limitações no desenho ou execução do estudo	↓ 1 ou 2 níveis/pontos
Inconsistência de resultados	↓ 1 ou 2 níveis/pontos
Evidência indireta	↓ 1 ou 2 níveis/pontos
Imprecisão	↓ 1 ou 2 níveis/pontos
Viés de publicação	↓ 1 ou 2 níveis/pontos

Fonte: JBI (2013).

Para coadjuvar com esse processo, o JBI recomenda a utilização do software de acompanhamento GRADEpro e a Ferramenta de Desenvolvimento de Diretrizes (GDT), disponibilizados online e gratuitamente para facilitar o desenvolvimento de resumos de evidências e recomendações de cuidados de saúde usando a abordagem GRADE (JBI, 2013).

No software GRADEpro, cada um dos fatores que podem reduzir a qualidade da evidência são avaliados individualmente e podem ser classificados em não grave, grave ou muito grave. A classificação não grave é isenta da consequência de perda de níveis. Quando um fator é classificado como grave ocorre a perda automática de um nível, e quando há classificação muito grave, são rebaixados dois níveis na qualidade da evidência.

Ao finalizar a análise de cada um dos fatores para cada desfecho avaliado, o próprio GRADEpro classifica a qualidade da evidência em alta, moderada, baixa ou muito baixa, conforme o quadro 2.

Quadro 2. Representações da qualidade da evidência. Redenção (CE), Brasil, 2020.

Qualidade da evidência	Símbolo	Definição	Implicações
Alta	⊕⊕⊕⊕	Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja	É improvável que estudos adicionais irão modificar a confiança na

		próximo daquele estimado.	estimativa do efeito.
Moderada	⊕⊕⊕○	Há confiança moderada no efeito estimado.	Estudos futuros poderão modificar a confiança na estimativa do efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.
Baixa	⊕⊕○○	A confiança no efeito é limitada.	Estudos futuros provavelmente terão impacto importante na confiança de estimativa do efeito.
Muito baixa	⊕○○○	A confiança na estimativa do efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados.	Qualquer estimativa de efeito é incerta.

Fonte: FALAVIGNA (2015).

Após classificar a qualidade da evidência, o GRADEpro permite a categorização da importância dos desfechos em críticos, em inglês, critical, no sentido de essencial, fundamental (7-9 níveis), importantes (4-6 níveis) e não importantes (1-3 níveis) para a decisão clínica (GALVÃO; PEREIRA, 2015). Escolher os desfechos críticos e importantes centralizados no paciente é essencial, visto que a análise da evidência deixa de focar o estudo de maneira global para analisar os desfechos, a evidência global é provida pelo desfecho crítico e importante clinicamente para o paciente (GUYATT et al., 2013).

4.4 PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta- analyses

O PRISMA melhorou a qualidade dos relatos das revisões sistemáticas, pois fornece uma lista de itens a serem descritos (BARBOSA et al., 2019). O guia The Prisma Statement tem sido adotado para guiar os autores de revisões sistemáticas a relatar seus resultados da forma mais completa possível, e assim, permitir maior transparência no relato do processo de toda RS (MOHER et al., 2009).

A lista de itens consiste em um checklist com 27 itens (ANEXO II) e um fluxograma de quatro etapas (identificação, triagem, seleção e inclusão) que foram seguidas neste estudo, com objetivo de melhorar o relato da RS (GALVÃO; PANSANI; HARRAD, 2015; CHANDLER et al., 2017). Assim, é válido ressaltar que o PRISMA não foi utilizado para avaliar a qualidade metodológica da RS, mas para nortear a sua elaboração (AROMATARIS; PEARSON, 2014).

5. MÉTODO

5.1 Tipo de estudo

Trata-se de revisão sistemática de estudos quantitativos, com inclusão de estudos experimentais, do tipo ensaio clínico.

As revisões sistemáticas são estudos que visam fornecer síntese abrangente e imparcial de estudos relevantes em um único documento, com utilização de métodos rigorosos e transparentes. Uma revisão sistemática visa sintetizar e resumir o conhecimento existente. Ela tenta descobrir todas as evidências relevantes para uma pergunta de pesquisa (AROMATARIS; MUNN, 2020). Esta revisão sistemática tem o propósito de avaliar a efetividade da terapia fotodinâmica no tratamento de úlceras infectadas nos pés de pessoas com diabetes mellitus.

5.2 Protocolo e registro

A revisão sistemática foi elaborada com base nas orientações metodológicas do JBI, com emprego das recomendações de relato do Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses (PRISMA) (TUFANARU et al., 2020; GALVÃO; PANSANI; HARRAD, 2015). A revisão foi registrada no banco de dados do *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), com número de registro CRD42020214187.

5.3 Amostra do estudo

Artigos que tiveram como participantes pessoas com diagnóstico de DM e úlceras nos pés com infecção, tratadas com PDT. A infecção é considerada presente quando há pelo menos dois ou mais sinais de inflamação, celulite <2 centímetros, com infiltrado infeccioso na pele e região subcutânea (SBD, 2019).

5.4 Tipo de intervenção

Protocolos de tratamento para úlceras infectadas nos pés com uso de terapia fotodinâmica antimicrobiana.

5.5 Comparação

Estudos que utilizaram, no grupo controle, um protocolo de tratamento usual sem utilização luz LASER ou LED em combinação com agente fotossensível. Como tratamento usual, foram considerados tratamentos com coberturas tópicas, com ou sem ação bactericida.

5.6 Tipos de desfechos

Considerou-se como desfecho a redução do infiltrado infeccioso na úlcera; progresso no reparo tecidual mediante redução da infecção local e redução da necessidade de amputação.

5.7 Critérios de elegibilidade

5.7.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos ensaios clínicos realizados com pessoas com DM e úlceras nos pés, submetidas ao tratamento com PDT, sem limite de tempo de publicação ou idioma, publicado na íntegra.

5.7.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os estudos provenientes de anais de eventos, estudos em modelo animal ou *in vitro*, ou que aplicaram PDT em lesões de outras etiologias, artigos de revisão, teses e dissertações.

Na avaliação da qualidade metodológica pelo *Checklist for randomized controlled trials*, foi estabelecida a nota de corte de nove, que representa 70% de 13 questões que compõem o checklist, que é o valor máximo permitido (JBI, 2020). Os estudos analisados que obtivessem nota inferior a nove, deveriam ser excluídos. Porém, os artigos avaliados atingiram nota adequada e nenhum artigo foi excluído devido à qualidade metodológica.

5.8 Estratégia de pesquisa e busca das evidências científicas

Para estruturar a estratégia de pesquisa realizou-se busca inicial na PubMed, CINAHL e Cochrane Library, com utilização dos termos MeSH (Medical Subject Headings) *Photochemotherapy* e *Diabetic foot*; e na BVS, com os termos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) *Fotoquimioterapia* e *Pé diabético*.

Em seguida, analisou-se os termos contidos nos títulos e resumos dos estudos recuperados pela busca e os termos de indexação (descritores) utilizados para descrever cada estudo relacionado à temática de pesquisa. Todos os resumos provenientes nessa busca inicial foram lidos e, foi perceptível a inclusão de entry terms e palavras-chave, sendo necessário, então, contemplá-los na estratégia de busca. Além disso, incluiu-se a sigla “PDT”, a qual se encontrava no título e resumo de alguns artigos da busca inicial.

Os descritores, entry terms e palavras-chave identificadas para auxiliar na composição das estratégias de buscas definitivas, estão dispostos no quadro 3.

Quadro 3. Descritores, entry terms e palavras-chave identificadas na busca inicial. Redenção (CE), Brasil, 2020.

MeSH
Descritores
Photochemotherapy; Diabetic Foot; Foot Ulcer.
Entry Terms
Photodynamic Therapy; Diabetic Feet.
DeSC
Descritores
Fotoquimioterapia; Pé Diabético.
Palavra-chave
Terapia Fotodinâmica.

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

Mediante análise dos descritores, entry terms, palavras-chave e estratégia PICOS elegida para esse estudo, as estratégias de buscas definitivas foram planejadas e aplicadas na PubMed, CINAHL, Web of Science, EMBASE, Cochrane Library, Scopus e LILACS, com auxílio dos operadores booleano “AND” e “OR”, conforme descrito no quadro 4.

Quadro 4. Distribuição das estratégias de busca definitivas. Redenção (CE), Brasil, 2020.

Base de dados	Estratégia de busca
Pubmed	(“Photochemotherapy” [MeSH] OR “Photochemotherapy” [All fields] OR “Photodynamic therapy” OR “PDT”) AND (“Diabetic Foot” [MeSH] OR “Diabetic Foot” [All Fields] OR “Foot Ulcer”)
CINAHL	(“Photochemotherapy” [MeSH] OR “Photochemotherapy” [All fields] OR “Photodynamic therapy” OR “PDT”) AND (“Diabetic Foot” [MeSH] OR “Diabetic Foot” [All Fields] OR “Foot Ulcer”)
Web of science	((“Photochemotherapy” [MeSH] OR “Photochemotherapy” [All fields] OR “Photodynamic therapy” OR “PDT”) AND (“Diabetic Foot” [MeSH] OR “Diabetic Foot” [All Fields] OR “Foot Ulcer”))
EMBASE	('Photochemotherapy' OR 'Photodynamic therapy' OR 'PDT') AND ('diabetic foot' OR 'foot ulcer')
Cochrane	(“Photochemotherapy” OR “Photochemotherapy” OR “Photodynamic

Library	therapy” OR “PDT”) AND (“Diabetic Foot” OR “Diabetic Foot” OR “Foot Ulcer”)
Scopus	(("Photochemotherapy" [mesh] OR "Photochemotherapy" [all AND fields] OR "Photodynamic therapy" OR "PDT") AND ("Diabetic Foot" [mesh] OR "Diabetic Foot" [all AND fields] OR "Foot Ulcer"))
LILACS	(Fotoquimioterapia OR “Terapia Fotodinâmica”) AND (“Pé diabético”)

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

Vale destacar que as buscas iniciais foram realizadas entre julho e agosto de 2020, enquanto as buscas definitivas foram realizadas entre setembro e outubro; e revisadas em novembro de 2020.

Os artigos recuperados a cada aplicação das estratégias de pesquisas nas bases de dados foram salvos em formato de arquivo RIS em pasta reservada no computador e enviadas para o Rayyan, que ajudou na organização dos artigos e triagem inicial dos títulos e resumos (OUZZANI et al., 2016).

5.9 Triagem e seleção dos estudos

A triagem inicial e seleção dos estudos recuperados nas bases de dados foram realizadas de forma independente por duas revisoras.

Primeiramente, analisou-se a presença de duplicidade dos artigos. O Rayyan possibilita a identificação automática de estudos repetidos e permite a exclusão, mantendo válida apenas uma versão de cada artigo. Após exclusão dos artigos repetidos, realizou-se a análise da temática e tipo de estudo, por meio da leitura dos títulos e resumos dos artigos. Na etapa seguinte foi considerada a elegibilidade dos artigos por meio da leitura completa na íntegra.

Vale ressaltar que o Rayyan permitiu que a triagem e seleção independente dos estudos fossem feitas de forma simultânea pelas revisoras, mas de forma cega, por meio da opção *Blind On*, em que as decisões de um colaborador ficam invisíveis para o outro.

5.10 Avaliação crítica

As publicações selecionadas foram recuperadas na íntegra e avaliadas por duas revisoras de forma independente, que avaliaram criticamente o rigor metodológico de cada estudo por meio da lista de verificação para avaliação crítica; e a capacidade de resposta à questão de pesquisa da RS.

Uma divergência surgida referente à inclusão de um estudo foi resolvida por meio de uma terceira revisora, que foi responsabilizada pela análise independente e decisão final, que

decidiu não incluir o artigo, mediante a justificativa de que o artigo não tinha sua versão completa disponível (publicação de anais em revista). Em seguida, em reunião online as três revisoras avaliaram a justificativa e concordaram com a decisão final.

