

# Terapia fotodinâmica no tratamento de feridas infectadas nos pés de pessoas com diabetes mellitus

## *Photodynamic therapy in the treatment of infected wounds on the feet of people with diabetes mellitus*

Maria Girlane Sousa Albuquerque Brandão<sup>1</sup> • Maria Aline Moreira Ximenes<sup>2</sup> • Gabriela Silva Cruz<sup>3</sup>  
Erika Helena Salles de Brito<sup>4</sup> • Vivian Saraiva Veras<sup>5</sup> • Livia Moreira Barros<sup>6</sup> • Thiago Moura de Araújo<sup>7</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** Identificar na literatura as implicações da terapia fotodinâmica no progresso tecidual e infiltrado infeccioso de feridas nos pés de pessoas com diabetes mellitus. **Método:** Trata-se de revisão sistemática realizada no período compreendido entre janeiro e abril de 2020, nas bases de dados PubMed, SciELO, Cochrane, BDNF e LILACS, por meio dos descritores do DECS: “Terapia Fotodinâmica” and “Pé diabético” e MeSH: “Photodynamic therapy” and “Diabetic foot”. Foram incluídos cinco artigos que atenderam aos critérios de elegibilidade. **Resultados:** A partir da análise dos resultados, observou-se que os estudos conduzidos com terapia fotodinâmica em feridas infectadas nos pés de pessoas com diabetes mellitus obtiveram diferenças estatisticamente significantes no que tange ao progresso no reparo tecidual, o que permeou sucesso significativo na redução da necessidade de amputação de membros inferiores. Houve redução estatisticamente significativa do infiltrado infeccioso das feridas, coadjuvando com o avanço na reparação tecidual. **Conclusão:** A terapia fotodinâmica antimicrobiana impulsiona diferenças significativas no progresso tecidual de feridas nos pés de pessoas com diabetes mellitus, mediante redução estatisticamente significativa no infiltrado infeccioso após a terapêutica.

**Descritores:** Terapia a Laser; Terapia Fotodinâmica; Pé Diabético; Cicatrização; Estresse Oxidativo; Microbiologia.

### ABSTRACT

**Objective:** To identify in the literature the implications of photodynamic therapy on tissue progress and infectious infiltration of foot wounds in people with diabetes mellitus. **Method:** This is a systematic review carried out between January and April 2020, in the databases PubMed, SciELO, Cochrane, BDNF and LILACS, using the DECS descriptors: “Photodynamic Therapy” and “Diabetic foot” and MeSH: “ Photodynamic therapy ” and “ Diabetic foot ”. Five articles were included that met the eligibility criteria. **Results:** From the analysis of the results, it was observed that the studies conducted with photodynamic therapy on infected wounds on the feet of people with diabetes mellitus obtained statistically significant differences in terms of progress in tissue repair, which permeated significant success in reducing need for lower limb amputation. There was a statistically significant reduction in the infectious infiltrate of the wounds, assisting with the progress in tissue repair. **Conclusion:** Antimicrobial photodynamic therapy boosts significant differences in the tissue progression of foot wounds in people with diabetes mellitus, by means of a statistically significant reduction in the infectious infiltrate after therapy.

**Keywords:** Laser Therapy; Photodynamic Therapy; Diabetic Foot; Healing; Oxidative Stress; Microbiology.

### NOTA

1 Mestranda em Enfermagem pela Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira – UNILAB, Redenção, CE, Brasil. E-mail: girlane.albuquerque@yahoo.com.br

2 Mestranda em Enfermagem pela Universidade Federal do Ceará – UFC, Fortaleza, CE, Brasil. E-mail: aline.ximenes11@hotmail.com

3 Doutoranda em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Ceará – UFC, Fortaleza, CE, Brasil. E-mail: gabrielacruz.gc7@gmail.com

4 Docente da Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira – UNILAB, Redenção, CE, Brasil. E-mail: erika@unilab.edu.br

5 Docente da Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira – UNILAB, Redenção, CE, Brasil. E-mail: vivian@unilab.edu.br

6 Docente da Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira – UNILAB, Redenção, CE, Brasil. E-mail: livia.moreirab@hotmail.com

7 Docente da Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira – UNILAB, Redenção, CE, Brasil. E-mail: thiagomoura@unilab.edu.br

Autor correspondente: Maria Girlane Sousa Albuquerque Brandão

Endereço: Rua L4 n° 426, Sobral, Ceará, Brasil. CEP: 62044190. E-mail: girlane.albuquerque@yahoo.com.br

## INTRODUÇÃO

O surgimento de feridas nos pés de pessoas com Diabetes Mellitus (DM) é um importante problema de saúde pública, frequentemente associado a altos custos, amputações em membros inferiores e mortalidade, principalmente na presença de processos infecciosos<sup>(1,2)</sup>. A infecção bacteriana é uma complicação que pode atrasar significativamente a cicatrização de feridas nos pés<sup>(3)</sup>. Além do atraso no reparo tecidual, a presença de processos infecciosos está associada à necessidade de antibioticoterapia e risco aumentado de amputação devido à ameaça de osteomielite e/ou sepse<sup>(4,5)</sup>.

