



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO GONÇALO MONIZ

Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa

MESTRADO ACADÊMICO

**ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO, CEGO, PLACEBO CONTROLADO USANDO
LASER-ILIB NO TRATAMENTO DA DOR E ALTERAÇÕES SENSORIAIS
ASSOCIADAS À NEUROPATIA DIABÉTICA**

CARINA FERNANDES SILVA

Salvador - BA

2023

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO GONÇALO MONIZ**

Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa

**ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO, CEGO, PLACEBO CONTROLADO USANDO
LASER-ILIB NO TRATAMENTO DA DOR E ALTERAÇÕES SENSORIAIS
ASSOCIADAS À NEUROPATIA DIABÉTICA**

CARINA FERNANDES SILVA

Dissertação de mestrado apresentada ao Curso de Pós-graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa do Instituto Gonçalo Moniz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestra.

Orientadora: Profa. Dra. Cristiane Flora Villarreal

Salvador - BA

2023

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca do
Instituto Gonçalo Moniz/ FIOCRUZ – Bahia - Salvador

S586e Silva, Carina Fernandes

Estudo clínico randomizado, cego, placebo controlado usando Laser-ILIB no tratamento da dor e alterações sensoriais associadas à neuropatia diabética. / Carina Fernandes Silva. _Salvador, 2023.

105 f.: il.: 30 cm

Orientadora: Profa. Dra. Cristiane Flora Villarreal

Dissertação (Mestrado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) – Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2023.

1. Diabetes mellitus. 2. Neuropatia diabética. 3. Dor. 4. Fotobiomodulação. 5. Laserterapia. 6. Laser-ILIB. I. Título.

CDU 616.39

Título da dissertação: “ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO, CEGO, PLACEBO CONTROLADO USANDO LASER-ILIB NO TRATAMENTO DA DOR E ALTERAÇÕES SENSORIAIS ASSOCIADAS À NEUROPATIA DIABÉTICA”.

CARINA FERNANDES SILVA

FOLHA DE APROVAÇÃO

Salvador, 20 de março de 2023.

COMISSÃO EXAMINADORA



Documento assinado digitalmente
JACQUELINE ALVES LEITE
Data: 13/06/2023 15:50:43-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Dra. Jacqueline Alves Leite
Professora Adjunta
UFG

Dra. Patrícia Sardinha Leonardo Lopes Martins
Professora titular
UniEVANGÉLICA



Documento assinado digitalmente
MARIA FERNANDA RIOS GRASSI
Data: 31/05/2023 10:34:27-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Dra. Maria Fernanda Rios Grassi
Pesquisadora
IGM/FIOCRUZ

FONTES DE FINANCIAMENTO

"O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001."

AGRADECIMENTOS

À minha família, que sempre me apoiou nesta caminhada com muito amor e incentivo oferecendo-me força e consolo nos momentos mais difíceis. Obrigada por acreditarem em mim até quando eu mesma já não conseguia mais acreditar. Em especial aos meus entes queridos (*in memoriam*) que nesses dois anos me fizeram sentir a vida de outra forma.

Aos amigos de longas datas e aos que fiz durante esta jornada, pela amizade, apoio, troca de conhecimento e crescimento pessoal. Obrigada também pela paciência, por aceitar minhas ausências e cansaços, mas principalmente por nunca me deixarem desistir.

À minha orientadora Cristiane Flora Villarreal, pelos ensinamentos, dedicação, apoio, compreensão, paciência, sensibilidade, amizade, confiança, leveza e descontração, que tanto contribuiu para que esta produção tenha sido fruto de um trabalho de muito amor e dedicação.

Aos membros do LAFTE pela acolhida, apoio e espaço para discussão e produção científica tão importantes para o desenvolvimento intelectual e pessoal. Especialmente aos colegas Alyne, Max, Ana, Pedro, Luíza, Dani e Afrânio pela parceria e apoio em todos os momentos que precisei.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação pelos ensinamentos e disponibilidade sempre que precisei.

Finalmente, externo os meus agradecimentos ao Hospital Jorge Novis que gentilmente abriu as suas portas para que eu pudesse desenvolver o meu trabalho tornando possível a coleta de dados. Aos queridos pacientes que acreditaram e participaram dessa pesquisa com tanto amor e dedicação até o fim da jornada.

“Nunca deixe que lhe digam que não vale a pena acreditar no sonho que se tem, ou que seus planos nunca vão dar certo, ou que você nunca vai ser alguém. Se você quiser alguém em quem confiar, confie em si mesmo. Quem acredita sempre alcança.”

(Renato Russo)

SILVA, Carina Fernandes. **Estudo clínico randomizado, cego, placebo controlado usando Laser-ILIB no tratamento da dor e alterações sensoriais associadas à neuropatia diabética.** 2023. 105 f. il. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) - Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Salvador, 2023.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A neuropatia diabética (ND) é uma das mais debilitantes complicações do diabetes. A terapia a laser é uma abordagem terapêutica não invasiva, de baixo custo e segura. A irradiação de sangue a laser intravascular (ILIB) consiste na aplicação transdérmica do laser vermelho sobre a artéria radial, e induz efeitos anti-inflamatórios, vasodilatadores e antioxidantes, evidenciando seu potencial terapêutico para pacientes com neuropatia diabética. **OBJETIVO:** Avaliar a eficácia do ILIB no controle da dor e alterações de sensibilidade em pacientes com neuropatia diabética. **MÉTODO:** A amostra analisada foi composta por 52 participantes portadores de ND, oriundos do município de Lauro de Freitas, selecionados com base em critérios de inclusão e exclusão previamente determinados. Após assinatura do TCLE, os lados teste e controle foram comparados e apresentaram diferença estatística na maioria dos parâmetros, confirmando o diagnóstico de ND dos 52 participantes. Posteriormente, os 52 foram distribuídos de forma randômica e aleatória em 2 grupos: ativo – 10 aplicações de ILIB, 100 mW, 660nm, com duração de 30 minutos cada, 3x/semana; placebo – mesmo protocolo do grupo ativo com o equipamento desligado. Antes e após a aplicação dos protocolos, os participantes foram avaliados cegamente por profissional treinado com: intensidade da dor pela escala visual analógica de dor (VAS), qualidade da dor pelo questionário McGill Short Form, qualidade de vida por SF-36, nível de ansiedade e depressão pela escala HADS e função sensorial pelo Teste Sensorial Quantitativo (QST). Os dados foram analisados no software R (versão 4.1.2), com análise descritiva (frequência absoluta/relativa, média, desvio padrão). A existência de diferenças significativas entre as medidas de dor, qualidade de vida, ansiedade/depressão e parâmetros sensoriais antes e após o ILIB foram feitas com teste t-student, com valor de p de 5%. **RESULTADO:** A amostra do estudo foi composta por participantes com média da idade de $58,04 \pm 9,84$ anos, tempo de doença $7,10 \pm 5,18$ anos, e tempo de dor $3,37 \pm 2,66$ anos, sendo 73,1% mulheres. Todos faziam uso de medicação controlada para diabetes. Com relação ao desfecho primário de eficácia, o grupo ativo apresentou média na VAS baseline, pós-tratamento e follow-up de $8,73 \pm 0,96$, $4,07 \pm 0,93$ e $4,03 \pm 0,77$, respectivamente. Já no grupo placebo foram de $8,65 \pm 0,89$ para o baseline, $8,46 \pm 0,64$ no pós-tratamento e $8,5 \pm 0,94$ no follow-up. No grupo ativo, mas não no placebo, houve diferença estatística dos valores de VAS de pós-tratamento em relação ao baseline, indicando que o tratamento reduziu a intensidade da dor. No questionário de McGill, que mensura e qualifica os componentes da dor, todos os escores de dor tiveram melhora na resposta ($p < 0,05$) nas medidas de pós-tratamento no grupo ativo. Entre os desfechos secundários, dados do QST nos tempos de pós-tratamento indicaram que o grupo ativo apresentou melhora tanto no limiar de detecção mecânica quanto no doloroso e supralimiar ($p < 0,001$), o que não foi observado no placebo. O limiar de detecção de estímulo vibratório do grupo ativo foi de $10,53\text{Hz} \pm 1,33$, $6,8\text{Hz} \pm 1,14$ e $6,52\text{Hz} \pm 1,05$, no baseline, pós-tratamento e follow-up respectivamente, com diferença estatística entre eles ($p < 0,001$), indicando melhora da função das fibras A β . No placebo os limiares nos três tempos de leitura foram de $10,9\text{Hz} \pm 1,96$, $10,9\text{Hz} \pm 2,67$ e $10,93\text{Hz} \pm 2,58$, sem diferenças estatísticas entre eles. Em relação aos estímulos térmicos, o grupo ativo apresentou melhora significativa no limiar de detecção ($p < 0,001$) para estímulo frio nos dois tempos após o tratamento, porém no limiar de dor ao frio houve melhora, mas não significativa. Não foi observada resposta significativa no placebo. No estímulo quente não houve

resposta significativa para nenhum dos limiares em ambos os grupos. No grupo ativo, mas não no placebo, houve diferenças estatísticas entre os valores de baseline e pós-tratamento ($p < 0,001$) nas medidas de sensação paradoxal, com aumento de respostas positivas. Na avaliação supralimiar térmica, nas medidas após o tratamento o grupo ativo apresentou redução na intensidade de dor a estímulo doloroso frio ou quente ($p < 0,001$) em relação aos valores de baseline, diferente do placebo. No teste de somação temporal, que indica sensibilização nociceptiva, apenas o grupo ativo apresentou redução significativa de resposta nos tempos após o tratamento em relação ao baseline ($p < 0,001$). Entre os demais desfechos secundários avaliados, no questionário HADS o grupo ativo, mas não o placebo, apresentou mudança estatística da classificação de provável para improvável transtorno de ansiedade/depressão. No questionário de qualidade de vida SF36 todos os parâmetros tiveram melhora nas respostas ($p < 0,05$) de pós-tratamento no grupo ativo, mas não no placebo. **CONCLUSÃO:** Os resultados obtidos aumentam o nível de evidência da eficácia do ILIB para reduzir alterações sensoriais e dor em pacientes com ND.

Palavras-chave: Diabetes mellitus. Neuropatia diabética. Dor. Fotobiomodulação. Laserterapia. Laser-ILIB.

SILVA, Carina Fernandes. **Randomized, blinded, placebo-controlled clinical study using ILIB-laser for the treatment of pain and sensory changes associated with diabetic neuropathy**. 2023. 105 f. il. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) - Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Salvador, 2023.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Diabetic neuropathy (DN) is one of the most debilitating complications of diabetes. Laser therapy is a non-invasive, low-cost, and safe therapeutic approach. Intravascular laser blood irradiation (ILIB) consists of the transdermal application of red laser over the radial artery, and induces anti-inflammatory, vasodilator and antioxidant effects, evidencing its therapeutic potential for patients with diabetic neuropathy. **OBJECTIVE:** to evaluate the effectiveness of ILIB in controlling pain and changes in sensitivity in patients with diabetic neuropathy. **METHOD:** the analyzed sample consisted of 52 participants with DN, from the municipality of Lauro de Freitas, selected based on previously determined inclusion and exclusion criteria. After signing the TCLE, the test and control sides were compared and showed statistical differences in most parameters, confirming the DN diagnosis of the 52 participants. After, the 52 participants were randomly assigned to 2 groups: active – 10 applications of ILIB 100 mW, 660nm, lasting 30 minutes each, 3x/week; placebo – same protocol of the active group with the equipment turned off. Before and after applying the protocols, participants were blindly assessed by a trained professional with pain intensity using the visual analogue pain scale (VAS), pain quality using the McGill Short Form questionnaire, quality of life using the SF-36, level of anxiety and depression using the HADS scale and sensory function by Quantitative Sensory Test (QST). Data were analyzed using the R software (version 4.1.2), with descriptive analysis (absolute/relative frequency, mean, standard deviation). The existence of significant differences between measures of pain, quality of life, anxiety/depression and sensory parameters before and after ILIB were performed using the t-student test, with a p-value of 5%. **RESULTS:** the study sample consisted of participants with a mean age of 58.04 ± 9.84 years, disease duration 7.10 ± 5.18 years, and pain duration 3.37 ± 2.66 years, with 73.1% women. With regard to the primary efficacy endpoint, the active group had mean VAS baseline, post-treatment and follow-up of 8.73 ± 0.96 , 4.07 ± 0.93 and 4.03 ± 0.77 , respectively. In the placebo group, they were 8.65 ± 0.89 at baseline, 8.46 ± 0.64 at post-treatment and 8.5 ± 0.94 at follow-up. In the active group, but not for placebo, there was a statistical difference in VAS values after treatment compared to baseline, indicating that treatment reduced pain intensity. In McGill's questionnaire, which measures and qualifies pain components, all pain scores had improved response ($p < 0.05$) in post-treatment measures in the active group. Among secondary outcomes, QST data at post-treatment times indicated that the active group showed improvement in both the mechanical detection threshold and the pain and suprathreshold ($p < 0.001$), which was not observed in placebo. The stimulus detection threshold which measures and qualifies pain components, all pain scores had improved response ($p < 0.05$) in post-treatment measures in the active group. The vibration stimulus detection threshold of the active group was $10.53\text{Hz} + 1.33$, $6.8\text{Hz} + 1.14$ and $6.52\text{Hz} + 1.05$, at baseline, post-treatment and follow-up respectively, with statistical difference between them ($p < 0.001$), indicating improvement in function of A β fibers. On placebo, the thresholds in the three reading times were $10.9\text{Hz} + 1.96$, $10.9\text{Hz} + 2.67$ and $10.93\text{Hz} + 2.58$, with no statistical differences between them. Regarding thermal stimuli, the active group showed a significant improvement in the detection threshold ($p < 0.001$) for cold stimulus in the two times after treatment, however there was an improvement in the cold pain threshold, but not significantly. No significant response was observed on placebo. In the hot stimulus, there was no significant response to any of the thresholds in both groups. At the active group, but not in the placebo group, there were

statistical differences between baseline and posttreatment values ($p < 0.001$) on measures of paradoxical sensation, with an increase in positive responses. In the thermal suprathreshold evaluation, in the measurements after treatment the active group showed a reduction in pain intensity to cold or hot painful stimuli ($p < 0.001$) in relation to baseline values, different from placebo. In the temporal summation test, which indicates nociceptive sensitization, only the active group showed a significant reduction in response times after treatment compared to baseline ($p < 0.001$). Among the other secondary outcomes evaluated, in the HADS questionnaire, the active group, but not the placebo, showed a statistical change in classification from probable to improbable anxiety/depression disorder. In the SF36 quality of life questionnaire, all parameters showed improvement in post-treatment responses ($p < 0.05$) in the active group, but not in the placebo group. **CONCLUSION:** The obtained results increase the level of evidence of the effectiveness of ILIB to reduce sensory changes and pain in patients with DN.

Keywords: Diabetes mellitus. Diabetic neuropathy. Pain. Photobiomodulation. Laser therapy. Laser-ILIB.

LISTA FIGURAS

Figura 1	Esquema fisiopatológico da neuropatia diabética	25
Figura 2	Potenciais efeitos do ILIB	30
Figura 3	Fluxograma do estudo	37
Figura 4	Delineamento experimental	38
Figura 5	Aplicação do ILIB	39
Figura 6	Escala analógica visual (VAS)	40
Figura 7	BRUSH-05	42
Figura 8	Monofilamentos de von Frey	43
Figura 9	Agulha de exame neurológico	43
Figura 10	VSA-3000	44
Figura 11	TSA-II	45
Figura 12	Somação temporal, região tenar	46
Figura 13	Características sociodemográficas e clínicas dos participantes	49
Figura 14	Intensidade de dor analisada pela escala analógica visual (VAS)	53
Figura 15	Pontuações de ansiedade	64
Figura 16	Pontuações de depressão	65
Figura 17	Pontuações de SF36	67

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características sociodemográficas dos participantes do estudo	50
Tabela 2	Avaliação sensorial dos 52 participantes no tempo de baseline	52
Tabela 3	Pontuação de dor do questionário McGill	55
Tabela 4	Limiar de detecção e dor à estímulo mecânico	57
Tabela 5	Intensidade da dor à estímulo mecânico supralimiar	58
Tabela 6	Limiares de detecção de vibração	58
Tabela 7	Evolução dos limiares de detecção e de dor para estímulos térmicos frio e quente	60
Tabela 8	Sensação térmica paradoxal	61
Tabela 9	Resposta a estímulo supralimiar frio e quente	62
Tabela 10	Dados de somação temporal	63
Tabela 11	Pontuações nos domínios da qualidade de vida do questionário SF-36	66

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGE	<i>Advanced glycation and products</i>
AS	Aspecto social
ATP	Adenosina tri-fosfato
CEP	Comitê de ética e pesquisa
CF	Capacidade funcional
CNS	Conselho nacional de saúde
DM	Diabetes mellitus
DN4	Dor neuropatia 4 questões
DP	Desvio padrão
ECN	Escore de comprometimento neuropático
EGFR	Fator de crescimento epitelial
EGS	Estado geral de saúde
ERO	Espécies reativas de oxigênio
ESN	Escore de sintomas neuropáticos
EVA	Escala visual de analógica
FGF	Fator de crescimento de fibroblasto
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FIQ	<i>Fibromialgia Impact questionnaire</i>
g	Grama
HADS	<i>Hospital Anxiety and depression scale</i>
HbO₂	Hemoglobina oxigenada
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
Hz	<i>Hertz</i>
IASP	<i>International Association for the Study of Pain</i>
IGM	Instituto Gonçalo Moniz
ILIB	Intravascular laser irradiation of blood
LAFTE	Laboratório de Farmacologia e Terapia Experimental
LANNS	<i>Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs</i>
LE	Limitação emocional
LF	Limitação física
mg	Miligramas

mN	Micronanômetro
mW	Micro Watts
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
ND	Neuropatia diabética
NGF	Fator de crescimento nervoso
nm	Nanômetro
NO	Óxido nítrico
O₂	Oxigênio
°C	Grau Celsius
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAIN DETECT	Questionário para detecção da dor
PKC	Proteína quinase C
PPGBSMI	Programa de Pós-graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa
QST	Teste sensorial quantitativo
ReBEC	Registro brasileiro de ensaio clínico
SF-36	Questionário multidimensional de qualidade de vida
SM	Saúde mental
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema nervoso periférico
SOD	Superóxido Desmutase
SUS	Sistema único de saúde
TCLE	Termo de conhecimento livre e esclarecido
UFBA	Universidade federal da Bahia
USA	<i>United States of América</i>
VAS	<i>Visual analogue escale</i>
Vit	Vitalidade

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA	18
2	REFERENCIAL TEÓRICO	22
2.1	DIABETES MELITUS	22
2.2	NEUROPATIA DIABÉTICA	23
2.3	FISIOPATOLOGIA DA NEUROPATIA DIABÉTICA	24
2.4	DIAGNÓSTICO DA NEUROPATIA DIABÉTICA	26
2.5	TRATAMENTOS PARA NEUROPATIA DIABÉTICA	27
2.6	ILIB	28
3	OBJETIVOS	33
3.1	OBJETIVOGERAL	35
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	35
3.3	HIPÓTESE	35
4	METODOLOGIA	36
4.1	DESENHO DO ESTUDO	36
4.2	POPULAÇÃO DO ESTUDO	38
4.3	INTERVENÇÕES	38
4.4	FERRAMENTAS DE AVALIAÇÃO	39
4.4.1	Mensurações de dor	39
4.4.2	Qualidade de vida	40
4.4.3	Saúde mental	40
4.4.4	Teste Sensorial Quantitativo (QST)	41
4.5	DESFECHOS	46
4.6	TAMANHO DA AMOSTRA	47
4.7	RANDOMIZAÇÃO	47
4.8	VARIÁVEIS E PROPOSTA DE ANÁLISE DOS DADOS	47
4.9	ASPECTOS ÉTICOS	48
5	RESULTADOS	49
5.1	PERFIL DE SENSIBILIDADE DOS PARTICIPANTES	49

5.2	DESFECHO PRIMÁRIO DA EFICÁCIA: INTENSIDADE DE DOR NA ESCALA VAS	50
5.3	DESFECHO SECUNDÁRIO DE EFICÁCIA: SCORES DE DOR PELO QUESTIONÁRIO MCGILL	53
5.4	DESFECHO SECUNDÁRIO DE EFICÁCIA: PARÂMETROS SENSORIAIS DO QST	54
5.5	PERFIL DE SENSIBILIDADE DOS PARTICIPANTES	56
5.5.1	Sensibilidade à estímulos mecânicos	56
5.5.2	Sensibilidade à vibração	58
5.5.3	Sensibilidade à estímulos térmicos	59
5.5.4	Sensação térmica paradoxal	61
5.5.5	Resposta a estímulo supralimiar térmico	62
5.5.6	Somação temporal	62
5.6	DESFECHO SECUNDÁRIO DE EFICÁCIA: ESCALA DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO	63
5.7	DESFECHO SECUNDÁRIO DE EFICÁCIA: QUALIDADE DE VIDA	65
5.8	ANÁLISE DE CORRELAÇÃO	67
6	DISCUSSÃO	69
7	CONCLUSÕES	82
8	PERSPECTIVAS	83
	REFERÊNCIAS	84
	APÊNDICE	92
	ANEXOS	95

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

O diabetes mellitus destaca-se como uma das maiores causas de morbidade e mortalidade mundial, acometendo 537 milhões de pessoas no mundo (10,5%) e 15,7 milhões no Brasil (7,2%) (FLOR, 2017; IDF, 2021). Segundo a 10ª edição da Federação Internacional do Diabetes, o diabetes é uma das doenças que mais crescem no século XXI, provocando uma série de complicações como redução da qualidade de vida dos indivíduos. Esse aumento da prevalência está associado a fatores como aumento da urbanização e sedentarismo, transição nutricional, crescimento e envelhecimento populacional (FLOR, 2017; SBD, 2022). Estima-se que aproximadamente 6,7 milhões de adultos no mundo, na faixa de 20 e 79 anos, morreram pelo diabetes em 2021. Isso corresponde a 12,2% das mortes globais por todas as causas nesta faixa etária (IDF, 2021). A estimativa global é de que a mortalidade aumente para 643 milhões (11,3%) em 2030 e 783 milhões (12,2%) em 2045 (IDF, 2021). Desde 2017 o diabetes se tornou a terceira causa principal de morte no Brasil, perdendo apenas para doenças cardiovasculares e neoplasias (SBD, 2022).

Além de representar uma importante carga financeira com gastos com medicamentos, o diabetes mellitus leva a maior utilização dos serviços de saúde, perda de produtividade e cuidados prolongados requeridos para tratar suas complicações crônicas. Em 2022, o Brasil ocupa a terceira posição mundial em gastos com saúde relacionado ao diabetes (42,9 bilhões de dólares) (IDF, 2021), o que gera importante desafio econômico para o país (SBD, 2022). É importante considerar ainda os custos intangíveis, como dor, ansiedade, depressão e perda da qualidade de vida, que também geram impacto negativo na vida dos indivíduos com diabetes e de suas famílias (SBD, 2022).

O diabetes mellitus pode se dividir em três tipos principais: tipo I, tipo II e gestacional. O tipo II consiste em 90% dos casos e caracteriza-se pela redução da secreção de insulina e/ou resistência à mesma (AGUIAR et al., 2007). A hiperglicemia persistente que caracteriza a doença causa distúrbios no endotélio vascular e estresse oxidativo. Hipóxia, aumento de radicais livres, liberação de citocinas inflamatórias e déficit metabólico, geram complicações sistêmicas crônicas (RAHIMI et al., 2005), que acarretam altas taxas de hospitalização, amputações e incapacitações temporárias e permanentes (IDF, 2021; SBD, 2022). Entre essas complicações a neuropatia diabética (ND) é uma das mais debilitantes e acomete até 50% dos diabéticos (SBD, 2022), induzindo alterações sensoriais e dor neuropática severa e refratária

ao tratamento farmacológico (BITTENCOURT et al., 2018; NASCIMENTO et al., 2016; BRITO et al., 2020).