5.11 Extração dos dados

Um instrumento de coleta de dados foi elaborado pelos autores, testado com dois artigos incluídos na amostra e realizadas as adequações necessárias para contemplar todas as informações relevantes para a investigação (APÊNDICE I).

Os dados extraídos incluem detalhes sobre a identificação de cada artigo (autores, ano de publicação, país, idioma de publicação e instituição sede do estudo), atributos metodológicos (tipo de estudo, objetivo, amostra, seleção dos participantes, tamanho (n), características da amostra, critérios de inclusão/exclusão dos sujeitos, mascaramento, tratamento utilizado em cada grupo, medida de análise dos desfechos e nível de evidência), protocolo de terapia fotodinâmica (agente fotossensibilizador, concentração do fotossensibilizador, dose em joules, comprimento de onda, tempo de aplicação, total de aplicações, frequência de aplicações e período de acompanhamento), resultados (resumo dos resultados obtidos, resultados sobre o desfecho primário e secundário), limitações e recomendações (principais limitações e recomendações apresentadas pelos autores).

5.12 Síntese dos dados

Os dados qualitativos extraídos dos estudos que compuseram a amostra desta RS foram sintetizados e dispostos em quadros e tabelas.

A metanálise foi realizada por meio do software Review Manager (RevMan – versão 5.4) disponibilizado gratuitamente para fins acadêmicos pela Cochrane. Para a interpretação da inconsistência dos estudos por meio do teste I^2 , foram considerados os dados referenciados pela Colaboração Cochrane cuja categorização considera que a inconsistência pode não ser importante quando o valor do teste varia de 0% a 40%, de 30% a 60% pode representar heterogeneidade moderada, de 50% a 90% pode representar heterogeneidade substancial e 75% a 100% heterogeneidade considerável (HIGGINS, GREEN, 2011). As estimativas de efeito da metanálise foram apresentadas na forma de gráfico de floresta (forest plots).

6. RESULTADOS

Neste subcapítulo são apresentados os principais resultados dos artigos incluídos nesta revisão sistemática, conforme preconizado pelo Manual JBI (TUFANARU et al., 2020).

6.1 Processo de seleção dos estudos

6.1.1 Elegibilidade dos estudos

A busca sistemática identificou 76 estudos, recuperados na PubMed, CINAHL, Web of Science, EMBASE, Cochrane Library e Scopus. Com auxílio do gerenciamento de duplicatas no software Rayyan, foi possível identificar e remover 26 estudos repetidos. Após remoção de duplicatas, analisou-se a temática e tipo de estudo de 50 artigos, por meio dos títulos e resumos.

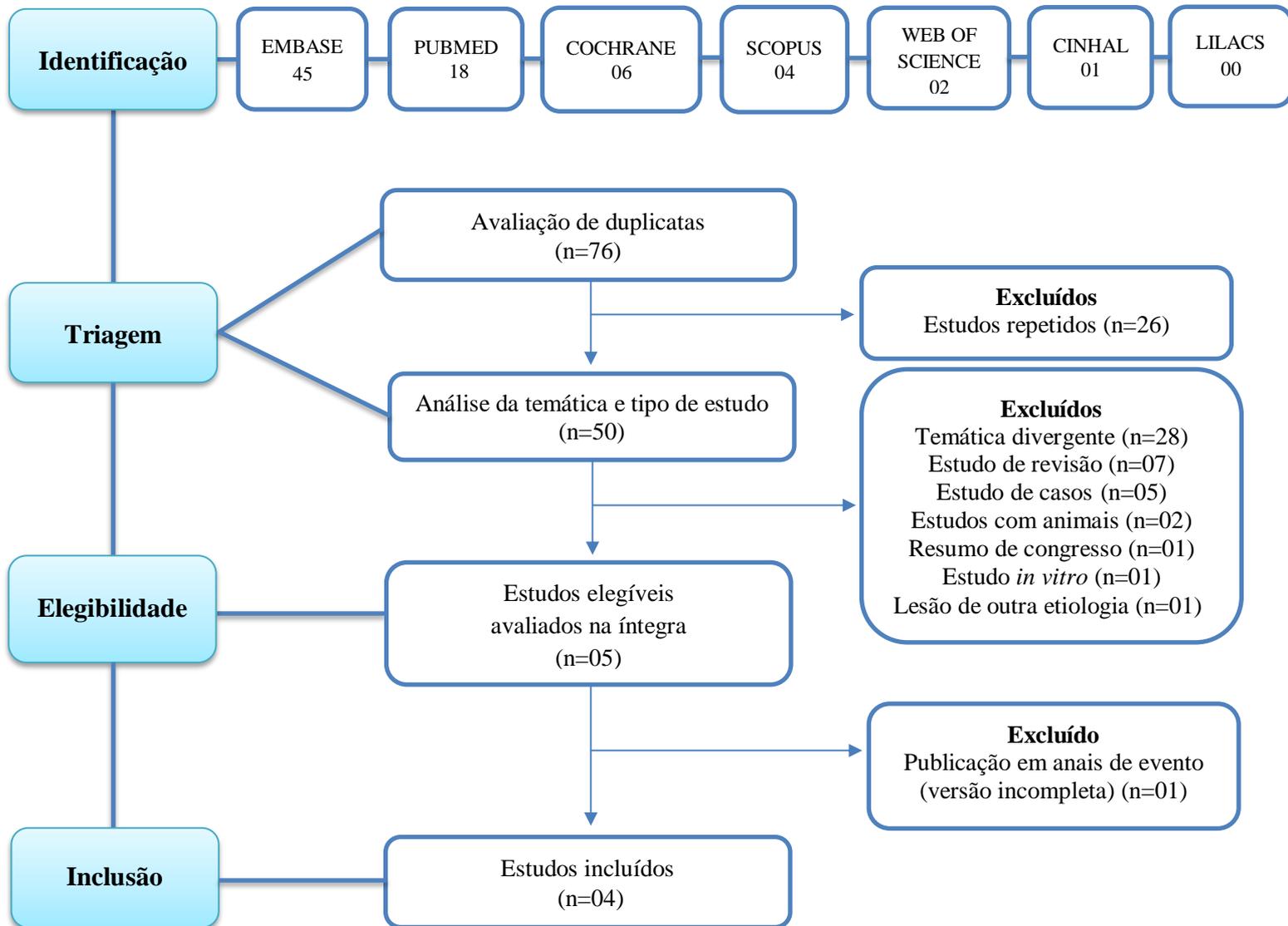
Decidiu-se pela eliminação de 45 estudos mediante análise da temática e tipo de estudo, visto que não acataram alguns critérios estabelecidos: 28 artigos apresentavam temática divergente, sete artigos eram estudos de revisão da literatura, cinco era estudo de casos, dois estudos foram executados em modelo animal, um resumo de congresso, um estudo *in vitro* e outro estudo utilizou a PDT em lesões de outra etiologia.

Então, cinco estudos foram buscados na íntegra e avaliados quanto à elegibilidade para inclusão na RS e rigor metodológico. Pela avaliação crítica, excluiu-se um ensaio clínico que estava publicado como anais de evento em periódico e não possuía a versão completa, impossibilitando a extração de todas as variáveis de interesse no que diz respeito aos parâmetros de utilização da PDT.

Assim, quatro ensaios clínicos foram considerados elegíveis e incluídos nesta revisão sistemática e metanálise.

O fluxograma 1 ilustra o processo de seleção, triagem, elegibilidade e seleção dos estudos, adaptado do PRISMA (MOHER et al., 2015).

Fluxograma 1. Fluxograma de seleção dos estudos segundo o PRISMA. Redenção (CE), Brasil, 2020.



6.2 Qualidade metodológica dos estudos incluídos

Dos quatro estudos incluídos, dois são ensaios clínicos randomizados e dois ensaios clínicos não randomizados, todos controlados por placebo.

Todos os estudos foram submetidos à rigorosa análise da qualidade da metodológica, com uso do instrumento de avaliação para ensaios clínicos randomizados, o *JBIC critical appraisal checklist for randomized controlled trials* (ANEXO I). Os resultados para cada uma das 13 questões do instrumento de avaliação de qualidade dos quatro estudos incluídos na RS estão apresentados na tabela 1.

Tabela 1. Avaliação quantitativa da qualidade metodológica dos estudos conforme o checklist de avaliação crítica do JBI. Redenção (CE), Brasil, 2020.

Artigo (A)	Autores	Ano	Análise Crítica													Total Sim
			Questões													
			Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	
A1	Carrinho et al.	2018	✘	✘	✔	✔	?	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	11
A2	Tardivo et al.	2014	✘	✘	✔	✔	✘	?	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	09
A3	Mannucci et al.	2013	✔	✔	✔	✔	✔	?	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	11
A4	Morley et al.	2013	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	13

Legenda: (Sim) ✔ (Não) ✘ (Pouco claro) ?

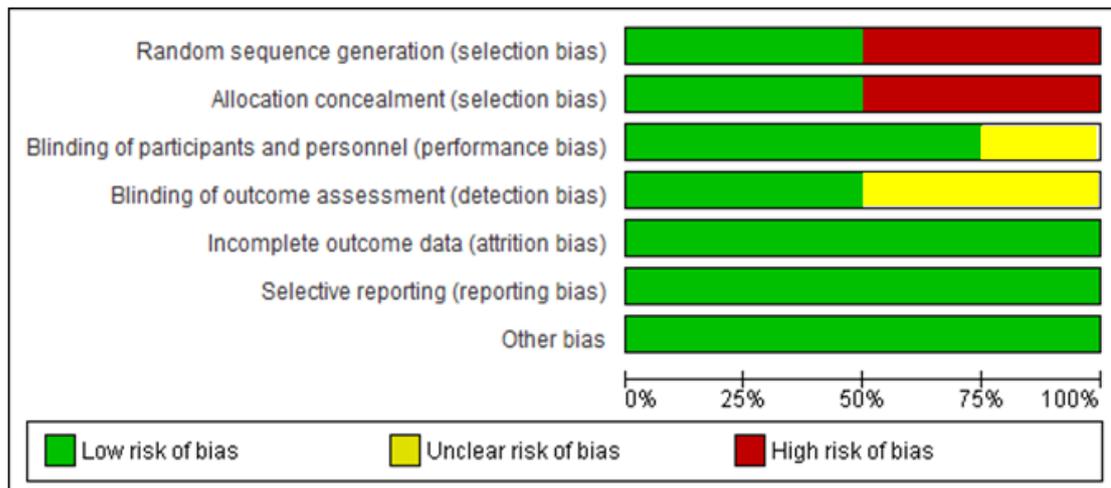
Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

Os quatro estudos atenderam, no mínimo, nove escores “sim” de 13 itens avaliativos, que foi estabelecido como nota de corte, e, assim, foram classificados como de qualidade metodológica adequada.

Dois estudos avaliados não realizaram a verdadeira randomização e alocação oculta para grupos de tratamento (CARRINHO et al., 2018; TARDIVO et al., 2014). Em um estudo ficou pouco claro se aqueles que administravam o tratamento estavam cegos para a atribuição do tratamento (CARRINHO et al., 2018) e, em dois estudos, ficou pouco claro se os avaliadores dos resultados estavam cegos para a atribuição do tratamento (TARDIVO et al., 2014; MANNUCCI et al., 2013).

Em relação à avaliação do risco de viés, sua distribuição foi classificada majoritariamente com baixo risco de viés (Gráfico 1).

Gráfico 1. Distribuição da análise do risco de viés dos estudos. Redenção (CE), 2020.



6.3 Características dos estudos incluídos

6.3.1 Perfil das publicações

Os estudos selecionados foram desenvolvidos no Brasil (n=2), Itália (n=1) e Reino Unido (n=1), em ambulatórios e unidades hospitalares de diferentes contextos e com características populacionais e culturais distintas. Os estudos tiveram como objetivo avaliar a efetividade da terapia fotodinâmica no tratamento de úlceras nos pés em pessoas com DM.