Estudos recentes apontam que as terapias locais clássicas para feridas nos pés de pessoas com DM são caras e frequentemente ineficazes na presença de processos infecciosos, o que torna a busca por terapias antimicrobianas adjuvantes extremamente necessárias<sup>(3,6)</sup>.

Uma terapêutica adjuvante para tratamento de feridas infectadas é a terapia fotodinâmica, do inglês *Photodynamic Therapy* (PDT)<sup>(3,7)</sup>. A PDT é uma modalidade terapêutica utilizada com a finalidade de eliminar agentes microbianos em lesões de pele, por meio da combinação de radiação eletromagnética, fotossensibilizador e oxigênio tecidual. Essa combinação promove alto efeito citotóxico local, que leva microorganismos patogênicos à morte<sup>(7)</sup>.

Assim, a PDT na cicatrização de feridas ocorre inicialmente por meio de uma fonte de luz (como o laser de baixa intensidade) que transfere energia para agente fotossensibilizante, e reage com substratos intracelulares, formando radicais livres, os quais, interagem com o oxigênio molecular para formar Espécies Reativas de Oxigênio. Desse modo, a transferência de energia para o oxigênio molecular produz um oxigênio singleto, que, por sua vez, atua como um elemento importante no processo oxidativo de PDT, produzindo efeito antimicrobiano<sup>(8)</sup>.

Desse modo, por seu efeito antimicrobiano, a PDT é apontada como uma terapia promissora na redução da carga microbiana total e patogênica de feridas infectadas, sem induzir resistência bacteriana<sup>(1)</sup>.

Assim, o estudo emerge com as seguintes questões norteadoras: “A terapia fotodinâmica promove diferenças significativas no progresso tecidual de feridas nos pés de pessoas com DM?”, “Há redução estatisticamente significativa no infiltrado infeccioso após a terapia fotodinâmica?”.

O estudo torna-se relevante por buscar reunir implicações do tratamento com terapia antimicrobiana adjuvante no processo de reparo tecidual e infiltrado infeccioso de feridas nos pés de pessoas com DM, e prover aos profissionais de saúde, em especial, aos enfermeiros, dados científicos perante esse tipo de tratamento, que pode representar uma terapia adjuvante capaz de contribuir com a redução da resistência bacteriana e amputações de membros inferiores.

O objetivo deste estudo é identificar na literatura, as

implicações da terapia fotodinâmica no progresso tecidual e infiltrado infeccioso de feridas nos pés de pessoas com diabetes mellitus.

## MÉTODO

Trata-se de revisão sistemática realizada no período compreendido entre janeiro e abril de 2020, para realização da revisão de produções científicas experimentais sobre terapia fotodinâmica no tratamento de feridas infectadas nos pés de pessoas com DM.

Para isso, foram consultadas as bases de dados PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO); Cochrane Central Register of Controlled Trials; Base de Dados de Enfermagem (BDENF); e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS).

A estratégia de busca adotada foi à utilização de descritores e operador booleano “AND”. Os descritores foram identificados por meio do DECS: “Terapia Fotodinâmica” and “Pé diabético” e MeSH: “Photodynamic therapy” and “Diabetic foot”.

