

EFEITOS DO LED AZUL NA CICATRIZAÇÃO DE ÚLCERA VENOSA EM DIABÉTICOS

EFFECTS OF BLUE LED ON VENOUS ULCER HEALING IN DIABETICS

EFFECTOS DEL LED AZUL EN LA CICATRIZACIÓN DE LA ÚLCERA VENOSA EN DIABÉTICOS

✉ Tatiana Ferreira Oliveira¹, ✉ Ana Karoline Almeida da Silva², ✉ Pedro Henrique Silva de Almeida³, ✉ Maria Joarlane Escocio Patrício⁴, ✉ Luan dos Santos Mendes Costa⁵, ✉ Daniela Gardano Bucharles Mont'Alverne⁶ e ✉ José Carlos Tatmatsu-Rocha⁷

RESUMO

Úlceras em pacientes com Diabetes Mellitus são frequentes e consideradas uma das complicações de maior relevância durante a evolução clínica da doença. Analisar a aplicação do light-emitting diode (LED) azul no reparo tecidual de úlcera venosa de membro inferior. Consistiu na aplicação de LED azul, com comprimento de onda em torno de 680 THz e 620 THz no local da ferida, durante 10 minutos, 2 vezes por semana, durante 5 semanas. Foram utilizados instrumentos avaliativos de dor e sintomas neuropáticos, testes de sensibilidade, registro fotográfico diário, mensuração do tamanho das úlceras e índice do tempo de fechamento completo da ferida. Foi observada melhora no reparo tecidual das feridas, atingindo fechamento total em ambos os lados e redução da intensidade de dor referida. O LED como tratamento curativo de úlceras diabéticas crônicas mostrou efetividade na taxa de fechamento total da ferida e melhora de sintomas neuropáticos.

Descritores: *Diabetes Mellitus; Lasers de Diodo; Úlcera Venosa; Cicatrização de Feridas; LED.*

ABSTRACT

Ulcers in patients with Diabetes Mellitus are frequent and considered one of the most relevant complications during the clinical course of the disease. To analyze the application of blue light-emitting diode (LED) in tissue repair of venous ulcer of the lower limb. It consisted of the application of blue LED, with a wavelength around 680 THz and 620 THz at the wound site, for 10 minutes, 2 times a week, for 5 weeks. Assessment tools for pain and neuropathic symptoms, sensitivity tests, daily photographic record, measurement of ulcer size and wound closure time index were used. Improvement in tissue repair of wounds was observed, reaching total closure on both sides and reduction of referred pain intensity. LED as a curative treatment of chronic diabetic ulcers showed effectiveness in the rate of total wound closure and improvement of neuropathic symptoms.

Descriptors: *Diabetes Mellitus; Diode lasers; Venous ulcer; Wound Healing; LED.*

RESUMEN

Las úlceras en pacientes con Diabetes Mellitus son frecuentes y consideradas una de las complicaciones más relevantes durante el curso clínico de la enfermedad. Analizar la aplicación del diodo emisor de luz azul (LED) en la reparación tisular de úlcera venosa del miembro inferior. Consistió en la aplicación de LED azul, con una longitud de onda alrededor de 680 THz y 620 THz en el sitio de la herida, durante 10 minutos, 2 veces por semana, durante 5 semanas. Se utilizaron herramientas de evaluación de dolor y síntomas neuropáticos, pruebas de sensibilidad, registro fotográfico diario, medición del tamaño de la úlcera e índice de tiempo de cierre de la herida. Se observó mejoría en la reparación tisular de las heridas, alcanzando el cierre total de ambos lados y reducción de la intensidad del dolor referido. La LED como tratamiento curativo de las úlceras diabéticas crónicas mostró efectividad en la tasa de cierre total de la herida y mejoría de los síntomas neuropáticos.

Descriptorios: *Diabetes Mellitus; Láseres de diodo; Úlcera venosa; Cicatrización de la herida; LED.*

¹ Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, CE - Brasil. 