Em relação ao ano de publicação, um artigo foi publicado no ano de 2018, um em 2014 e dois em 2013. Quanto ao idioma, todos os estudos foram publicados em inglês. Em relação à categoria do autor principal das publicações, três pertencem a médicos e uma publicação a fisioterapeuta.

6.3.2 Tamanho dos estudos

Foram incluídos nos quatro estudos 117 participantes, com variação de 12 a 62 pessoas com DM participantes em cada estudo.

6.3.3 Participantes dos estudos

Os participantes foram pessoas de 18 a 85 anos, com diagnóstico de DM tipo 1 ou tipo 2 confirmado e, pelo menos, uma úlcera nos pés, com viabilidade circulatória nos membros inferiores, que se disponibilizaram a comparecer no local de pesquisa em dias pré-estabelecidos.

6.3.4 Grupos de tratamento

Em todos os estudos, foram aplicados protocolos de tratamento com terapia fotodinâmica no grupo experimental associado a outros tratamentos usuais (colagenase com cloranfenicol, coberturas absorventes, secas ou vaselinadas e antibioticoterapia sistêmica ou oral). Os grupos controle foram tratados com colagenase e cloranfenicol (CARRINHO et al., 2018), antibióticos sistêmicos e curativos secos simples (TARDIVO et al., 2014), antibióticos orais e cobertura com gaze vaselinada (MANNUCCI et al., 2013) e cobertura absorvente (MORLEY et al., 2013).

6.3.5 Avaliação, mensuração e tempo de avaliação dos desfechos

Dois estudos tiveram como desfechos primários a redução da carga microbiana na úlcera infectada e, como desfecho secundário, o progresso no reparo tecidual (MANNUCCI et al., 2013; MORLEY et al., 2013). No estudo de Carrinho et al. (2018), avaliou-se como desfecho primário o progresso no reparo tecidual. No estudo de Tardivo et al. (2014) avaliou-

se como desfecho primário a amputação ou não do pé e como desfecho secundário o progresso no reparo tecidual.

Para mensurar o efeito da PDT na carga microbiana realizou-se a análise microbiológica da úlcera por meio da técnica de esfregaço com swab (MANNUCCI et al., 2013; MORLEY et al., 2013). O progresso no reparo tecidual foi avaliado por meio da análise fotográfica das úlceras (TARDIVO et al., 2014), análise nominal da área das úlceras (CARRINHO et al., 2018; MANNUCCI et al., 2013) e Escore PEDIS - Perfusion, Extent, Depth, Infection and Sensation (MANNUCCI et al., 2013). Observou-se, ainda, a realização de radiografias simples dos ossos do pé e análise da evolução da lesão pela classificação de Wagner, para identificar a necessidade de amputação ou não do pé (TARDIVO et al., 2014).

O tempo de avaliação dos desfechos variou de 15 a 90 dias. O estudo de Tardivo et al. (2014) não reportou o período de avaliação dos desfechos.

6.3.6 Principais resultados da PDT no tratamento de úlceras nos pés

Nos quatro estudos, os grupos que receberam tratamento com PDT obtiveram melhorias significativas em relação à redução da carga microbiana e progresso no reparo tecidual, quando comparados com o grupo controle.

A evolução clínica das úlceras com PDT foi notavelmente melhor, em que houve melhora no processo de reparação tecidual das úlceras dos participantes, principalmente nos aspectos macroscópicos de neovascularização, epitelização e redução estatisticamente significativa na área das lesões ($p=0,036$) (CARRINHO et al., 2018).

A PDT também promoveu melhorias na infecção das úlceras nos pés, com redução fortemente significativa na carga bacteriana ($p<0,01$) imediatamente após a primeira aplicação do tratamento experimental. Além disso, a PDT foi capaz de reduzir logo após a primeira aplicação, o número de Unidades Formadoras de Colônias (UFC) de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MORLEY et al., 2013).

O tratamento antimicrobiano fotodinâmico de úlceras infectadas nos pés de pessoas com DM foi bem tolerado e produziu redução significativa na carga germinativa ($p<0,001$) quando comparado com o grupo controle (MANNUCCI et al., 2013). Por meio da redução do infiltrado infeccioso nas úlceras e capacidade de minimizar UFC de cepas de bactérias resistentes, a taxa de amputação pode ser 35 vezes menor no grupo PDT ($p=0,002$), mostrando que essa terapêutica, quando executada corretamente, é bem-sucedida no tratamento de úlceras nos pés em pessoas com DM (TARDIVO et al., 2014).

O quadro 5 resume as principais características dos ECR incluídos nesta RS.

Quadro 5. Descrição dos estudos incluídos na revisão sistemática. Redenção (CE), Brasil, 2020.

Autores	Local	Desenho do estudo Nível de Evidência (JBI)	População	Grupos	Mensuração dos desfechos	Principais resultados
Carrinho et al., 2018	Centro de Atendimento a Doenças Infecciosas e Parasitárias de Fernandópolis (Brasil)	Ensaio clínico não-randomizado controlado por placebo 1.d	Tamanho da amostra: 12 pessoas com DM. Idade: ≥ 18 anos. Critérios de inclusão: Diagnóstico clínico de DM há pelo menos 1 ano, em acompanhamento clínico, de ambos os sexos, com pelo menos uma úlcera neuropática. Os pacientes elegíveis foram selecionados por conveniência.	Grupo experimental Amostra: 06 pessoas Intervenção: Protocolo de PDT e cobertura primária com colagenase 0,6 U/g + cloranfenicol 0,01 g/g. Grupo controle Amostra: 06 pessoas Intervenção: Cobertura primária com colagenase 0,6 U/g + cloranfenicol 0,01 g/g.	- Análise nominal da área das úlceras - Índice de cicatrização da úlcera	- Houve melhora da reparação tecidual nos pacientes tratados com PDT, principalmente nos aspectos macroscópicos de neovascularização, epitelização e redução da área das lesões. - Identificou-se diferença significativa na comparação do tamanho nominal das feridas dos pacientes submetidos à PDT em relação ao pré e pós-tratamento ($p=0,036$), e na área de feridas por ImageJ ($p=0,036$) para ambos os grupos. - Por meio da análise do tamanho da ferida, observou-se que a PDT promoveu diminuição no tamanho nominal das feridas do grupo PDT ($p=0,036$), o que não pode ser observado no grupo controle ($p=0,10$).
Tardivo et al., 2014	Ambulatório do Serviço de Cirurgia Vascular do Hospital Universitário da Faculdade de Medicina do ABC (Brasil)	Ensaio clínico não-randomizado controlado por placebo 1.d	Tamanho da amostra: 34 pessoas com DM. Idade: ≥ 18 anos. Critérios de inclusão: Pacientes com viabilidade circulatória atendidos no Serviço de Cirurgia Vascular do Hospital Universitário da Faculdade de Medicina do ABC. Os pacientes elegíveis foram selecionados por conveniência.	Grupo experimental Amostra: 18 pessoas Intervenção: Protocolo de PDT, antibióticos sistêmicos (Clindamicina 300 mg a cada 8 horas e Ciprofloxacina 500 mg a cada 12 horas) por 10 dias e curativos simples secos. Grupo controle Amostra: 16 pessoas Intervenção: antibióticos sistêmicos (Clindamicina 300 mg a cada 8 horas e Ciprofloxacina 500 mg a cada 12 horas) por 10 dias e curativos simples secos.	- Análise fotográfica das úlceras - Radiografias simples dos ossos do pé - Análise da evolução da lesão pela classificação de Wagner	- Apenas um dos pacientes do grupo experimental sofreu amputação. Pelo menos dois participantes do grupo PDT foram curados de cepas de bactérias resistentes (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Klebsiella pneumonia</i>). - No grupo controle, todos realizaram amputação. - A taxa de amputação no grupo PDT foi 0,029 vezes a taxa do grupo controle e a diferença é estatisticamente significativa ($p = 0,002$). - A taxa de amputação foi 35 vezes menor no grupo PDT.

Continua...

Artigo	Local	Desenho do estudo Nível de Evidência (JBI)	População	Grupos	Mensuração dos desfechos	Principais resultados
Mannucci et al., 2013	Instituto Nacional de Hospitalização e Assistência à Pessoa Idosa (Itália)	Ensaio clínico randomizado controlado por placebo 1.c	Tamanho da amostra: 55 pessoas com DM. Idade: ≥ 18 anos. Critérios de inclusão: Diagnóstico de diabetes tipo 1 ou tipo 2 e pé diabético classificado como grau I ou II, estágio B ou D e PEDIS grau 2, com área de 2–15 cm ² e um diâmetro máximo de 4,6 cm. Os pacientes elegíveis foram selecionados por randomização em bloco de quarto.	Grupo experimental Amostra: 42 pessoas Intervenção: Protocolo de PDT, administração de 875 mg de amoxicilina oral + ácido clavulânico 125 mg três vezes ao dia, durante 7 dias e cobertura com gaze vaselinada. Grupo controle Amostra: 13 pessoas Intervenção: Administração de 875 mg de amoxicilina oral + ácido clavulânico 125 mg três vezes ao dia, por 7 dias e cobertura com gaze vaselinada.	- Análise microbiológica - Análise nominal da área das úlceras - Escore PEDIS	- Observou-se redução dose dependente na carga microbiana total ($-1,92 \pm 1,21$, $-2,94 \pm 1,60$ e $-3,00 \pm 1,82$ Log UFC/ml para as concentrações de azul de metileno em 0,10, 0,30 e 0,50% na PDT, <i>versus</i> $-1,00 \pm 1,02$ LogUFC/ml com placebo) imediatamente após a iluminação, com um esmaecimento progressivo do efeito durante o acompanhamento. - Nenhuma variação significativa foi observada nas dimensões da úlcera após aplicação única de PDT.
Morley et al., 2013	Hospital Ninewells e Salford Royal NHS Foundation Trust (Reino Unido)	Ensaio clínico randomizado controlado por placebo 1.c	Tamanho da amostra: 16 pessoas com DM. Idade: > 40 anos Critérios de inclusão: Diagnóstico de úlcera do pé diabético, com saúde adequada para participar. Úlcera com mais de 3 meses e carga bacteriana total $>10^4$ UFCcm ² , determinado na triagem dentro de 1 semana antes do tratamento. Os pacientes elegíveis foram selecionados por randomização de permutação pseudoaleatória gerada por computador.	Grupo experimental Amostra: 08 pessoas Intervenção: Protocolo de PDT e cobertura com ação de absorção. Grupo controle Amostra: 08 pessoas Intervenção: Cobertura com ação de absorção.	- Análise microbiológica - Análise nominal da área das úlceras	- O tratamento foi bem tolerado, sem relatos de dor ou outros problemas de segurança. - Houve redução estatística significativa ($p < 0,001$) na carga bacteriana imediatamente após o tratamento com PDT, enquanto não houve redução significativa no grupo de placebo. - Houve melhor cicatrização, medida pelo tamanho da ferida, em pessoas que receberam PDT, quando comparados com o grupo controle.

6.4 Protocolos de PDT para tratamento de úlceras nos pés

Descreve-se a seguir os protocolos de PDT para tratamento de úlceras nos pés de pessoas com DM em cada estudo.

6.4.1 Artigo 1 (Carrinho et al., 2018)

A antissepsia das úlceras foi realizada com solução fisiológica a 0,9% e secas com gaze estéril. Posteriormente, aplicou-se azul de metileno em concentração de 0,01%, com auxílio de conta gotas em toda a borda e na porção central das lesões, seguindo com cinco minutos de repouso para absorção do fotossensibilizador pelos tecidos lesados.

A irradiação foi feita com luz laser por meio da técnica de contato, perpendicular à pele, em pontos ao redor da borda e dentro da área da lesão. Utilizou-se laser vermelho, em comprimento de onda de 660 nanômetros (nm), com tempo de irradiação de oito segundos em cada ponto e dose de seis joules (J) por centímetro², mantendo distância de um centímetro de um ponto a outro ao redor da lesão e 0,5 centímetro da borda da lesão.