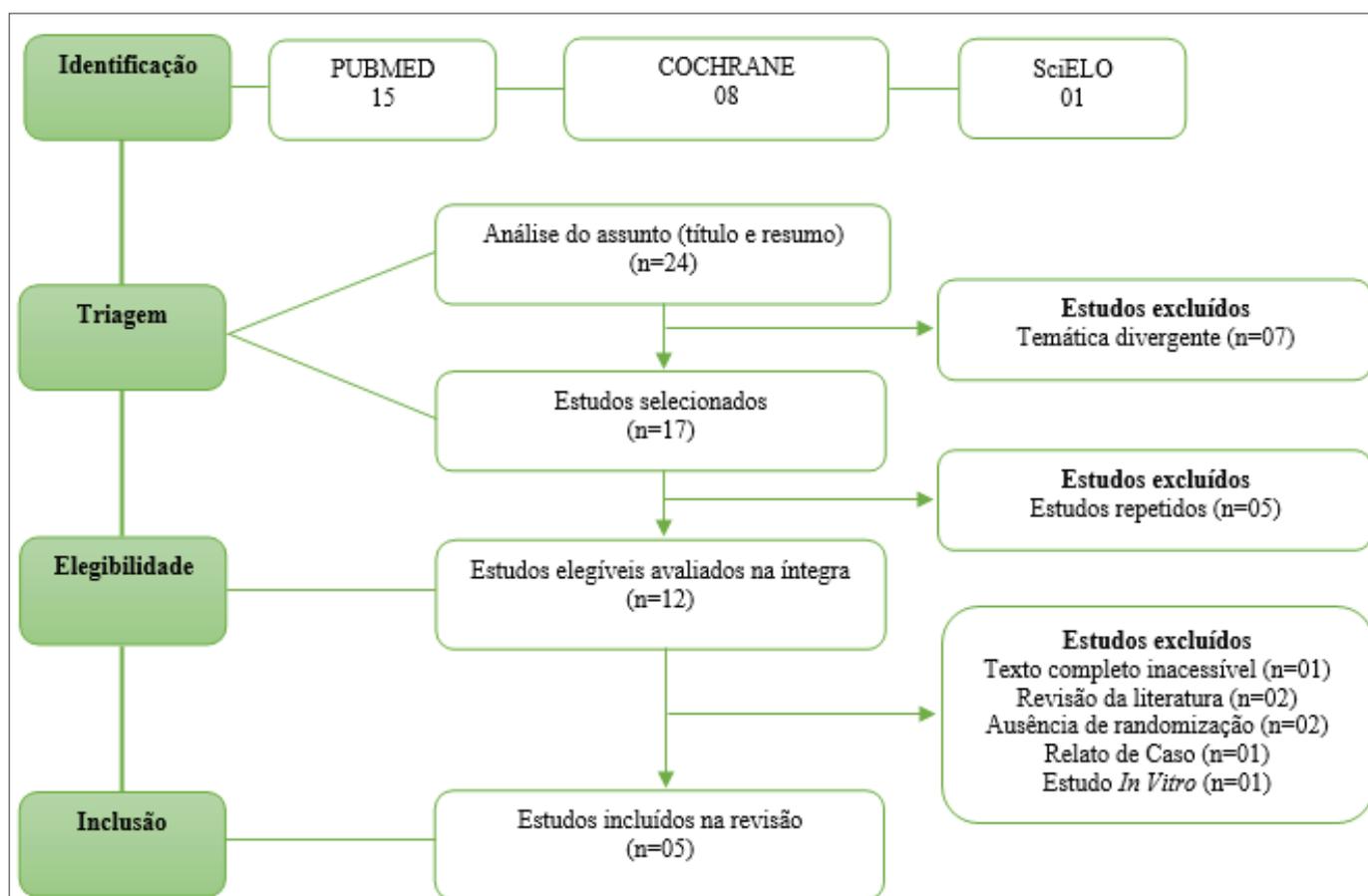
Como critérios de inclusão foram considerados estudos experimentais, publicados na língua portuguesa, espanhola e inglesa, que realizaram tratamento de PDT em feridas infectadas nos pés de pessoas com DM, sem restrição temporal. Foram excluídos estudos experimentais com ratos ou *in vitro*; estudos de caso, artigos de revisão com seres humanos ou outras espécies animais, monografias, dissertações, editoriais e teses.

Nos artigos selecionados foram avaliados os seguintes itens: objetivo, amostra, comprimento de onda, fotossensibilizador, número de participantes, frequência de aplicação da PDT, mascaramento, risco de viés, desfecho primário e qualidade da evidência. Para a inclusão dos artigos científicos seguiu-se um fluxograma de etapas (Fluxograma 1), conforme recomendação do PRISMA.

Primeiramente foi efetivada a identificação de estudos experimentais que tiveram como terapêutica a PDT nas bases de dados selecionadas. Essa primeira etapa foi realizada por duas revisoras, mestrandas em enfermagem, de forma independente. Foram encontrados registros apenas nas bases PubMed, Cochrane e SciELO.

Em sucessão, foi efetivada a pré-seleção dos artigos por meio da análise do assunto mediante leitura do título e do resumo. Foram excluídos sete estudos por se tratar de temática divergente. Dos artigos selecionados, quatro estavam repetidos, e então, foram excluídos.