² Universidade de Brasília. Brasília, DF - Brasil. 

³ Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, CE - Brasil. 

⁴ Universidade de Fortaleza. Fortaleza, CE - Brasil. 

⁵ Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, CE - Brasil. 

⁶ Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, CE - Brasil. 

⁷ Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, CE - Brasil. 

INTRODUÇÃO

Diabetes Mellitus (DM) é uma doença metabólica crônica de origem múltipla, decorrente da insuficiência e/ou da incapacidade da insulina de exercer adequadamente seus efeitos. Complicações como doenças cardiovasculares, retinopatia, nefropatia, angiopatia e neuropatia, surgem como resultado de níveis elevados de glicose e glicação proteica. Pequenas feridas podem se desenvolver nos pés de pacientes com DM são comumente rotuladas como úlceras de pé diabéticos e muitas vezes passam despercebidas, na maioria dos casos é resultado de neuropatias e/ou vasculopatias.^{1,2}

As úlceras venosas são complicações prevalentes do DM e são responsáveis por significativa morbidade, mortalidade e gastos com saúde. A 9ª edição do atlas de DM da *International Diabetes Federation* mostra que existem cerca de 463 milhões de adultos com DM em todo o mundo, estima-se que 19 a 34% dos pacientes com DM, serão afetados com úlcera de pé diabético durante a vida, e cerca de 9,1 a 26,1 milhões de pessoas desenvolverão úlceras de pé diabético anualmente.³

Com o passar do tempo, as complicações crônicas do DM podem aparecer, dentre elas, ulcerações e amputações de extremidades estão entre as mais graves e de maior impacto socioeconômico.⁴ A evidência mostrou que aproximadamente 30 a 60% de todas as amputações de extremidades inferiores são realizadas em pessoas com DM, e mais de 85% dessas amputações são precedidas por ulcerações no pé que evoluem para uma infecção profunda ou gangrena.⁵ Considerando esses fatores impactantes no bem-estar do paciente, o desenvolvimento de soluções eficientes que aceleram a taxa de cicatrização das feridas é de vital importância.

As abordagens de tratamento padrão, incluindo desbridamento do tecido necrótico, manutenção da ferida e controle da infecção, muitas vezes não produzem o resultado desejado. Portanto, opções adicionais de tratamento, como curativos de pressão negativa, oxigenoterapia hiperbárica, aplicação tópica de dióxido de carbono e fotobiomodulação são frequentemente empregadas.⁶

Entre os tratamentos para úlceras diabéticas, a fotobiomodulação é uma alternativa de baixo custo, não invasiva e sem dor, que promove o processo de reparo de úlceras por meio de múltiplos mecanismos, considerada um forte ativo na reparação tecidual, aumentando a circulação local, estimulando o desenvolvimento de fibroblastos, acelerando a síntese de colágeno no tecido danificado e aumentando a liberação de fator de crescimento, além de aumentar a síntese de matriz extracelular e ação anti-inflamatória e quando associada a estratégias de educação em saúde, como já evidenciado em outras condições clínicas⁷, pode ter resultados promissores em sua evolução.^{4,5}

Destaca-se também como outra propriedade da fotobiomodulação, seus possíveis benefícios na redução dos sintomas neuropáticos através dos mecanismos de estimulação e liberação de citocinas, aumento dos fatores de crescimento da circulação, produção de ATP por mitocôndrias do consumo de oxigênio celular, corroborando uma maior vasodilatação e regeneração nervosa.⁸

Com base nos possíveis efeitos da fotobiomodulação no processo de cura e melhora da dor neuropática, este estudo tem como objetivo analisar a aplicação do *light-emitting diode* (LED) azul no reparo tecidual de um paciente com úlcera venosa de membro inferior.