As neuropatias diabéticas podem afetar o sistema nervoso autônomo e periférico, de formas focais ou difusas, proximais ou distais. De acordo com o National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, o sistema nervoso periférico é o mais comumente afetado e sua prevalência aumenta com o tempo de duração da doença (NIDDK, 2023). A glicose elevada nos nervos periféricos, gera diferentes reações metabólicas patológicas com diminuição das defesas antioxidantes do organismo e consequente aumento do estresse oxidativo. Em adição, os metabólitos tóxicos da quebra da glicose, como os produtos da glicação avançada (AGE) e radicais livres, também contribuem para a gênese das neuropatias diabéticas. Esses produtos favorecem o dano ao neurônio com redução do neurotrofismo, modificação estrutural das mitocôndrias, ativação das cicloxigenases com neuroinflamação e alteração na função da bomba de sódio/potássio causando uma hiperosmolaridade intersticial que altera o potencial da membrana e a velocidade na condução nervosa. Além disso, ocorre também hipoxia endoneural por vasoconstricção, desmielinização axonal e consequente degeneração progressiva dos nervos (FERNANDES et al., 2001).

Durante a neuropatia diabética, os neurônios sensoriais periféricos de pequeno calibre, sobretudo fibras nociceptivas C e A δ , são primariamente acometidos, causando sintomas como dor neuropática, queimação e formigamento. A dor neuropática consiste em um tipo de dor crônica ocasionada por lesão nos nervos sensitivos do Sistema Nervoso Central e/ou Periférico (GARCIA,2019). Pode-se manifestar de formas distintas, como dor paroxística, dor evocada por estímulos não nocivos (alodinia), intensidade elevada da dor induzida por estímulos nocivos (hiperalgesia) ou como uma combinação paradoxal de perda sensorial e hiperalgesia (NASCIMENTO et al., 2016). Com o avanço da doença, ocorre a desmielinização e perda axonal de fibras grossas tipo A β , responsáveis pela percepção de tato, pressão e vibração, gerando alterações sensoriais como dormência e perda de propriocepção. Além da dor neuropática, a diminuição da sensibilidade cutânea em pacientes com ND também representa uma condição clínica debilitante, pois torna os pés vulneráveis a traumas, resultando em ulceração, a qual possui uma elevada taxa de infecção que pode provocar a amputação do membro (IRAJ et al., 2013). Os sintomas sensoriais persistentes levam ao aumento da morbidade, inclusive pela associação de ansiedade e depressão (FERNANDES et al., 2001).

O tratamento da ND objetiva aliviar os sintomas, evitar complicações e diminuir a evolução da doença, entretanto, as opções terapêuticas disponíveis com frequência falham em

atingir esses objetivos. Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes, o bom controle metabólico é o principal fator preventivo (SBD, 2022). O uso de medicamentos de primeira escolha para o controle da ND são fármacos de ação central como antidepressivos tricíclicos (amitriptilina e imipramina), anticonvulsivantes (gabapentina, pregabalina, carbamazepina e lamotrigina) e opioides, porém, esses possuem eficácia moderada na redução da dor, com ação apenas paliativa e muitos efeitos indesejados (FRANCO et al., 2011; PELTIER et al., 2014). Dessa forma, para obter sucesso no controle da ND, é ainda necessário estabelecer novas estratégias terapêuticas, farmacológicas e não farmacológicas.

Entre as modalidades terapêuticas não farmacológicas, a laserterapia tem sido reconhecida como efetiva no tratamento de diversas afecções, incluindo doenças do sistema nervoso. O laser, amplificação da luz mediante emissão estimulada de radiação não ionizante, é um recurso terapêutico que atua por meio da bioestimulação celular. Divide-se em dois tipos, o laser de baixa intensidade e o de alta intensidade. O laser de baixa intensidade é utilizado para fins terapêuticos com comprimentos de onda vermelho e infravermelho. A bioestimulação é feita pela absorção da luz nos cromóforos (fotorreceptores) liberando energia para a célula, e pode ser aplicada para obtenção de efeitos terapêuticos como antioxidante, anti-inflamatório, analgésico, cicatricial, vasodilatação e proliferação de microvasos com possível aumento da oxigenação dos tecidos, entre outros (LINS et al., 2010; RAMEZANI et al., 2022; KONOPLYA et al., 2016).

Um dos métodos de irradiação a laser é a irradiação de laser intravascular (ILIB), que surgiu na década de 1970 e consiste na aplicação contínua e direta de laser terapêutico na circulação sanguínea (KONOPLYA et al., 2016; TRAJANO, 2013). Com os avanços tecnológicos, a técnica pode ser realizada de maneira não invasiva, ILIB modificado, pela aplicação do laser vermelho sobre uma artéria, de forma transdérmica (KONOPLYA et al., 2016; TRAJANO, 2013; HAMBLIN, 2018). A bioestimulação intracelular desencadeada pelo ILIB ativa a produção de ATP e enzimas antioxidantes, modula a cascata do ácido aracdônico (efeitos anti-inflamatórios), aumenta produção de prostaciclina (anti-agregação plaquetária) melhorando a fluidez sanguínea, libera vasodilatadores como óxido nítrico, além de promover a hemorreologia das hemácias melhorando a perfusão tecidual (KONOPLYA et al., 2016; TRAJANO, 2013; CAVALCANTI et al., 2011; TOMIMURA et al., 2014). Portanto, o ILIB é indicado terapêuticamente para doenças associadas às alterações inflamatórias e vasculares, como a neuropatia diabética (KONOPLYA et al., 2016; TRAJANO, 2013; PELEGRINI et al., 2012). Estudos demonstram a eficácia dessa técnica na modulação da inflamação associada ao

DM (KAZEMIKHOO et al., 2016; TOMÉ et al., 2020). Considerando que distúrbios inflamatórios, vasculares e estresse oxidativo são eventos fisiopatológicos chave no desenvolvimento e manutenção da ND (RAHIMI et al., 2005; NASCIMENTO et al., 2016), o presente trabalho foi delineado para investigar se o ILIB traz benefícios terapêuticos na dor e alterações de sensibilidade associados à esta afecção.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. DIABETES MELLITUS

O diabetes mellitus consiste em uma doença metabólica crônica associada ao aumento persistente dos níveis de glicose no sangue devido a uma desregulação na produção ou funcionamento da insulina no corpo (IDF, 2021; SBD, 2022). De acordo com a 10ª edição da Federação Internacional do Diabetes (IDF, 2021), estima-se que 537 milhões de pessoas no mundo (10,5%) e 15,7 milhões no Brasil (7,2%) (IDF, 2021) sejam diabéticas. A desregulação no diabetes gera acúmulo da glicose no sangue (hiperglicemia), podendo causar muitas complicações de saúde incapacitantes, de alta morbidade e com alto custo financeiro, como doenças cardiovasculares, danos nos nervos periféricos (neuropatia), nos rins (nefropatia) e nos olhos (retinopatia). Além disso, pode contribuir para agravos, direta ou indiretamente, nos sistemas musculoesquelético, digestório, cognitivo, saúde mental e câncer (IDF, 2021; SBD, 2022). O paciente desenvolve poliúria, polidipsia e, ainda complicações infecciosas recorrentes pelo aumento glicêmico (SBD, 2022).

Sua classificação consiste em 3 principais tipos e se baseia na etiologia, podendo ser, de origem genética, biológica e ambiental. Diabetes tipo 1, menos comum, surge desde o nascimento, e consiste em doença autoimune na qual os anticorpos atacam as células do pâncreas impedindo a produção da insulina, acumulando a glicose no sangue; diabetes tipo 2, mais comum, surge ao longo da vida, com redução da produção ou ação da insulina no organismo; diabetes gestacional, acontece apenas durante a gestação, como consequência de um bloqueio da ação da insulina por hormônios oriundos da placenta (IDF, 2021; SBD, 2022; AGUIAR et al., 2007).

O diabetes destaca-se como uma das maiores causas de morbidade e mortalidade mundial, sendo o tipo II o mais prevalente, 90 a 95% dos casos, caracterizado pela redução da secreção de insulina e/ou resistência à mesma (AGUIAR et al., 2007). Tem etiologia complexa e multifatorial, envolvendo fatores genéticos e ambientais como mau controle metabólico, história familiar de doença cardiovascular e sedentarismo (SBD, 2022; RAHIMI et al., 2005). Na maioria das vezes, apresenta início assintomático, o que dificulta o diagnóstico precoce e acarreta quadros de complicações crônicas, micro e macro vasculares, pelo tempo excessivo de exposição à hiperglicemia não controlada. A prevalência aumenta com a idade, podendo chegar a 20% na população com 60 anos ou mais, e o risco de mortalidade aumenta de 1,5 a

3,6 vezes nessa faixa etária, com redução da expectativa de vida de 4 a 8 anos em comparação com indivíduos sem diabetes (IDF, 2021; SBD, 2022; MS, 2001). Em relação ao gênero, o sexo masculino possui prevalência mundial levemente maior em relação ao feminino (10,8% e 10,2%) (IDF, 2021). O controle nutricional, atividade física e medicação são essenciais para ajudar no controle glicêmico, porém nem sempre essas abordagens são suficientes para prevenir a evolução da doença (SBD, 2022).

Evidências em estudos experimentais e clínicos sugerem que o estresse oxidativo desempenha um papel importante na patogênese do diabetes tipo II e suas complicações. Os radicais livres são formados desproporcionalmente pela oxidação da glicose causando processos isquêmicos nos tecidos. Altos níveis de radicais livres juntamente com o declínio dos mecanismos celulares de defesa antioxidante podem levar ao desenvolvimento da resistência à insulina e promover complicações sistêmicas crônicas (MARITIM et al., 2003). De fato, esses pacientes apresentam redução nos níveis de componentes do sistema antioxidante celular, como nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) e superóxido dismutase (SOD), além de aumento de citocinas pró-inflamatórias (NASCIMENTO et al., 2016). As ilhotas de Langerhans dos diabéticos apresentam redução de até 97% da SOD, favorecendo lesões pancreáticas e efeitos deletérios secundários associados a estresse oxidativo, como: desmielinização neural, e alterações vasculares com consequente hipóxia dos tecidos (CAMPOS, 2004). O tecido nervoso é facilmente lesionado pelo excesso de glicose circulante, atingindo primariamente os neurônios sensoriais do sistema nervoso periférico, que por serem localizados fora da barreira hematoencefálica, são mais propensos a sofrer a lesão. Dentre as complicações sistêmicas nervosas acarretadas pelo diabetes, destaca-se a neuropatia diabética, afetando mais de 50% desses pacientes (IDF, 2021).

2.2 NEUROPATIA DIABÉTICA

A ND caracteriza-se pela degeneração neural progressiva, com presença de sinais e sintomas de disfunção do sistema nervoso periférico somático e/ou autonômico. Estudos relatam que sua prevalência é maior no sexo feminino (61%), nas idades acima de 50 anos, com tempo médio de duração de diabetes maior que 9 anos e início da dor de 3 a 5 anos (SANTOS et al., 2010; POSSO et al., 2016). As manifestações clínicas são variadas, mas predominantemente sensitivas, simétricas, afetando primeiramente os segmentos distais dos nervos mais longos (IDF, 2021; SBD, 2022). Pode ser de instalação aguda, subaguda ou

crônica, com dor neuropática, queimação, hiperestesia cutânea e parestesias, sem remissão e com exacerbação noturna.

A dor neuropática associada à ND tem características sintomáticas de dor espontânea associada a distúrbios sensitivos como parestesias, hiperalgesia e alodinia, geralmente com exacerbação noturna. Considerada uma das mais debilitantes síndromes de dor crônica, a dor neuropática impacta negativamente na qualidade de vida, no humor e nas atividades funcionais e laborais, causando distúrbios como insônia, ansiedade, depressão e perda de funcionalidade, com ciclos viciosos de privação (SBD, 2022; DOBROTA et al., 2014). Em fases mais avançadas a ND manifesta-se clinicamente também como diminuição das sensibilidades tátil, térmica, dolorosa e vibratória até uma completa abolição dos reflexos profundos (SANTOS et al., 2010). Essa perda gradual da sensibilidade a estímulos táteis e térmicos (LENNERTZ et al., 2011), aumenta o risco de lesão provocada por queimaduras e pressão (VOLMER-THOLE, 2016), elevando a probabilidade de amputação de membros.

O desenvolvimento e evolução da ND sofre influência do nível de glicose, duração do diabetes, consumo de álcool e tabagismo, com progressão geradora de risco para ulcerações nos pés, amputações, alteração no equilíbrio, quedas, declínio na funcionalidade, fortes dores neuropáticas, insônia, depressão, afastamento do convívio social, comprometendo a qualidade de vida geral (SBD, 2022; CHATTERJEE et al., 2019).

2.3 FISIOPATOLOGIA DA NEUROPATIA DIABÉTICA

O principal fator de risco para a neuropatia diabética é a hiperglicemia mantida, provocando uma cascata de reações favoráveis à sua formação, conforme a Figura 1, porém fatores como idade avançada, duração da doença e sedentarismo também contribuem para piora do quadro (NIDDK, 2023). O aumento da concentração de glicose pode ativar vias acessórias do metabolismo, tais como a via do poli-ol, podendo levar à ativação excessiva de proteína quinase C (PKC) e produção de AGE, trazendo desequilíbrio no estado redox mitocondrial e aumento na formação de radicais superóxidos, altamente lesivos aos tecidos. A ativação da PKC promove produção de espécies reativas de oxigênio (ERO), com aumento do estresse oxidativo, estimulando a liberação de citocinas pro-inflamatórias, endotelinas, trombosmodulinas, reduzindo a função dos fatores de crescimento do nervo (NGFs), e dificultando a neuro-regeneração. Além disso, interfere também na bomba sódio/potássio da membrana neural, provocando alteração do potencial de membrana em repouso e hiperosmolaridade, com

alteração na condução nervosa e mudanças estruturais da mitocôndria com consequente apoptose e falha bioenergética (FRANCO et al., 2011; FELDMAN et al., 2017; DEWANJEE et al., 2018). O acúmulo de sorbitol e frutose nos nervos periféricos pela via polioliol, também reduz os níveis de mioinositol, importante regulador da bomba sódio-potássio ATPase neuronal, favorecendo a desmielinização axonal, com redução da velocidade da condução do nervo (VOLPE et al., 2018; FELDMAN et al., 2017, KRAYCHETE, 2010). Conjuntamente, ocorre inibição na produção de vasodilatadores como óxido nítrico (NO) e prostaciclina, contribuindo para espessamento do endotélio capilar e musculatura lisa do vaso, com alteração da permeabilidade, vasoespasmo, redução no fluxo sanguíneo do nervo e hipóxia neural, estimulando a desmielinização e alteração do diâmetro axonal, prejudicando a função nervosa (VOLPE et al., 2018; FRANCO et al., 2011; KRAYCHETE, 2010). Estes mecanismos podem contribuir para o processo de lesão neural, com degeneração dos nervos periféricos, comprometendo sua função sensoriais, reduzindo a velocidade de condução nervosa, os quais são clinicamente relatados por sintomas de alteração da sensibilidade e dor neuropática, quadro conhecido como neuropatia diabética sensorial (DELI et al., 2014).

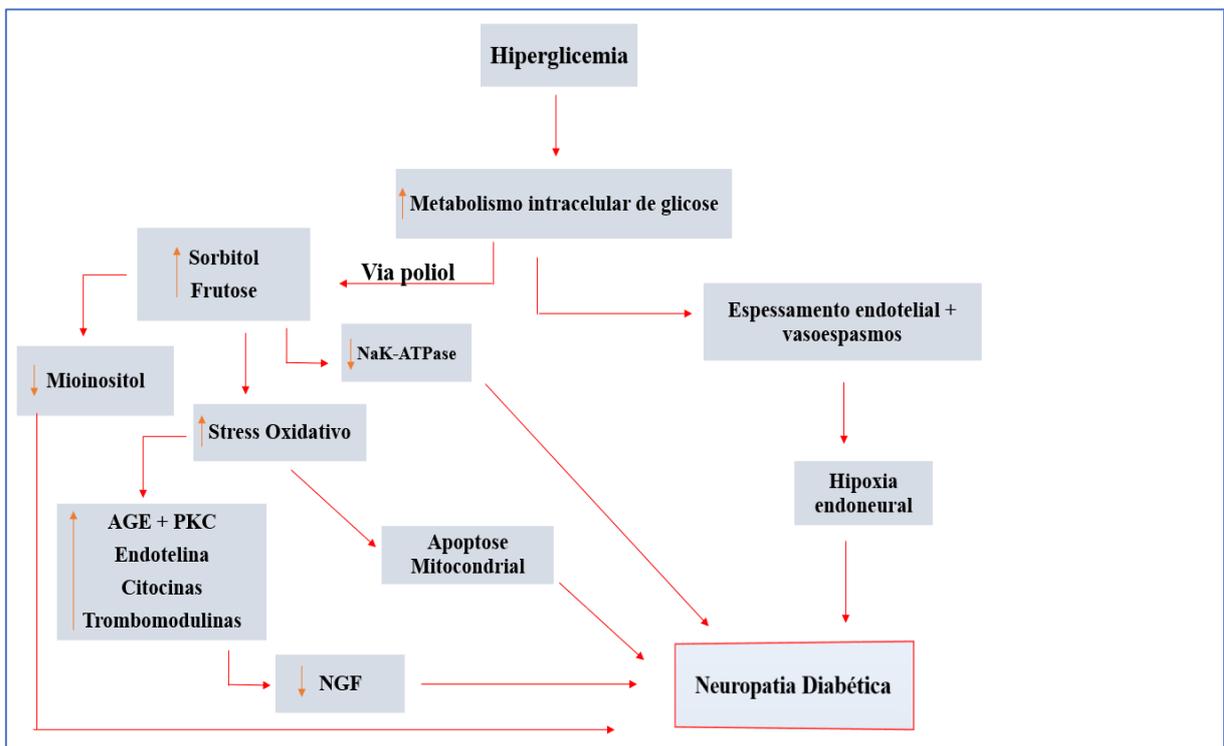


Figura 1 - Esquema fisiopatológico da neuropatia diabética. A hiperglicemia aumenta o metabolismo intracelular de glicose, podendo ativar vias acessórias como a do polioliol. Esta, aumenta liberação de sorbitol e frutose, reduzindo o mionositol e interferindo na bomba sódio-potássio ATPase neuronal. Além disso, produz desequilíbrio oxidativo com aumento de proteína quinase C (PKC) e produtos finais da glicação avançada (AGE), liberação de citocinas pro-inflamatórias, endotelinas, trombomodulinas, com consequente apoptose mitocondrial e redução dos fatores de crescimento do nervo (NGFs). Conjuntamente, ocorre espessamento do endotélio capilar e musculatura lisa do vaso, com hipóxia neural, favorecendo a neuropatia diabética.

Fonte: Elaborado pela autora

2.4 DIAGNÓSTICO DA NEUROPATIA DIABÉTICA

O diagnóstico de ND envolve a história clínica, seguida por exame físico geral e neurológico cuidadosos, além de investigação complementar com testes neurofisiológicos e laboratoriais. Várias escalas clínicas e exames complementares, como testes neurofisiológicos e morfológicos, têm se mostrado úteis no diagnóstico de ND. Os testes neurofisiológicos incluem eletroneuromiografia, teste sensorial quantitativo (QST) e potenciais evocados, enquanto os morfológicos incluem biópsia de nervo e pele, e microscopia confocal de córnea (NASCIMENTO, 2016).

As escalas clínicas baseiam-se em questionários respondidos pelo paciente acerca de seus sintomas e em pontuações referentes aos achados do exame neurológico, preenchidas pelo examinador (MOREIRA et al., 2005). O teste sensorial quantitativo (QST), tem sido considerado padrão ouro para avaliações quantitativas de sensibilidade e dor. É o único teste clínico não invasivo, que avalia quantitativamente a função das fibras nociceptivas C e A δ . O QST, abrange um conjunto de testes aplicando estímulos nociceptivos e não nociceptivos, de natureza térmica, mecânica e vibração, que fornece informações sobre a relação entre o estímulo e sua percepção (psicofísica) de forma controlada e sistemática, permitindo a avaliação quantitativa de sensibilidade e dor nos pacientes (ROLKE et al., 2006). Consiste em uma técnica eficaz para o diagnóstico de neuropatia, que pode ser utilizada para definir a gravidade da doença (FELIX et al., 2009). Pode revelar disfunção nas fibras finas, com redução na sensibilidade térmica e mecânica, e déficits de vibração, discriminação tátil e pressão nas fibras grossas (FELIX et al., 2009).

2.5 TRATAMENTOS PARA NEUROPATIA DIABÉTICA

O tratamento farmacológico convencional adotado atualmente para tratar a dor neuropática associada à ND, apresenta frequentemente resposta insatisfatória e sem modificação no padrão da doença (TESFAYE et al., 2010). O controle glicêmico é a única forma de tratamento capaz de modificar o padrão da neuropatia diabética, com estudos mostrando sua eficácia (FELDMAN et al., 2019). Contudo só o controle glicêmico não promove alívio na dor neuropática, sendo necessária a associação com medicamentos que visem analgesia. Nesse sentido, são consideradas classes de primeira linha para o controle da ND os antidepressivos tricíclicos (amitriptilina e imipramina), gabapentinóides (gabapentina e

pregabalina) e inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina (duloxetina e venlafaxina). Alguns opioides, como tramadol e oxicodona, e agentes tópicos – como lidocaína e capsaicina, também podem ser utilizados (GARCIA, 2010). Os antidepressivos e anticonvulsivantes, embora considerados primeira linha no controle da ND, apresentam eficácia analgésica modesta, induzindo apenas 30 a 50% de melhora da dor (MOORE et al., 2009; ABBOTT et al., 2011; PELTIER et al., 2014; POP-BUSUI et al., 2017; FELDMAN et al., 2019). Além disso, provocam uma série de efeitos adversos, entre eles confusão, tonturas, sonolência, déficit cognitivo, cefaleia e efeitos antimuscarínicos, que reduzem a qualidade de vida e comprometem a adesão do paciente ao tratamento (DWORKIN et al., 2007; CALLAGHAN e FELDMAN, 2014; FELDMAN et al., 2019). Essas diferentes classes de medicamentos exercem apenas efeito moderado de redução da dor neuropática, atuando apenas nos sintomas da neuropatia sensorial, sem promover ação curativa (GRIEBELER et al., 2014). Esse cenário reforça a importância do desenvolvimento de novas opções terapêuticas visando o controle adequado da neuropatia sensorial em pacientes diabéticos.

Nesse sentido, o uso de abordagens não farmacológicas como adjuvantes na terapêutica da ND tem se mostrado clinicamente útil. Entretanto, ainda não há consenso sobre a utilização dessas terapias, como recurso efetivo no tratamento da ND (FRANCO et al., 2011). Estudos com aplicação da estimulação nervosa transcutânea, técnica da eletroterapia que estimula transmissão de energia elétrica ao sistema nervoso periférico, preferencialmente nas fibras A-beta, fazendo com que a maior parte da modulação da dor ocorra em nível medular, e facilitação neural, que consiste na aplicação de resistências manuais com o intuito de incentivar os receptores neurais, demonstraram melhora na função de nervos periféricos, (CONTI, 2009) e na Escala de Neuropatia Total, que avalia o número de sintomas neuropáticos no paciente (ALSHAH RANI et al., 2016). O uso de acupuntura para o controle da ND também já foi avaliado. Acupuntura aplicada por 10 semanas induziu melhora na dor, queimação, dormência e formigamento em pacientes com neuropatia diabética (BAILEY ET AL., 2017). Outros estudos, vêm demonstrando que a atividade física regular tem impacto terapêutico no alívio da dor neuropática, com aumento do controle glicêmico, melhora no quadro de dor pela escala VAS, melhora na funcionalidade, capacidade física, interação e contato social proporcionando uma melhor da qualidade de vida medida pelo questionário SF- 36 (DIXIT et al., 2016; KLUDIN et al., 2017; LIMA et al., 2019). O uso da laserterapia com infravermelho também é apontado como alternativa terapêutica para os pacientes com neuropatia. Franco e colaboradores demonstraram melhora significativa, após 2 semanas de aplicação do laser, na

alteração de sensibilidade e dor avaliados por monofilamentos e VAS respectivamente, em estudo duplo-cego, placebo controlado. (FRANCO et al., 2011). Contudo ainda há necessidade de pesquisas adicionais para confirmação dos benefícios dessas terapias para a ND.