Na etapa seguinte foi considerada a elegibilidade dos artigos por meio da leitura completa na íntegra, com análise do rigor metodológico e a utilização de randomização, e eliminados aqueles que não correspondiam a estudos experimentais, estudos *in vitro*, revisões de literatura, relato de caso e artigo completo inacessível. Finalmente foram incluídos apenas os registros que realmente possuíam capacidade de contribuir com o escopo do estudo.



**FLUXOGRAMA 1 – Fluxograma da seleção dos estudos segundo o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Redenção (CE), Brasil, 2020.**

Fonte: Dados da Pesquisa, 2020.

## RESULTADOS

Incluíram-se, nesta revisão sistemática, cinco artigos oriundos de diversas partes do mundo, e publicados em distintos periódicos. Os cinco artigos incluídos na revisão estão apresentados no Quadro 1, os quais tiveram a PDT como terapêutica para feridas infectadas nos pés de pessoas com DM no grupo intervenção.

Em relação ao ano de publicação, um artigo datado de 2018<sup>(9)</sup>, um de 2015<sup>(10)</sup>, dois de 2014<sup>(11,12)</sup> e um de 2013<sup>(13)</sup>. Quanto ao idioma, todas as publicações estão em idioma inglês. Os estudos selecionados foram desenvolvidos nos seguintes países: Brasil (n=3)<sup>(5,9,11)</sup>, Itália (n=1)<sup>(12)</sup> e Inglaterra (n=1)<sup>(13)</sup>.

Nos quadros 1 e 2, a caracterização dos estudos infere que o número de pessoas integrantes variou de 12 a 62 pacientes. Nos estudos incluídos na revisão, os participantes foram alocados aleatoriamente em dois grupos diferentes: Grupo Controle com terapia convencional e Grupo Intervenção com terapia convencional associada à PDT.

O comprimento de onda em nanômetros (nm) utilizado para aplicação da PDT variou de 570nm a 690nm. O agente fotossensibilizador mais utilizado foi o azul de metileno e azul de toluidina. A frequência de aplicação da PDT variou de uma vez por semana até uma aplicação

por mês (Quadro 2). Três produções apresentaram baixo risco de viés<sup>(9,12,13)</sup> e duas tiveram risco incerto<sup>(10,11)</sup>.

Para aferir o progresso das feridas infectadas nos pés, os estudos realizaram diferentes estratégias além da avaliação clínica, tais como: utilização da Escala de Wagner<sup>(11)</sup>, monitoramento da análise microbiológica para quantificar a carga germinativa antes e após a terapêutica<sup>(12,13)</sup> e registros fotográficos<sup>(9)</sup>.

O quadro 3 apresenta o desfecho primário dos estudos incluídos na revisão. Houve diferença estatisticamente significativa no tempo de reparação tecidual das lesões e na carga bacteriana.

A confiança na evidência científica para os desfechos reportados nos estudos foi avaliada com base nas normas do Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) e variou de moderada a alta<sup>(15)</sup>.

## DISCUSSÃO

As feridas nos pés de pessoas com DM estão associadas a altos custos, morbidade, mortalidade e assistência médica. A cura natural geralmente é retardada por infecção microbiana ou colonização, o que pode levar a complicações graves, como a amputação dos membros inferiores<sup>(1)</sup>.

**QUADRO 1 – Descrição dos estudos incluídos na revisão. Redenção (CE), Brasil, 2020.**

Título Base de dado	Autores Ano	Objetivo	Amostra	Comprimento de onda	Fotossensibilizador
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 (PUBMED)	Morley et al., 2013 <sup>(13)</sup>	Determinar se PDT em pé diabético pode reduzir a carga bacteriana e levar à cicatrização.	32 pacientes	570-670 nm	Azul de metileno
A clinical trial testing the efficacy of PDT in preventing amputation in diabetic patients (PUBMED)	Tardivo et al., 2014 <sup>(11)</sup>	Mostrar que a PDT reduz a taxa de amputação de pés diabéticos infectados.	34 pacientes	600 e 650 nm	Azul de metileno e azul de toluidina
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 (PUBMED)	Mannucci et al., 2014 <sup>(12)</sup>	Avaliar o efeito antimicrobiano de gel fotoativado no tratamento de úlceras de pé infectadas.	62 pacientes	689 nm	Azul de metileno
A new proposal for the treatment of patients with diabetic foot-photodynamic therapy.	Junior et al., 2015 <sup>(10)</sup>	Avaliar o efeito da PDT como tratamento do pé diabético infectado.	42 pacientes	Não especificado	Azul de metileno e azul de toluidina
A Study on the Macroscopic Morphometry of the Lesion Area on Diabetic Ulcers in Humans Treated with Photodynamic Therapy Using Two Methods of Measurement. (PUBMED)	Carrinho et al., 2017 <sup>(9)</sup>	Avaliar a área de úlcera diabética após PDT.	12 pacientes	660 nm	Azul de metileno

Fonte: Dados da Pesquisa, 2020.