MÉTODOS

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, realizado por uma equipe de pesquisadores vinculados a um Núcleo de Inovação Tecnológica em Reabilitação Humana de uma Universidade Federal no estado do Ceará. O Estudo foi conduzido ao longo do período correspondentes aos anos de 2020 a 2022, em uma Unidade de Atenção Primária à Saúde (UAPS), localizada na cidade de Fortaleza (CE), com pacientes que apresentassem úlceras venosas na região de perna e pés e possuíssem diagnóstico de Diabetes Mellitus. Este manuscrito apresenta um recorte parcial dos resultados do quantitativo total de 20 pacientes incluídos na pesquisa.

Foram aplicados a Escala de Sintomas Neuropáticos (ESN)⁹, Escala Visual Analógica da Dor (EVA)¹⁰, Escore de Comprometimento Neuropático (ECN)¹¹, avaliação da Sensibilidade Protetora Plantar (SSP)¹², medida do Índice Tornozelo-Braquial (ITB)^{13,14}, paquimetria para registro das dimensões da lesão e fotografias para acompanhar a evolução do reparo tecidual.

O protocolo consistiu na aplicação de LED azul, com comprimento de onda em torno de 680 THz e 620 THz no local da ferida, durante 10 minutos. O tratamento foi realizado 2 vezes por semana, durante 5 semanas.

O Participante da pesquisa era posicionado em decúbito dorsal sobre a maca, higienizada e estéril. Primeiramente, havia registro fotográfico da lesão, com uma máquina fotográfica digital a uma distância de 20 centímetros, com membros inferiores na posição neutra. Para a mensuração da área da ferida, foi utilizado um paquímetro esterilizado, posicionado sobre a úlcera. A aplicação do LED foi realizada nas duas feridas, sendo 01 localizada no MID e outra no MIE. Cada ferida recebeu 10 minutos de aplicação por dia de tratamento (figura 1).

Ao final da aplicação os voluntários recebiam orientações de autocuidado e automonitoramento na DM, sobre hidratação adequada e contínua da pele e realizar exercícios físicos regulares. Após 10 atendimentos, ocorria uma reavaliação e os resultados puderam ser mensurados.

O dispositivo LED utilizado no protocolo foi desenvolvido por pesquisadores vinculados a duas instituições públicas federais de ensino superior brasileiras, localizadas em Fortaleza e Brasília, contendo 40 LEDs de alto brilho, com comprimento de onda 630nm. O dispositivo era ligado a fonte de corrente elétrica constante de 220volts, com doses de luz de constantes. O emissor tinha uma área de 10 cm, com uma altura de 6 cm. Em todas as aplicações, o dispositivo era higienizado previamente, também era colocado um protetor plástico estéril para minimizar o risco de contaminações.

Os dados foram tabulados em uma planilha do Microsoft Excel 2010.

A presente pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos, de acordo com a resolução 466/12, n 4.470.91. Os voluntários foram esclarecidos sobre a natureza do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

RESULTADOS

A amostra em questão foi admitida para tratamento em junho de 2021. Não estava utilizando antibióticos, era sedentário, usava meias compressivas, realizava troca diária dos curativos em casa.

Na primeira avaliação foi realizado a mensuração em dois local acometido e teve como valores iniciais obtidos 8.1 de altura e 6,7 de largura no lado direito, e já no lado esquerdo 2.0 de altura e 2.9 de largura como mostra a figura 1, já após o quinta sessão com a aplicação do LED, foi notado uma diminuição significativo e com os valores de 5.3 altura e 6.8 de largura no lado direito e no lado esquerdo teve 0.6 de altura e 1.3 de largura, figura 2, após o décimo atendimento foi realizado o avaliação final, no qual tivemos o fechamento total do local da ferida em ambos os lados.