Tais distâncias foram demarcadas por caneta dermatográfica. A aplicação interna foi feita pela técnica de escaneamento por pontos, afastando-se um centímetro de um ponto a outro, dentro da lesão, para que qualquer parte da úlcera fosse irradiada. Para tratar o interior da úlcera, a caneta aplicadora foi envolta em filme plástico transparente para evitar contaminação da lesão.

O tratamento com PDT foi realizado três vezes por semana, em dias intercalados (segunda, quarta e sexta). Após a aplicação da PDT, as úlceras foram cobertas com pomada de colagenase 0,6 U/g + cloranfenicol 0,01 g/g, aplicada de forma uniforme em toda a extensão da lesão, uma vez ao dia, durante todo o período experimental.

Foram realizadas 10 sessões de tratamento, com período de acompanhamento de 22 dias. A evolução das úlceras foi avaliada semanalmente por meio da mensuração do comprimento e largura das úlceras, na primeira sessão de cada semana (1º, 8º, 15º dia) e na última sessão (22º dia).

6.4.2 Artigo 2 (Tardivo et al., 2014)

Após o procedimento de limpeza, as úlceras dos participantes foram irrigadas com uma mistura de azul de metileno e azul de toluidina na concentração de 1%, por meio de fístulas ou seringas e cateteres para melhor irrigação, a fim de corar tecidos e ossos comprometidos. Normalmente, cinco ml de solução foram utilizados para irrigar os tecidos

lesados.

Duas fontes de luz diferentes foram usadas para efetuar a PDT, um modelo de fonte de luz halógena branca ($560 \text{ nm} \pm 200 \text{ nm}$, 6 J/cm^2 por 10 minutos) e uma matriz de LEDs ($640 \text{ nm} \pm 100 \text{ nm}$, 30 J/cm^2 por 10 minutos).

Uma fibra óptica, com a extremidade devidamente coberta por filme plástico transparente foi inserida através da fístula com sonda metálica ou plástica, utilizada para irradiar ossos do pé e tecidos lesados, durante 10 minutos, liberando 6 J/cm^2 diretamente no osso infectado. Na ausência de fístulas, mas na presença de úlceras, uma injeção de agulha de uma seringa foi usada para injetar fotossensibilizantes diretamente no osso afetado.

A segunda fonte de irradiação foi uma matriz de LEDs posicionada 10 centímetros acima do tecido infectado e utilizada para irradiar todo o tecido por 10 minutos. A fonte de luz LED foi sempre colocada em contato direto com a superfície do pé, separada apenas por pelo filme plástico transparente.

Após o tratamento com PDT, as úlceras foram cobertas com curativos simples secos e mantidos por três dias. A partir do primeiro dia de tratamento de PDT, também foram administrados antibióticos sistêmicos (Clindamicina 300 mg a cada 8 horas e Ciprofloxacina 500 mg a cada 12 horas) por 10 dias.

Os pacientes foram avaliados duas vezes por semana, com intervalo de três dias para cada avaliação. O número de sessões de tratamento variou de nove a 16 sessões. O tempo de acompanhamento de cada paciente foi variável mediante o progresso na cicatrização.

6.4.3 Artigo 3 (Mannucci et al., 2013)

A úlcera foi lavada com solução salina estéril, realizado desbridamento de tecidos inviáveis, e em seguida, uma única dose de azul de metileno em gel foi aplicada com auxílio de seringa estéril, e a úlcera foi coberta com um TegadermTM e bandagem não transparente.

Após uma hora de repouso do fotossensibilizador, a úlcera foi iluminada com luz vermelha gerada por laser ($689 \pm 5 \text{ nm}$) por 8 minutos e 30 segundos, proporcionando uma exposição de energia total de 60 J/cm^2 . Ao finalizar a irradiação, a úlcera foi lavada com solução salina estéril para eliminação do gel residual e aplicada a cobertura primária de gaze vaselinada.

A partir do primeiro dia de tratamento de PDT, também foram administrados 875 mg de amoxicilina oral mais ácido clavulânico 125 mg três vezes ao dia durante sete dias; posteriormente, de acordo com os resultados do antibiograma e com base nos parâmetros clínicos, o investigador estabeleceu o tratamento antibiótico mais adequado de acordo com os

padrões locais de atendimento ou decidiu interromper a antibioticoterapia sistêmica.

A evolução da úlcera e análise do infiltrado infeccioso foi avaliada antes da PDT e uma hora após aplicação do gel tópico e fotoativação; e no 3º, 8º e 15º após a PDT. O tempo total de acompanhamento foi de 15 dias.

6.4.4 Artigo 4 (Morley et al., 2013)

Inicialmente, a úlcera foi esfregada com um swab estéril umedecido, seguindo protocolo padrão. Em seguida, cada swab foi colocado em 1ml de solução salina estéril. Após, realizou-se aplicação do creme de azul de metileno, aplicado topicamente na superfície da úlcera (com margem de 5 mm nas bordas da ferida) até uma profundidade de creme de aproximadamente 1 mm.

A seguir, a úlcera foi ocluída sob um filme plástico transparente, protegida da luz, durante 15 minutos de repouso do azul de metileno. Após esse período, o excesso de creme do azul de metileno foi removido e a área da úlcera iluminada com laser em comprimento de onda de 570-670nm e dose total de 50 Jcm^{-2} , seguido de novo esfregaço da úlcera para microbiologia. Realizou-se apenas uma sessão de tratamento com PDT em cada participante do grupo experimental.

Após a PDT, as úlceras foram ocluídas com curativo absorvente e enfaixadas de acordo com os cuidados clínicos normais. As úlceras foram avaliadas antes da dose de tratamento, imediatamente após a dose de PDT, após uma semana e 1º, 2º e 3º mês após a sessão única de tratamento.

O quadro 6 resume os principais parâmetros utilizados para realização dos protocolos de tratamento com PDT em úlceras nos pés de pessoas com DM.

O agente fotossensibilizador mais utilizado foi o azul de metileno, em concentrações de 0,01% a 1% e tempo de pré-irradiação (repouso) de cinco a 60 minutos. O comprimento de onda em nanômetros da luz utilizada para estresse oxidativo variou de 560nm a 689nm. Os estudos mais recentes utilizaram menor dose de joules (6 a 30 J/cm^2) e conseqüentemente, menor tempo de aplicação. O número de aplicações da PDT também apresentou variações (1-23 sessões), com aplicação única, ou duas a três vezes por semana. O maior tempo de acompanhamento da evolução das úlceras pós-PDT foi de 90 dias.

Quadro 6. Descrição dos principais parâmetros utilizados em protocolos de PDT em úlceras nos pés de pessoas com DM. Redenção (CE), Brasil, 2020.

Autores	Composto fotossensível	Concentração / Tempo de repouso	Comprimento de onda	Dose em joules	Tempo de aplicação	Total de aplicações	Frequência de aplicações	Período de acompanhamento
Carrinho et al., 2018	Azul de metileno	0,01% 5 minutos	660 nm	6 J/cm ²	8 segundos por cm ²	10 sessões	3 vezes por semana	22 dias
Tardivo et al., 2014	Azul de metileno e azul de toluidina	1% Não reporta	560 e 640 nm	6 J/cm ² e 30 J/cm ²	10 minutos em toda a área	Média de 16 sessões (9-23)	2 vezes por semana	Não reporta
Mannucci et al., 2013	Azul de metileno	0,10, 0,30 e 0,50% 60 minutos	689 ± 5 nm	60 J/cm ²	8 minutos e 30 s por cm ²	Aplicação única	Não se aplica	15 dias
Morley et al., 2013	Azul de metileno	Não reporta 15 minutos	570-670nm	50 J/cm ⁻² (Total)	Não reporta	Aplicação única	Não se aplica	90 dias

Fonte: Dados da Pesquisa, 2020.

6.5 Grading of recommendations assessment, development and evaluation (GRADE)

A qualidade da evidência para os principais desfechos desta RS foi avaliada conforme sugerido pelo GRADEpro GDT, com análise do delineamento dos estudos e risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e outras considerações, como viés de publicação.

O quadro 7 apresenta a classificação da evidência para três desfechos: redução da carga microbiana, progresso no reparo tecidual e redução de amputações por pé diabético.

Quadro 7. Distribuição da avaliação individual da qualidade de evidência dos desfechos. Redenção (CE), Brasil, 2020.

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS DESFECHOS								
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Qualidade da Evidência	Importância
Desfecho 1 - Redução da carga microbiana								
02	Ensaio clínico	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Desfecho 2 - Progresso no reparo tecidual								
04	Ensaio clínico	grave ^b	não grave ^c	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Desfecho 3 - Redução de amputações por pé diabético								
01	Ensaio clínico	grave ^d	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO

Explicações

a. Os estudos avaliaram a carga microbiana por meio de técnica de swab (imprecisa para avaliação da carga microbiana em úlceras infectadas nos pés).

b. Dois estudos avaliados não realizaram a verdadeira randomização (Ausência de cegamento dos aplicadores da intervenção).

c. Apesar da inconsistência detectada ($I^2=99\%$), os resultados foram avaliados e explorou-se as explicações para a heterogeneidade em busca de explicação plausível. Entende-se que a heterogeneidade dos resultados quanto ao reparo tecidual se deve aos diferentes métodos de avaliação para esse desfecho, sem inconsistência séria o suficiente para diminuir a qualidade da evidência para esse resultado.

d. O estudo avaliado não realizou a verdadeira randomização (Ausência de cegamento dos aplicadores da intervenção).

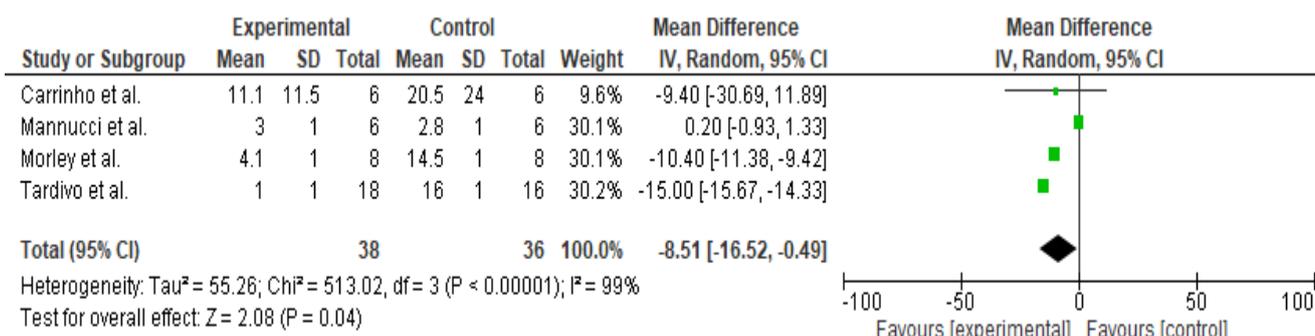
A qualidade da evidência para os três desfechos avaliados foi considerada como “Qualidade Moderada” e desfechos considerados críticos (essenciais) clinicamente para os pacientes. Portanto, há confiança moderada no efeito estimado, mas ensaios clínicos futuros sobre a temática poderão alterar a confiança na estimativa do efeito.

6.6 Metanálise

Muita variabilidade em relação aos grupos controle e métodos de análise dos desfechos avaliados foram encontrados nos estudos. Cada estudo usou parâmetros diferentes para avaliar esses aspectos e constou-se alta heterogeneidade ($I^2=99\%$). Portanto, uma avaliação de metanálises agrupadas não foi realizada, sendo verificado o desfecho de reparo tecidual na metanálise.

Utilizou-se o software Review Manager (RevMan – versão 5.4) com efeito randomizado e utilização de diferença de médias. A heterogeneidade foi avaliada estatisticamente usando o teste padrão I^2 . A metanálise foi apresentada na forma de gráfico de forest plots (Gráfico 2).

Gráfico 2. Metanálise para o desfecho de progresso no reparo tecidual. Redenção (CE), Brasil, 2020.



O efeito do tratamento com PDT sobre a ocorrência do evento (reparo tecidual) foi significativo, sugerindo benefícios no uso dos protocolos de PDT em úlceras nos pés de pessoas com DM.