Atualmente, estão disponíveis diversos recursos fototerapêuticos para promover o controle da dor e da alteração de sensibilidade em indivíduos com diagnóstico de ND. O laser, amplificação da luz mediante emissão estimulada de radiação não ionizante, é uma terapia que vem sendo empregada mundialmente para o tratamento de diversas afecções, incluindo doenças do sistema nervoso. Seu efeito pode bioestimular ou bioinibir, modulando os tecidos lesionados, a depender de sua necessidade (PIN et al., 2018). Entre os benefícios resultantes da laserterapia podem ser citados o efeito antioxidante, analgésico, vasodilatação e proliferação de microvasos, com possível aumento da oxigenação dos tecidos, aumento no metabolismo e liberação de fatores de crescimento tecidual, além da estimulação de mediadores capazes de reduzir a inflamação (RAMEZANI et al., 2022).

O laser pode ser de alta ou baixa intensidade, atuando de forma cirúrgica ou terapêutica, respectivamente. Há 50 anos, a terapia a laser de baixa intensidade, ou fotobiomodulação como tem sido referida atualmente, tem sido usada para estimular ou inibir funções biológicas desreguladas (TRAJANO, 2013). Consiste em uma técnica não térmica e não citotóxica, usando luz vermelha ou infravermelha (600 - 1100nm) com potência de saída de 1 – 500mW. Proporciona efeitos não só no local de aplicação como também pode chegar em áreas mais distantes, por meio de mediadores metabólicos que vão circular nos vasos, induzindo efeitos sistêmicos. Os fótons são absorvidos pelos cromóforos fazendo com que alcancem um estado de excitação eletrônica capaz de sofrer reações químicas como oxidação, redução e interações com outras moléculas (BLASCOVICH et al., 2022; KARU et al., 2003).

O fator mais importante para absorção pela molécula fotorreceptora na hemoglobina, melanina e citocromo C mitocondrial é a alta monocromaticidade do laser vermelho. A magnitude da fotorresposta depende do estado fisiológico do tecido, locais com estado redox homeostático não sofrem mudanças, diferentemente de regiões desequilibradas que apresentam respostas fortes ao estímulo (KARU et al., 2003).

2.6 ILIB

Um dos métodos de irradiação a laser de baixa intensidade é a irradiação intravascular do sangue com laser ou ILIB, desenvolvido na Rússia em 1970 para tratamento de doenças

cardiovasculares. Inicialmente utilizada de forma invasiva, em hospitais, com cateter intravenoso em um dos braços do paciente para incidir a luz vermelha, geralmente na artéria radial, distribuindo sangue irradiado, através da circulação, para todo o organismo. A técnica teve comprovados benefícios de melhora da microcirculação e redução da área de infarto (LEITE et al., 2022; TRAJANO, 2013; CAMPOS, 2004). Devido a seus resultados positivos, a terapia ILIB firmou-se na década de 90 como uma opção terapêutica eficaz e segura, não apresentando contraindicações e efeitos colaterais significativos (LEITE et al., 2022; TRAJANO, 2013; CAMPOS, 2004).

Atualmente o ILIB é feito de forma não invasiva (transdérmica), denominado ILIB modificado, com aplicação contínua e direta do espectro vermelho (660nm) sobre uma artéria, gerando a fotobioestimulação. A artéria radial é a mais comumente utilizada, devido o seu fácil acesso, segurança e conforto ao paciente (LEITE et al., 2022; TRAJANO, 2013). Nessa técnica, a fibra óptica é posicionada sobre a pele em direção à artéria radial, mantendo-se na posição com o auxílio de uma pulseira elástica. (SILVA, 2019; WANG et al., 2016). O espectro reduzido da luz vermelha, possui um direcionamento e absorção mais fáceis, favorecendo a indução de seus efeitos bioestimuladores (MENEGUZZO et al., 2019; TOMÉ et al., 2020).

O ILIB, por meio da fotobioestimulação, desencadeia um efeito sistêmico, por meio da irradiação da circulação sanguínea, atingindo outros tecidos. Tem sido documentada uma possível modulação do sistema redox mitocondrial e, conseqüentemente, redução do estresse oxidativo. No entanto, a natureza desse mecanismo de ação ainda é desconhecida (KAZEMIKHOO et al., 2015; WANG et al., 2016; PIN et al., 2018; TOMÉ et al., 2020). Atua por meio da absorção da luz pela hemoglobina e citocromo C oxidase, cromóforo mitocondrial, que a transforma em energia, reativando o metabolismo celular, aumentando a biossíntese de ATP, NO e DNA mitocondrial. A terapia aumenta o metabolismo mitocondrial, de forma sistêmica, desencadeando respostas anti-inflamatórias, analgésicas, antioxidantes e vasculares no organismo (MENEGUZZO et al., 2019; TOMÉ et al., 2020). Devido a sua ampla ação, o ILIB vem sendo considerado uma boa opção terapêutica especialmente nas doenças e afecções sistêmicas, inflamatórias, dores crônicas e agudas, locais ou sistêmicas (PIN et al., 2018).

Dentre os efeitos do ILIB associados às suas ações terapêuticas é possível citar: (1) a estimulação da enzima SOD, ativando as defesas antioxidantes e inibindo a ação das espécies reativas de oxigênio, reduzindo processos oxidativos deletérios do corpo; (2) modulação da cascata do ácido aracdônico na membrana celular, inibindo a produção de prostaglandinas, reduzindo assim processos inflamatórios e dolorosos; (3) estimulação do endotélio vascular e

monocitos, com liberação de NO, que atua como mensageiro celular, vasodilatador endógeno e molécula citotóxica para microrganismos invasores. Ocorre biogênese mitocondrial, atividade da telomerase e redução da produção de ERO; (4) liberação de prostaciclina, importante vasodilatador e antiagregantes plaquetários, permitindo maior fluidez do sangue e menor risco cardiovascular; (5) aumento da capacidade de associação com o oxigênio e hemorreológica das hemácias, facilitando a passagem pelos capilares, possibilitando melhor oxigenação e absorção de exsudatos, reduzindo edemas e inflamação; (6) aumento da síntese de ATP, melhorando o metabolismo celular; (7) modulação da produção de fatores de crescimento, como EGFR (fator de crescimento epidérmico), FGF (fator de crescimento de fibroblasto) e NGF (fator de crescimento neural), favorecendo neuroregeneração, com melhora na produção de mielina e função nervosa; (8) modulação da bomba sódio/potássio normalizando o potencial de membrana neuronal e a função neurossensorial; (9) aumento na produção de arginina, importante hipoglicemiante (LEITE et al., 2022; TRAJANO, 2013; KAZEMIKHOO et al., 2016; CAMPOS, 2004; MOMENZADEH et al., 2015; MENEGUZZO et al., 2019; TOMÉ et al., 2020). Esses efeitos estão esquematizados na Figura 2.

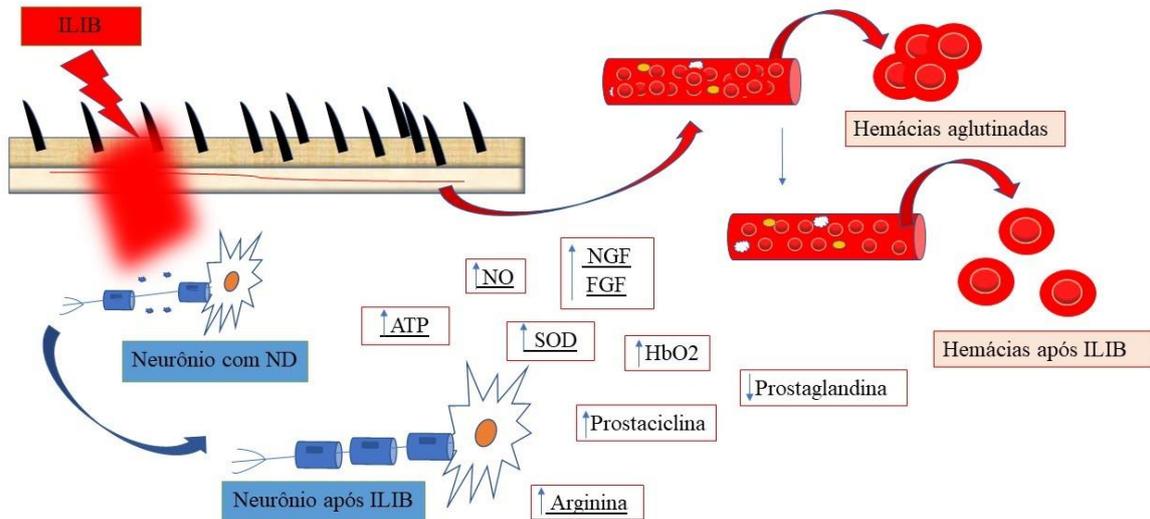


Figura 2 - Potenciais efeitos do ILIB. A luz vermelha é absorvida pelo cromóforo e estimula liberação de ATP (adenosina trifosfato), SOD (superóxido desmutase) e NO (óxido nítrico), melhorando o metabolismo celular, promovendo efeitos antioxidantes e vasodilatador; aumenta HbO₂ (oxihemoglobina) e a hemorreologia, melhorando a oxigenação nos tecidos; estimula secreção de prostaciclina, arginina, NGF (fator de crescimento de fibroblasto) e FGF (fator de crescimento neural), potencializando efeitos antiagregante plaquetário, hipoglicemiante, angiogênicos, neutróficos, favorecendo fluidez sanguínea, remielinização axonal; reduz a concentração de prostaglandinas inflamatórias melhorando o quadro algico; além de ativar a bomba Na/K, normalizando o potencial de membrana e condução nervosa.

Fonte: Elaborada pela autora

As propriedades vasodilatadoras, antioxidantes, analgésicas e anti-inflamatórias da estimulação do ILIB têm sido associadas aos benefícios dessa modalidade de laserterapia para pacientes diabéticos. Estudos clínicos comparativos realizados por pesquisadores em Londres demonstraram a redução dos níveis de glicose no sangue de pacientes diabéticos após o ILIB (KAZEMIKHOO et al., 2013; KAZEMIKHOO et al., 2014). Os pesquisadores coletaram amostras do sangue de 9 pacientes com diabetes tipo 2, e as analisaram por metabolômica - análise das mudanças metabólicas globais do organismo - antes e depois da aplicação do laser.

Os resultados evidenciaram redução significativa da glicose e seus metabólitos, com aumento na síntese de ATP e elevação na produção de NO, estimulando a vasodilatação, com melhora na hipóxia tecidual (KAZEMIKHOO et al., 2013). Aumento significativo na taxa de arginina e liberação de insulina com consequente redução na taxa glicêmica, após aplicação do ILIB, sugeriu ação sobre células β pancreáticas (KAZEMIKHOO et al., 2013). Um novo estudo com 24 pacientes diabéticos tipo 2, comparou o nível sérico de glicose antes e após a aplicação de 14 sessões do laser, e evidenciou redução da glicemia após o ILIB (KAZEMIKHOO et al., 2014). Trajano (2013) também relatou o efeito protetor nas células β pancreáticas com irradiação pelo ILIB, sendo esse efeito associado ao aumento na liberação da enzima antioxidante SOD. Em conjunto, esses estudos evidenciam que o ILIB auxilia na redução da glicemia de pacientes diabéticos. Considerando que o controle glicêmico é ponto fundamental para o controle da ND, é possível que o ILIB tenha efeito benéfico para pacientes com neuropatia de origem diabética.

Reforçando essa hipótese, estudos clínicos têm evidenciado o potencial terapêutico do ILIB em outras síndromes dolorosas (TOMÉ et al., 2020; SCHULZ et al., 2021). AILIOAIE e colaboradores (2014) relataram que o ILIB reduziu a dor articular crônica em crianças com artrite idiopática juvenil. A avaliação foi realizada usando os critérios pediátricos do *American College of Rheumatology* antes e até 48 semanas após o tratamento. Um total de 105 crianças foram divididas em três grupos: grupo 1 (uso do ILIB); grupo 2 (com ILIB desligado); e grupo 3 (usando apenas medicação). Ao final do estudo o grupo ILIB obteve melhora significativa no nível da dor e aumento da amplitude de movimento articular. Houve também aumento nos níveis de ATP e efeito anti-inflamatório, o que pode ter contribuído para a redução da dor.

Em outro estudo, realizado em mulheres com fibromialgia, a fotobioestimulação do ILIB reduziu a intensidade da dor e melhorou a qualidade de vida (SILVA et al., 2014). Participaram do estudo 9 mulheres com fibromialgia, submetidas a 10 aplicações de laserterapia de baixa potência. Foi realizada a avaliação da intensidade da dor, antes e após a

intervenção com laserterapia, utilizando a escala visual analógica (EVA), o questionário SF-36 para avaliar a qualidade de vida e o Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). Não foi observado diferença na intensidade da dor após o tratamento, mas houve diferenças estatisticamente significantes do escore geral de qualidade de vida, com diferenças nas variáveis dor e estado geral de saúde. No FIQ, que avalia os impactos da fibromialgia, houve melhora no bem-estar e sono, além de redução da dificuldade no trabalho, dor e rigidez, evidenciando um consistente efeito benéfico da terapêutica (SILVA et al., 2014).

Efeitos terapêuticos do ILIB na dor de fibromialgia foram descritos também por PIN e colaboradores (2018). O estudo avaliou a eficácia do ILIB em 15 mulheres com fibromialgia. Todas as participantes receberam dois ciclos de 10 sessões de ILIB, 60 minutos cada sessão, com intervalo de 7 dias de um ciclo para outro, e foram avaliadas antes e após o tratamento quanto a intensidade da dor por EVA, número de pontos sensíveis, qualidade de vida, depressão e ansiedade e qualidade de sono. Os resultados demonstraram que o ILIB induziu redução na intensidade da dor, nos transtornos de humor, e melhora nas condições do sono e qualidade de vida.

Um estudo de caso realizado em 2020, descreveu o efeito do ILIB em um paciente do sexo feminino, 61 anos, com quadro de dor generalizada nas articulações. A aplicação do ILIB ocorreu sobre a artéria radial, artéria carótida primária e artéria sublingual, com tempos de 30 minutos, 15 minutos e 3 minutos, respectivamente. A frequência foi de uma vez por semana, completando três sessões consecutivas. A intensidade da dor foi avaliada por EVA e a agregação de hemácias com microscopia de campo escuro, antes e depois do ILIB (SCHAPOCHNIK et al., 2022). O paciente apresentou melhora significativa na intensidade de dor e desagregação das hemácias, auxiliando na fluidez do sangue e inibindo a agregação plaquetária.

Em 2017, XU e colaboradores, utilizando a análise comparativa do espectro de absorção da hemoglobina e da água antes e após aplicação do ILIB, observaram aumento da concentração de oxigênio arterial após a laserterapia. Em conjunto, esses resultados permitem propor que a fotobioestimulação com ILIB gera aumento na associação da hemoglobina com o oxigênio e maior maleabilidade da hemácia (hemorreologia), efeitos que aumentam a vasodilatação, a permeabilidade vascular e o fluxo sanguíneo pelos menores capilares sanguíneos, com consequente melhoria da perfusão e equilíbrio metabólico tecidual (KAZEMILHOO et al., 2014; MENEGUZZO et al., 2017; BENVINDO et al., 2007).

Considerando que os eventos vasculares e hipóxia tecidual são fatores determinantes

da lesão e disfunção neuronal que culminam no desenvolvimento da ND (KAZEMIKHOO et al., 2016), os efeitos hemorreológico e antihipóxico do ILIB, evidenciados pelos estudos descritos acima, apontam o potencial do ILIB para o tratamento da ND, embora essa hipótese ainda requeira confirmação. Até o presente, um único estudo investigou os efeitos do ILIB na neuropatia diabética, de modo que as evidências são ainda muito limitadas. Um ensaio clínico, controlado, randomizado, prospectivo e intervencionista, publicado em 2020, avaliou a eficácia do ILIB no alívio da dor e na qualidade de vida de pacientes com ND. Os participantes da pesquisa (n=30) foram avaliados, antes e após o ILIB, quanto à intensidade e qualidade da dor, com os instrumentos VAS, LANNS (escala que analisa e classifica a dor) e PAIN DETECT (questionário que rastreia a dor neuropática). Foram divididos em 3 grupos: controle (tratamento medicamentoso), grupo ILIB (30 sessões divididas em 3 etapas de 10 aplicações, 30 minutos cada, diariamente, com intervalo de 20 dias entre cada etapa) e grupo SILIB (mesmo protocolo do grupo ILIB, com o equipamento desligado). O grupo ILIB apresentou melhora estatisticamente significativa na intensidade da dor, com relatos de alívio também nos padrões de dor, enquanto os demais grupos não apresentaram diferenças nos parâmetros avaliados (LEAL et al., 2020). Nesse estudo indica que o ILIB é promissor para o tratamento da ND, mas novos estudos que comprovem essa eficácia são ainda fundamentais.

Em adição aos possíveis efeitos benéficos, o potencial terapêutico do ILIB é corroborado também pelo perfil de segurança favorável. O ILIB não tem efeitos adversos já descritos, caracterizando-se como recurso terapêutico facilitador do processo de reabilitação do paciente (TRAJANO, 2013; GOMES, 2017). Em relação às contraindicações, deve-se evitar o seu uso em pacientes portadores de marca passo, histórico de câncer em fase ativa, glaucoma, gravidez e fotossensibilidade (SHULZ et al., 2021). A aplicação do ILIB é simples, segura, prática e confortável tanto para o terapeuta quanto para o paciente, contudo as regras de biossegurança devem ser respeitadas para sua utilização, como o uso de óculos de proteção tanto para o terapeuta quanto para o paciente, evitando lesão nos olhos e contaminação (SILVA et al., 2014; PIN et al., 2018).

Considerando os dados acima apresentados, é possível que protocolos de ILIB possam trazer benefícios terapêuticos para pacientes com neuropatia diabética, sem efeitos colaterais detectáveis, representando uma opção terapêutica promissora e barata, portanto, viável dentro da perspectiva do SUS, para tais pacientes. Por outro lado, o potencial terapêutico do ILIB para a neuropatia dolorosa diabética ainda precisa ser confirmado em estudos clínicos mais robustos. Até aqui, o estudo que mostrou os benefícios do ILIB para pacientes com neuropatia

diabética (LEAL et al., 2020) não utilizou ferramentas precisas para a avaliação de sensibilidade e dor, dificultando a obtenção de conclusões com maior embasamento científico.

Atualmente, o protocolo considerado padrão ouro para avaliações quantitativas de sensibilidade e dor em estudos clínicos é o QST, único teste clínico não invasivo, que avalia quantitativamente a função das fibras nociceptivas C e A δ . Com base no exposto acima, o presente estudo foi delineado com o objetivo de investigar o potencial do ILIB para a redução das alterações sensoriais e dor neuropática de pacientes com neuropatia diabética, utilizando como ferramenta experimental o teste QST, em associação a escalas e questionários validados na literatura. Serão avaliados ainda seus impactos na qualidade de vida e sintomas de ansiedade e depressão.

3 OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar a eficácia do ILIB na redução da dor e alterações de sensibilidade em pacientes com neuropatia diabética.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Medir o impacto do tratamento com ILIB nos escores de dor neuropática em pacientes com neuropatia diabética;
- ✓ Avaliar se o tratamento com ILIB interfere nas alterações sensoriais de pacientes com neuropatia diabética;
- ✓ Avaliar o impacto do tratamento com ILIB sobre sintomas de ansiedade e depressão em pacientes com neuropatia diabética;
- ✓ Determinar se o tratamento com ILIB tem impacto na qualidade de vida dos pacientes com neuropatia diabética.

3.3 HIPÓTESE

H0: O tratamento com ILIB não reduz a dor e alterações sensoriais em pacientes com neuropatia diabética.

H1: O tratamento com ILIB reduz a dor e alterações sensoriais em pacientes com neuropatia diabética.

4 METODOLOGIA

4.1 DESENHO DO ESTUDO

O presente trabalho trata-se de um estudo prospectivo, randomizado, controlado, cego, comparativo, com aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia (UFBA-CAAE: 46609221.5.0000.8035), e registrado na plataforma virtual de acesso livre para registro de estudos experimentais e não experimentais realizados em seres humanos e conduzidos em território brasileiro, Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC; RBR-3bth6y2).

O recrutamento e tratamento dos pacientes foi realizado no período de 1 ano (2021 a 2022), no Hospital Jorge Novis, hospital municipal de Lauro de Freitas, de assistência intermediária e atendimento multiprofissional, ambulatorial e hospital-dia. Os pacientes com diabetes são atendidos no hospital após encaminhamento pela atenção básica, do programa HIPERDIA, para avaliação clínica com médico especialista e tratamento da dor.

A seleção dos participantes iniciou-se em outubro de 2021, após encaminhamento médico de pacientes do Hospital Jorge Novis com diagnóstico clínico de neuropatia sensorial diabética, para o setor de Fisioterapia desse Hospital, totalizando 66 pacientes. Na Unidade de Fisioterapia, o diagnóstico de dor neuropática diabética provável foi confirmado com base na história, pontuação no exame clínico padronizado para ND (MOREIRA et al., 2005) (ANEXOS 1, 2, 3 e 4), e testes diagnósticos subsidiários (teste de sensibilidade vibratória - diapasão), sensibilidade dolorosa com agulha neurológica (pinprick), teste do monofilamento 10g (von Frey) e teste de sensibilidade térmica (martelo), seguindo as diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes-2022 (SBD, 2022).

Aqueles que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão, foram diagnosticados com neuropatia provável, informados sobre os procedimentos do estudo e convidados a participar (n=52). Aqueles que aceitaram participar (n=52) foram convidados a assinar o TCLE. Após assinatura do termo os participantes foram avaliados para o tempo de baseline com o teste de QST, utilizado como critério diagnóstico para classificação de dor neuropática definida, sendo confirmado nos 52 participantes. As avaliações sensoriais do QST foram realizadas na Faculdade de Farmácia da UFBA em Salvador-Bahia. O transporte desses participantes de um município para o outro foi realizado através de carro próprio sem financiamento auxiliar. Em seguida, os participantes foram randomizados de forma cega e aleatória para um dos dois

braços do estudo, na razão 1:1 para grupo placebo (ILIB desligado; n=26) ou grupo ativo (ILIB ligado; n=26) conforme Figura 3.