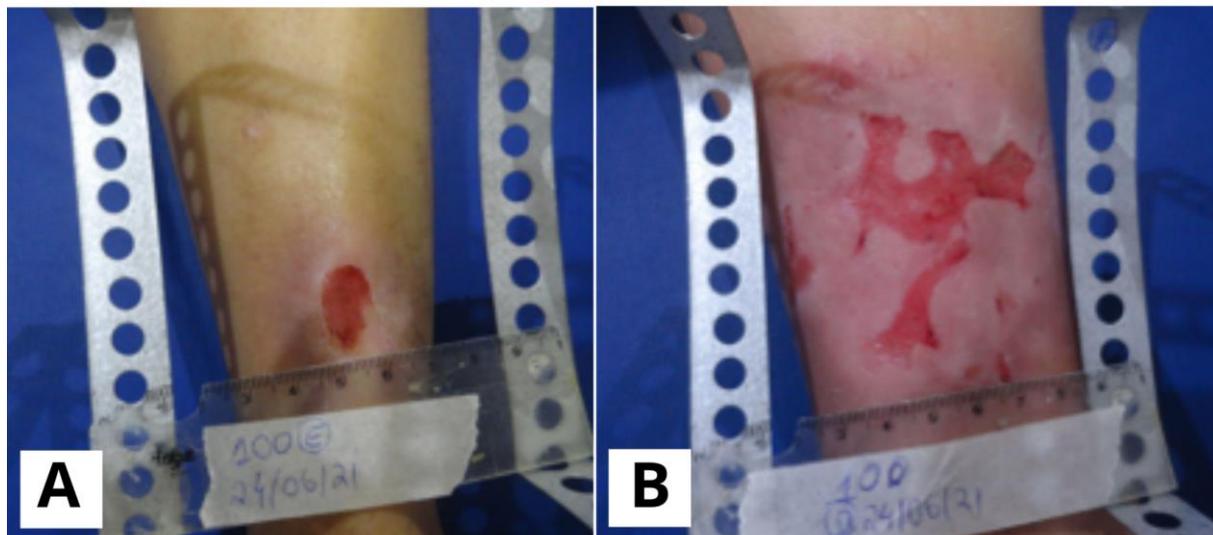
Foi observado a diminuição da profundidade da ferida e foi notado que no local aplicado, apresentava uma coloração mais clara, após as 10 sessões que foram estimuladas no protocolo, também foi notado diminuição no quadro algico logo nas primeiras sessões que foi medido por meio da escala analógica EVA.

Foram aplicados os questionários WHODAS 2.0 (15) e o Questionários de Atividades de Autocuidado com Diabetes (16,17), no qual foram aplicados na avaliação inicial e na final, tendo assim dados para serem comparados, teve como resultado satisfatório uma melhora na conscientização do paciente na prática de atividades físicas, dietas e uma melhor monitorização da glicemia.

A evolução do paciente apresentou um resultado satisfatório, com uma ótima cicatrização, seguido do relato do alívio da dor, e na melhora da sensibilidade em determinadas áreas que eram reduzida a sensibilidade, os resultados obtidos corroboram de que o uso da fototerapia por meio do LED, promove um reparo tecidual