Nesse gráfico, a metanálise (diamante) dos quatro estudos encontra-se antes da linha de ausência de efeito (linha de nulidade), demonstrando diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos (protocolos de tratamento com PDT e terapias usuais). A intervenção favoreceu o grupo experimental com p-valor de 0,04 e diferença significativa.

7. DISCUSSÃO

As úlceras infectadas nos pés de pessoas com DM estão associadas a altos custos, morbidade, mortalidade e assistência médica. O reparo tecidual natural geralmente é retardado por infecção polimicrobiana, o que pode levar a complicações graves (MARTINELLI et al., 2019).

A partir da análise dos resultados deste estudo, houve consenso em relação à superioridade da PDT no tratamento de úlceras infectadas nos pés de pessoas com DM, quando comparada com grupos controle que utilizaram coberturas tópicas com colagenase e cloranfenicol, coberturas absorventes, secas ou vaselinadas.

Nos estudos avaliados, as pessoas que receberam tratamento com PDT apresentaram melhorias significativas em relação à redução da carga microbiana na úlcera (MANNUCCI et al., 2013; MORLEY et al., 2013). Consistente com esse resultado, estudos conduzidos por pesquisadores brasileiros e alemães demonstraram eficácia da PDT quanto à redução do infiltrado infeccioso de úlceras infectadas (MOURA; BRANDÃO; BARCESSAT, 2018; BENNEWITZ; PRINZ; WOLLINA; 2013). Pesquisas brasileiras indicaram eficácia da PDT na inativação de bactérias multirresistentes (FREITAS et al., 2016; TARDIVO et al., 2014).

Tais achados convertem com estudo *in vitro* que identificou que a PDT aumenta significativamente os efeitos bactericidas em bactérias planctônicas e biofilmes bacterianos resistentes, por meio de estresse oxidativo (LI et al., 2020).

Este é um resultado relevante, visto que há evidências que as bactérias encontradas em biofilmes e culturas profundas de pessoas com úlceras infectadas nos pés, apresentam ampla resistência bacteriana (PIPIYA et al., 2020; JOUHAR et al., 2020). Os antibióticos tradicionais usados para controlar, tratar ou prevenir infecções por essa espécie bacteriana se tornaram pouco eficazes nos últimos anos (AMOS-TAUTUA; SONGCA; OLUWAFEMI, 2019).

Por conseguinte, altos níveis de resistência antimicrobiana tem restringido o arsenal terapêutico para combater infecções (RIBEIRO et al., 2019). Essa restrição terapêutica apresenta uma necessidade clínica urgente de novos tratamentos antimicrobianos, que empregue mecanismos de ação fundamentalmente diferentes dos antibióticos convencionais, assim como a PDT (BRANDÃO et al., 2020b).

Diversos estudos consultados confirmaram que a terapia fotodinâmica antimicrobiana pode ser vista como uma abordagem adjuvante promissora para a inativação de bactérias,

especialmente em biofilmes bacterianos resistentes (OYAMA et al., 2020; WARRIER et al., 2020; LI et al., 2019; CIEPLIK et al., 2018; DEYHIMI et al., 2016).

O efeito antimicrobiano da PDT que reduz a carga microbiana na úlcera infectada se deve a fotoativação, que resulta na produção de oxigênio singlete e outras espécies reativas de oxigênio, capazes de afetar uma variedade de alvos celulares, incluindo membrana e parede celular, citoplasma e outros componentes celulares, resultando em um amplo e rápido efeito bactericida e fungicida (BROCCO et al., 2020).

Observou-se que dois estudos relataram diminuição de UFC de bactérias após logo a primeira sessão de PDT (MANNUCCI et al., 2013; MORLEY et al., 2013). Esse achado apresenta um benefício relevante da PDT, pois a diminuição de UFC que formam o biofilme ao redor da úlcera propicia um ambiente favorável para a formação de tecido de granulação saudável (DEL CORE et al., 2018). Logo, essa inativação de UFC, permeada pela PDT, contribui secundariamente com o progresso no reparo tecidual (PANTO et al., 2020).

De fato, observou-se nos estudos clínicos avaliados que a evolução no reparo tecidual das úlceras tratadas com PDT foi notavelmente melhor, com redução significativa na área das lesões (CARRINHO et al., 2018; TARDIVO et al., 2014; MANNUCCI et al., 2013; MORLEY et al., 2013).

Estudos têm demonstrado que a terapia de fotobiomodulação acelera a cicatrização de feridas, possivelmente pela estimulação da fosforilação oxidativa, que reduz as respostas inflamatórias, garantindo assim, efeitos benéficos sobre a inflamação e cicatrização (TARADAJ et al., 2013). Consistente com esse achado, estudo consultado infere que a PDT tem muitas vantagens na melhoria da cicatrização de feridas, especialmente para úlceras nos pés com infecção (DONG et al., 2020).

A PDT tem capacidade de contribuir de diferentes maneiras para o processo de cicatrização de feridas, como a indução da morte celular de organismos patogênicos, redução de processos inflamatórios, estimulação da proliferação de fibroblastos e, conseqüentemente, de colágeno e elastina, e estimulação de fatores de crescimento transformador beta e metaloproteinases (OYAMA et al., 2020; NESI-REIS et al., 2018).

Devido seu mecanismo de ação múltiplo, baixa invasividade e ausência de efeitos colaterais significativos, a PDT oferece uma alternativa potencial interessante para combater a resistência microbiana em úlceras infectadas (KAWCZYK-KRUPKA et al., 2018). Estudo conduzido por pesquisadores italianos mostrou que os efeitos antimicrobianos da PDT começam imediatamente após a primeira aplicação e persistem nas semanas seguintes (PANTO et al., 2020).

Percebe-se que PDT é uma terapia adjuvante que pode contribuir substancialmente com o processo de cicatrização de úlceras nos pés de pessoas com DM, uma vez que apresenta diversas implicações que agilizam o reparo tecidual, principalmente, por meio da redução imediata de bactérias causadoras de infecção.

Esse é um resultado importante, visto que as infecções constituem o principal fator de risco envolvido na sequência de eventos que resultam na amputação de membros inferiores (FERREIRA, 2020).

Identificou-se neste estudo, que mediante seus efeitos antimicrobianos e contribuições para o processo de cicatrização de úlceras infectadas, a PDT é uma terapia com capacidade de diminuir consideravelmente o risco de amputação. Achados de estudos clínicos no Brasil inferem que a PDT pode minimizar o número de amputações em pessoas com DM e úlceras nos pés, por reduzir a infecção e o risco de osteomielite, e conseqüentemente favorecer cicatrização mais rápida (TARDIVO et al., 2017; TARDIVO et al., 2014).

Nesse ínterim, é válido destacar que as amputações não traumáticas por pé diabético ocasionam altos gastos anuais para o Sistema Único de Saúde (SUS), cerca de R\$ 18,2 milhões (SALOMÉ et al., 2017; MOREY-VARGAS et al., 2015). Isso ressalta a relevância da PDT, uma vez que pode minimizar expressivamente o risco de o cliente carecer de amputação nos membros inferiores e reduzir os custos com o tratamento e internação hospitalar (BRANDÃO et al., 2020b).

Além disso, a realização da amputação é uma forma de tratamento radical que vai além da esfera econômica e emocional, pois pode promover reflexos significativos na limitação física, que a depender do nível da amputação, pode fazer com que as pessoas se sintam inúteis e incapacitadas, com implicações negativas na qualidade de vida (SANTOS et al., 2019).

Embora os resultados tenham sido convergentes e positivos para a PDT, cada estudo usou parâmetros divergentes para ativação do composto fotossensível. Como resultado, não foi possível afirmar os melhores parâmetros no tratamento de úlceras nos pés em pessoas com DM com PDT. Novos esforços têm sido feitos para padronizar os protocolos de PDT, mas ainda há divergências e controvérsias (CECATTO et al., 2020).

Contudo, percebeu-se que os estudos mais recentes utilizaram menos doses em joules para irradiação da luz (CARRINHO et al., 2018; TARDIVO et al., 2014). Estudos têm sugerido que diminuir suficientemente a dose de luz laser normalmente usada no protocolo de PDT básico pode levar a um melhor efeito bioestimulador nas células. Além disso, as células enriquecidas com baixas quantidades de compostos fotossensibilizadores podem se proliferar

melhor após a aplicação da luz no comprimento de onda certo e na janela de tempo precisa (TEDESCO; JESUS, 2017).

Não houve identificação de eventos adversos decorrentes do tratamento com PDT. Estudo recente infere que mediante a escolha correta dos parâmetros de PDT, esta abordagem é reconhecida como segura, pois é atóxica e minimamente invasiva, tornando-se uma estratégia terapêutica confiável, realista e promissora para reduzir a carga microbiana e a formação de biofilme em infecções complexas, promovendo a cicatrização em menor período de tempo (WARRIER et al., 2020).

O azul de metileno foi o composto fotossensível mais utilizado para promover o estresse oxidativo nos tecidos lesados. Dentre os fotossensibilizadores existentes, o mais utilizado e estudado é o azul de metileno (EDUARDO et al., 2015). Isso se deve ao fato de que o azul de metileno é um bom candidato para a aplicação clínica da PDT, por ter boa penetração nos tecidos lesados, atingindo inclusive tecidos mais profundos, com boa ação contra bactérias, boa disponibilidade e baixa toxicidade (MIRANDA, 2015; LONGO; AZEVEDO, 2010).

Para os três desfechos analisados, a qualidade da evidência foi considerada moderada, com desfecho clinicamente crítico (essencial) para as pessoas com DM e úlceras nos pés infectadas. Além disso, na metanálise, a intervenção favoreceu o grupo experimental com diferença significativa. Estudo consultado corrobora que a PDT pode ser um procedimento promissor no gerenciamento e controle de úlceras infectadas, com maior probabilidade de cura e menores riscos de amputação, com desfecho clinicamente importante (MONAMI et al., 2020).

Contudo, é válido inferir a importância da educação em saúde com o cliente durante a terapia, principalmente sobre a manutenção do controle glicêmico, cuidado com os pés e uso de calçados apropriados, além do estilo de vida saudável, para coadjuvar com o sucesso da terapêutica por fonte de luz (BRANDÃO et al., 2020a). Também é importante considerar a necessidade de avaliar as estratégias de inclusão dessa tecnologia no SUS e capacitar os profissionais de enfermagem para aplicar essa terapêutica.

Apesar da limitação na quantidade de pesquisas experimentais com PDT em úlceras nos pés de pessoas com DM, os dados aqui ressaltados apontam a relevância de uma terapia antimicrobiana que pode ser utilizada em conjunto com o tratamento convencional e contribuir com a diminuição da resistência bacteriana e amputações não traumáticas em membros inferiores.

8. CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática com metanálise incluiu quatro estudos, do tipo ensaio clínico controlado por placebo, que analisaram a efetividade da PDT no tratamento de úlceras infectadas nos pés de pessoas com DM.

A terapia mostrou-se efetiva no tratamento de úlceras infectadas nos pés e existem benefícios estatisticamente significativos com o uso de protocolos de PDT quando comparados com tratamento usual para cicatrização de úlceras infectadas nos pés.

Houve redução estatisticamente significativa no infiltrado infeccioso logo após a primeira aplicação de PDT e diferenças significativas no progresso da cicatrização. Os três desfechos analisados (progresso no reparo tecidual, redução da carga microbiana e redução de amputações por pé diabético) foram avaliados com qualidade de evidência moderada e desfecho clinicamente essencial para pessoas com DM e úlceras nos pés infectadas. Na metanálise, a intervenção favoreceu significativamente os grupos tratados com PDT.

O agente fotossensibilizador mais utilizado para PDT foi o azul de metileno, mas não houve unanimidade nos parâmetros utilizados para atingir o estresse oxidativo, com variação no comprimento de onda, dose de joules, tempo e número de aplicações e período de acompanhamento.