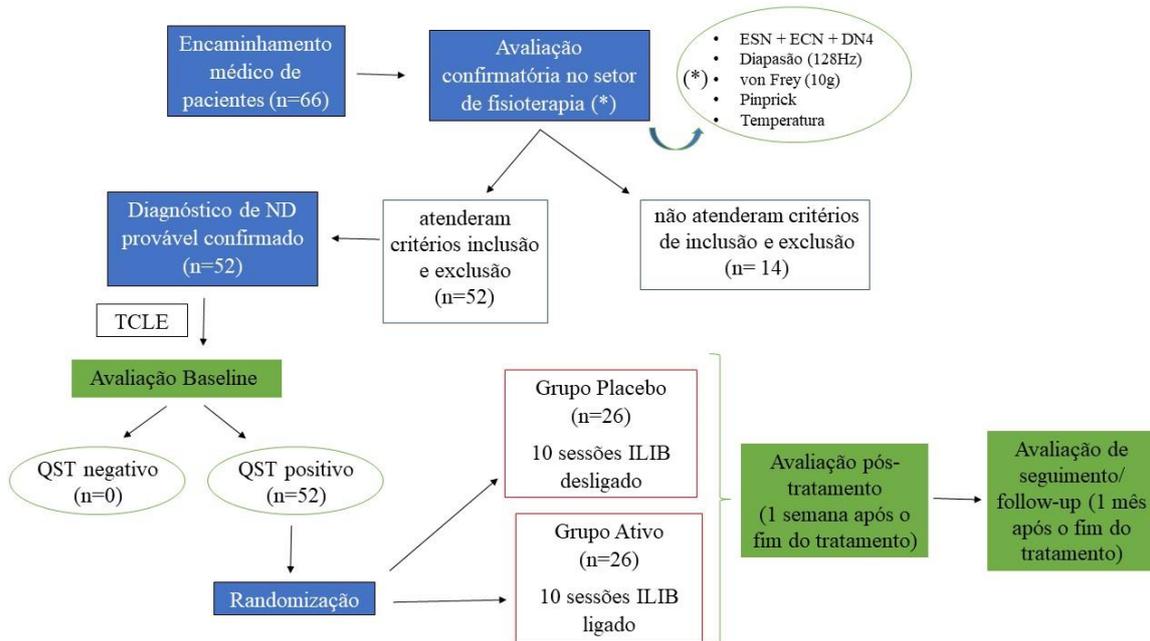


Figura 3 – Fluxograma do estudo. Exame clínico padronizado: ESN (escore de sintomas neuropáticos), ECN (escore de comprometimento neuropático), DN4 (Questionário de dor neuropática 4 questões), diapasão, von Frey, pinprick e temperatura. ND (neuropatia diabética), TCLE (termo de consentimento livre e esclarecido), QST (teste sensorial quantitativo), ILIB (irradiação a laser intravascular).

Fonte: Elaborada pela autora

Após o protocolo de 10 sessões de ILIB, os participantes foram reavaliados em dois tempos: na semana após o fim do tratamento (4ª semana), e na visita de seguimento/follow-up (um mês após o fim do tratamento). As avaliações foram realizadas de forma cega em relação ao grupo do participante, por um profissional treinado para aplicar os testes sensoriais. A duração da participação de cada participante individualmente foi de 2 meses no total, conforme delineamento na Figura 4.



Figura 4 - Delineamento experimental. Avaliação QST realizada no baseline (diagnóstica) seguida pelo protocolo de 10 sessões de ILIB. Ao término das sessões realizou-se novas avaliações QST (pós-tratamento) e seguimento follow-up após 1 mês do término do tratamento.

Fonte: Elaborada pela autora

O protocolo de laserterapia, com 10 sessões de ILIB, foi adicionado ao tratamento médico padrão em uso pelo paciente no momento da inclusão no estudo. As medicações utilizadas pelos mesmos eram de controle do DM e analgésico (quando sentir dor). Os participantes do grupo placebo tiveram a opção de receber a laserterapia após a comprovação de eficácia da pesquisa, sem nenhum custo.

4.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Critérios de Inclusão: pacientes com diagnóstico de ND provável. Idade entre 20 e 79 anos com diagnóstico de dor neuropática associada à neuropatia diabética, há mais de 6 meses, com intensidade de dor maior ou igual a 4 na escala visual analógica (VAS); pacientes em uso de tratamento farmacológico para o manejo da dor estável há mais de 30 dias no momento da inscrição no estudo; pacientes que compreenderam e assinaram o termo de consentimento informado.

Critérios de Exclusão: pacientes com impedimento cognitivo ou com comorbidades psiquiátricas graves; pacientes com dor crônica de outras origens; pacientes que tenham sido submetidos a cirurgia ou procedimento invasivo até 2 meses antes da entrada no estudo.

4.3 INTERVENÇÕES

Os participantes do grupo ativo receberam 10 aplicações do ILIB, 3 vezes por semana em dias alternados (TRAJANO, 2013) e os do grupo placebo o mesmo protocolo com o laser desligado. O aparelho de laser utilizado foi o Laser Recover da MMO, espectro vermelho comprimento de onda de 660nm, 100 mW de potência, fibra óptica de 1.000 micras

(TRAJANO, 2013). A aplicação consistiu em colocar o laser acoplado na pulseira ILIB no punho do paciente, posicionado em direção à artéria radial, por 30 minutos. O paciente ficou deitado em decúbito dorsal, de forma confortável, durante todo o tempo da aplicação, com óculos de proteção nos olhos (Figura 5). O ILIB não provoca nenhuma sensação ao paciente, não sendo então possível de saber se está recebendo a irradiação ou não, e o óculos protege dos raios além de impedir a visualização da luz emitida (MENEGUZZO et al., 2017).

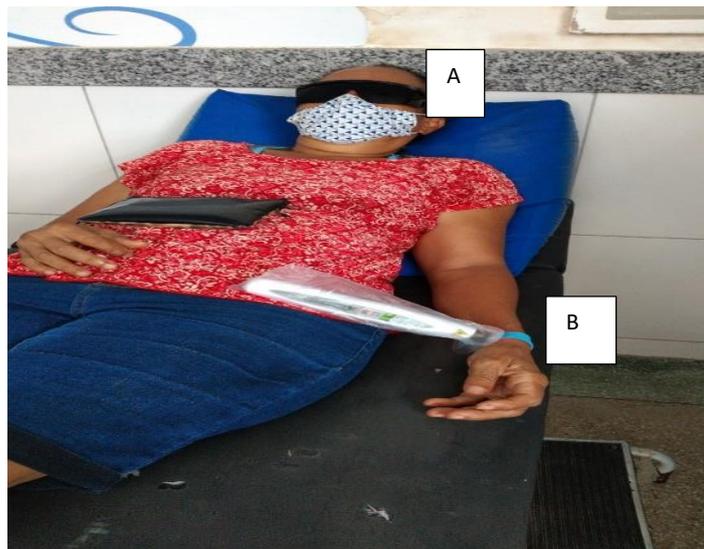


Figura 5 - A) Óculos de proteção do paciente enquanto recebe a irradiação do ILIB. B) Laser e pulseira posicionados na região da artéria radial no punho. Acervo pessoal.
Fonte: Foto tirada pela autora

4.4. FERRAMENTAS DE AVALIAÇÃO

4.4.1 Mensurações de dor

A intensidade de dor foi avaliada pela escala visual analógica (VAS) de 0-100 mm; pontuações de dor foram obtidas pelo questionário McGill Short Form (COSTA et al., 2013) validado para português (Anexo 5).

VAS: consiste em escala de aferição da intensidade de dor pelo paciente, sendo um importante instrumento para verificar a evolução da dor durante um tratamento. Possui variação de 0 a 10 sendo 0 ausência total de dor e 10 o nível máximo de dor imaginável pelo paciente, conforme Figura 6.

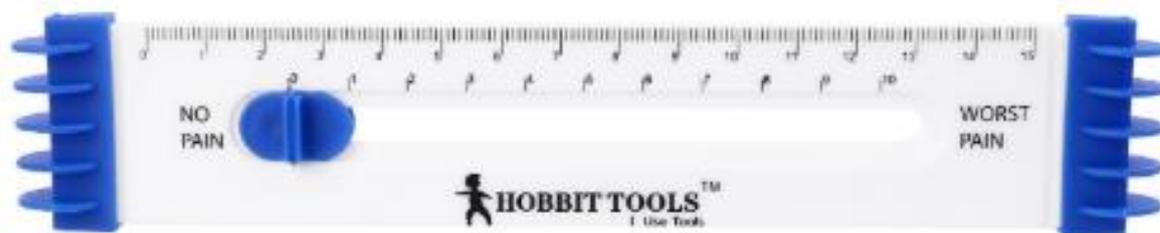


Figura 6 - Escala VAS

Fonte: Elaborada pela autora

Questionário McGill: considerado um dos melhores e mais utilizados instrumentos para caracterizar e discernir os componentes afetivo e sensorial da dor. Tem índices de validade e confiabilidade estabelecidos e poder discriminativo entre os diversos componentes da dor, auxiliando no diagnóstico, escolha da terapia e efetividade da terapêutica implementada (COSTA, 2013). Consiste em 15 descritores (11 sensoriais; 4 afetivos), classificados em escala de intensidade como 0 = nenhum, 1 = leve, 2 = moderado ou 3 = grave. Assim, para cada descritor existe um número, que possibilita categorizar cada variável de acordo com sua intensidade. As pontuações de dor podem ser obtidas pela soma de cada grupo: sensorial com valor máximo de 33 pontos e afetivo 12 pontos; uma pontuação total de dor é obtida pela soma dos dois.

4.4.2 Qualidade de vida

Investigada com o questionário SF-36 (LAGUARDIA et al., 2013) (Anexo 6).

SF-36: instrumento de avaliação da qualidade de vida, de fácil administração e compreensão. Consiste em um questionário multidimensional formado por 11 questões e 36 itens, englobados em 8 domínios: capacidade funcional (dez itens), aspectos físicos (quatro itens), dor (dois itens), estado geral da saúde (cinco itens), vitalidade (quatro itens), aspectos sociais (dois itens), aspectos emocionais (três itens), saúde mental (cinco itens) e uma questão comparativa sobre a percepção atual da saúde em um ano. Cada indivíduo ao responder o questionário recebe uma pontuação em cada domínio, que varia de 0 a 100, sendo 0 a pior pontuação e 100 a melhor (PATE et al., 1995).

4.4.3 Saúde mental

Avaliada pela escala HADS (ANEXO 7).

HADS: escala usada para avaliar o nível de ansiedade e depressão do paciente. Contém 14 questões do tipo múltipla escolha, com duas subescalas (ansiedade e depressão), com sete itens cada. A pontuação global em cada subescala vai de 0 a 21 sendo o resultado classificado em: improvável distúrbio de ansiedade e depressão (0 – 7 pontos), possível distúrbio de ansiedade e depressão (8 – 10 pontos) e provável distúrbio de ansiedade e depressão (11 – 21 pontos) (BOTEGA et al., 1995).

4.4.4 Teste Sensorial Quantitativo (QST)

Consiste em um protocolo completo para avaliar a função somatossensorial, abrangendo estímulos nociceptivos e não nociceptivos, de natureza térmica, mecânica e vibração (BACKONJA et al., 2009). O QST foi realizado sempre da mesma maneira, por um mesmo investigador cego, treinado e capacitado para tal análise. A região do primeiro interósseo dorsal da mão dominante foi utilizada para familiarização do paciente. Antes da realização dos testes, todos os estímulos foram demonstrados nessa área para familiarizar o paciente com os procedimentos de teste. O QST foi realizado em duas áreas, uma de teste e uma de controle. A área teste abrangeu a área afetada, de máxima dor, e a área de controle o lado contralateral correspondente sem queixas. As avaliações foram iniciadas na área controle, seguida pela avaliação na área teste, como detalhado abaixo:

Sensibilidade tátil: avaliada pela estimulação da área teste (5cm de pele com o ponto doloroso no centro) e área controle (5cm de pele) com o pincel BRUSH-05 (SenseLab, Somedic) – Figura 7, passando 2cm/s (2-3 segundos). Esse dispositivo, exerce força padronizada entre 200-400mN. Foi considerada resposta positiva se o participante percebeu pelo menos 2 dos 3 estímulos aplicados com intervalo de 10 segundos. Em adição, a descrição pelo participante da sensação como desagradável ou dolorosa corresponde a resposta positiva para a presença de alodinia mecânica dinâmica. Em caso positivo, o participante categorizou a intensidade da dor pela escala VAS (FELIX, 2009).



Figura 7 - BRUSH-05

Fonte: (THANES SCIENCE CO., LTD., 2018)

Limiar mecânico: foram utilizados monofilamentos de von Frey, para determinação do limiar de detecção e dor para estímulo mecânico na área teste e na área controle (CIAMPI et al., 2018). O kit de monofilamentos consiste em um jogo de vinte filamentos de nylon cuja rigidez à tensão é padronizada pelo fabricante Touch Test Sensory, Stoelting, USA (Figura 8). Dessa forma, o kit dispõe de vinte escalas de cargas de estimulação distintas. A interpretação é feita em vinte graduações de sensibilidade, desde a mais fina, com percepção da carga de 0,008g (sensibilidade para mão e pé) até a perda total de sensibilidade (perda de sensibilidade a pressão profunda) com a estimulação máxima de carga de 300g.

Para realizar o teste, a ponta do filamento foi posicionada perpendicularmente à pele do participante, pressionando-o com força suficiente para deformar o filamento até que ele se curvou em um formato côncavo. A pressão não foi grande o bastante para retirar a ponta do monofilamento do contato com a pele. O teste foi iniciado com o filamento mais fino da série, e cada filamento foi comprimido contra a pele, durante dois segundos, sem que o participante pudesse ver o estímulo. O paciente foi instruído a avisar quando sentisse qualquer sensação tátil. Na ausência de percepção, o próximo filamento de maior força foi utilizado, e assim sucessivamente até a percepção do estímulo. Quando houve resposta positiva, esse filamento foi aplicado 6 vezes e se 3 das 6 medidas foram positivas (50%), o filamento imediatamente abaixo foi novamente aplicado para confirmar a resposta negativa.

O limiar de detecção para estímulo mecânico, foi a força do menor filamento capaz de produzir resposta positiva (resposta em pelo menos 3 das 6 estimulações). O mesmo procedimento foi adotado para a determinação do limiar de dor, mas iniciando o teste com um

filamento acima do limiar de percepção. Para essa avaliação o participante foi orientado a relatar como dor qualquer mínima sensação dolorosa, exemplificando com o termo “picada de formiga” (FELIX, 2009).



Figura 8 - Monofilamentos de von Frey
Fonte: (ANIMALAB, [s.d])

Resposta a estímulo supralimiar (processamento supraespinal): após a determinação do limiar de dor, foi admitido como supralimiar o estímulo pelo filamento de quatro graduações acima da graduação do limiar de dor. A pele da área teste e da área controle foi estimulada com esse filamento e a intensidade da resposta a esse estímulo supralimiar foi graduada pelo paciente na VAS (CIAMPI et al., 2018).

Sensibilidade à estímulo doloroso mecânico: foi avaliada pelo Teste de Pinprick, que consistiu em estimular a área teste e área controle com uma agulha de exame neurológico- Figura 9. Foi considerada resposta positiva quando o paciente percebeu pelo menos 2 dos 3 estímulos aplicados (FELIX, 2009).



Figura 9 - Agulha de exame neurológico
Fonte: (CONTEC, 2018)

Limiar de detecção de vibração: avaliado com o aparelho VSA-3000 *Vibratory Sensory Analyzer* da Medoc Advanced Medical Systems (Figura 10). O estimulador foi posicionado sobre uma proeminência óssea na área teste ou na área controle, e o estímulo iniciou-se de modo crescente até que o paciente indicasse verbalmente a percepção do estímulo, quando o estímulo foi interrompido e o valor registrado. O limiar foi calculado pela média de três medidas (FELIX, 2009).

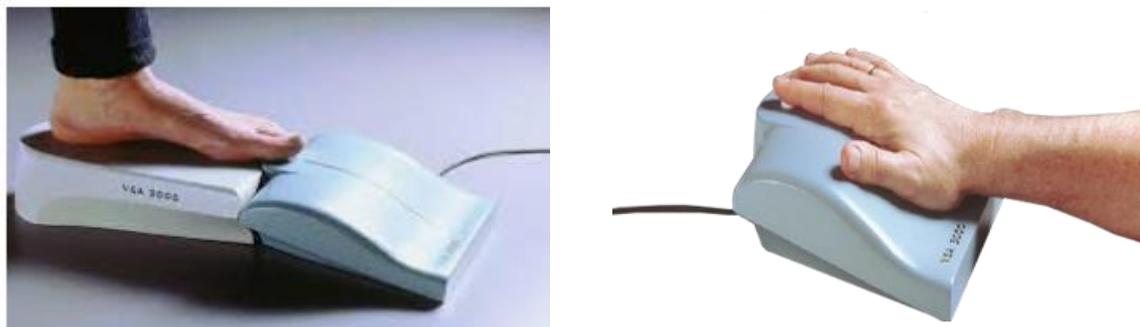


Figura 10 - VSA-3000
Fonte: (THANES SCIENCE CO.,2022)

Limiar térmico: os limiares de percepção e de dor aos estímulos térmicos foram avaliados pelo TSA-II *Neuro Sensory Analyzer* da Medoc Advanced Medical Systems, Israel (Figura 11), na área teste e na área controle (CIAMPI et al., 2018). Os limiares de detecção e de dor ao calor e ao frio foram avaliados pelo método dos limites, variando 1°C/s a partir de 32°C , com o termodo de superfície de contato de 9cm^2 . Os intervalos entre estímulos foram de 6–8s para limiares de detecção, 15–20s para limiares de dor pelo calor e 20–30s para limiares de dor pelo frio. As temperaturas não ultrapassaram 50°C para calor e 0°C para frio para evitar lesões térmicas. Iniciado o estímulo térmico, que partiu de 32°C e variou 1°C/s os participantes indicaram quando perceberam o estímulo pela primeira vez, pressionando um botão, o que interrompeu imediatamente o estímulo e o valor foi registrado. Os limiares foram considerados a média de três medidas e foram expressos como valores absolutos de temperatura. Estímulos sham, onde nenhum estímulo térmico real foi realizado, foram inseridos nos ensaios de rotina para minimizar viés de resposta (FELIX, 2009).



Figura 11 - TSA-II
Fonte: (BIOLINK® MEDICAL, 2008)

Sensação térmica paradoxal: esse teste avalia a função das fibras C. Para sua realização, o termodo foi posicionado na área teste ou na área controle, e a temperatura aumentou ou reduziu a taxa de $0,5^{\circ}\text{C/s}$, a partir de 32°C , aplicando um estímulo quente, seguido de um frio. As temperaturas de estímulo corresponderam aos limiares de percepção de quente e frio, determinados pelo método dos limites descrito acima. A cada ciclo de um estímulo quente seguido de um frio, o paciente descreveu se a sensação após estímulo frio foi de quente ou frio. Foram aplicados três ciclos de quente/frio e o número de sensações paradoxais, ou seja, o número de vezes que o paciente refere percepção “quente” para um estímulo frio, foi registrado (CIAMPI et al., 2018).

Magnitude da resposta a estímulo supralimiar: esse teste evidencia a existência de hiperalgesia, que reflete sensibilização nas vias de processamento da dor. Para sua realização, o termodo foi posicionado na área teste ou na área controle, e a temperatura aumentou a uma taxa linear de 2°C/s a partir da temperatura neutra de 32°C , até atingir a temperatura alvo, que foi mantida constante por 2s. A temperatura alvo foi 10% acima da temperatura do limiar de dor ao calor, determinado pelo método dos limites descrito acima. O mesmo protocolo foi seguido para estimulação fria, mas diminuindo a temperatura a partir de 32°C até 10% abaixo da temperatura do limiar de dor ao frio, determinado pelo método de limites. Após o estímulo, a intensidade da dor foi avaliada por VAS (0–10), sendo a média de VAS de duas leituras considerada como valor supralimiar quente ou supralimiar frio (CIAMPI et al., 2018).

Somação temporal: somação temporal refere-se ao aumento da percepção de dor após estímulos nocivos repetitivos, e é um correlato comportamental de wind-up, fenômeno onde os neurônios de segunda ordem espinais exibem aumento da atividade devido à aferência repetida de fibra C em frequência de 1Hz a 3Hz. Esse teste evidencia sensibilização das vias de dor no SNC, que pode contribuir para a manutenção da dor crônica. A somação temporal é

calculada pela razão entre a intensidade de dor referida pelo participante ao receber um estímulo térmico quente supralimiar repetido dez vezes consecutivas (D10), sobre a intensidade de dor referida pelo participante sob o mesmo estímulo doloroso unitário (D1), com uso da VAS (MACKEY et al., 2017). O termodo foi posicionado na eminência tenar da mão dominante, conforme Figura 12.

A intensidade do estímulo supralimiar (temperatura de baseline e de pico) foi individualizada em um protocolo de triagem, onde foram aplicados estímulos crescentes de 1°C em 1°C, iniciando com temperatura de baseline de 36°C e de pico de 45°C. Após cada estímulo o participante classificou a intensidade da dor na escala VAS. Considerou-se supralimiar o estímulo classificado pelo participante como 2 ou mais na escala VAS, repetindo-o na série de dez vezes, com duração de 0,5 segundos e com intervalo de 2 segundos entre os picos de temperatura. O participante classificou a intensidade de dor por VAS para o estímulo isolado (D1) e depois para estímulos repetidos (D10). A razão VAS D10/D1 é considerada a taxa de somação temporal (ROLKE et al., 2006).



Figura 12 - Somação temporal, região tênar.
Fonte: Foto da autora

4.5 DESFECHOS

Desfechos primário: Mudança na pontuação da escala de intensidade de dor por VAS, comparando valores de pré e pós-tratamento.

Desfechos secundários: Mudança nas pontuações de dor no questionário McGill Short Form e dos parâmetros sensoriais do QST, comparando valores de pré e pós-tratamento.

4.6. TAMANHO DA AMOSTRA

Amostra e cálculo amostral: O tamanho da amostra foi calculado para comparar dois grupos independentes usando o teste t-student bilateral com um poder de 80% e nível de significância de 5% para um tamanho de efeito de 0,8, com objetivo de obter redução da pontuação de dor na escala VAS de pelo menos 30%. Com base nesses parâmetros foi estabelecida uma amostra de 26 indivíduos em cada grupo. O cálculo foi realizado no software G*Power Versão 3.1.9.7 (FAUL et al., 2007). No total 66 participantes foram avaliados, destes, 14 não puderam participar, não foram incluídos por questões pessoais que impediam de comparecer aos atendimentos regularmente, ou por não atenderem aos critérios de inclusão e exclusão. Dos 52 participantes incluídos no estudo, 26 foram randomizados de forma cega e aleatória para o grupo controle e 26 para o grupo ativo.

4.7. RANDOMIZAÇÃO

A randomização ocorreu por meio de sorteio aleatório, com utilização de um envelope pardo contendo 52 papéis, dos quais, na metade constava o número 1 e na outra metade o número 2. O número 1 foi equivalente ao braço de grupo ativo e o número 2 ao braço de grupo placebo. Os participantes não tiveram conhecimento sobre o significado da numeração empregada nos papéis. Em seguida o participante olhava o seu número sorteado e entregava o papel para o profissional devidamente treinado, responsável pela aplicação do protocolo das 10 sessões de ILIB. Ao término do protocolo o participante era encaminhado para as reavaliações do QST, no Laboratório de Farmácia da UFBA, por outro avaliador devidamente capacitado, cego em relação ao grupo pertencente do participante.

4.8. VARIÁVEIS E ANÁLISE DOS DADOS

As variáveis dependentes foram as pontuações de dor, qualidade de vida e saúde mental e parâmetros sensoriais do QST; enquanto, as variáveis independentes são: sexo, idade, tempo de doença e tempo de dor. Os dados foram analisados no software R (versão 4.1.2), onde

realizou-se a análise descritiva pela frequência absoluta/relativa, média, desvio padrão, mediana e quartis, com a finalidade de identificar as características gerais e específicas da amostra estudada. Para verificar a normalidade da distribuição dos dados utilizou-se o teste Kolmogorov-Smirnov e análise da simetria e achatamento da curva de distribuição.

Com perspectivas de analisar as características sociodemográficas entre os grupos, o teste qui quadrado foi utilizado para as variáveis categóricas. Já o teste T de student foi empregado para as variáveis contínuas.

Para identificar possíveis alterações nos parâmetros sensoriais dos participantes, confirmando o diagnóstico de neuropatia diabética, dados do QST na medida de baseline obtidos no sítio teste foram comparados com os do sítio controle, utilizando o teste T de Student.