**QUADRO 2 – Caracterização dos estudos incluídos na análise e avaliação do risco de viés. Redenção (CE), Brasil, 2020.**

Autores e ano de publicação	Número de participantes		Frequência de aplicação da PDT	Mascaramento	Risco de Viés
	Controle	Intervenção			
Morley et al., 2013 <sup>(13)</sup>	Controle 1 – 08 Controle 2 – 08	Intervenção 1 – 08 Intervenção 2 – 08	1x por mês	Duplo-cego	Baixo risco
Tardivo et al., 2014 <sup>(11)</sup>	16	18	2x por semana	Não reporta	Risco incerto
Mannucci et al., 2014 <sup>(12)</sup>	15	47	1°, 5° e 12° dia	Duplo-cego	Baixo risco
Junior et al., 2015 <sup>(10)</sup>	18	24	1x por semana	Não reporta	Risco incerto
Carrinho et al., 2017 <sup>(9)</sup>	06	06	3x por semana	Cego-simples	Baixo risco

Fonte: Dados da Pesquisa, 2020.

**QUADRO 3 – Sumário de resultados e qualidade da evidência dos estudos. Redenção (CE), Brasil, 2020.**

Autores e ano de publicação	Desfechos Primários	Qualidade da evidência (GRADE)
Morley et al., 2013 <sup>(13)</sup>	Identificou que as pessoas com DM em tratamento com PDT obtiveram redução significativa na carga bacteriana imediatamente após o tratamento ( $p < 0,001$ ), e após 3 meses, 50% apresentaram reparação tecidual completa.	Moderada
Tardivo et al., 2014 <sup>(11)</sup>	No protocolo de PDT aplicado a 18 pessoas com feridas infectadas nos pés, apenas um sofreu amputação. Pelo menos dois deles foram curados de cepas de bactérias resistentes sem antibioticoterapia intravenosa. No grupo controle (16 pessoas), todos necessitaram de amputação de membros inferiores com diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,002$ ).	Moderada
Mannucci et al., 2014 <sup>(12)</sup>	Identificou que o tratamento antimicrobiano com PDT nos pés foi bem tolerado e produziu redução estatisticamente significativa na carga germinativa ( $p < 0,001$ ), o que acelerou o processo de reparação tecidual.	Elevada
Junior et al., 2015 <sup>(10)</sup>	No grupo PDT, apenas 5,5% dos participantes 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 o tratamento convencional.	Moderada
Carrinho et al., 2017 <sup>(9)</sup>	Neste estudo, 17 dos 18 participantes foram considerados curados e todos que estavam no grupo controle acabaram sofrendo amputação. Vale salientar que não houve registros de eventos adversos associados ao tratamento em questão. Não foi registrado eventos de irritação cutânea decorrente do uso de fotossensibilizador no leito das feridas.	Moderada

Fonte: Dados da Pesquisa, 2020.

A partir da análise dos resultados, observou-se que os estudos conduzidos com PDT em feridas infectadas nos pés obtiveram sucesso significativo na redução da necessidade de amputação<sup>(9,10,11)</sup>.

Nesse ínterim, é válido destacar que o pé diabético ocasiona altos gastos anuais para o Sistema Único de Saúde (SUS), cerca de R\$ 18,2 milhões somente com amputações<sup>(16,17)</sup>. 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.

A realização da amputação não traumática 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<sup>(18)</sup>.

Os estudos apontam ainda como implicações da PDT, a redução estatisticamente significativa do infiltrado infeccioso das feridas<sup>(11,12,13)</sup>. Estudos com escopo similar, realizados no Brasil e Alemanha demonstraram eficácia da PDT quanto à redução do infiltrado infeccioso de feridas infectadas<sup>(7,19)</sup>.