Novos estudos clínicos são necessários, com utilização de método de biópsia para análise da efetividade da PDT na redução da carga microbiana, em populações maiores e com maior período de acompanhamento, para apresentar resultados cada vez mais promissores sobre o uso da PDT e os parâmetros mais eficazes no tratamento de feridas nos pés de pessoas com DM, uma vez que é essencial determinar os mecanismos exatos de ação e interação da luz com os tecidos lesados, com seleção adequada dos parâmetros do laser e concentração do fotossensibilizador para evitar risco de desconforto térmico nos tecidos irradiados ou fototoxicidade.

9. IMPLICAÇÕES DOS RESULTADOS PARA A PRÁTICA

Os quatro estudos clínicos incluídos forneceram a essa RS nível de evidência 1c e 1d. De acordo com o resultado da metanálise, a força da recomendação dessa RS é forte, pois os benefícios da terapia fotodinâmica são estatisticamente superiores a terapia usual no tratamento de úlceras infectadas nos pés de pessoas com DM e a qualidade da evidência para os três desfechos foi considerado moderada.

Dentre os profissionais de saúde envolvidos na assistência às pessoas com DM e com feridas de difícil cicatrização, destaca-se a atuação dos enfermeiros, principalmente os que atuam na atenção primária à saúde e são reponsáveis pela prevenção e tratamento dessa complicação.

Nesse contexto, o estudo em tela poderá contribuir com a conscientização da necessidade de investir em capacitação e habilitação desses profissionais para desenvolver novos protocolos de cuidados e terapêuticas focadas em tecnologias adjuvantes inovadoras e com melhor custo-benefício, como o laser, que pode contribuir substancialmente com o progresso no reparo tecidual, reduzir a necessidade de amputações de membros inferiores e melhorar a qualidade de vida de pessoas com DM.

Ademais, os protocolos de PDT baseados em evidência científica e validados por ensaios clínicos identificados por meio desta RS, poderão servir de base para que outros enfermeiros e demais profissionais de saúde atuem de forma segura, embasados em conhecimentos científicos.

10. REFERÊNCIAS

- ABBAS, Z. **Diabetic Foot-An African Perspective**. 2016. Disponível em: <https://www.semanticscholar.org/paper/Diabetic-Foot-An-African-Perspective-Abbas/f3d8229ab263d265601d30e607b8dd3eff33affa>
- ALVES, P.J.P. **Feridas: prevalência e custos**. [Tese]. Universidade Católica Portuguesa. Universidade Católica Portuguesa. Lisboa, Portugal, 2014. Disponível em: https://repositorio.ucp.pt/bitstream/10400.14/20105/1/Repositorio_UCP_Tese_doutoramento.pdf
- AMOS-TAUTUA, B.M.; SONGCA, S.P.; OLUWAFEMI, O.S. Application of Porphyrins in Antibacterial Photodynamic Therapy. **Molecules**, v.23, n.13, p.1-28, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules24132456>
- ANANIAN, C.E.; et al. Wound Closure Outcomes Suggest Clinical Equivalency Between Lyopreserved and Cryopreserved Placental Membranes Containing Viable Cells. **Adv Wound Care**, v.8, n.11, p. 546-554, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/wound.2019.1028>
- AROMATARIS, E.; MUNN, Z. **JBIM Manual for Evidence Synthesis**. JBI, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-01>
- AROMATARIS, E.; PEARSON, A. The Systematic review: on overview. **Am J Nurs**, v.114, n.3, p. 53-58, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/01.NAJ.0000444496.24228.2c>
- BARBOSA, F.T.; et al. Tutorial para execução de revisões sistemáticas e metanálises com estudos de intervenção em anestesia. **Rev Bras Anesthesiol**, v. 69, n. 3, p. 299-306. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjan.2018.11.007>
- BENNEWITZ, A.; PRINZ, M.; WOLLINA, U. Photodynamic therapy to improve woundhealing in acute and chronic wounds: Tricyclic dye combined with low level 810 nm

diode laser irradiation. **Kosmed Med**, v.34, n.5, p. 208-215, 2013. Disponível em: <https://www.gmc-medien.de/en/2013/11/km-2013-5-wollina/>

BERNARDES, L.O; JURADO, S.R. Efeitos da laserterapia no tratamento de lesões por pressão: uma revisão sistemática. **Rev Cuid**, v.9, n.3, p.2423-2434, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.15649/cuidarte.v9i3.574>

BRANDÃO, M.G.S.A.; et al. Efeitos da laserterapia de baixa intensidade na cicatrização de úlceras nos pés em pessoas com diabetes mellitus. **ESTIMA, Braz. J. Enterostomal Ther.**, v. 18, n. e0320, p. 1-8, 2020a. Disponível em: https://doi.org/10.30886/estima.v18.844_PT

BRANDÃO, M.G.S.A; et al. Terapia fotodinâmica no tratamento de feridas infectadas nos pés de pessoas com diabetes mellitus. **Enferm atual**, v. 92, n. 30, p. 138-145, 2020b. Disponível em: <https://revistaenfermagematual.com.br/index.php/revista/article/view/649/667>

BROCCO, E.; et al. Photodynamic Topical Antimicrobial Therapy for Infected Diabetic Foot Ulcers in Patients With Diabetes: A Case Series. **Int J Low Extrem Wounds**. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/1534734620929889>. [Epub ahead of print].

CARRINHO, P.M.; et al. A Study on the Macroscopic Morphometry of the Lesion Area on Diabetic Ulcers in Humans Treated with Photodynamic Therapy Using Two Methods of Measurement. **Photomed Laser Surg**, v.36, n.1, p.44-50, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/pho.2017.4305>

CARVALHO, A.P.V.; SILVA, V.; GRANDE, A.J. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. **Diagn Tratamento**, v.18, n.1, p. 38-44, 2013. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1413-9979/2013/v18n1/a3444.pdf>

CECATTO, R.B.; et al. Methylene blue mediated antimicrobial photodynamic therapy in clinical human studies: the state of the art. **Photodiagn photodyn**, v. 31, n. 2020, p. 1-10, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.101828>

CHANDLER, J.; et al. **The Cochrane Collaboration. Methodological Expectations of Cochrane Intervention Reviews (MECIR): methodological standard for the conduct of new Cochrane Intervention Reviews.** 2017. Disponível em: <http://methods.cochrane.org/mecir>

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

CORREIA, J.C.; et al. Diabetes management in Guinea Bissau: a situational analysis. **Pan African Medical Journal**, v.34, n.10, p. 1-9, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.11604/pamj.2019.34.10.19874>

DEL CORE, M.A.; et al. The evaluation and treatment of diabetic foot ulcers and diabetic foot infections. **Foot Ankle Int**, v.3, n.1, p. 1-11, 2018. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2473011418788864>

DEYHIMI, P.; et al. Histological Evaluation of Wound Healing Process after Photodynamic Therapy of Rat Oral Mucosal Ulcer. **J Dent Shiraz Univ Med Sci**, v.17, n.1, p. 43-48, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4771052/pdf/jds-17-43.pdf>

DONG, L.; et al. Efficacy and safety of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of ulcerative squamous cell carcinoma. **Photodiagnosis Photodyn Ther**. v. 30, n. 2020, p. 1-4, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.101710>

EDUARDO, C.P.; et al. terapia fotodinâmica como benefício complementar na clínica odontológica. **Rev Assoc Paul Cir Dent**, v.69, n.3, p. 226-235, 2015. Disponível em: <http://revodonto.bvsalud.org/pdf/apcd/v69n3/a04v69n3.pdf>

FALAVIGNA, M. Utilizando o Sistema GRADE em Revisões Sistemáticas e Metanálises. **Htanalyze**, 2015. Disponível em: <https://www.htanalyze.com/blog/grade-revisoes-sistematicas-e-metanalises/>

FERREIRA, L. G.F.; TORRE. M. V. Análise da Correlação entre Alterações Sensitivas e Mobilidade Funcional em Idosos Diabéticos. **Rev Fisioter S Fun**. n. 2, n. 1, p. 42-49, 2013. Disponível em: <http://www.fisioterapiaesaudefuncional.ufc.br/index.php/fisioterapia/article/view/216>

FERREIRA, R. C.; Diabetic Foot. Part 1: Ulcers and Infections. **Rev bras ortop**, v.55, n.4, p. 389-396, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0039-3402462>

FREITAS, M.A.A.; et al. Terapia fotodinâmica com azul de metileno sobre cepa de staphylococcus aureus resistente à meticilina. **Rev Univap**, v.22, n.40, p. 1-1, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.18066/revistaunivap.v22i40.817>

GALVÃO, T. F, PANSANI, T. S.A.; HARRAD, D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. **Epidemiol Serv Saúde**, v.24, n. 2, p. 335-342, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000200017>

GALVÃO, T.F.; PEREIRA, M.G. Rating the quality of evidence of systematic reviews. **Epidemiol Serv Saúde**, v.24, n.1, p. 173-175, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742015000100019>

GOH, T.C.; et al. Clinical and bacteriological profile of diabetic foot infections in a tertiary care. **J Foot Ankle Res**, v. 13, n. 36, p.1-8, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13047-020-00406-y>

GUARIGUATA, L.; et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. **Diabetes Res Clin Pract**, v.103, n.2, p.137-149. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2013.11.002>

GUYATT, G.H.; et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. **J Clin Epidemiol**, v.64, n.4, p. 395-340, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.09.012>

HIGGINS, J.; GREEN, S. **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions**. Oxford: Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: www.cochrane-handbook.org

HU, C.; et al. Synergistic Chemical and Photodynamic Antimicrobial Therapy for Enhanced Wound Healing Mediated by Multifunctional Light-Responsive Nanoparticles. **Biomacromolecules**, v.20, n.12, p. 4581–4592, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.9b01401>

HU, X.; et al. Photodynamic Therapy to Control Clinically Relevant Biofilm Infections. **Front Microbiol**, v.9, n. 1299, p.1-24, 2018. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2018.01299/full>

INTERNATIONAL WORKING GROUP ON DIABETIC FOOT. Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease. Maastricht; 2019. Disponível em: <https://iwgdfguidelines.org/wp-content/uploads/2019/05/IWGDFGuidelines-2019.pdf>

INTERNATIONAL WORKING GROUP ON THE DIABETIC FOOT – IWGDF. **Guía práctica y específica para el tratamiento y la prevención del pie diabético** (traducción español). Brussels: IWGDF; 2017. Disponível em: https://iwgdfguidelines.org/wp-content/uploads/2020/03/IWGDF-Guidelines-2019_Spanish.pdf

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

JOANNA BRIGGS INSTITUTE. **Checklist for randomized controlled trials**. 2020. Disponível em: https://joannabriggs.org/sites/default/files/2020-08/Checklist_for_RCTs.pdf

JOANNA BRIGGS INSTITUTE. **Joanna Briggs Institute Reviewer's manual: 2014 edition**. Adelaide: Joanna Briggs Institute; 2014. Disponível em: <http://joannabriggs.org/assets/docs/sumari/ReviewersManual-2014.pdf>.

JOANNA BRIGGS INSTITUTE. **The JBI Approach. Grades of recommendation**. Adelaide: Joanna Briggs Institute; 2013. Disponível em: <http://joannabriggs.org/jbi-approach.html#tabbed-nav=Grades-of-Recommendation>.

JOAQUIM, F.L.; et al. Impact of home visits on the functional capacity of patients with venous ulcers. **Rev Bras Enferm**, v.70, n.2, p. 287-93, 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/reben/v70n2/0034-7167reben-70-02-0287.pdf>

JOUHAR, L.; et al. Microbiological profile and antimicrobial resistance among diabetic foot infections in Lebanon. **Int Wound J**, 2020. Epub ahead of print. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/iwj.13465>

JUNIOR, A.C.S.; et al. A New Proposal for the Treatment of Patients with Diabetic Foot Photodynamic Therapy. **Amer Diabetes Assoc**, v.64, n.suppl11, p.85-86, 2015. Disponível em: https://diabetes.diabetesjournals.org/content/64/Supplement_1/A101

KAWCZYK-KRUPKA, A.; et al. Photodynamic therapy as an alternative to antibiotic therapy for the treatment of infected leg ulcers. **Photodiagnosis Photodyn Ther**, v.23, n.2, p. 132-143, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2018.05.001>

KELLERMEYER, L.; HARNKE, B.; KNIGHT, S. Covidence and Rayyan. **J Med Libr Assoc**, v.106, n.4, p.1-4, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.5195/jmla.2018.513>

KURUP, R.; ANSARI, A. A. A study to identify bacteriological profile and other risk factors among diabetic and non-diabetic foot ulcer patients in a Guyanese hospital setting. **Diabetes Metab Syndr**, v. 13, n. 3, p. 1871-1876, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.04.024>.