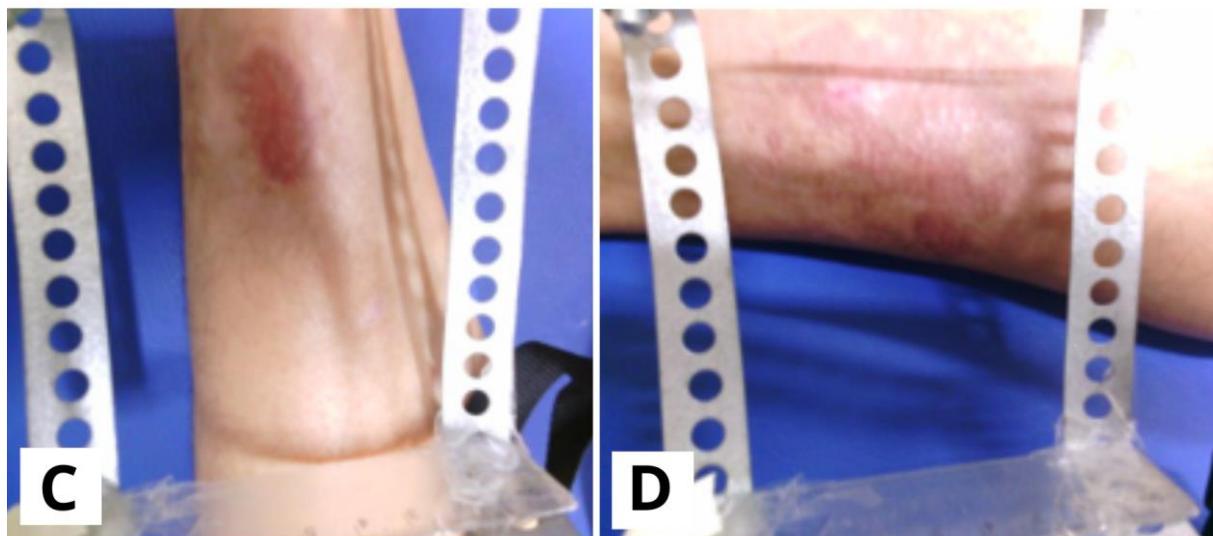
com o uso de 2 a 3 (duas a três vezes) por semana, tem uma eficácia maior na cicatrização, tornando-se assim uma terapia biomodulador, O tratamento foi encerrado no dia 07 de julho de 2021.

Foto 1 - Registro fotográfico das lesões no momento da avaliação. A: lesão em membro inferior esquerdo; B: lesão em membro inferior direito.



Fonte: Os autores, 2021.

Foto 2 - Registro fotográfico das lesões ao final do tratamento. A: lesão em membro inferior esquerdo; B: lesão em membro inferior direito.



Fonte: Os autores, 2021.

DISCUSSÃO

Estudos clínicos semelhantes realizados com amostragem superior e maior durabilidade no tempo de seguimento corroboram com os achados encontrados neste estudo. Os ensaios encontrados fazem menção ao tratamento de feridas diabéticas crônicas, geralmente, não responsivas a outras formas de tratamento devido à presença de condições subjacentes que interferem no processo de cicatrização, como a neuropatia diabética e complicações como acometimento por comorbidades vasculares.^{4,18-21}

Romanelli et al.²¹, realizaram um ensaio clínico multicêntrico prospectivo e não controlado em 12 centros clínicos localizados na Itália. A população amostral do estudo incluiu 99 indivíduos com úlceras crônicas de diferentes etiologias: Úlceras do Pé Diabético - UPD (n=52), Úlceras Venosas - UV (n=32) e

Úlceras de Pressão UP (n=15), com duração média de 35,5 meses de lesão. O estudo buscou avaliar a efetividade de um protocolo de Fotobiomodulação/LED no tratamento dessas feridas. O tratamento consistiu, inicialmente, na limpeza da área a ser tratada com soro fisiológico e aplicação de uma camada de 2mm de espessura de gel cromóforo fotoconversor, quinzenalmente, associado ao tratamento padrão específico para cada tipo de úlcera.

O LED foi aplicado durante 5 minutos a uma distância de 5 centímetros da ferida. A eficácia do tratamento foi testada através da taxa e tempo de fechamento completo da ferida, redução da área da ferida, incidência de ruptura após o fechamento e impacto do tratamento na qualidade de vida dos participantes. Após 4 semanas de tratamento foi alcançado o fechamento total da ferida em 47 participantes: 26 UV (50%), 16 UPD (50%) e 5 UP (33,3%). A regressão média da área da ferida na última avaliação foi significativa para UVs (41,0%; $p < 0,001$) e UPDs (52,4%; $p < 0,001$).²¹

Caetano et al¹⁹ delinearum um estudo duplo cego randomizado como objetivo testar a hipótese de que a utilização do LED combinado em dosagem de 600 nm e 890 nm promoveria a cicatrização de úlceras venosas crônicas. A amostra foi constituída de 20 participantes divididos em três grupos: Grupo 1 (G1) recebeu tratamento à base da aplicação de Sulfadiazina de prata a 1% e Fototerapia placebo (<0,3 J/cm (-3)). O segundo grupo (G2) recebeu apenas a aplicação do LED em doses terapêuticas (3 J/cm (-2)) enquanto o grupo 3 (G3) foi tratado apenas com limpeza da ferida e aplicação da Sulfadiazina de prata.