Para identificar a existência de diferenças significativas entre as medidas de dor, parâmetros sensoriais, qualidade de vida e HADS, antes e após a intervenção foi utilizado o teste t-student para amostras emparelhadas e entre os grupos de intervenção. O nível de significância (p) estabelecido para este estudo foi de 5%.

4.9 ASPECTOS ÉTICOS

Os pesquisadores envolvidos no estudo comprometem-se a seguir a Resolução CNS nº 466/12 e suas complementares, sobretudo no que diz respeito à confidencialidade dos dados e a utilizá-los apenas para os fins descritos neste protocolo. O projeto possui aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia (UFBA-CAAE: 46609221.5.0000.8035), e registro ReBEC (RBR-3bth6y2).

5 RESULTADOS

5.1 PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO DOS PARTICIPANTES

Foram incluídos neste estudo um total de 52 participantes. Quando randomizados, 50% desses fizeram parte do grupo placebo, e 50% do grupo ativo. Conforme apresentado na Figura 13, os participantes foram em sua maioria do sexo feminino $n=38$ (73,1%) e 14 do sexo masculino, com idade média de $58,04 \pm 9,84$ anos, tempo médio de doença de $7,10 \pm 5,18$ anos, e tempo médio de dor neuropática de $3,73 \pm 2,66$ anos. Destes, 100% eram hipertensos controlados e faziam uso de medicação hipoglicemiante para controle da DM.

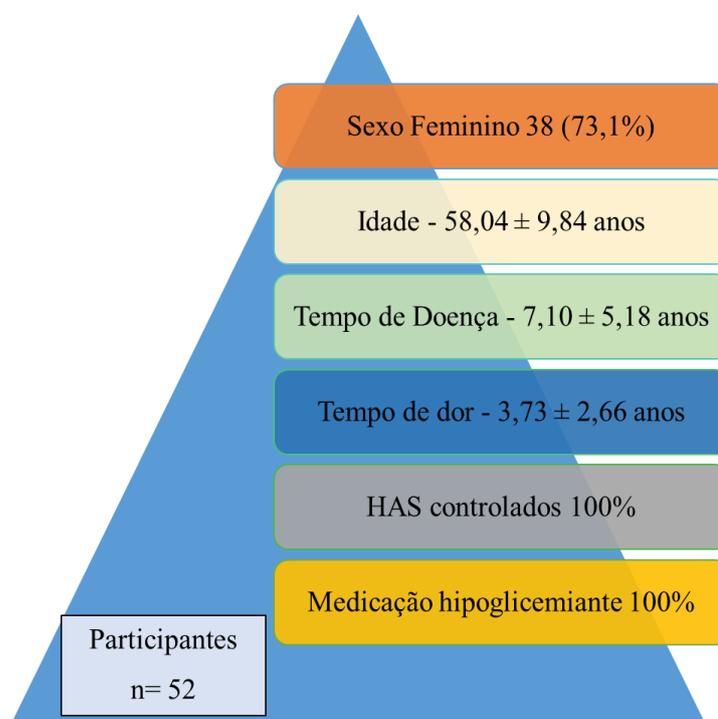


Figura 13 - Características sociodemográficas e clínicas dos participantes do estudo, atendidos no Hospital Jorge Novis, Itinga, Lauro de Freitas/BA, 2022.

Fonte: Elaborado pela autora

As características sociodemográficas do grupo placebo e do grupo ativo foram avaliadas comparativamente, a fim de eliminar possíveis vieses nos resultados. Conforme apresentado na Tabela 1, não houve diferenças estatísticas significativas entre os grupos analisados quanto às características sociodemográficas, uma vez que $p > 0,05$ para todas as variáveis analisadas, que foram: sexo, idade, tempo de doença e tempo de dor neuropática. Essa análise comprova que os grupos eram homogêneos no momento de inclusão no estudo.

Tabela 1 - Características sociodemográficas dos participantes do estudo, incluídos no grupo placebo e grupo ativo.

Variável	Placebo (N=26)	Ativo (N=26)	Valor de p
Sexo (%)			
Feminino	53,84	69,23	0,331 ¹
Masculino	46,16	30,77	
Idade Média (anos)	56,96	59,11	0,435 ²
Tempo médio de doença (anos)	7,69	6,50	0,412 ²
Tempo médio de dor (anos)	4,00	3,46	0,472 ²

¹Teste qui quadrado, ²Teste t de Student

Fonte: Elaborado pela autora

5.2 PERFIL DE SENSIBILIDADE DOS PARTICIPANTES

Cerca de 20% (n=5) dos participantes do grupo ativo e 35% (n=9) do placebo apresentaram resposta negativa ao Brush 5 indicando presença de sensibilidade tátil. A resposta ao teste de pinprick, que representa estímulo nociceptivo, foi presente em apenas 2 participantes do grupo ativo e 4 no grupo placebo. O limiar de detecção de estímulo mecânico medido por von Frey foi de $3,69\text{g} \pm 0,83$ e $3,76\text{g} \pm 0,65$ para os grupos ativo e placebo, respectivamente. Para o limiar doloroso ao estímulo mecânico, os valores encontrados de baseline no grupo ativo foram $52,85\text{g} \pm 5,28$ e $52,56\text{g} \pm 5,4$ no placebo. A intensidade de dor e induzida pelo estímulo supra limiar mecânico, avaliadas pela escala VAS, no grupo ativo foi de $7,46 \pm 1,3$ e $7,41 \pm 1,05$. A avaliação da função da fibra A β foi avaliada pelo limiar de detecção de vibração $10,53\text{Hz} \pm 1,33$ e $10,9\text{Hz} \pm 1,96$ nos grupos ativo e placebo respectivamente. Os limiares térmicos avaliam a condução nervosa das fibras C. A detecção ao frio apresentou valores em °C de $22,48^\circ\text{C} \pm 2,47$ e $23,68^\circ\text{C} \pm 4,22$ e o limiar doloroso $6,62^\circ\text{C} \pm 3,7$ e $11,95^\circ\text{C} \pm 3,26$ nos grupos ativo e placebo. Em relação aos limiares para o quente os valores foram de $41,44^\circ\text{C} \pm 5,23$ no grupo ativo e $40,66^\circ\text{C} \pm 5,84$ no placebo para detecção e $47,08^\circ\text{C} \pm 3,86$ e $45,97^\circ\text{C} \pm 4,77$ para doloroso nos grupos ativo e placebo respectivamente. Na avaliação paradoxal também se avalia a função das fibras C em sua capacidade discriminativa térmica, onde se encontrou resultados positivos de $0,96 \pm 0,19$ e $1,00 \pm 0,40$. O supralimiar térmico detectou intensidades de tolerância à dor ao frio, medidos pela escala VAS, de $7,26 \pm 1,48$ no grupo ativo e $7,34 \pm 1,05$ no grupo placebo. Já no supralimiar ao quente os valores de

VAS foram de $8,69 \pm 1,34$ e $8,65 \pm 1,23$. Na avaliação da somação temporal a razão de wind-up encontrada foi de $2,32 \pm 0,67$ e $2,30 \pm 0,78$ para os grupos ativo e placebo respectivamente.

Para avaliar a homogeneidade da amostra no baseline, foram feitas comparações dos parâmetros do QST no lado teste entre os grupos ativo e placebo, utilizando o Teste t. Para todos os parâmetros sensoriais dos dois grupos não foram encontradas diferenças estatísticas ($p > 0,05$), demonstrando a homogeneidade dos grupos.

A fim de identificar a presença de alterações sensoriais, que caracterizam clinicamente a neuropatia diabética, foi feita uma avaliação comparativa, utilizando o Teste t, entre o lado teste do corpo (com dor) e o lado controle (sem dor) de cada participante no tempo de baseline para todos os parâmetros avaliados no QST. Os resultados apresentados na Tabela 2, mostram que as respostas dos participantes aos estímulos sensoriais aplicados nos dois lados foram estatisticamente diferentes ($p < 0,05$) para os parâmetros de limiar de detecção mecânica, limiar doloroso, supra dor mecânico, detecção de vibração, paradoxal, supra limiar frio, supra limiar quente e somação temporal. Não foi observado diferença estatística na sensibilidade tátil ($p = 0,5$), pinprick ($p = 0,4$) e limiares térmicos. Dessa forma, foi possível evidenciar que no momento da inclusão no estudo, os participantes apresentavam alterações sensoriais, associadas a disfunções de fibras sensoriais, presentes no sítio de dor neuropática, confirmando o diagnóstico de ND.

Tabela 2 – Avaliação sensorial dos 52 participantes no tempo de baseline.

Parâmetros QST	Grupo Ativo		Grupo Placebo	
	Lado Teste	Lado Controle	Lado Teste	Lado Controle
Sensibilidade tátil (+)	21,00	21,00	17,00	18,00
Pinprick (+)	24,00	25,00	22,00	22,00
Limiar de detecção mecânica (g)	3,69±0,83*	0,84±0,29	3,76±0,65*	0,83±0,40
Limiar doloroso (g)	52,85±5,28*	28,30±3,31	52,56±5,40*	27,19±3,24
Supra dor mecânico (VAS)	7,46±1,30*	4,34±1,41	7,41±1,05*	3,95±1,36
Detecção Vibração (HZ)	10,53±1,33*	5,84±1,37	10,90±1,96*	7,42±1,73
Detecção frio (°C)	22,48±2,47	26,18±2,96	23,68±4,22	27,93±8,32
Doloroso frio (°C)	6,62±3,77	13,75±9,65	11,95±3,26	14,46±10,41
Detecção quente (°C)	41,44±5,23	39,13±5,32	40,66±5,84	38,08±5,36
Doloroso quente (°C)	47,08±3,86	45,09±4,43	45,97±4,77	42,93±4,95
Paradoxal (+)	0,96±0,19*	0,22±0,26	1,00±0,40*	0,22±0,32
Supra limiar frio (VAS)	7,26±1,48*	3,76±1,95	7,34± 1,05*	3,80±1,38
Supra limiar quente (VAS)	8,69 ± 1,34*	3,88±1,17	8,65 ± 1,23*	3,80±1,76
Somação temporal (wind-up)	2,32±0,67*	0,71±0,35	2,30±0,78*	0,37±0,24

Nota: valores representados como média ± desvio padrão da média, dos parâmetros avaliados no QST. Comparações entre os lados no baseline (antes do tratamento). Utilizado Teste t, * (p<0,05) lado teste em relação ao lado controle.

Fonte: Elaborado pela autora

5.3 DESFECHO PRIMÁRIO DA EFICÁCIA: INTENSIDADE DE DOR NA ESCALA VAS

Como forma de analisar a eficácia do tratamento, a intensidade da dor foi quantificada em todos os participantes pela escala VAS em três momentos distintos: antes do tratamento (baseline), na semana após a conclusão do protocolo de tratamento (pós-tratamento), e um mês após o término do tratamento (follow-up). Os resultados estão representados na Figura 14.

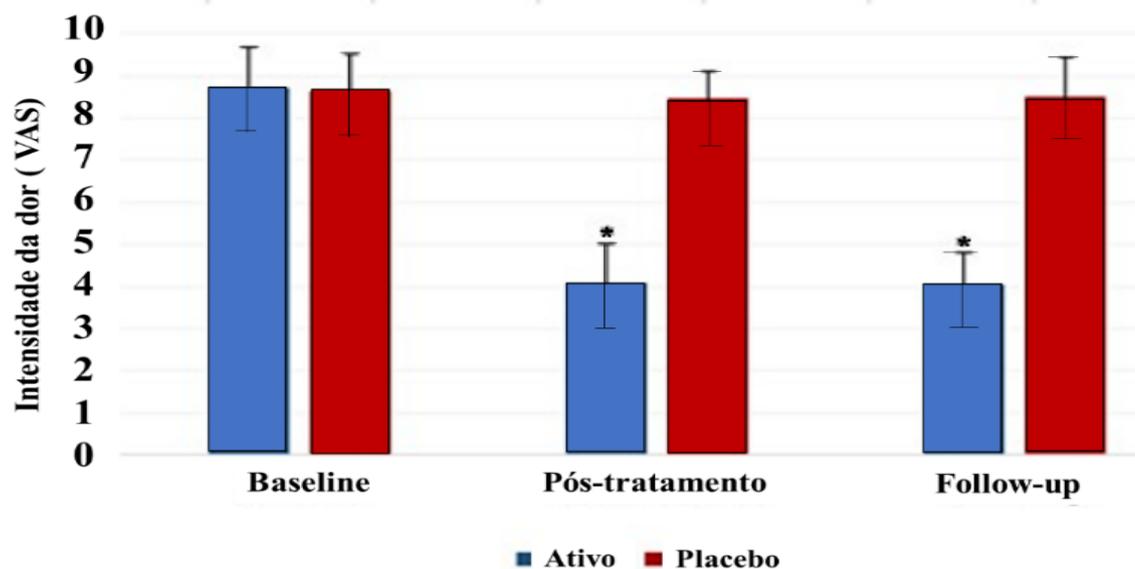


Figura 14 - Intensidade de dor analisada pela escala analógica visual (VAS) nos grupos ativo e placebo ao longo do período experimental. O eixo Y representa a intensidade da dor pela escala VAS (0-10). Medidas foram realizadas nos tempos de baseline (antes do tratamento); pós-tratamento (ao final do tratamento); follow-up (1 mês após o final do tratamento). Valores representados como média ± desvio padrão, com n=26 por grupo. Teste t de Student: *p<0,05, diferente do baseline do respectivo grupo.

Fonte: Elaborado pela autora

Inicialmente foram comparados os valores de VAS entre os grupos no tempo de baseline, e verificou-se que os grupos apresentaram intensidade de dor estatisticamente igual antes do início do tratamento ($p = 0,67$). Para avaliar a eficácia do tratamento, os valores de VAS nos tempos de pós-tratamento foram comparados aos valores de baseline. Nos participantes do grupo ativo, a intensidade da dor pela escala VAS no baseline, pós-tratamento e follow-up foi de $8,73 \pm 0,96$, $4,07 \pm 0,93$ e $4,03 \pm 0,77$, respectivamente, representados como média ± DP. O Teste t foi aplicado e mostrou que, no grupo ativo, a intensidade da dor foi menor tanto no tempo de pós-tratamento quanto de follow-up em relação ao baseline ($p < 0,001$), evidenciando o efeito analgésico do tratamento. No grupo placebo os valores de

VAS foram de $8,65 \pm 0,89$ para o baseline, $8,46 \pm 0,64$ no pós-tratamento e $8,5 \pm 0,94$ no follow-up. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre as medidas de pós-tratamento e follow-up em relação ao baseline nesse grupo ($p = 0,27$ e $p = 0,38$), indicando ausência de efeito analgésico.

5.4 DESFECHO SECUNDÁRIO DE EFICÁCIA: SCORES DE DOR PELO QUESTIONÁRIO MCGILL

Além da escala VAS, a mensuração da dor foi feita utilizando o questionário McGill, que permite discriminar os componentes afetivo e sensorial da dor. A partir dos dados do questionário foram calculadas as pontuações dos componentes sensorial, afetivo e total da dor, como mostrado na Tabela 3. As pontuações de dor dos dois grupos no baseline foram comparadas e não foram encontradas diferenças estatísticas entre grupos nesse tempo de avaliação ($p = 0,64$), mostrando a homogeneidade dos grupos antes do início dos tratamentos.

Conforme apresentado na Tabela 3, as pontuações de dor no grupo ativo reduziram após o tratamento. Tanto a pontuação do componente sensorial da dor, quanto do afetivo, foram reduzidos nos tempos de pós-tratamento e follow-up ($p < 0,001$) em relação ao baseline, demonstrando eficácia do tratamento na redução da dor, tanto no aspecto sensorial quanto afetivo. Já no grupo placebo não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as pontuações de dor nos diferentes tempos de avaliação. Esses dados corroboram a eficácia analgésica do tratamento, como evidenciada pelos dados de intensidade da dor pela escala VAS.

Como forma de verificar a durabilidade dos efeitos analgésicos induzidos pelo tratamento, os resultados nos tempos de pós-tratamento e follow-up foram comparados. Para todas as pontuações de dor do McGill, não houve diferenças estatisticamente significativas entre o pós-tratamento e o follow-up, indicando que o efeito analgésico induzido pelo ILIB persiste na mesma magnitude por até um mês após o término das aplicações.

Tabela 3 - Pontuações de dor no questionário McGill dos participantes do grupo ativo e placebo ao longo do estudo.

Pontuações do McGill	GRUPO ATIVO			GRUPO PLACEBO		
	Baseline	Pós-tratamento	Follow-up	Baseline	Pós-tratamento	Follow-up
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP
Sensorial	25,19±2,94	10,62±2,58*	10,50±2,49*	24,92±3,45	25,19 ± 3,33	25,12 ± 3,65
Afetivo	8,58±2,47	2,81 ± 1,10*	2,73 ± 1,00*	8,38±1,39	8,31 ± 1,57 ±1,62	8,31
Total	33,92±3,77	13,77 ±3,23* 3,30*	13,96 ±	33,35±2,38	33,62 ±2,76 33,58±2,53	

Nota: valores representados como média ± desvio padrão da média, n=26 por grupo. Medidas foram realizadas nos tempos de baseline (antes do tratamento); pós-tratamento (ao final do tratamento); follow-up (1 mês após o final do tratamento). Pontuação de dor por subescala sensorial, afetiva e total, obtidos pelo questionário McGill. Teste t: *p<0,05; em relação ao baseline.

Fonte: Elaborado pela autora

5.5 DESFECHO SECUNDÁRIO DE EFICÁCIA: PARÂMETROS SENSORIAIS DO QST

A avaliação quantitativa de sensibilidade foi feita por um protocolo completo de QST, aplicado nos tempos de baseline, pós-tratamento e follow-up. Os resultados do QST foram agrupados pela modalidade do estímulo, sendo analisados os resultados da área teste, como descrito abaixo.

5.5.1 Sensibilidade à estímulos mecânicos

Os instrumentos utilizados para avaliar sensibilidade à estímulos mecânicos foram: BRUSH-05 (estímulo tátil leve e alodinia dinâmica), teste de pinprick (estímulo nociceptivo) e von Frey filamentos (limiar de detecção mecânico, limiar de dor mecânico e supra de dor mecânico).

BRUSH-05 - Este teste evidenciou a capacidade do participante de identificar um estímulo tátil leve. Apenas 20% (n=5) dos participantes do grupo ativo apresentaram resposta negativa ao BRUSH-05 na medida de baseline, reduziu para 8% (n=2) no pós-tratamento e

permaneceu 8% no follow-up. No grupo placebo, 35% (n=9) dos participantes tiveram resposta negativa ao BRUSH-05 no baseline e reduziu para 27% (n=7) no pós-tratamento e follow-up. O Teste t foi aplicado para comparar os valores encontrados nos tempos de pós-tratamento e follow-up em relação aos valores de baseline em cada grupo, e não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes.

A presença de alodinia mecânica nas áreas avaliadas foi indicada pela percepção de sensação dolorosa ao estímulo inócuo do BRUSH-05. Nas medidas de baseline, 7,6% (n=2) dos participantes do grupo ativo relataram percepção de sensação dolorosa com estímulo ineficaz na área afetada, já no grupo placebo esse valor foi de 15,4% (n=4). No pós-tratamento houve redução no grupo ativo para 3,8% (n=1) e retorno para 7,6% (n=2) no follow-up, já no grupo placebo reduziu para 11,5% (n=3) e 7,6% (n=2). A intensidade da alodinia mecânica no grupo ativo, classificada com VAS, foi de 3 no baseline e 1 no pós-tratamento e follow-up. No grupo placebo foi de 2 no baseline, 1 no pós-tratamento e follow-up. O Teste t foi aplicado para comparar os valores de VAS encontrados nos tempos de pós-tratamento e follow-up em relação aos valores de baseline em cada grupo, não obtendo diferenças estatísticas.

Pinprick - A sensibilidade dolorosa ao estímulo de pinprick, conduzida por fibras nociceptivas A δ e C, foi avaliada. Apenas dois participantes do grupo ativo apresentaram resposta negativa ao estímulo pinprick na medida de baseline e um no pós-tratamento e follow-up. No grupo placebo quatro participantes não perceberam esse estímulo no baseline e três no pós-tratamento e follow-up. Não houve diferenças estatísticas entre os tempos de pós-tratamento e follow-up em relação aos valores de baseline em cada grupo.

Von Frey - Os limiares de detecção e dor a estímulo mecânico foram medidos com filamentos de von Frey, estando seus valores apresentados na Tabela 4. No baseline o limiar de detecção de estímulo mecânico foi de $3,69g \pm 0,83$ e $3,79g \pm 0,65$ para os grupos ativo e placebo, respectivamente. No grupo ativo o limiar reduziu para $1,27g \pm 0,5$ e $1,20g \pm 0,41$ no pós-tratamento e follow-up, indicando melhora estatisticamente significativa na sensibilidade $p < 0,001$.

No grupo placebo os valores no pós-tratamento e follow-up foram de $3,63g \pm 0,55$ e $3,74g \pm 0,71$, e não foram estatisticamente diferentes do baseline. Para o limiar doloroso ao estímulo mecânico, os valores encontrados de baseline no grupo ativo foram $52,85g \pm 5,28$, aumentando para $81,47g \pm 9,47$ no pós-tratamento e $81,42g \pm 9,63$ no follow-up, indicando aumento do limiar de dor $p < 0,001$. No grupo placebo o limiar no baseline foi de $52,56g \pm 5,4$ e se manteve em $52,56g \pm 4,94$ no pós-tratamento e aumentou para $52,64g \pm 3,87$ no follow-

up, sem diferença estatisticamente significativa entre os tempos. Os dados evidenciaram que o protocolo ILIB aumentou o limiar doloroso e esse efeito se manteve por pelo menos um mês depois do fim do tratamento.

Tabela 4 - Limiar de detecção e dor à estímulo mecânico dos participantes dos grupos ativo e placebo ao longo do estudo.

Monofilamento Von Frey (g)	GRUPO ATIVO	GRUPO PLACEBO
	Média ± DP	Média ± DP
Limiar de detecção		
Baseline	3,69±0,83	3,76±0,65
Pós-tratamento	1,27±0,50*	3,63±0,55
Follow-up	1,20±0,41*	3,74±0,71
Limiar doloroso		
Baseline	52,85±5,28	52,56±5,40
Pós-tratamento	81,47±9,47*	52,56±4,94
Follow-up	81,42±9,63*	52,64±3,87

Nota: valores representados como média ± desvio padrão da média do valor em gramas, n=26 por grupo. Medidas foram realizadas com filamentos de von Frey nos tempos de baseline (antes do tratamento); pós-tratamento (ao final do tratamento); follow-up (1 mês após o final do tratamento). Teste t: *p<0,05 em relação ao baseline.

Fonte: Elaborado pela autora

A presença de hiperalgesia mecânica foi avaliada pelo teste de estímulo supralimiar de dor mecânico (Tabela 5). A intensidade de dor (escala VAS) induzida pelo estímulo supra limiar mecânico no grupo ativo foi de $7,46 \pm 1,3$ no baseline, $4,34 \pm 1,44$ e $4,11 \pm 1,58$ no pós-tratamento e follow-up, respectivamente, com diferenças estatísticas entre os tempos de pós-tratamento e o baseline $p < 0,001$. No grupo placebo a intensidade de dor foi de $7,41 \pm 1,05$ no baseline, $7,37 \pm 1,05$ no pós-tratamento e $7,29 \pm 1,16$ follow-up, não apresentando diferenças estatisticamente significativas entre si.

Tabela 5 - Intensidade da dor à estímulo mecânico supralimiar nos participantes dos grupos ativo e placebo ao longo do estudo.