KWON, K.T.; ARMSTRONG, D.G. Microbiology and Antimicrobial Therapy for Diabetic Foot Infections. **Infect Chemother**, v.50, n.1, p. 11-20, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3947/ic.2018.50.1.11>

LACERDA, R.A.; et al. Práticas baseadas em evidências publicadas no Brasil: identificação e análise de suas vertentes e abordagens metodológicas. **Rev Esc Enferm USP**, v.45, n.3, 777-786, 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0080-62342011000300033>

LEAL, T. S.; et al. Percepção de pessoas com a ferida crônica. **Rev enferm UFPE**, v. 11, n. 3, p. 1156-62, 2017. Disponível em: <https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/viewFile/13490/16210>

LEAL, T.C.; et al. Knowledge and practices of people with type 2 diabetes mellitus about diabetic foot. **Res Soc Dev**, v. 9, n.7, p. 1-15, 2020. Disponível em:

<https://doi.org/10.33448/rsd-v9i7.4511>

LEMOS, A. GRADE: um sistema para graduar qualidade de evidência e força da recomendação e as implicações para a prática fisioterapêutica. **Fisioter Bras**, v. 18, n.5, p. 657-66, 2017. Disponível em:

<http://www.portalatlanticaeditora.com.br/index.php/fisioterapiabrasil/article/view/1564/pdf>

LEUNG, H.B.; et al. Seasonal variations in major non-traumatic lower limb amputations in Chinese diabetic patients from Hong Kong. **Hong Kong Med J**, v.13, n. 5, p. 379-381, 2007.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17914144/>

LI, X.; et al. Susceptibility and Resistance Mechanisms During Photodynamic Therapy of Melanoma. **Front Oncol**, v. 10, n.1, p. 1-7, 2020. Disponível em:

<https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00597>

LI, X.; et al. Synergistic in vitro effects of indocyanine green and ethylenediamine tetraacetate-mediated antimicrobial photodynamic therapy combined with antibiotics for resistant bacterial biofilms in diabetic foot infection. **Photodiagnosis Photodyn Ther**, v.8, n.1020, p.1-21, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.01.010>.

LONGO, J. P. F; AZEVEDO, R. B. Efeito da terapia fotodinâmica mediada pelo azul de metileno sobre bactérias cariogênicas. **Rev Clín Pesq Odontol**, v.6, n.3, p. 249-257, 2010.

Disponível em: <http://dx.doi.org/10.7213/aor.v6i3.23162>

MACDONALD, K.E., et al. A retrospective analysis of the microbiology of diabetic foot infections at a Scottish tertiary hospital. **BMC Infect Dis**, v.20, n.1, p. 1-7, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12879-020-4923-1>

MAGALHÃES, B.C. et al. Pé diabético: prevenção e tratamento com base em conceitos internacionais. **Intensa**, v.14, n.1, p. 44-47, 2020.

MANNUCCI, E.; et al. Photodynamic topical antimicrobial therapy for infected foot ulcers in patients with diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study--the D.A.N.T.E

(Diabetic ulcer Antimicrobial New Topical treatment Evaluation) study. **Acta Diabetol**, v.51, n.3, p. 435-50, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00592-013-0533-3>

MARTINELLI, N.; et al. The benefits of antimicrobial photodynamic therapy with RLP068 in the management of diabetic foot ulcers. **Drugs in Context**, v.8, n.212610, p. 1-8, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.7573/dic.212610>

MARZOQ, A.; et al. Assessment of the Outcome of Diabetic Foot Ulcers in Basrah, Southern Iraq: A Cohort Study. **Int J Diabetes Metab**, v.25, n.1, p. 33-38, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000500911>

MENDES, R.N.P; LISBOA M.S.A; LIMA, T.P.A. Atuação do Enfermeiro no Autocuidado com o Paciente com Diabetes Mellitus Tipo II e Pé Diabético. **Id on Line Rev. Mult. Psic**, v.14, n. 51, p. 168-175, 2020. Disponível em: <https://idonline.emnuvens.com.br/id/article/view/2565/4106>

MIRANDA. A.F.S. **Avaliação dos efeitos da Terapia Fotodinâmica utilizando compostos fenotiazídicos sobre o Melanoma In Vitro**. [Dissertação]. Fundação Oswaldo Cruz – Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz. Salvador, Bahia, 2015. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/11843>

MOCUMBI, A.O.; et al. Doenças Crônicas e Não Transmissíveis em Moçambique Relatório Nacional – 2018. Uma iniciativa de equidade no controle de Doenças Não Transmissíveis e Trauma. 2018. Disponível em: https://static1.squarespace.com/static/55d4de6de4b011a1673a40a6/t/5b36457388251bc29f1b1b8b/1530283379635/Relatorio+Final_Portugues.pdf

MOHER, D.; et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. **Syst Rev**, v.4, n.1, p. 1-9, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>

MOHER, D.; et al. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. **PLoS Med**, v.6, n.7, p. 1-28, 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed1000097>

MONAMI, M.; et al. Antimicrobial Photodynamic Therapy in Infected Diabetic Foot Ulcers: A Multicenter Preliminary Experience. **J Am Podiatr Med Assoc**, v.110, n.1, p. 1-6, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.7547/18-069>

MOREY-VARGAS, O.L.; SMITH, S.A. BE SMART: strategies for foot care and prevention of foot complications in patients with diabetes. **Prosthet Orthot Int**, v.39, n.1, p. 48-60, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0309364614535622>

MORLEY, S.; et al. Phase IIa randomized, placebo-controlled study of antimicrobial photodynamic therapy in bacterially colonized, chronic leg ulcers and diabetic foot ulcers: a new approach to antimicrobial therapy. **Br J Dermatol**, v.168, n.3, p. 617-24, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bjd.12098>

MOURA, J.P.G.; BRANDÃO, L.B.; BARCESSAT, A.R.P. Estudo da Terapia Fotodinâmica (PDT) no reparo de lesões teciduais: estudo de casos clínicos. **Estação Cient**, v. 8, n. 1, p. 103-110, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.18468/estcien.2018v8n1.p103-110>

MURPHY-LAVOIE, H.M.; RAMSEY, A.; NGUYEN, M., SINGH, S. **Diabetic Foot Infections**. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441914/>

NESI-REIS, V.; et al. Contribution of photodynamic therapy in wound healing: A systematic review. **Photodiagnosis Photodyn Ther**, v.21, n. 3, p. 294-305, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.12.015>

NEVES, J.; et al. O pé diabético com infecção aguda: tratamento no Serviço de Urgência em Portugal. **Rev. Port. Cir**, n.27, v.2, p.19-36, 2013. Disponível em: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1646-69182013000400005&lng=pt&nrm=iso. ISSN 1646-6918.

OHKI, A.V.; et al. Perfil microbiológico nas infecções profundas do pé diabético. **Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo**, v. 55, n. 1, p. 15-7, 2010. Disponível em: <http://arquivosmedicos.fcmsantacasasp.edu.br/index.php/AMSCSP/article/view/306/321#>

OLIVEIRA, A.F.; FILHO, H.O. Perfil microbiológico e de resistência antimicrobiana no pé diabético infectado. **J Vasc Bras**, v.13, n.4, p. 289-293, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1677-5449.0015>

OUZZANI, M.; et al. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. **Syst Rev**, v.5, n.1, p. 1-10, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>

OYAMA, J.; et al. Photodynamic therapy in wound healing in vivo: a systematic review. **Photodiagnosis Photodyn Ther**, v.30, n. 101682, p.1-10, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.101682>

PADROS, C.; et al. Diabetic foot infection in Spain. **Acta Medica Mediterr**, v 34, n.3, p. 651–656. Disponível em: https://doi.org/10.19193/0393-6384_2018_3_100

PANTO, F.; et al. Efficacy and safety of photodynamic therapy with RLP068 for diabetic foot ulcers: a review of the literature and clinical experience. **Drugs In Context**, v. 9, n.1. p. 1-7, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.7573/dic.2019-10-3>

PARISI, M.C.R.; et al. Baseline characteristics and risk factors for ulcer, amputation and severe neuropathy in diabetic foot at risk: the brazupa study. **Diabetol Metab**, v. 8, n. 1, p. 1-8, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13098-016-0126-8>

PIPIYA, S.O.; et al. Selective Eradication of Staphylococcus aureus by the Designer Genetically Programmed Yeast Biocontrol Agent. **Antibiotics**, v. 9, n. 9, p. 1-12, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antibiotics9090527>

POMPEI, L. M. Descritores ou palavras-chave nas bases de dados de artigos científicos. **Femina**, v. 38, n. 5, p. 1-2, 2010. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2010/v38n5/a001.pdf>

PONTES, D.G.; et al. Microbiologic characteristics and antibiotic resistance rates of diabetic foot infections. **Rev Col Bras Cir**, v. 47, n.1, p. 1-10, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0100-6991e-20202471>

PORTUGAL. **Relatório anual do observatorio nacional da diabetes**. 2015. Disponível em: <http://www.spd.pt/index.php/observatorio-mainmenu330>

PRIYADARSHINI, L.M.J.; KISHORE, B.E.P.; IMRAN, T.A. Effect of low level laser therapy on diabetic foot ulcers: a randomized control trial. **Int Surg J**, v.5, n.3, p. 1008-1015, 2018. Disponível em: <https://www.ijurgery.com/index.php/isj/article/view/2466>

QUEIROZ, G.B.; et al., Photodynamic Therapy and possible action against Sars-Cov-2. **Braz. J of Develop**, v. 6, n. 7, p.52313-52327, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.34117/bjdv6n7-761>

RIBEIRO, D.M.L.; et al. Polysaccharide-Based Formulations for Healing of Skin-Related Wound Infections: Lessons from Animal Models and Clinical Trials Antimicrobial photodynamic therapy in skin wound healing: A systematic review of animal studies. **Biomolecules**, v.10, n.63, p.1-16, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biom10010063>

ROBBIATI, C., et al. Diabetes and pre-diabetes among adults reaching health centers in Luanda, Angola: prevalence and associated factors. **Sci Rep**, v. 10, n. 4565, p. 1-8, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61419-y>

ROSA, W.A.G; et al. Pé Diabético: Estratégia de Prevenção na Atenção Primária. **Rev Iniciação Cient Libertas**, v. 10, n.1, p. 1-8, 2020. Disponível em: <http://www.libertas.edu.br/revistas/index.php/riclibertas/article/view/106/117>

SAHU, K.; et al. Topical photodynamic treatment with poly-L-lysine-chlorin p6 conjugate improves wound healing by reducing hyperinflammatory response in Pseudomonas aeruginosa-infected wounds of mice. **Lasers Med Sci**, v.28, n.2, p. 465-471, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s10103-012-1083-6>

SALOMÉ, G.M.; BUENO, J.C.; FERREIRA, L.M. Multimedia application in a mobile platform for wound treatment using herbal and medicinal plants. **Rev Enferm UFPE On Line**, v.11, n.11, p. 4579-88, 2017. Disponível em: <https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/view/231197>

SANTILE, J.H.; et al. Estratégias para o manejo da dor na terapia fotodinâmica nas lesões de pele malignas e pré-maligna: revisão integrativa. **REAID**, v.92, n.30, p. 88-96. Disponível em: <https://doi.org/10.31011/reaid-2020-v.92-n.30-art.629>