Os participantes foram acompanhados durante o período de >90 dias ou até a cicatrização das feridas, que foram avaliadas através de análise de registros fotográficos. Ao final do estudo os autores observaram que o grupo tratado com Fototerapia em doses terapêuticas apresentou cicatrização das feridas de forma mais rápida quando avaliadas no período de 30, 60 e 90 dias de tratamento. Úlceras entre os tamanhos médio a grande apresenta melhor resposta ao protocolo (> ou = taxa de 40% de cura por mês) quando comparadas aos resultados obtidos em G1 e G3 ($p \pm 0,05$).¹⁹

Outro estudo semelhante realizado por Minatel et al.²², utilizou os mesmos parâmetros do estudo anterior para testar a hipótese de que a fototerapia administrada pelo LED seria eficaz na cicatrização de úlceras diabéticas de difícil tratamento. O intervalo de avaliação após o início do tratamento foi de 15, 30, 45, 60, 75 e 90 dias. Ao final do estudo foi observado melhor índice de cicatrização e granulação média da úlcera no grupo que recebeu o LED em doses terapêuticas (3 J/cm (-2)) quando comparado aos resultados obtidos no grupo placebo (<0,3 J/cm (-3)). As úlceras tratadas com o placebo tenderam a piorar durante os 30 dias iniciais, não apresentando taxa de cicatrização significativa ao final dos 90 dias de tratamento. Já o grupo 2 apresentou 58,3% de cicatrização completas no dia 90. 75% das úlceras tratadas no grupo 2 alcançaram 100% do processo de cicatrização enquanto somente uma úlcera atingiu 100% de cura no grupo placebo e nenhuma outra atingiu > ou = 90% de cicatrização.

Vitoriano et al.²³, realizaram um estudo comparativo com objetivo avaliar a eficácia do laser e LED na reparação tecidual e melhora de sintomas neuropáticos em pacientes com úlceras do pé diabético. A amostra foi randomizada em dois grupos que contemplaram a administração das modalidades terapêuticas distribuídas em 10 atendimentos com periodicidade de duas vezes por semana e, aplicados durante 10 minutos. O grupo Laser recebeu tratamento das feridas com lasers GaAIs (830 nm, 30mW de comprimento de onda e potência 0,84W/ cm²), enquanto o grupo LED recebeu tratamento com LED 850nm, 48 mW e densidade de potência de 1,05W/ cm². Após o término do tratamento, o grupo LED apresentou eficácia de 55,84% na redução do tempo de cicatrização. Ambos os grupos apresentaram resultados significativos na melhora dos sintomas neuropáticos.⁴

Frangež et al.²⁴, desenvolveram um estudo duplo cego randomizado de espectro amostral de 60 participantes com feridas diabéticas crônicas. Os participantes foram divididos aleatoriamente em grupo LED, que receberam tratamento com LED 2,4 J/ cm² e comprimento de onda 625, 660 e 850 nm administrados 3 vezes por semana durante o período de 8 semanas. E, grupo placebo que recebeu tratamento com uma luz sem

finalidade terapêutica que simulava o LED. Ao final do tratamento foi observado redução do tempo de cicatrização e superfície média das lesões estatisticamente significativas no grupo LED quando comparado ao grupo controle ($p < 0,05$).