A PDT também foi capaz de inativar bactérias resistentes aos antibióticos sem terapia intravenosa<sup>(11)</sup>. Pesquisadores brasileiros evidenciaram que *Staphylococcus aureus* são as principais bactérias encontradas em cultura profunda de pessoas com feridas infectadas nos pés, com ampla resistência bacteriana<sup>(20,21)</sup>. Estudo no Sudeste brasileiro que realizou o monitoramento e caracterização molecular em feridas em membros inferiores, identificou que a maioria dos *Staphylococcus aureus* presentes possuíam resistência à penicilina, meticilina, eritromicina e clindamicina<sup>(22)</sup>.

A resistência a antibióticos emerge como um dos determinantes mais importantes nos resultados de infecções em feridas nos pés<sup>(23)</sup>. O tratamento de pé diabético 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<sup>(1)</sup>.

Manipulações inadequadas para promover a cicatrização de feridas e uso indiscriminado de antibióticos são contribuintes para a falha no tratamento da ferida, o que leva ao crescimento e resistência bacteriana<sup>(24)</sup>.

Dessa forma, os altos níveis de resistência antimicrobiana limitaram o arsenal terapêutico para combater infecções<sup>(25)</sup>. Essa limitação terapêutica apresenta uma necessidade clínica urgente de novos tratamentos antimicrobianos, que empregue mecanismos de ação fundamentalmente diferentes dos antibióticos convencionais, assim como a PDT.

Frente ao exposto, a terapia fotodinâmica antimicrobiana pode ser vista como uma nova abordagem adjuvante promissora para a inativação de bactérias, especialmente em biofilmes bacterianos resistentes<sup>(23,24,26,27)</sup>. Os biofilmes microbianos são responsáveis por até 80% de todas as infecções bacterianas em humanos. Os patógenos associados ao biofilme são particularmente resistentes ao tratamento com antibióticos e, portanto, novas abordagens de antibiofilme precisam ser desenvolvidas<sup>(28,29)</sup>.

Pesquisas realizadas no Sul do Brasil relevaram eficácia da PDT na inativação de bactérias resistentes<sup>(30,31)</sup>. Nos estudos incluídos não houve referência de resistência bacteriana após o tratamento com PDT.

Destarte, a redução do infiltrado infeccioso e inativação de bactérias multirresistentes em feridas crônicas como o pé diabético, pode reduzir o risco de desenvolvimento de infecção clínica sistêmica e remover uma barreira potencial à cicatrização.

A inativação dos processos infecciosos decorre do mecanismo de ação da PDT, que se dá pela ativação luminosa do fotossensibilizador, que absorve fótons de luz, e faz com que seus elétrons passem a um estado excitado. Na presença de um substrato, como o oxigênio, o agente fotossensibilizador, ao retornar ao seu estado natural transfere energia ao substrato e forma espécies de radicais altamente reativas, capaz de promover a morte bacteriana e acelerar o processo de reparação tecidual<sup>(8,32)</sup>.

Assim, é válido inferir que a PDT é uma terapia adjuvante que pode permear bons resultados no processo de cicatrização de feridas, uma vez que apresenta diversas implicações que agilizam o reparo tecidual.

No estudo em tela, foi possível evidenciar que houve diferenças estatisticamente significantes no que tange ao progresso no reparo tecidual após a PDT<sup>(9,11,12)</sup>. Isso se deve ao fato de que a PDT colabora de diversas maneiras para o processo de cicatrização de feridas. Além de promover a morte celular de organismos patogênicos, reduz a inflamação, estimula a proliferação de fibroblastos e, conseqüentemente, de colágeno e elastina, e estimula o fator de crescimento transformador beta e metaloproteínas<sup>(8,24)</sup>.

Portanto, a PDT é um novo método potencial e promissor de tratamento para redução do infiltrado infeccioso, o que contribui significativamente para o sucesso do processo de cicatrização de feridas nos pés<sup>(8)</sup>.

Apesar da limitação na quantidade de pesquisas experimentais com terapia fotodinâmica em feridas 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.

Novos estudos são necessários para apresentar resultados cada vez mais promissores sobre o uso da terapia fotodinâmica no tratamento de feridas nos pés de pessoas com DM.

## CONCLUSÃO

A terapia fotodinâmica promove diferenças significativas no progresso tecidual de feridas nos pés de pessoas

com DM, configurando-se como uma terapêutica adjuvante promissora no processo de reparação tecidual e na redução do infiltrado infeccioso. Nesta perspectiva, o estudo evidencia as implicações positivas da PDT, visto que nas pesquisas analisadas houve redução da área da ferida e de agentes microbianos, com consequente redução da necessidade de amputações e melhorias na qualidade de vida dos pacientes submetidos ao tratamento.