SANTOS, W.; et al. Repercussões das amputações por complicações do pé diabético. **REAID**, v.88, n.26, p. 1-8, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.31011/reaid-2019-v.88-n.26-art.36>

SASEEDHARAN, S.; et al. Epidemiology of diabetic foot infections in a reference tertiary hospital in India. **Braz J Microbiol**, v.49, n.2, p. 401-406, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjm.2017.09.003>

SILVA, T. G.; VASCONCELOS, A.P.L.; RAMOS, E.V.C.; NETO, J.P.F. Avaliação da qualidade de vida de pacientes portadores de feridas crônicas atendidos no ambulatório de cicatrização do Hospital Universitário de Sergipe. **Rev Bras de Qual de Vida**, v. 9, n. 3, p. 234-246, 2017. Disponível em: <https://periodicos.utfpr.edu.br/rbqv/article/view/6704>

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). O alto custo do pé diabético no Brasil. 2018. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/publico/ultimas/1609-o-alto-custo-do-pe-diabetico-no-brasil>

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. Editora Científica Clannad. 2019. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf>

SPICLER, A.; et al. Microbiology of diabetic foot infections: from Luis Pasteur to ‘crime scene investigation’. **BMC Med**, v.13, n.2, p.1-13, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0232-0>

SUN, Y.; et al. Antimicrobial photodynamic therapy in skin wound healing: A systematic review of animal studies. **Int Wound J**, v.17, n.2, p.1-15, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/iwj.13269>

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. **Evid Based Complement**

Alternat Med, v. 2013, n. 960240, p. 1-8, 2013. Disponível em:
<https://doi.org/10.1155/2013/960240>

TARDIVO, J.P.; et al. A clinical trial testing the efficacy of PDT in preventing amputation in diabetic patients. **Photodiagnosis Photodyn Ther**, v.11, n.3, p. 342-50, 2014. Disponível em:
<https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2014.04.007>

TARDIVO, J.P.; et al. Is surgical debridement necessary in the diabetic foot treated with photodynamic therapy? **Diabet Foot Ankle**, v.8, n.1, p. 1373552, 2017. Disponível em:
<https://doi.org/10.1080/2000625X.2017.1373552>

TEDESCO, A.; JESUS, P. Low Level Energy Photodynamic Therapy for Skin Processes and Regeneration. **Photomedicine – Adv Clin Practice**, v.0, n.0, p. 1-10, 2017. Disponível em:
<https://www.intechopen.com/books/photomedicine-advances-in-clinical-practice/low-level-energy-photodynamic-therapy-for-skin-processes-and-regeneration>

TOSCANO, C.M., et al. Annual Direct Medical Costs of Diabetic Foot Disease in Brazil: A Cost of Illness Study. **Int J Environ Res Public Health**, v.15, n.1, p. 1-13, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijerph15010089>

TUFANARU, C.; et al. **Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness**. In: Aromataris E, Munn Z. *JBI Manual for Evidence Synthesis*. JBI, 2020. Disponível em:
<https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-04>

TUFANARU, C.; et al. **Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness**. In: Aromataris E, Munn Z. *Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual*. The Joanna Briggs Institute, 2017. Disponível em: <https://reviewersmanual.joannabriggs.org/>

VERBANIC, S.; et al. Microbial predictors of healing and short-term effect of debridement on the microbiome of chronic wounds. **NPJ Biofilms Microbiomes**, v. 6, n. 1, p. 1-11, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41522-020-0130-5>

VIEIRA, C.P.B.; ARAÚJO, T.M.E. Prevalence and factors associated with chronic wounds in older adults in primary care. **Rev Esc Enferm USP**, v.52, n. e03415, p.1-8, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1980-220x2017051303415>

VILEIKYTE, L.; POWWER, F.; GONZALEZ, J.S. Psychosocial research in the diabetic foot: are we making progress? **Diabetes Metab Res Rev**, 36 (sup 1):e3257. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3257>

WARRIER, A.; et al. Photodynamic therapy to control microbial biofilms. **Photodiagnosis Photodyn Ther**, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.102090>. [Epub ahead of print].

YAZDANPANAHAH, L.; et al. Incidence and Risk Factors of Diabetic Foot Ulcer: A Population-Based Diabetic Foot Cohort (ADFC Study)-Two-Year Follow-Up Study. **Int J Endocrinol**, v. 2018, n. 7631659, p.1-10. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2018/7631659>

YAZDANPANAHAH, L.; NASIRI, M., ADARVISHI, S. Literature review on the management of diabetic foot ulcer. **World J Diabetes**, v.6, n.1, p. 37-53, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i1.37>

11. APÊNDICE

APÊNDICE I

INSTRUMENTO DE EXTRAÇÃO DOS DADOS

IDENTIFICAÇÃO
Título:
Autores:
Ano de publicação:
País:
Idioma de publicação:
Instituição sede do estudo:
ATRIBUTOS METODOLÓGICOS DO ESTUDO
Tipo de estudo:
Objetivo:
Amostra: _____
Seleção dos participantes _____
Tamanho (n) Grupo experimental _____ Grupo controle _____
Características da amostra
Idade _____ Sexo: _____
Critérios de inclusão/exclusão dos sujeitos

Mascaramento:
Tratamento utilizado em cada grupo:
Experimental: _____
Controle: _____
Medida de análise dos desfechos:

Tratamento dos dados:

Nível de evidência:

PROTOCOLO DE TERAPIA FOTODINÂMICA	
Agente fossensibilizador:	
Concentração do fotossensibilizador:	
Dose em joules:	
Comprimento de onda:	
Tempo de aplicação:	
Número de aplicações:	
Intervalo entre aplicações:	
Total de aplicações:	
Frequência de aplicações:	
Período de acompanhamento:	
RESULTADOS	
Resumo dos resultados obtidos:	
Resultados sobre os desfechos:	
LIMITAÇÕES E RECOMENDAÇÕES	
Principais limitações apresentadas pelos autores:	
Principais recomendações apresentadas pelos autores:	

12. ANEXOS

ANEXO I

LISTA DE VERIFICAÇÃO PARA AVALIAÇÃO CRÍTICA DE ENSAIOS CONTROLADOS RANDOMIZADOS - JBI

JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS

Reviewer _____ Date _____

Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	NA
1. Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Was allocation to treatment groups concealed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Were treatment groups similar at the baseline?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were participants blind to treatment assignment?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were those delivering treatment blind to treatment assignment?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were outcomes assessors blind to treatment assignment?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Were participants analyzed in the groups to which they were randomized?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Were outcomes measured in the same way for treatment groups?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Were outcomes measured in a reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Was the trial design appropriate, and any deviations from the standard RCT design (individual randomization, parallel groups) accounted for in the conduct and analysis of the trial?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

ANEXO II

PRISMA – PREFERRED REPORTING ITEMS FOR SYSTEMATIC REVIEWS AND META- ANALYSES

Seção / tópico	#	Item da lista de verificação	Página relatada #
TÍTULO			
Título	1	Identifique o relatório como uma revisão sistemática, metanálise ou ambas.	01
RESUMO			
Resumo estruturado	2	Forneça um resumo estruturado incluindo, conforme aplicável: histórico; objetivos; fontes de dados; critérios de elegibilidade do estudo, participantes e intervenções; métodos de avaliação e síntese de estudos; resultados; limitações; conclusões e implicações das principais descobertas; número de registro da revisão sistemática.	06
INTRODUÇÃO			
Justificativa	3	Descreva a justificativa para a revisão no contexto do que já é conhecido.	15
Objetivos	4	Forneça uma declaração explícita das questões a serem abordadas com referência aos participantes, intervenções, comparações, resultados e desenho do estudo (PICOS).	17
MÉTODO			
Protocolo e registro	5	Indique se existe um protocolo de revisão, se e onde ele pode ser acessado (por exemplo, endereço da Web) e, se disponível, forneça informações de registro incluindo o número de registro.	30
Critérios de elegibilidade	6	Especifique as características do estudo (por exemplo, PICOS, duração do acompanhamento) e as características do relatório (por exemplo, anos considerados, idioma, status da publicação) usadas como critérios de elegibilidade, dando justificativa.	31
Fontes de informação	7	Descreva todas as fontes de informação (por exemplo, bancos de dados com datas de cobertura, contato com os autores do estudo para identificar estudos adicionais) na pesquisa e data da última pesquisa.	31,32,33

Pesquisa	8	Apresente estratégia de busca eletrônica completa para pelo menos um banco de dados, incluindo quaisquer limites usados, de forma que possa ser repetido.	32,33
Seleção dos estudos	9	Declare o processo de seleção dos estudos (ou seja, triagem, elegibilidade, incluídos na revisão sistemática e, se aplicável, incluídos na metanálise).	32,33
Processo de coleta de dados	10	Descreva o método de extração de dados de relatórios (por exemplo, formulários pilotados, de forma independente, em duplicata) e quaisquer processos para obter e confirmar dados de investigadores.	34
Itens de dados	11	Liste e defina todas as variáveis para as quais os dados foram buscados (por exemplo, PICOS, fontes de financiamento) e quaisquer suposições e simplificações feitas.	34
Risco de viés em estudos individuais	12	Descreva os métodos usados para avaliar o risco de viés de estudos individuais (incluindo a especificação de se isso foi feito no estudo ou no nível de resultado) e como essas informações devem ser usadas em qualquer síntese de dados.	25
Medidas resumidas	13	Indique as principais medidas de resumo (por exemplo, razão de risco, diferença nas médias).	34
Síntese de resultados	14	Descreva os métodos de tratamento de dados e combinação de resultados de estudos, se feito, incluindo medidas de consistência (por exemplo, I^2) para cada metanálise.	34
Risco de viés entre os estudos	15	Especifique qualquer avaliação de risco de viés que pode afetar a evidência cumulativa (por exemplo, viés de publicação, relatório seletivo dentro dos estudos).	25
Análises adicionais	16	Descreva métodos de análises adicionais (por exemplo, análises de sensibilidade ou subgrupo, meta-regressão), se feito, indicando quais foram pré-especificados.	-
RESULTADOS			
Seleção dos estudos	17	Forneça o número de estudos selecionados, avaliados quanto à elegibilidade e incluídos na revisão, com os motivos das exclusões em cada estágio, de preferência com um fluxograma.	35
Características dos estudos	18	Para cada estudo, apresente as características para as quais os dados foram extraídos (por exemplo, tamanho do estudo, PICOS, período de acompanhamento) e forneça as citações.	38
Risco de viés nos estudos	19	Apresente dados sobre o risco de viés de cada estudo e, se disponível, qualquer avaliação de nível de resultado (ver item 12).	37
Resultados de estudos individuais	20	Para todos os resultados considerados (benefícios ou danos), apresente, para cada estudo: (a) dados de resumo simples para cada grupo de intervenção (b) estimativas de efeito e intervalos de confiança, de preferência com um	47

		gráfico de floresta.	
Síntese dos resultados	21	Apresente os resultados de cada metanálise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.	47
Risco de viés entre os estudos	22	Apresente os resultados de qualquer avaliação de risco de viés entre os estudos (ver Item 15).	37
Análise adicional	23	Forneça resultados de análises adicionais, se realizadas (por exemplo, análises de sensibilidade ou subgrupo, meta-regressão (ver Item 16).	-
DISCUSSÃO			
Resumo da evidência	24	Resuma as principais conclusões, incluindo a força das evidências para cada resultado principal; considere sua relevância para grupos-chave (por exemplo, provedores de saúde, usuários e formuladores de políticas).	48-51
Limitações	25	Discuta as limitações no nível de estudo e resultado (por exemplo, risco de viés) e em nível de revisão (por exemplo, recuperação incompleta de pesquisas identificadas, viés de relatório).	51
Conclusão	26	Fornece uma interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para pesquisas futuras.	52
FINANCIAMENTO			
Financiamento	27	Descrever fontes de financiamento para a revisão sistemática e outro suporte (por exemplo, fornecimento de dados); papel dos financiadores da revisão sistemática.	-