O estudo apresenta como limitações a ausência do valor de glicemia no dia dos atendimentos, entretanto, esse é um indicador relevante que pode ter influência sobre os resultados obtidos. Nos dias em que o paciente recebia o tratamento, antes da aplicação do LED, era realizado registro fotográfico das lesões e mensuração de seu tamanho com o paquímetro, porém, houve perdas de dados fotográficos, justificadas por falha no protocolo de avaliação no dia dos atendimentos ou exclusão dos arquivos da memória da máquina utilizada para os registros.

CONCLUSÃO

Medidas de autocuidado associadas ao protocolo de tratamento composto por 10 atendimentos com irradiação de úlceras crônicas em membros inferiores com o LED azul (680 THz e 620 THz) duas vezes por semana, mostrou-se eficaz no desfecho de reparação tecidual e na redução da dor e sintomas neuropáticos em um paciente com DM. Os resultados do estudo apontam também que há um potencial inovador para a educação em saúde junto ao paciente com DM, de fundamental importância para que o doente se torne enérgico no processo de gerenciamento da doença. O conhecimento promove compreensão adequada sobre o processo de evolução e as consequências da ausência de cuidados ou seu inadequado controle. Como limitações, foi observado que aspectos sociodemográficos podem influenciar consideravelmente no sucesso terapêutico..

FOMENTO E AGRADECIMENTO

A Fundação Cearense de Amparo à Pesquisa (FUNCAP) pelo financiamento das bolsas de Inovação Tecnológica ofertadas durante o projeto.

Aos pesquisadores envolvidos de forma direta e indireta no estudo.

REFERÊNCIAS

1. Houreld NN. Shedding light on a new treatment for diabetic wound healing: A review on phototherapy. Vol. 2014, The Scientific World Journal. 2014.
2. dos Santos Mendes-Costa L, de Lima VG, Barbosa MPR, dos Santos LE, de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa S, Tatmatsu-Rocha JC. Photobiomodulation: systematic review and meta-analysis of the most used parameters in the resolution diabetic foot ulcers. Vol. 36, Lasers in Medical Science. 2021.
3. Everett E, Mathioudakis N. Update on management of diabetic foot ulcers. Vol. 1411, Annals of the New York Academy of Sciences. 2018.
4. Vitoriano NAM, Mont'Alverne DGB, Martins MIS, Silva PS, Martins CA, Teixeira HD, et al. Comparative study on laser and LED influence on tissue repair and improvement of neuropathic symptoms during the treatment of diabetic ulcers. Lasers in Medical Science. 2019;34(7).
5. Wang HT, Yuan JQ, Zhang B, Dong ML, Mao C, Hu D. Phototherapy for treating foot ulcers in people with diabetes. Vol. 2017, Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017.
6. Frangez I, Cankar K, Ban Frangez H, Smrke DM. The effect of LED on blood microcirculation during chronic wound healing in diabetic and non-diabetic patients—a prospective, double-blind randomized study. Lasers in Medical Science. 2017;32(4).
7. Sampaio DB, Carvalho MLRB de, Mendes L dos S. Ações de prevenção ao papilomavírus humano: vivências com escolares. Cadernos ESP Ceará. 2020;14(1):100–5.
8. Shashi Kumar CG, Maiya AG, Manjunath Hande H, Vidyasagar S, Rao K, Rajagopal K v. Efficacy of low level laser therapy on painful diabetic peripheral neuropathy. Laser Therapy. 2015;24(3).
9. Moreira RO, Castro AP, Papelbaum M, Appolinário JC, Ellinger VCM, Coutinho WF, et al. Tradução para o português e avaliação da confiabilidade de uma escala para diagnóstico da polineuropatia distal diabética. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. 2005 Dec;49(6):944–50.
10. Lima HMN, Sauaia N, Costa VRL da, Coelho-Neto GT, Figueiredo P de MS. Perfil epidemiológico dos pacientes com hanseníase atendidos em Centro de Saúde em São Luís. Rev Bras Clin Med. 2010;8(4):323–7.