Estímulo supra limiar VAS	GRUPO ATIVO	GRUPO PLACEBO
	Média ± DP	Média ± DP
Baseline	7,46 ± 1,30	7,41 ± 1,05
Pós-tratamento	4,34 ± 1,44 *	7,37 ± 1,05
Follow-up	4,11 ± 1,58*	7,29 ± 1,16

Nota: valores representados como média ± desvio padrão da média do valor de VAS, n=26 por grupo. Medidas foram realizadas nos tempos de baseline (antes do tratamento); pós-tratamento (ao final do tratamento); follow-up (1 mês após o final do tratamento). Teste t: *p<0,05 em relação ao baseline.

Fonte: Elaborado pela autora

5.5.2 Sensibilidade à vibração

A sensibilidade a estímulos vibratórios foi investigada pela determinação do limiar de detecção de vibração. Os resultados estão expostos na Tabela 6. O grupo ativo apresentou limiares de detecção de vibração de 10,53Hz ± 1,33, 6,8Hz ± 1,14 e 6,52Hz ± 1,05, nas medidas de baseline, pós-tratamento e follow-up, respectivamente. A análise estatística evidenciou diferenças entre os valores de pós-tratamento e follow-up em relação ao baseline p<0,001, indicando que o tratamento induziu melhora na função das fibras Aβ. No grupo placebo os limiares foram de 10,9Hz ± 1,96, 10,9Hz ± 2,67 e 10,93Hz ± 2,58 nos três tempos de leitura, sem diferenças estatísticas entre eles.

Tabela 6 - Limiares de detecção de vibração dos participantes dos grupos ativo e placebo ao longo do estudo.

Limiar de detecção de vibração (Hz)	GRUPO ATIVO	GRUPO PLACEBO
	Média ± DP	Média ± DP
Baseline	10,53 ± 1,33	10,90 ± 1,96
Pós-tratamento	6,80 ± 1,14 *	10,90 ± 2,67
Follow-up	6,52 ± 1,05 *	10,93 ± 2,58

Nota: valores representados como média ± desvio padrão da média do limiar de detecção de vibração em Hz. Medidas foram realizadas nos tempos de baseline (antes do tratamento); pós-tratamento (ao final do tratamento); follow-up (1 mês após o final do tratamento). Teste t: *p<0,05 em relação ao baseline.

Fonte: Elaborado pela autora

5.5.3 Sensibilidade à estímulos térmicos

Os parâmetros de sensibilidade à estímulos térmicos possibilitam verificar a função das fibras C. Para avaliar quantitativamente a sensibilidade à estímulos térmicos, foram mensurados os limiares de percepção e de dor a estímulo quente ou frio. Todos os valores de limiares térmicos foram expressos como valores absolutos de temperatura (°C) e calculados considerando a média de três medidas. Os impactos dos tratamentos sobre os limiares térmicos foram avaliados, em cada grupo, comparando-se os valores obtidos no sítio teste após os tratamentos, com os valores de baseline. Os dados estão apresentados na Tabela 7. No grupo ativo, as temperaturas dos limiares de detecção ao estímulo frio, foram maiores nos tempos de pós-tratamento e follow-up $p < 0,001$ em relação ao baseline, indicando que o tratamento melhorou a percepção ao frio. Os limiares de dor ao estímulo frio, foram visualmente maiores nos tempos de pós-tratamento e follow-up em relação ao baseline, mas essas diferenças não foram estatisticamente significativas. No grupo placebo não houve diferença estatística dos valores de temperatura dos limiares de detecção e dor ao frio entre os tempos. A análise dos dados obtidos com estímulo térmico quente no grupo ativo indicou que as temperaturas de detecção e dor no pós-tratamento foram visualmente menores do que no baseline, mas não houve diferença estatística entre elas. No grupo placebo também não houve diferença estatística entre os tempos analisados.

Tabela 7 – Evolução dos limiares de detecção e de dor para estímulos térmicos frio e quente nos participantes do grupo ativo e placebo.

Limiares térmicos (°C)	GRUPO ATIVO	GRUPO PLACEBO
	Média ± DP	Média ± DP
Detecção frio		
Baseline	22,48 ± 2,47	23,68 ± 4,22
Pós-tratamento	28,28 ± 2,16*	23,70 ± 4,80
Follow-up	28,31 ± 2,00*	23,79 ± 4,33
Doloroso frio		
Baseline	6,62 ± 3,77	11,95 ± 3,26
Pós-tratamento	11,59 ± 4,76	11,84 ± 3,59
Follow-up	12,15 ± 5,54	11,67 ± 3,41
Detecção quente		
Baseline	41,44 ± 5,23	40,66 ± 5,84
Pós-tratamento	39,03 ± 5,23	40,69 ± 6,03
Follow-up	38,73 ± 8,14	40,84 ± 6,02
Doloroso quente		
Baseline	46,08 ± 3,86	44,97 ± 4,77
Pós-tratamento	44,38 ± 4,11	44,73 ± 4,84
Follow-up	44,45 ± 4,00	45,00 ± 4,56

Nota: valores representados como média ± desvio padrão da média, em graus célsius para: limiar de detecção e limiar de dor para estímulo frio e quente. Medidas foram realizadas nos tempos de baseline (antes do tratamento); pós-tratamento (ao final do tratamento); follow-up (1 mês após o final do tratamento). Analisado pelo Teste t com nível de significância previamente estabelecido em $p < 0,05$. *diferente em relação ao baseline.

Fonte: Elaborado pela autora

5.5.4 Sensação térmica paradoxal

Esse teste avalia a capacidade de discriminação sensorial térmica, evidenciando a função das fibras C. Para avaliação da sensação térmica paradoxal, foram utilizados os limiares de percepção dos estímulos quentes e frios, estabelecidos para cada participante no teste descrito acima. Os valores foram registrados como número de sensações paradoxais (entre 0 e 3), produzidas por três sequências de estímulos quente/frio. Os resultados estão descritos na Tabela 8. No grupo ativo, o número de sensações paradoxais (percepção de quente após um estímulo frio) aumentou no pós-tratamento e follow-up $p < 0,001$ em relação ao baseline. No grupo placebo, não houve diferenças estatísticas entre os diferentes tempos.

Tabela 8 - Sensação térmica paradoxal nos participantes do grupo ativo e placebo ao longo do estudo.

Sensação térmica Paradoxal (Respostas positivas)	GRUPO ATIVO	GRUPO PLACEBO
	Média ± DP	Média ± DP
Baseline	0,96 ± 0,19	1,00 ± 0,40
Pós-tratamento	2,23 ± 0,65*	0,96 ± 0,34
Follow-up	2,19 ± 0,74*	0,96 ± 0,44

Nota: Valores representados como média ± desvio padrão da média do número de respostas positivas (de 0 a 3), para sensibilidade térmica paradoxal. Medidas foram realizadas nos tempos de baseline (antes do tratamento); pós-tratamento (ao final do tratamento); follow-up (1 mês após o final do tratamento). Teste t: * $p < 0,05$ em relação ao baseline.

Fonte: Elaborado pela autora

5.5.5 Resposta a estímulo supralimiar térmico

A magnitude da resposta a um estímulo supralimiar de dor indica a tolerância ao estímulo doloroso e a presença de hiperalgesia. Os resultados desse teste, representados como a intensidade da dor (VAS) induzida por estímulo supra limiar quente ou frio, estão descritos na Tabela 9. Para o grupo ativo, observou-se uma redução estatisticamente significativa na intensidade da dor induzida tanto pelo estímulo supra limiar frio quanto pelo quente no pós-tratamento e follow-up $p < 0,001$ em relação aos valores de baseline. No grupo placebo não houve diferença estatística entre os tempos de avaliação.

Tabela 9 - Resposta a estímulo supralimiar frio ou quente nos participantes dos grupos ativo e placebo ao longo do período experimental.

Intensidade da dor (VAS)	GRUPO ATIVO	GRUPO PLACEBO
	Média ± DP	Média ± DP
Supra limiar frio		
Baseline	7,26 ± 1,48	8,00 ± 2,48
Pós-tratamento	3,92 ± 1,74*	7,00 ± 2,00
Follow-up	3,96 ± 1,66*	8,00 ± 2,18
Supra limiar quente		
Baseline	8,69 ± 1,34	8,65 ± 1,23
Pós-tratamento	5,30 ± 0,92 *	8,53 ± 1,20
Follow-up	5,38 ± 1,13*	8,69 ± 1,22

Nota: valores representados como média ± desvio padrão da média de VAS para resposta a estímulo supralimiar doloroso frio ou quente. Medidas foram realizadas nos tempos de baseline (antes do tratamento); pós-tratamento (ao final do tratamento); follow-up (1 mês após o final do tratamento). Teste t: *p<0,05 em relação ao baseline.

Fonte: Elaborado pela autora

5.5.6 Somação temporal

O teste de somação temporal, evidencia o aumento da percepção dolorosa após estímulos nociceptivos repetitivos, e pode refletir a sensibilização das vias de dor no sistema nervoso central. Esse parâmetro foi investigado utilizando estímulos nociceptivos quentes, e está representado como a razão entre os valores de VAS referidos para o estímulo repetido e unitário. Os resultados estão descritos na Tabela 10. O grupo ativo apresentou uma redução da somação nos tempos de pós-tratamento e follow-up $p < 0,001$ em relação ao baseline, enquanto no grupo placebo, não se observou diferenças estatísticas.

Tabela 10 - Somação temporal para estímulo nociceptivo quente nos grupos ativo e placebo ao longo do período experimental.

Somação temporal	GRUPO ATIVO	GRUPO PLACEBO
	Média ± DP	Média ± DP
Somação		
Baseline	2,32 ± 0,67	2,30 ± 0,78
Pós-tratamento	0,62 ± 0,47*	2,34 ± 0,71
Follow-up	0,63 ± 0,47*	2,32 ± 0,75

Nota: valores representados como média ± desvio padrão da média da razão (D10/D1). Medidas foram realizadas nos tempos de baseline (antes do tratamento); pós-tratamento (ao final do tratamento); follow-up (1 mês após o final do tratamento). Teste t: *p<0,05 em relação ao baseline.

Fonte: Elaborado pela autora

5.6 DESFECHO SECUNDÁRIO DE EFICÁCIA: ESCALA DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO

O questionário HADS foi aplicado como ferramenta para investigar os impactos dos tratamentos sobre as condições de saúde mental dos participantes. Esse questionário, permite categorizar o estado de ansiedade/depressão dos participantes como: improvável transtorno de ansiedade/depressão (0-7 pontos), possível transtorno de ansiedade/depressão (8-10 pontos) e provável transtorno de ansiedade/depressão (11-21 pontos).

Dos 52 participantes analisados, 40 (76,9%) deles apresentaram quadro de provável transtorno de ansiedade e depressão na avaliação de baseline, distribuídos igualmente entre os grupos ativo e placebo. As médias de pontos na escala HADS para ansiedade dos grupos ativo e placebo no baseline foram $12,96 \pm 2,37$ e $12,38 \pm 2,06$, sem diferenças estatísticas entre si, mostrando a distribuição homogênea entre os grupos antes dos tratamentos. No grupo ativo, a pontuação média para ansiedade no pós-tratamento foi de $6,5 \pm 2,00$ ($p < 0,001$) e no follow-up $5,57 \pm 2,08$ ($p = 0,026$), sendo estatisticamente diferentes dos valores de baseline. Esse dado indica que nesse grupo houve alteração da classificação de possível transtorno de ansiedade do baseline para improvável transtorno no pós-tratamento. Quanto ao grupo placebo, a pontuação média no pós-tratamento foi $12,34 \pm 2,31$ e no follow-up foi $12,5 \pm 2,7$ não apresentando mudanças estatisticamente significantes em relação ao baseline, mantendo-se dentro da pontuação de possível transtorno de ansiedade (Figura 15).

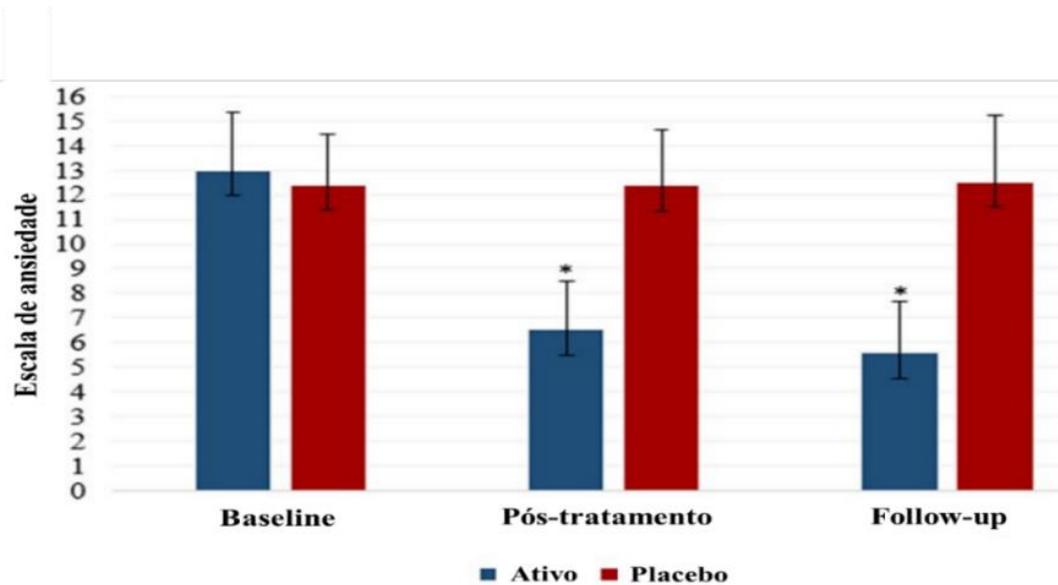


Figura 15 - Pontuações de ansiedade nos grupos ativo e placebo ao longo do período experimental. O eixo Y representa a pontuação no questionário HADS, subescala de ansiedade. Medidas foram realizadas nos tempos de baseline (antes do tratamento); pós-tratamento (ao final do tratamento); follow-up (1 mês após o final do tratamento). Valores representados como média \pm desvio padrão, com $n=26$ por grupo. Teste t de Student: * $p<0,05$, diferente do baseline do respectivo grupo.

Fonte: Elaborado pela autora

A pontuação para depressão no baseline foi de $12,03 \pm 2,91$ no grupo ativo e $12,92 \pm 2,78$ no grupo placebo, sem diferenças estatísticas entre si ($p=0,89$). A pontuação média para depressão no pós-tratamento e follow-up do grupo ativo foi de $5 \pm 1,76$ e $4,96 \pm 1,4$ apresentando redução estatisticamente significativa ($p<0,001$) em relação ao baseline, o que indica melhora do quadro de depressão no pós-tratamento. No grupo placebo as médias foram $12,76 \pm 2,58$ e $12,76 \pm 2,53$ nos tempos pós-tratamento, não apresentando diferença estatística em relação ao baseline (Figura 16).

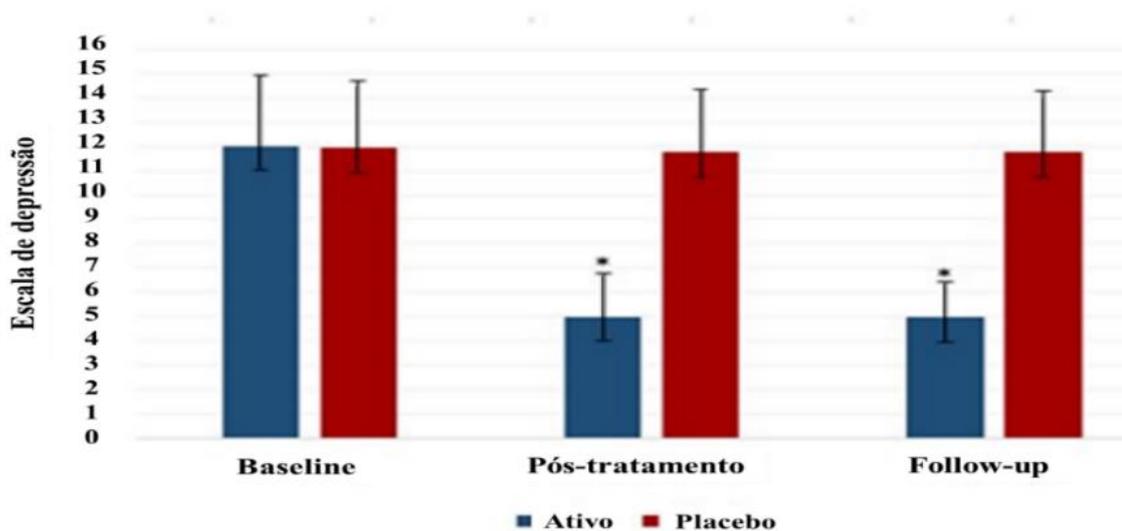


Figura 16 - Pontuações de depressão nos grupos ativo e placebo ao longo do período experimental. O eixo Y representa a pontuação no questionário HADS, subescala de depressão. Medidas foram realizadas nos tempos de baseline (antes do tratamento); pós-tratamento (ao final do tratamento); follow-up (1 mês após o final do tratamento). Valores representados como média \pm desvio padrão, com $n=26$ por grupo. Teste t de Student: * $p<0,05$, diferente do baseline do respectivo grupo.

Fonte: Elaborado pela autora

5.7 DESFECHO SECUNDÁRIO DE EFICÁCIA: QUALIDADE DE VIDA

O questionário de qualidade de vida SF36 foi utilizado como ferramenta para investigar o impacto dos tratamentos sobre diferentes domínios da qualidade de vida. O questionário permite calcular scores variando de 0 a 100, sendo 100 o valor máximo de qualidade de vida, para quantificar os domínios: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral da saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais, e saúde mental. Os resultados estão apresentados na Tabela 11 e Figura 17.

As pontuações dos grupos placebo e ativo foram comparadas no baseline para todos os parâmetros avaliados no SF36. Nenhuma diferença estatística foi observada, indicando uma igualdade inicial entre os grupos. Os participantes do grupo ILIB apresentaram melhora significativa ($p<0,001$) em todos os domínios do questionário SF-36 nas medidas de pós-tratamento e follow-up em comparação ao baseline. As análises dos diferentes tempos do grupo placebo não indicaram diferenças estatísticas nos parâmetros avaliados.

Colocando em ordem decrescente de melhora nos domínios avaliados, comparando o follow-up ao baseline teremos: limitações físicas melhora de 1.312%, limitação emocional melhora de 418%, aspecto social melhora de 210,5%, vitalidade 130%, capacidade funcional 108,8%, dor 87,3%, saúde mental 186,4%, estado geral de saúde melhora de 164,3%.

Tabela 11 - Pontuações nos domínios da qualidade de vida do questionário SF-36 do grupo ativo e placebo ao longo do estudo

Pontuações do SF36	GRUPO ATIVO			GRUPO PLACEBO		
	Baseline	Pós	Follow up	Baseline	Pós	Follow up
Domínios	Média±DP	Média±DP	Média±DP	Média±DP	Média±DP	Média±DP
Capacidade Funcional	25,43 ± 4,50	53,04 ± 8,16*	53,12 ± 8,12*	25,40 ± 3,80	25,48 ± 4,06	25,60 ± 3,67
Limitações Físicas	3,33 ± 1,00	46,92 ± 6,25*	47,04 ± 8,74*	3,21 ± 0,92	3,48 ± 0,90	3,54 ± 0,96
Dor	51,42 ± 6,77	96,58 ± 6,69*	96,31 ± 7,22*	51,38 ± 6,71	51,81 ± 6,60	51,38 ± 5,23
Estado Geral de Saúde	42,62 ± 5,89	69,50 ± 9,78*	70,04 ± 10,62*	42,88 ± 5,50	42,96 ± 5,02	43,08 ± 4,83
Vitalidade	20,43 ± 3,96	46,92 ± 3,85*	47,00 ± 4,79*	20,28 ± 3,27	20,72 ± 2,94	20,96 ± 2,88
Aspecto social	25,04 ± 4,41	77,69 ± 5,97*	77,77 ± 6,54*	25,52 ± 3,34	25,36 ± 3,41	25,52 ± 3,36
Limitação emocional	10,81 ± 3,46	55,88 ± 8,89*	56,00 ± 8,64*	10,85 ± 4,76	10,88 ± 4,79	10,88 ± 5,33
Saúde mental	43,00 ± 8,47	80,08 ± 8,23*	80,19 ± 9,07*	43,19 ± 5,97	43,15 ± 5,88	44,31 ± 4,43

Nota: valores representados como média ± desvio padrão da média das pontuações nos domínios do questionário SF36. Medidas foram realizadas nos tempos de baseline (antes do tratamento); pós-tratamento (ao final do tratamento); follow-up (1 mês após o final do tratamento). Teste t: *p<0,005 em relação ao baseline.

Fonte: Elaborado pela autora

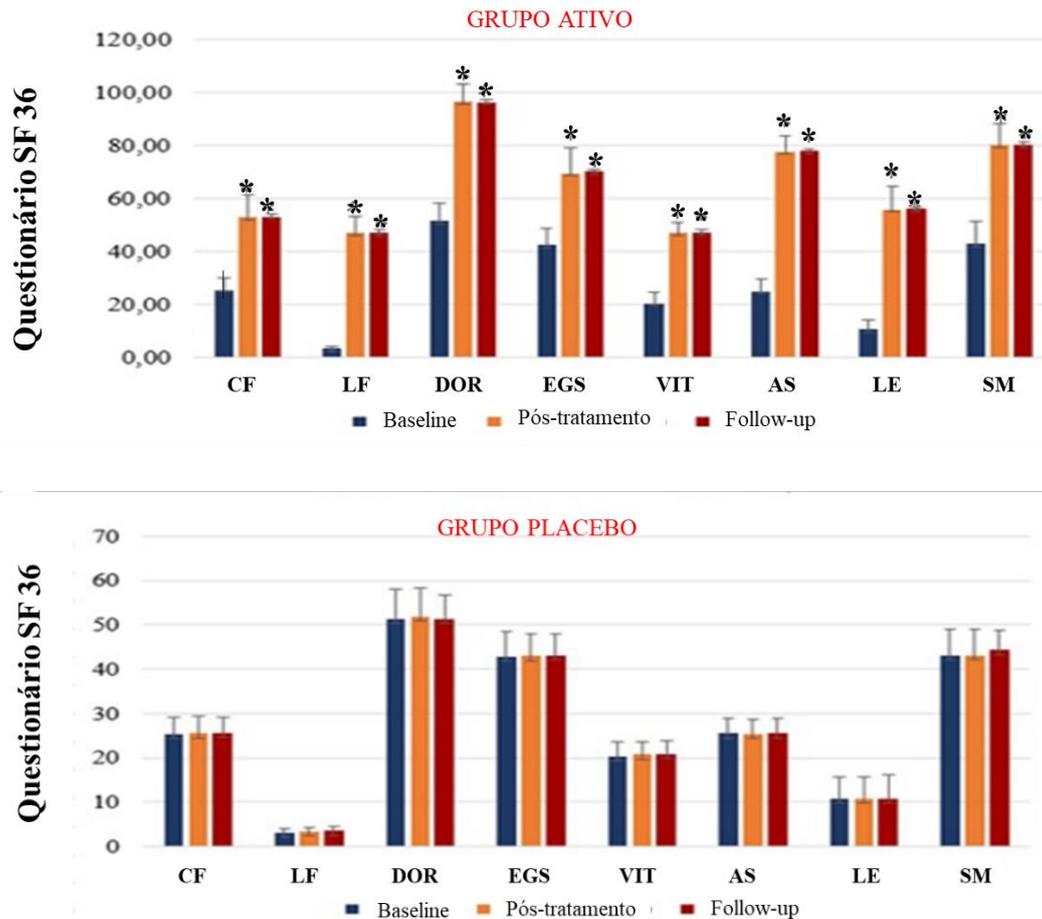


Figura 17 - Pontuações de SF36 nos grupos ativo e placebo ao longo do período experimental. O eixo Y representa a pontuação no questionário SF36. O eixo X corresponde aos domínios do questionário: CF (capacidade funcional), LF (limitação física), DOR, EGS (estado geral de saúde), VIT (vitalidade), AS (aspecto social), LE (limitação emocional), SM (saúde mental). Medidas foram realizadas nos tempos de baseline (antes do tratamento); pós-tratamento (ao final do tratamento); follow-up (1 mês após o final do tratamento). Valores representados como média \pm desvio padrão, com $n=26$ por grupo. Teste t de Student: * $p<0,005$, diferente do baseline do grupo ativo.