## REFERÊNCIAS

- Martinelli N, Curci V, Quarantiello A, Saldalamacchia G. The benefits of antimicrobial photodynamic therapy with RLP068 in the management of diabetic foot ulcers. *Drugs in Context*. 2019; 8 (212610): 1-8. <https://doi.org/10.7573/dic.212610>. eCollection2019
- Cardoso NA, Cisneros LL, Machado CJ, Procópio RJ, Navarro TP. Fatores de risco para mortalidade em pacientes submetidos a amputações maiores por pé diabético infectado. *J Vasc Bras*. 2018; 17(4):296-302. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.010717>
- Sun Y, Ogawa R, Xiao BH, Feng YX, Wu Y, Chen LH, et al. Antimicrobial photodynamic therapy in skin wound healing: A systematic review of animal studies *Int Wound J*. 2019; 17(2):1-15. <https://doi.org/10.1111/iwj.13269>
- Gianino E, Miller C, Gilmore J. Smart Wound Dressings for Diabetic Chronic Wounds. *Bioengineering*. 2018; 5 (51):1-26. <https://doi.org/10.3390/bioengineering5030051>.
- Oliveira AC, Rocha DM, Bezerra SM, Andrade EM, Santos AM, Nogueira LT. Quality of life of people with chronic wounds. *Acta Paul Enferm*. 2019; 32(2): 194-201. <https://doi.org/10.1590/1982-0194201900027>
- Duque APDN, Pinto NDCC, Mendes RDF, Silva JM, Aragão DMDO, Castañon MCMN, Scio E. In vivo wound healing activity of gels containing *Cecropia pachystachya* leaves. *J Pharm. Pharmacol*. 2016; 68 (8):128-138.
- Moura JPG, Brandão LB, Barcessat ARP. Estudo da Terapia Fotodinâmica (PDT) no reparo de lesões teciduais: estudo de casos clínicos. *Estação Científica*. 2018; 8 (1): 103-110, 2018. <https://periodicos.unifap.br/index.php/estacao/article/view/3511>
- Nesi-Reis V, Lera-Nonos DSSL, Oyama J, Silva-Lalucci MPP, Demarchi IG, Aristides SMA, et al. Contribution of photodynamic therapy in wound healing: A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2018; 21 (3): 294-305. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29289704>
- Carrinho, P.M.; Andreani DIK, Morete VA, Iseri S, Navarro RS; Villaverde AB. 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*. 2018; 36 (1): 44-50. <https://doi.org/10.1089/pho.2017.4305>
- Junior ACS, Tardivo JP, Mascarenas BM, Ramiro RE, Santomau-ro AT, Correa JA, et al. A New Proposal for the Treatment of Patients with Diabetic Foot Photodynamic Therapy. *Diabetes*. 2015;64(Suppl1):A185-6.
- Tardivo JP, Adami F, Correa JA, Pinhal MAS, Baptista MS. A clinical trial testing the efficacy of PDT in preventing amputation in diabetic patients. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2014;11(3):342-50. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2014.04.007>.
- Mannucci E, Genovese S, Monami M, Navalesi G, Dotta F, Anichini R, Romagnoli F, Gensini G. 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*, 2014; 51 (3): 435-50. <https://doi.org/10.1007/s00592-013-0533-3>
- Morley S, Griffiths J, Philips G, Moseley H, O'grady C, Mellish K.; 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*, 2013; 168 (3): 617-24.
- Carvalho MR, Silveira IA, Oliveira BGRB. Tratamento de úlceras venosas com fatores de crescimento: revisão sistemática e metanálise. *Rev Bras Enferm*. 2019, 72 (1): 200-210. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2017-0865>
- Galvão TF, Pereira MG. Rating the quality of evidence of systematic reviews. *Epidemiol Serv Saúde*. 2015; 24(1):173-175. <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742015000100019>
- Morey-Vargas OL, SMITH SA. BE SMART: strategies for foot care and prevention of foot complications in patients with diabetes. *Prosthet Orthot Int*. 2015; 39 (1): 48-60.
- Salomé GM, Bueno JC, Ferreira LM. Multimedia application in a mobile platform for wound treatment using herbal and medicinal plants. *Rev Enferm UFPE On Line*. 2017; 11(11): 4579-88. <https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/view/231197>
- Santos W, Freitas FBD; Nascimento LC, Leite TMUS, Sousa MM, GOUVEIA BLA. Repercussões das Amputações por Complicações do Pé Diabético. *Rev Enfermagem Atual In-Derme*. 2019; 88 (26): 1-8. <https://revistaenfermagematual.com.br/index.php/revista/article/view/36/446>
- 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*. 2013; 34 (5): 208-215. <https://www.gmc-mediend.de/en/2013/11/km-2013-5-wollina/>
- Oliveira AF, Filho HO. Perfil microbiológico e de resistência antimicrobiana no pé diabético infectado. *J Vasc Bras*. 2014; 13(4): 289-293. [http://www.scielo.br/pdf/jvb/v13n4/pt\\_1677-5449-jvb-13-04-0289.pdf](http://www.scielo.br/pdf/jvb/v13n4/pt_1677-5449-jvb-13-04-0289.pdf)
- Ohki AV, Galvão RC, Marques CG, Santos VP, Casteli Junior V, Caffaro RA. Perfil microbiológico nas infecções profundas do pé diabético. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo*. 2010; 55(1):15-7. <http://arquivosmedicos.fcmsantacasasp.edu.br/index.php/AMSCSP/article/view/306/321>
- Barreto BMF. Monitoramento e caracterização molecular de *Staphylococcus aureus* em lesões cutâneas crônicas tratadas com hidrogel e placa de poliuretano. Universidade Federal Fluminense Escola de Enfermagem. [Dissertação]. Mestrado Acadêmico em Ciências do Cuidado em Saúde. Niterói/RJ. 2015.
- Li X, Huang W, Zheng X, Chang S, Liu C, Cheng Q, Zhu