11. SILVA J, SOUSA-MUÑOZ R, FIGUEIREDO A, MELO J, FERNANDES B. Fatores de Risco para Perda de Sensibilidade Plantar em Diabéticos: Estudo Caso-controle em Ambulatório de Endocrinologia. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde*. 2013 Jun 30;17(2):113–20.
12. Brinati LM, Diogo NAS, Moreira TR, Mendonça ÉT, Amaro MOF. Prevalência e fatores associados à neuropatia periférica em indivíduos com diabetes mellitus Prevalence and factors associated with peripheral neuropathy in individuals with diabetes mellitus. *Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental Online*. 2017 Apr 11;9(2):347–55.
13. Araújo ALGS de, Fidelis C, Santos VP dos, Araújo Filho JS de, Andrade J, Rêgo MAV. Frequência e fatores relacionados ao índice tornozelo-braquial aberrante em diabéticos. *Jornal Vascular Brasileiro*. 2016 Oct 10;15(3):176–81.
14. Santos VP dos, Alves CAS, Fidelis RJR, Fidelis C, Araújo Filho JS de. Estudo comparativo do Índice Tornozelo-Braquial em diabéticos e não diabéticos com isquemia crítica. *Jornal Vascular Brasileiro*. 2015 Dec;14(4):305–10.
15. Silveira C, Parpinelli MA, Pacagnella RC, Camargo RS de, Costa ML, Zanardi DM, et al. Adaptação transcultural da Escala de Avaliação de Incapacidades da Organização Mundial de Saúde (WHODAS 2.0) para o Português. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2013 May;59(3):234–40.
16. SEGALLA VC, XAVIER CA, BERNART JG, SCHUITEK R, CARDOSO T, NIGRO MVDAS, et al. Aderência ao autocuidado em indivíduos diabéticos. *Revista Médica do Paraná*. 2022 Jun 30;79(2):1653.
17. Modeneze DM, Vilarta R, Maciel É da S, Sonati JG, Souza MESN de, Boccaletto EMA. Nível de atividade física de portadores de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) em comunidade carente no Brasil. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2012 Mar 30;45(1):78–86.
18. Minatel DG, Frade MAC, França SC, Enwemeka CS. Phototherapy promotes healing of chronic diabetic leg ulcers that failed to respond to other therapies. *Lasers in Surgery and Medicine [Internet]*. 2009 Aug;41(6):433–41. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lsm.20789>
19. Caetano KS, Frade MAC, Minatel DG, Santana LÁ, Enwemeka CS. Phototherapy improves healing of chronic venous ulcers. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2009;27(1).
20. Frangež I, Nizič-Kos T, Frangež HB. Phototherapy with LED Shows Promising Results in Healing Chronic Wounds in Diabetes Mellitus Patients: A Prospective Randomized Double-Blind Study. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2018;36(7).
21. Romanelli M, Piaggese A, Scapagnini G, Dini V, Janowska A, Iacopi E, et al. Evaluation of fluorescence biomodulation in the real-life management of chronic wounds: The EUREKA trial. *Journal of Wound Care*. 2018;27(11).
22. Minatel DG, Frade MAC, França SC, Enwemeka CS. Phototherapy promotes healing of chronic diabetic leg ulcers that failed to respond to other therapies. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2009 Aug;41(6):433–41.
23. Vitoriano NAM, Mont'Alverne DGB, Martins MIS, Silva PS, Martins CA, Teixeira HD, et al. Comparative study on laser and LED influence on tissue repair and improvement of neuropathic symptoms during the treatment of diabetic ulcers. *Lasers in Medical Science*. 2019 Sep 4;34(7):1365–71.
24. Frangež I, Nizič-Kos T, Frangež HB. Phototherapy with LED Shows Promising Results in Healing Chronic Wounds in Diabetes Mellitus Patients: A Prospective Randomized Double-Blind Study. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2018 Jul;36(7):377–82.