Fonte: Elaborado pela autora

5.8 ANÁLISE DE CORRELAÇÃO

Após identificar a eficácia do tratamento para reduzir a dor associada à ND, análises de correlação foram conduzidas para apontar quais fatores poderiam influenciar na resposta analgésica induzida pelo protocolo ILIB. Foram analisadas as correlações entre a intensidade de dor (valor de VAS) no tempo final e: idade, sexo, tempo de doença; tempo de dor; pontuação de HADS no baseline; nível de dor no baseline.

Os valores dos coeficientes encontrados para cada correlação, de acordo com Akoglu (2018), evidenciaram que há fraca correlação entre: idade e intensidade de dor no fim do tratamento ($p=0,2$); sexo e intensidade de dor no fim do tratamento ($p=0,1$), tempo de doença e intensidade de dor no fim do tratamento ($p=0,1$), tempo de dor e intensidade de dor no fim

do tratamento ($\rho=0,1$); e intensidade de dor no início do tratamento e intensidade de dor no fim do tratamento ($\rho=0,2$). Em adição, a correlação de Spearman apontou correlação inexistente ($\rho=0$) entre o nível de ansiedade e depressão no baseline e a intensidade da dor no fim do tratamento.

6 DISCUSSÃO

Este estudo foi delineado para avaliar a eficácia de um protocolo terapêutico com laser ILIB no controle da dor neuropática, alterações sensoriais e qualidade de vida de pacientes com dor crônica associada à neuropatia diabética. Utilizando ferramentas cientificamente validadas, foi possível estabelecer os efeitos deste protocolo sobre a intensidade e qualidade da dor, parâmetros sensoriais, qualidade de vida e saúde mental. Os resultados demonstraram que o protocolo de ILIB reduziu a intensidade da dor e sua percepção tanto do componente sensorial quanto afetivo, aumentou a tolerância à dor, reduziu algumas das alterações sensoriais características de ND, reduziu sintomas de ansiedade e depressão e melhorou a qualidade de vida em todas as esferas avaliadas. Os resultados desse estudo aumentam as evidências da eficácia e benefícios clínicos do ILIB para pacientes com neuropatia diabética.

Em relação ao perfil sociodemográfico dos participantes, a maioria foi do sexo feminino (73,1%), com idade média de 58 anos, tempo médio de diagnóstico de diabetes de 7,1 anos, e tempo médio de início da dor de 3,7 anos. Na literatura, há estudos que divergem quanto a distribuição da neuropatia diabética em relação ao sexo, relatando maior incidência no sexo masculino (BITTENCOURT et al., 2018; SOUZA et al., 2010), contudo, uma revisão da literatura sobre a epidemiologia da dor neuropática, indica que a neuropatia diabética é mais prevalente no sexo feminino (POSSO et al., 2016; GORE et al., 2005). O predomínio feminino na população do estudo pode ainda estar relacionado à maior procura pelos serviços de saúde por parte das mulheres, bem como, maior conscientização das mesmas sobre a importância do cuidado com a saúde (IDF, 2021; POSSO et al., 2016). Quanto à idade e tempo de acometimento, os estudos corroboram com o presente resultado, encontrando prevalência maior acima de cinquenta anos e o tempo de aparecimento da dor neuropática maior que nove anos do diagnóstico do diabetes (POSSO et al., 2016).

No contexto das neuropatias dolorosas, um dos grandes desafios da prática clínica é estabelecer seu diagnóstico definitivo. O diagnóstico da ND pode ser obtido pela associação de exame físico geral e neurológico, história clínica, testes neurofisiológicos, e exames laboratoriais confirmatórios do diabetes. Na história deve ser considerada a relação temporal da doença e da dor, enquanto o exame neurológico deve evidenciar a presença de sinais sensoriais positivos e negativos, concordando com a distribuição anatômica. A ND se apresenta geralmente com características sintomáticas contínuas ou intermitentes espontâneas como: dor e sintomas sensitivos persistentes e refratários a tratamento farmacológico; sintomas sensitivos

positivos (parestesia, disestesia, hiperalgesia e alodinia) ou negativos (hipoestesia, anestesia); sinais e sintomas neurológicos motores e/ou autonômicos ((FELDMAN et al., 2019; SBD, 2022; MIRANDA et al., 2016). Os distúrbios sensoriais podem ser quantificáveis por meio de ferramentas de autorrelato de sintomas de dor neuropática, como escalas, inventários e questionários (FELIX, 2009; BACKONJA et al., 2009).

O exame neurológico para diagnóstico de ND abrange avaliações de função de fibras C e A δ . Tradicionalmente são utilizadas ferramentas como filamentos de von Frey, pelo método do estesiômetro, para avaliar a sensibilidade tátil nos pés e pododáctilos, detectando alterações de fibras grossas (β e A α) relacionadas com a sensibilidade protetora plantar (MOREIRA et al., 2005). Estudos prospectivos, observaram sensibilidade de até 91%, especificidade de até 86% e valor preditivo negativo de 94 a 95%, para filamentos de von Frey, comprovando ser instrumento efetivo para o rastreamento de ND (CIAMP et al., 2018; MOREIRA et al., 2005). Outros testes diagnósticos são feitos pelo diapasão 128 Hz e o martelo para testar fibras grossas sensitivas (β) e motoras (A α), sensibilidade vibratória e reflexos aquileus, respectivamente, e o teste pinprick que avalia fibras finas sensitivas (tipo A δ e C), para avaliação de sensibilidade dolorosa (SBD, 2022).

No presente trabalho, com o objetivo de atender aos melhores critérios de diagnóstico de ND, foram entrevistados e convidados a participar do estudo, apenas pacientes encaminhados pelo médico e categorizados como ND provável no exame clínico realizado pelo setor de Fisioterapia do Hospital Jorge Novis. O exame incluiu questionários de rastreio neuropático ESN, ECN e DN4; testes diagnósticos subsidiários: teste de sensibilidade vibratória (diapasão 128Hz), sensibilidade dolorosa com agulha neurológica (pinprick), teste do monofilamento 10g (von Frey) e teste de sensibilidade térmica (martelo) seguindo as diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes-2022 (SBD, 2022).

Entretanto, tem sido proposto que testes neurofisiológicos específicos são necessários para o estabelecimento do diagnóstico de neuropatia dolorosa definitiva (SBD, 2022). O QST tem sido considerado uma ferramenta útil no diagnóstico das neuropatias, pois avalia quantitativamente a função de fibras sensoriais grossas e de fibras nociceptivas C e A δ (ROLKE et al., 2006; CIAMP et al., 2018). Dessa forma, no presente estudo, o QST foi inicialmente utilizado com a finalidade de se obter o diagnóstico de neuropatia diabética definitiva nos participantes. Para tal, foram analisadas diferenças de sensibilidade entre o lado acometido pela dor (lado teste) e o lado sem dor (lado controle) de cada participante. Estudo relata que áreas onde a dor encontra-se presente foram significativamente relacionados à maior

gravidade do comprometimento neuropático, não sendo encontrada correlação no lado sem dor, sugerindo que a comparação entre os lados podem ser úteis como medida diagnóstica para ND (FELIX et al., 2009).

O presente estudo mostrou diferença estatística entre os lados nos parâmetros com redução da sensibilidade a estímulo mecânico e vibração do lado teste em relação ao lado controle. Em relação à sensação paradoxal houve aumento no lado teste indicando piora na função da fibra C, presença de sensibilização central expressado pela redução da hiperalgesia mecânica e térmica pelos testes supralimiais e aumento da razão windup na somação temporal. Em relação aos limiares térmicos o lado teste apresentou piora na detecção e dor ao frio e quente em relação ao lado controle, porém não significativo, provavelmente pela alta variabilidade das temperaturas, apresentando desvio padrão elevado. A demonstração dessas alterações sensoriais positivas e negativas no QST permitiu a classificação do diagnóstico dos 52 participantes como neuropatia diabética confirmada.

O desfecho primário de eficácia no presente estudo foi a redução da intensidade de dor pela escala VAS. Os resultados demonstraram que no grupo tratado com ILIB, mas não no placebo, houve redução de 53% na intensidade da dor no pós-tratamento em relação ao baseline, indicando que a aplicação do ILIB induziu analgesia clinicamente relevante. A magnitude do efeito analgésico foi mantida estável por até um mês após o fim do tratamento, como evidenciado pela equivalência estatística entre os valores de VAS do tempo de pós-tratamento e do follow-up. A eficácia analgésica do ILIB foi confirmada pelos resultados do questionário McGill, pois o grupo ativo, diferente do placebo, apresentou redução de todas as pontuações de dor nos dois tempos após o tratamento. A percepção geral de dor reduziu 59%, o componente sensorial reduziu 58% e o afetivo 68% nas avaliações após o tratamento em relação ao baseline. Estes resultados demonstraram consistentes efeitos analgésicos do protocolo ILIB, com mudanças tanto na intensidade, quanto na percepção global da dor, incluindo os componentes sensorial e afetivo.

Corroborando com estes achados, um ensaio clínico, controlado, randomizado, prospectivo e intervencionista, publicado em 2020, avaliou a eficácia do ILIB no alívio da dor e na qualidade de vida de 30 pacientes com ND, utilizando como instrumentos de avaliação de dor escala VAS e os questionários LANNS e PAIN DETECT. O estudo incluiu três grupos: controle (tratamento medicamentoso), grupo ILIB (30 sessões divididas em 3 etapas de 10 aplicações, 30 minutos cada, diariamente, com intervalo de 20 dias entre cada etapa) e grupo placebo (mesmo protocolo com o equipamento desligado). De modo similar aos resultados do

presente estudo, o grupo ILIB apresentou redução na intensidade da dor pela escala VAS. Houve ainda redução na pontuação dos questionários LANNS e PAIN DETECT indicando que o protocolo ILIB reduziu a frequência, manifestações, e sintomas da dor neuropática, mostrando eficácia do tratamento com ILIB na redução da dor associada a neuropatia diabética (LEAL et al., 2020).

Importantemente, os resultados do presente estudo demonstram o perfil duradouro do efeito analgésico induzido pelo ILIB, ou seja, uma analgesia superior a um mês após o fim do tratamento. Nenhum fármaco atualmente disponível para o controle da ND tem esse perfil de efeito. Os antidepressivos tricíclicos e gabapentinoides, por exemplo, que são considerados primeira linha na ND, precisam ser administrados continuamente em esquema de 8h/8h ou 12h/12h para manutenção do seu efeito analgésico (FELDMAN et al., 2019). Considerando que efeitos terapêuticos associados às ações e interações químicas raramente têm perfil tão duradouro, esse resultado pode indicar que o protocolo ILIB induz analgesia associada a uma ação modificadora da doença. Embora o presente estudo não tenha investigado tal hipótese, é bem descrito que o ILIB aumenta a disponibilidade de ATP nas células, o que favorece a mielinização e neurogênese. Além disso, o aumento intracelular de ATP auxilia na função neuronal, regulando o potencial de membrana e excitabilidade, e conseqüentemente, reduzindo a geração e condução do potencial de ação doloroso (LEITE et al., 2022; NASCIMENTO et al., 2016; PACHECO et al., 2018). Esses mecanismos podem, em teoria, contribuir para a neuroregeneração e/ou reestabelecimento funcional dos neurônios nociceptivos, culminando em analgesia associada a modificação do curso da doença, entretanto, essa hipótese ainda precisa ser investigada.

Outras propriedades já documentadas do ILIB também podem ter contribuído para a melhora do quadro algico dos participantes do estudo. A irradiação provavelmente serviu como fonte de energia, aumentando o metabolismo dos tecidos, a vasodilatação e oxigenação sanguínea, diminuindo a hipóxia tecidual, que é um dos mecanismos envolvidos na gênese da neuropatia (LEITE et al., 2022; KAZEMIKHOO et al., 2016). Além disso, considerando que já foi demonstrado que o ILIB estimula a liberação da SOD endógena e modula a cascata do ácido araquidônico (LEITE et al., 2022; SCHAPOCHNIK et al., 2022), a redução do estresse oxidativo e da inflamação, são outros possíveis mecanismos de ação da irradiação durante a ND. O papel do estresse oxidativo no desenvolvimento da neuropatia diabética já é bem estabelecido e apresenta-se como um dos fatores etiológicos mais relevantes (HOSSEINI; ABDOLLAHI, 2013). Os danos provocados pelos radicais livres, podem promover a liberação

de citocinas inflamatórias, que juntos, produzirão lesão celular oxidativa e degeneração da bainha de mielina (YAGIHASHI et al., 2011). Aumento nas concentrações de hemoglobina oxigenada e citocromo C oxidase pode ser observados em estudos clínicos controlados com avaliação sanguínea dos participantes após irradiação por laser (WANG et al., 2016, WANG et al., 2017). Os antioxidantes podem melhorar a recuperação dos neurônios, restaurando a atividade mitocondrial e normalizando a produção de energia, podendo justificar a ação analgésica encontrada após o uso do ILIB com modulação do quadro inflamatório e homeostase oxidativa sistêmica.

A contribuição da neuroinflamação para a manutenção da neuropatia diabética também vem sendo amplamente demonstrada. A hiperglicemia produz alterações metabólicas e enzimáticas, que favorecem a formação de espécies reativas e produtos finais da glicose, além de alterar a função de enzimas antioxidantes como superóxido dismutase, contribuindo para o processo de lesão neuronal e degeneração da mielina, comprometendo a sua função através da redução do limiar da ativação e velocidade de condução do nervo, expressando a alteração sensorial e dor neuropática (WANG et al., 2014; YAGIHASHI et al., 2011; DELI et al., 2014). Propõe-se que a fotobioestimulação pode aumentar o potencial de membrana mitocondrial, a síntese de ATP, a produção da SOD e modulação da cascata araquidônico, podendo contribuir para melhora do potencial de ação do nervo, redução de processos oxidativos e inflamatórios. Ensaio clínico de fotoestimulação em humanos mostrou efeito benéfico no AVC isquêmico agudo, com irradiação aplicada nas 24 horas após o início do AVC (HAWCKE, 2014). Pôde-se encontrar efeito neuroprotetor com aumento do fator de crescimento transformador beta 1 e da SOD, ativando a neurogênese, além da redução de citocinas pró-inflamatórias e neuroinflamação (LEUNG, 2002).

Corroborando com estes achados, Derkacz e colaboradores em 2013, em um ensaio clínico com 101 participantes submetidos a angioplastia, encontraram resposta anti-inflamatória após aplicação do laser. Os níveis de interleucinas foram medidos imediatamente antes do procedimento e depois na 6^a, 12^a hora, bem como, após 1 mês, encontrando-se redução no nível e a expressão gênica de interleucinas pró inflamatórias e aumento das interleucinas anti-inflamatórias proporcionando melhora dos sintomas, o que demonstra seu potencial efeito sobre os processos inflamatórios (DERKACZ et al., 2013). É importante salientar que, embora essas diferentes propriedades do ILIB possam contribuir para os efeitos analgésicos documentados no presente estudo, estudos adicionais ainda são necessários para se estabelecer o mecanismo de ação do ILIB na ND.

Além dos impactos sobre a dor neuropática, no presente estudo os efeitos do ILIB foram avaliados também sobre as alterações sensoriais que se manifestam durante a ND. Pacientes com ND apresentam características sintomáticas de dor espontânea associada a distúrbios sensitivos como parestesias, hiperalgesia e alodinia, geralmente com exacerbação noturna. Em fases mais avançadas manifesta-se com redução diminuição das sensibilidades tátil, térmica, dolorosa e vibratória até uma completa abolição dos reflexos profundos (SANTOS et al., 2010). Dessa forma, utilizando um protocolo completo de QST diferentes parâmetros somatossensoriais, nociceptivos e não nociceptivos, foram avaliados e comparados ao longo do tempo. O teste sensorial quantitativo é uma ferramenta útil para identificação de disfunção sensorial térmica e vibratória na neuropatia diabética proporcionando comparação dos limiares sensoriais ao longo do tempo em estudos clínicos (SHY et al., 2003). O envolvimento de fibras finas, A δ e C, é característica de neuropatias dolorosas. Na ND, há envolvimento de fibras finas, além de fibras grossas A β . A redução ou disfunção de fibras finas provoca redução da sensibilidade térmica e mecânica, evidenciada pelo aumento do limiar de detecção e dor para esses estímulos, além de disestesias como sensação de queimação, formigamento e choque (KRAYCHETE; SAKATA, 2010).

Inicialmente, foram analisadas alterações sensoriais qualitativas na amostra estudada, ou seja, presença ou ausência de sensibilidade à um estímulo tátil leve com pincel e ao estímulo doloroso do pinprick, e a presença de alodinia mecânica dinâmica. A comparação dessas respostas, nos dois grupos estudados, não diferiu entre avaliações de baseline e de pós-tratamento. Entretanto, quando as medidas de sensibilidade mecânica foram analisadas em testes quantitativos, os efeitos do tratamento foram evidenciados. No grupo ativo, mas não no placebo, os limiares de detecção de estímulo mecânico, medidos com filamentos de von Frey, foram menores nas medidas após o tratamento em relação ao baseline, indicando melhora na sensibilidade mecânica. Já o limiar de dor por estímulo mecânico foi maior no pós-tratamento do que no baseline, indicando que o tratamento reduziu a sensibilidade dolorosa no sítio afetado.

Esse resultado foi corroborado pelas respostas ao estímulo supra-limiar mecânico, que indicam a presença hiperalgesia e/ou tolerância ao estímulo doloroso. No grupo ativo, mas não no placebo, houve redução da intensidade de dor produzida pelo estímulo supra-limiar mecânico nas medidas de pós-tratamento, indicando redução da hiperalgesia local, com maior tolerância ao estímulo doloroso. Esses resultados indicam que o ILIB foi capaz de reverter

alterações sensoriais identificadas nos participantes do estudo nas leituras de baseline, ou seja, menor sensibilidade a estímulos mecânicos e presença de hiperalgesia.

A perda ou disfunção de fibras grossas tipo A β causa redução ou perda da sensação vibratória, discriminação tátil e pressórica. Participantes do presente estudo apresentaram maiores limiares de detecção de vibração nas medidas de baseline no sítio afetado, evidenciando déficits funcionais dessas fibras. Após a aplicação do tratamento com o ILIB, os participantes do grupo ativo passaram a detectar estímulos vibracionais menores, demonstrando melhora na função das fibras A β . A recuperação da função de fibras sensoriais finas e grossas, com melhora da sensibilidade à estímulos táteis, é extremamente relevante para pacientes com neuropatia diabética, pois pode impactar na evolução e desfechos da doença.

A diminuição da sensibilidade é consequência da cronicidade da neuropatia, agravando o risco de lesão provocada por aumento da pressão ou por objetos perfurocortantes (VOLMER-THOLE; LOBMANN, 2016) predispondo à formação de úlceras que podem evoluir para amputações de membros em 70% dos casos com ND (SANTOS et al., 2015). Associado a essa perda sensorial, pode-se encontrar também atrofia da musculatura do pé e consequente mau posicionamento dos dedos (pés em garra); distribuição desigual da pressão da marcha favorecendo o desenvolvimento de calosidades que, com a contínua deambulação pode provocar ulcerações e servir de porta de entrada para o desenvolvimento de infecção, resultando em amputação do membro (VOLMER-THOLE; LOBMANN, 2016; RAMOS et al., 2020).

Ramos e colaboradores encontraram prevalência de 53,3% de perda da sensibilidade protetora plantar nos participantes com ND, com alterações na marcha e deformidades dos dedos, além de redução nas atividades diárias, impactando na qualidade de vida dos indivíduos (RAMOS et al., 2020). Dessa forma, os efeitos do ILIB sobre a sensibilidade vibratória e tátil demonstrados no presente estudo, indicam que essa abordagem terapêutica pode auxiliar na prevenção de lesões nos pés, podendo reduzir o risco de desenvolvimento do pé diabético, responsável por altos índices de amputação e afastamento por incapacidade (IDF, 2021; SBD, 2022).

Os parâmetros de sensibilidade à estímulos térmicos são importantes de serem avaliados, uma vez que eles possibilitam verificar a função das fibras A δ e C. Como discutido acima, os limiares de detecção e dor para estímulos térmicos não foram estatisticamente diferentes entre o sítio afetado e o controle, embora haja uma tendência de redução de sensibilidade térmica no sítio afetado. Quando os efeitos do tratamento foram analisados, foi

possível identificar que o ILIB reduziu o limiar de detecção do estímulo frio, ou seja, melhorou a sensibilidade ao frio. O limiar doloroso ao frio, assim como os limiares de detecção e dor ao estímulo quente, não foi estatisticamente modificado pelo tratamento com ILIB, embora exista uma tendência de redução dos limiares de todos esses parâmetros no grupo ativo, mas não no placebo. A falta de estatística pode ter se dado pela grande variação entre as temperaturas, acarretando alto desvio padrão. Os resultados sobre a sensibilidade térmica podem ser interpretados também a partir de um ponto de vista funcional. Considerando que as fibras A δ e C conduzem estímulos frios, enquanto somente as fibras C conduzem estímulos de calor (CIAMPI et al., 2018), é possível que o ILIB tenha melhorado mais a função das fibras A δ , com menor interferência na função das fibras C. Na ND, as fibras A δ sofrem degeneração da sua mielina, interferindo na sua função (CIAMPI et al., 2018; NASCIMENTO et al., 2016).

De acordo com os resultados encontrados no presente estudo, pode-se sugerir que essas fibras tenham respondido positivamente ao estímulo neuroprotetor do ILIB, já relatado anteriormente, com possível regeneração da bainha de mielina, justificando sua melhora na condução nervosa após o tratamento. Lennertz e colaboradores em 2011, relataram que a hiperglicemia pode gerar lesão neural causando aumento do limiar de detecção ao estímulo térmico quente e mecânico (fibras C) na ND (LENNERTZ et al., 2011). Isso pode reforçar o fato dessas fibras serem amielínicas e conseqüentemente mais susceptíveis às agressões oxidativas e neuroinflamatórias da ND, podendo apresentar maior disfunção e necessitando de mais tempo de irradiação para obter o resultado neurogênico. O menor impacto do ILIB sobre a função das fibras C pode refletir ainda o tempo de acometimento pela doença na amostra estudada, pois o quadro de cronificação da neuropatia diabética pode induzir alterações estruturais nas fibras C (NASCIMENTO et al., 2016), que são difíceis de serem revertidas com o tratamento.

Outro parâmetro avaliado foi a presença de sensação térmica paradoxal, que evidencia a precisão da função das fibras C. Os participantes do presente estudo apresentaram maiores taxas de sensação térmica paradoxal no sítio afetado, indicando baixa capacidade de discriminação entre estímulos frios e quentes antes do início dos tratamentos. Após os tratamentos, essas taxas foram ainda mais aumentadas no grupo ativo, apontando piora na capacidade de discriminação sensorial térmica nos participantes tratados com ILIB, corroborando com os resultados dos limiares térmicos de detecção e dor. Alterações funcionais das fibras nociceptivas A δ e C, presentes nos nervos periféricos, foram sugeridas para explicar as mudanças na sensibilidade e dor durante a ND, indicando que a neuropatia dolorosa está

associada a perda de pequenas fibras mielinizadas e não-mielinizadas (SIMA; ZHANG, 2014). Uma possível explicação para o fenômeno encontrado no presente estudo é a redução do limiar de detecção do estímulo frio no grupo ativo, pois isso aumentou a sensibilidade ao estímulo frio, devido a possível neuroregeneração das fibras A δ , mas talvez ainda sem a precisão necessária para discriminar o calor do frio. A manutenção da hiperglicemia durante muito tempo danifica os nervos sensoriais, que modifica o padrão de transmissão neural subjacente à perda/aumento da sensibilidade aos estímulos térmicos e mecânicos (O'BRIEN et al., 2014; JOLIVALT et al., 2016).