- S. Synergistic in vitro effects of indocyanine green and ethylenediamine tetraacetate-mediated antimicrobial photodynamic therapy combined with antibiotics for resistant bacterial biofilms in diabetic foot infection. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2019; 8 (1020):1-21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.01.010>.
24. Oyama J, Fernandes Herculano Ramos-Milaré AC, Lopes Lera-Nonose DSS, Nesi-Reis V, Galhardo Demarchi I, Alessi Aristides SM, et al. Photodynamic therapy in wound healing in vivo: a systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020; 4:101682. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.101682>.
25. Ribeiro DML, Carvalho Júnior AR, Vale de Macedo GHR, Chagas VL, Silva LDS, Cutrim BDS. 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.* 2019, 10(63): 1-16. <http://dx.doi.org/10.3390/biom10010063> [www.mdpi.com/journal/biomolecules](http://www.mdpi.com/journal/biomolecules)
26. Deyhimi P, Khademi H, Birang R, Akhoondzadeh M. Histological Evaluation of Wound Healing Process after Photodynamic Therapy of Rat Oral Mucosal Ulcer. *J Dent Shiraz Univ Med Sci.* 2016; 17(1): 43-48. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4771052/pdf/jds-17-43.pdf>
27. Cieplik F, Deng D, Crielaard W, Buchalla W, Hellwig E, Al-Ahmad A, et al. Antimicrobial photodynamic therapy – what we know and what we don't, *Critical Reviews in Microbiology.* 2018; 44 (5): 571-589. <http://dx.doi.org/10.1080/1040841X.2018.1467876>
28. Hoiby N. A short history of microbial biofilms and biofilm infections. *APMIS.* 2017;125(4):272-275. <http://dx.doi.org/10.1111/apm.12686>.
29. Hu X, Huang YY, Wang Y, Wang X, Hamblin MR. Antimicrobial Photodynamic Therapy to Control Clinically Relevant Biofilm Infections. *Front Microbiol.* 2018; 27 (9):1-14. <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2018.01299>.
30. Goulart RC. Uso da Terapia Fotodinâmica para a inativação de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* em meio planktônico e em biofilme. Universidade de São Paulo. Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto. Programa de Pós-Graduação em Química. Ribeirão Preto – SP, 2009.
31. Freitas MAA, Pereira AHS, Fontana LC, Ferreira-Strixino, J. Terapia fotodinâmica com azul de metileno sobre cepa de staphylococcus aureus resistente à metilina. *Rev Univap.* 2016; 22 (40):1-1. <http://dx.doi.org/10.18066/revistaunivap.v22i40.817>
32. Majewski M, Jorge AOC, Junqueira JC. Efeitos da terapia fotodinâmica antimicrobiana em leveduras do gênero *Candida*. *Rev Ciênc. Farm. Básica Apl.* 2014; 35 (4): 663-669. [http://serv-bib.fcfa.unesp.br/seer/index.php/Cien\\_Farm/article/viewFile/3061/3061](http://serv-bib.fcfa.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/3061/3061)

Recebido: 2020-03-06

Aceito: 2020-04-16