Estímulos térmicos foram utilizados ainda para medir a magnitude da resposta a estímulos supralimiâres térmicos, que indica presença de hiperalgesia e/ou a tolerância à dor. As funções nervosas das fibras C e A, na ND sofrem alterações devido às degenerações neurais, evocando redução no limiar de dor, aumento na magnitude e duração das respostas às aferências nociceptivas, permitindo que aferências normalmente não dolorosas passem a gerar sensações de dor (ASHMAWI; FREIRE, 2016). De modo similar ao observado com estímulo supralimiar mecânico, o protocolo ILIB reduziu a intensidade de dor produzida pelo estímulo supralimiar quente em 38% e 45% pelo frio, enquanto no grupo placebo esse efeito não foi observado. Estes resultados demonstraram que os participantes submetidos ao tratamento com ILIB apresentaram redução da hiperalgesia e/ou maior tolerância à dor, complementando os achados da escala VAS e questionário McGill que evidenciaram melhora em outros componentes da dor.

Outro importante parâmetro avaliado no QST é a sensibilização das vias nociceptivas. A presença de sensibilização central em pacientes com ND tem sido descrita como alteração na atividade neuronal das fibras C, no corno dorsal da medula, após degeneração das suas terminações nervosas, com consequente geração de potenciais de ação espontâneos em conjunto com aferências de fibras não lesionadas (ASHMAWI; FREIRE, 2016; CAMPBELL; MEYER, 2006). Um dos fenômenos de sensibilização das vias de dor no sistema nervoso central é a somação temporal. Consiste em correlato comportamental de “wind-up”, onde os neurônios de segunda ordem espinais exibem aumento da atividade devido à aferência repetida de fibra C em frequência de 1Hz a 3Hz (MACKEY et al., 2017). O fenômeno pode ser detectado pelo aumento da percepção de dor após estímulos dolorosos repetitivos com essa frequência.

No presente estudo o grupo ativo apresentou uma redução significativa da somação nos tempos de pós-tratamento e follow-up em relação ao baseline, indicando redução da

sensibilização central após a aplicação do ILIB. Já foi descrito que o ILIB aumenta os níveis intracelulares de ATP, e isso pode regular o potencial de membrana e a excitabilidade neuronal, reduzindo a geração e condução do potencial de ação doloroso (NASCIMENTO et al., 2016; PACHECO et al., 2018; RAMEZANI et al., 2022). Dessa forma, é possível que o ILIB reduza a hiperexcitabilidade neuronal, com consequente redução da sensibilização das vias de dor, embora essa hipótese não tenha sido investigada aqui e ainda necessite de comprovação.

Em conjunto, os resultados dos parâmetros sensoriais do QST analisados aqui, que fornecem medidas objetivas de sensibilidade e dor, aumentam o nível de evidência da eficácia do ILIB para pacientes com ND. No estudo de Leal e colaboradores (2020), o único estudo disponível que investigou os efeitos do ILIB em pacientes com ND, o desfecho de eficácia foi baseado apenas em escala e questionários.

Além das análises de sensibilidade e dor, os impactos do tratamento com ILIB foram avaliados sobre parâmetros de saúde mental dos participantes. Distúrbios de saúde mental são documentados em pacientes com neuropatia diabética, tendo como maiores efeitos negativos na qualidade de vida, na América Latina, estados de alteração do sono, depressão, ansiedade e limitações físicas, segundo estudo de revisão realizado por Souza e colaboradores. (SOUZA et al., 2010). Pacientes com depressão e neuropatia dolorosa tendem a relatar níveis mais altos de dor, são menos ativos e relatam maior incapacidade física, mantendo-se em um ciclo de dor, limitação e depressão (GORE et al., 2005). A Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS) é um questionário breve, autoaplicável, com confiabilidade e validade já demonstradas para investigação de saúde mental em portadores de neuropatias dolorosas. Dessa forma, HADS foi usada no presente estudo como ferramenta para avaliar o impacto do ILIB nos sintomas de ansiedade e depressão durante a ND. A subescala de ansiedade analisa humor ansioso, inquietação, pensamentos ansiosos e ataques de pânico; enquanto a subescala de depressão se concentra em um estado de perda de interesse e resposta de prazer diminuída (BOTEGA et al., 1995; GORE et al., 2005).

No presente estudo 40 participantes (76,9%) apresentaram pontuação no HADS compatível com quadro de provável transtorno de ansiedade e depressão, na avaliação de baseline. Dos 20 participantes do grupo ativo classificados como provável transtorno de ansiedade e depressão antes do tratamento, 12 (60%) passaram para a classificação de improvável transtorno de ansiedade e depressão no tempo de pós-tratamento, com evolução para 18 (90%) no follow-up. Apenas 10% dos participantes do grupo ativo permaneceram na classificação de possível transtorno de ansiedade e depressão, enquanto no grupo placebo não

houve alteração nos níveis de ansiedade e depressão. Esses resultados demonstraram que o ILIB pode contribuir para diminuição dos sintomas de ansiedade e depressão em pacientes com ND. Uma possível explicação para esse efeito pode ser a relação causal entre dor crônica e ansiedade e depressão. Inúmeros trabalhos têm demonstrado a associação entre dor e sintomas depressivos (GORE et al., 2005; DOBROTA et al., 2014). Dessa forma, os efeitos do ILIB reduzindo os sintomas de ansiedade e depressão podem ser justificados pela resposta significativa desse tratamento na redução da dor.

Com o objetivo de avaliar de modo mais amplo os impactos do tratamento com ILIB, a qualidade de vida dos participantes foi mensurada utilizando o SF-36. O questionário SF-36 é um instrumento validado para uso clínico e na pesquisa da neuropatia diabética ((PATE et al., 1995), que avalia tanto o aspecto físico, quanto emocional, categorizado em oito domínios de pontuações: capacidade funcional, limitações físicas, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspecto social, limitação emocional e saúde mental. A neuropatia dolorosa, além de ser limitante, apresenta efeito negativo na qualidade de vida (SILVA et al., 2021). De fato, o estudo de BENBOW e colaboradores (1998) avaliou a qualidade de vida de 79 pacientes diabéticos e relatou que os pacientes com neuropatia (41) apresentaram pontuações significativamente mais altas no questionário, ou seja, qualidade de vida prejudicada, em relação aos pacientes diabéticos sem neuropatia e aos controles não diabéticos.

Os resultados do presente estudo demonstraram que os domínios mais afetados nos participantes foram os de limitação física, limitação emocional e aspecto social. Estudos que avaliaram a qualidade de vida em pacientes com neuropatia diabética, utilizando o SF-36, observaram que os domínios mais comprometidos foram os relacionados à saúde mental, limitação emocional e capacidade funcional (SWISLOCKI et al., 2010), dor, saúde mental e vitalidade (SILVA et al., 2021). Devido aos sintomas de dor, as limitações físicas na ND podem ter repercussão negativa na qualidade de vida dos indivíduos, causando alterações em suas atividades diárias, relacionadas com trabalho, lazer, cuidado pessoal e mobilidade, influenciando nas limitações emocionais e aspectos sociais do indivíduo.

Os participantes do grupo ativo apresentaram melhora em todos os domínios do SF-36, tanto nas medidas de pós-tratamento, quanto no follow-up, quando comparados com o baseline. Foram identificadas melhoras consistentes nas pontuações de limitações físicas (1.312%), limitação emocional (418%), aspecto social (210,5%), saúde mental (186,4%), estado geral de saúde (164,3%), vitalidade (130%), capacidade funcional (108,8%) e dor (87,3%), no grupo tratado com ILIB. Estes achados corroboram com os de Leal e colaboradores (2020), que em

seus resultados demonstraram a melhora significativa da qualidade de vida de pacientes com neuropatia diabética, após tratamento com ILIB, em todos os domínios do instrumento SF-36.

No domínio dor do SF-36, a pontuação chegou quase ao máximo (100) nas leituras de pós-tratamento e follow-up, (96,6 e 96,3) respectivamente, indicando melhora de 87,3% no aspecto da dor na qualidade de vida. No estudo de Leal e colaboradores a pontuação da dor chegou a 81,2 ao término do tratamento, apresentando melhora de 60%. Esses resultados corroboram com a consistente analgesia induzida pelo ILIB, evidenciada pela redução da intensidade da dor (VAS), da percepção dos diferentes componentes da dor (McGill) e da hiperalgesia, no pós-tratamento.

O efeito analgésico produzido pelo ILIB pode ter influenciado em outros domínios do SF-36. O domínio limitações física, por exemplo, foi o mais impactado pelo ILIB, com uma melhora de 1.312%. De fato, limitações físicas representam um dos maiores impactos da dor crônica (GORE et al., 2005). É possível, portanto, que a redução das limitações físicas no SF-36 seja atribuída, pelo menos em parte, ao efeito analgésico do ILIB. Os resultados também reforçam a hipótese da relação causal entre dor, limitação emocional e aspecto social. Quando há alívio da dor, melhora-se a saúde mental e convívio social, possibilitando retorno às suas atividades de vida. Em concordância com esses achados, os níveis de ansiedade e depressão medidos pelo HADS também obtiveram melhora da saúde mental por possível melhora do quadro algico e limitação física, reforçando a hipótese do efeito analgésico do ILIB.

Após identificar a eficácia do tratamento para reduzir a dor associada à ND, análises de correlação foram conduzidas para apontar quais fatores poderiam influenciar na resposta analgésica induzida pelo protocolo ILIB. Foram encontradas correlações fracas entre a analgesia obtida (valor de VAS no pós-tratamento) e: idade; sexo; tempo de doença; tempo de dor e nível inicial de dor (VAS no baseline). Esses achados sugerem que esses parâmetros parecem ter pouca influência na resposta analgésica final do tratamento, ou seja, homens e mulheres, independentemente da idade e tempo de doença, tiveram resposta analgésica positiva de forma significativa. Em relação à pontuação de HADS, a correlação de Spearman apontou que não houve nenhuma correlação entre o nível de ansiedade e depressão e a intensidade da dor no tempo final demonstrando que a eficácia analgésica do ILIB independe do grau de ansiedade e depressão do paciente, ou seja, mesmo pacientes com alta pontuação no HADS puderam obter melhora significativa na dor após o tratamento. Desta forma, sugere-se que o tratamento com ILIB apresentou eficácia independente do sexo, idade, tempo de doença, tempo de dor, níveis de ansiedade e depressão e nível de dor.

De um modo geral, a análise dos dados obtidos, antes e após a aplicação do protocolo de tratamento do estudo, permite afirmar que o ILIB induziu efeitos terapêuticos na ND, com eficácia na redução da intensidade e percepção da dor, na redução de alterações sensoriais características de ND, na redução de sintomas de ansiedade e depressão e na melhoria da qualidade de vida dos participantes. Dessa forma, os resultados indicam que o tratamento de pacientes com neuropatia diabética com ILIB pode apresentar múltiplos efeitos terapêuticos, auxiliando na melhoria qualidade de vida desses pacientes.

7 CONCLUSÕES

O tratamento com ILIB:

- ✓ reduziu a intensidade e escores de dor dos participantes com neuropatia diabética;
- ✓ reduziu alterações sensoriais que caracterizam a neuropatia diabética;
- ✓ melhorou a percepção do estímulo vibratório;
- ✓ melhorou o limiar de detecção de estímulo frio, mas não o de detecção de calor e limiares de dor para estímulos frio e quente;
- ✓ reduziu a discriminação sensorial térmica;
- ✓ reduziu a intensidade de dor induzida por estímulos dolorosos térmicos e mecânico;
- ✓ reduziu a sensibilização das vias nociceptivas;
- ✓ reduziu sintomas de ansiedade e depressão;
- ✓ melhorou a qualidade de vida dos participantes com neuropatia diabética.

8 PERSPECTIVAS

Os resultados encontrados neste estudo indicam o potencial de protocolos de laser ILIB para o controle da dor neuropática e alterações sensoriais, assim como para reduzir níveis de depressão/ansiedade e melhorar qualidade de vida de pacientes com ND. É importante salientar a necessidade de novas pesquisas clínicas, que permitam aumentar o nível de evidências desta abordagem terapêutica, assim como ampliar o conhecimento sobre seu mecanismo de ação e segurança.

REFERÊNCIAS

- ABBOTT, C.A.; et al. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the UK. **Diabetes Care**. v. 34, n. 10, p. 2220- 2224, 2011.
- AGUIAR, L.G.; et.al. A microcirculação no diabetes: implicações nas complicações crônicas e tratamento da doença. **Arq Bras Endocrinol Metab**. v.51, n.2.
- AILIOAIE, L.M.; et.al. Inovações e desafios aplicando a irradiação de sangue a laser sublingual na artrite idiopática juvenil. **International Journal of Photoenergy**. v. 2014, Artigo ID 130417, 2014.
- AKOGLU, H. User's guide to correlation coefficients. **Turkish journal of emergency medicine**. v.18, n. 3, p.91-93, 2018.
- ALSHAHRIANI, A.; et al. The effects of a novel therapeutic intervention in diabetic peripheral neuropathy patients. **Physical Medicine and Rehabilitation**. 2015.
- ASHMAWI, H.; FREIRE, G.M. Sensibilização periférica e central. **Rev. dor**. v.17, n.1, 2016
- BACKONJA, M., et al. Quantitative sensory testing in measurement of neuropathic pain phenomena and other sensory abnormalities. **The Clinical journal of pain**. v. 25, n.7, p.641-7, 2009.
- BAILEY, A; et al. Acupuncture treatment of diabetes peripheral neuropathy in an American indian community. **Journal of acupuncture and meridian studies**. v.10, p.90-95, 2017.
- BENBOW, S.J.; et al. Neuropatia periférica diabética e qualidade de vida. **QJM: An International Journal of Medicine**. v.91, n.11, p.733-737, 1998.
- BENVINDO, R.G., et.al. Efeitos da terapia fotodinâmica e de uma única aplicação de laser de baixa potência em bactérias in vitro. **Fisioterapia e pesquisa**. v. 15, n.1, p.53-7, 2007.
- BITTENCOURT, L.F.S.; et al. Prevalência e perfil dos pacientes com neuropatia periférica diabética acompanhados por uma unidade de saúde. **Revista Interdisciplinar**. v. 11, n. 2, p. 47-55, 2018.
- BLASCOVICH, H.B.; et al. Parâmetros e protocolos da laserterapia utilizados no tratamento de feridas diabéticas. **Rev. Enferm. Atual In Derme [Internet]**. v. 96, n.38, 2022.
- BOTEGA, N.J.; et al. Transtornos do humor em enfermaria de clínica médica e validação de escala de medida (HADS) de ansiedade e depressão. **Revista de Saúde Pública**, v.29, n.5, p. 355-63, 1995.
- BRITO, J.F.; et al. Alterações sensório-motoras e fatores associados em pacientes com diabetes mellitus. **Rev. Enferm**, v. 29, 2020.

CALLAGHAN, B.C; FELDMAN, E.L. Painful diabetic neuropathy: many similarly effective therapies with widely dissimilar costs. **Annals of internal medicine**. v. 161, n. 9, p. 674-675, 2014.

CAMPBELL, J.N; MEYER, R.A. Mechanisms of neuropathic pain. **Neuron**. v.52, n.1, p77-92, 2006

CAMPOS, S. **Laserterapia HeNe (ILIB)**. 2004. Disponível em: chrome-extension://efaidnbnmnnibpcajpcglcfeindmkaj/https://institutobeatrizyamada.com.br/wp/wp-content/uploads/2017/09/Laserterapia-He-Ne-ILIB.pdf. Acesso em: agosto de 2022.

CAVALCANTI, T.M.; et al. Conhecimento das propriedades físicas e da interação do laser com os tecidos biológicos na odontologia. **An. Bras. Dermatol**. v.86, ed.5, 2011.

CHATTERJEE, P.; et al. Efeito do tratamento de terapia a laser de tecidos profundos na dor neuropática periférica em idosos com diabetes tipo 2: um ensaio clínico piloto randomizado. **BMC Geriatr**. v.19, p. 218, 2019.

CIAMPI, D.; et al. Além da fraqueza: Caracterização da dor, perfil sensorial e modulação da dor condicionada em pacientes com doença do neurônio motor: um estudo controlado. **European Journal of Pain**. v. 22 , n.1, p. 72-83, 2018.

CONTI, M.; et al. Frequency-modulated electromagnetic neural stimulation enhances cutaneous microvascular flow in patients with diabetic neuropathy. **J Diabetes Complications**, v.23, n.1, p.46-8, 2009.

COSTA, L.C.M.; et al. The Brazilian-Portuguese versions of the McGill Pain Questionnaire were reproducible, valid, and responsive in patients with musculoskeletal pain. **Journal of clinical epidemiology**. v. 64, n.8, p. 903-12, 2013.

COSTA, R.; et al. Neuropatia diabética como complicações do diabetes mellitus: uma revisão integrativa. **Revista Interfaces: Saúde, Humanas E Tecnologia**, v.10, n.2, p. 1321–1324, 2022.

DERKACZ, A.; et.al. Efeito da iluminação intravascular a laser de baixa energia durante intervenção coronária percutânea sobre o processo inflamatório na parede vascular. **Lasers Med Sci**. v 28, p 763–768, 2013.

DEWANJEE, S.; et al. Molecular mechanism of diabetic neuropathy and its pharmacotherapeutic targets. **European Journal of Pharmacology**, v. 833, p. 472–523, 2018.

DINIZ, V.H.; et.al. Eficácia da irradiação sanguínea por laser intravenoso modificado (ILIB) nos parâmetros clínicos da fibromialgia. **GSC Advanced Research and Reviews**, v 7, n.1, p. 052–058, 2021.

DIXIT, S.M.P.T.; et al. Analysis of postural control during quiet standing in a population with diabetic peripheral neuropathy undergoing moderate intensity aerobic exercise training. **American journal of physical medicine e rehabilitation**, v.95, p. 516-524, 2016.

DOBROTA, V.D.; et al. O impacto da dor neuropática e outras comorbidades na qualidade de vida em pacientes com diabetes. **Health Qual Life Outcomes**. v.12 , p.171, 2014.

DOMÍNGUEZ, A.; et.al. A fotobiomodulação transdérmica pode nos ajudar no momento do COVID-19? **Fotobiomodulação, Fotomedicina e Cirurgia a Laser**. p.258-259, 2020.

DWORKIN, R.H.; et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidencebased recommendations. **Pain**. v. 132, n. 3, p. 237-251, 2007.

FAUL, F.; et.al. G*Power 3: Um programa flexível de análise de poder estatístico para as ciências sociais, comportamentais e biomédicas. **Behavior Research Methods**. v.39 , p. 175–191, 2007.

Federação Internacional de Diabetes. **IDF Diabetes Atlas**, 10ª ed. Bruxelas, Bélgica: 2021. Disponível em: <https://www.diabetesatlas.org> Acesso em 10 de janeiro de 2023.

FELDMAN, E.L.; et al. Diabetic neuropathy. **Nature Reviews Disease Primers**. v. 5, n. 1, p. 41, 2019.

FELIX, E.R.; WIDERSTRÖM-NOGA, E.G. Reliability and validity of quantitative sensory testing in persons with spinal cord injury and neuropathic pain. **Journal of Rehabilitation Research Development**. v.46, n.1, 2009.

FERNANDES, S.R.C.; et al. Neuropatia Periférica Dolorosa no Diabetes Mellitus: Atualização Terapêutica. **Rev. Neurociências**. v. 9, n.3, p. 97-102, 2001.

FLOR, L.S.; CAMPOS, M.R. Prevalência de diabetes mellitus e fatores associados na população adulta brasileira: evidências de um inquérito de base populacional. **Rev. bras. epidemiol.** v.20, n.1, 2017.

FRANCO, L.C.; et al., Terapias não farmacológicas no alívio da dor neuropática diabética: uma revisão bibliográfica. **Acta Paul. Enferm.** v.24, n.2, 2011.

FREITAS, A.P.; et. al. Efeitos da laserterapia em pacientes com pé diabético. **Clin Biomed Res**. v.42, n.1, p.85-92, 2022.

GARCIA, J.B.S. Dor neuropática. **SBED**. 2010. Disponível em: chrome-extension://efaidnbnmnibpcajpcglclefindmkaj/https://sbed.org.br/wp-content/uploads/2019/01/fasc_dor_neuropatica.pdf Acesso em: janeiro 2023.

GORE, M.; et al. Pain severity in diabetic peripheral neuropathy is associated with patient functioning, symptom levels of anxiety and depression, and sleep. **Journal of pain and symptom management**. v.30, n.4, p.74-85, 2005.

GRIEBELER, M.L.; et al. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: An umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis. **Annals of internal medicine**. v. 161, n.9, p. 639-49, 2014.

HACKE, W.; et al. Transcranial laser therapy in acute stroke treatment: results of neurothera effectiveness and safety trial 3, a phase III clinical end point device trial. **Stroke**. v.45, n.11, p.3187–3193, 2014

HAMBLIN, M.R. Mecanismos e Sinalização Redox Mitocondrial em Fotobiomodulação. **Photochemistry Photobiology**. v. 94, p. 199-212, 2018.

HENNEMANN-KRAUSE, L.; SREDNI, S. Systemic drug therapy for neuropathic pain. **Revista Dor**. v. 17, p. 91-94, 2016.

HOSSEINI, A.; ABDOLLAHI, M. Diabetic neuropathy and oxidative stress: therapeutic perspectives. **Oxidative medicine and cellular longevity**. v. 2013, p. 168039- 168039, 2013.

HUANG, S.F.; et al. Effects of intravascular laser irradiation of blood in mitochondria dysfunction and oxidative stress in adults with chronic spinal cord injury. **Photomedicine and laser surgery**. v. 30, n. 10, p. 579-86, 2012.

IRAJ, B.; et.al. Prevention of diabetic foot ulcer. **International Journal of Preventive Medicine**. v. 4, n. 3, p. 373–376. 2013.

JOLIVALT, C.G.; et al. Peripheral neuropathy in mouse models of diabetes. **Current protocols in mouse biology**. p. 223-255, 2016.

KARU, T.; et.al. Biomedical Photonics Handbook. **Low-Power Laser Therapy**. Institute of Laser and Information Technologies Russian Academy of Sciences Troitsk, Moscow Region, Russian Federation, 2003, Cap. 48. Disponível em: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclefindmkaj/https://www.thorlaser.com/wound/Karu-2003.pdf>

KAZEMI KHOO, N.; et al. Um estudo metabólico sobre o efeito da irradiação sanguínea a laser intravascular em pacientes diabéticos tipo 2. **Lasers Med Sci**. v 28, p 1527–1532, 2013.

KAZEMIKHOO, N., ANSARI, F. Blue or red: which intravascular laser light has more effects in diabetic patients? **Lasers in medical science** v. 30, n. 1, p. 363-6, 2014.

KAZEMIKHOO, N.; et al. Efeito modificador da terapia a laser intravenosa na expressão da proteína da arginase e do receptor do fator de crescimento epidérmico em pacientes diabéticos tipo 2. **Lasers med sci**. v.31, p.1537–1545, 2016.

KHOO, N.K.; et al. In vitro Therapeutic Effects of Low-Level Laser at mRNA Level on the Release of Skin Growth Factors from Fibroblasts in Diabetic Mice. **Avicenna journal of medical biotechnology**, v.6, n.2, p 113–118, 2014.

KLUDING, P.M.; et al. Activity for diabetic polyneuropathy (ADAPT): study desing and protocol for a 2- site randomized controlled trial, **Physical Therapy**. v.97, p.20-31, 2017.

KONOPLYA, A.A.; et al. The application of intravascular laser irradiation of blood for the correction of the immune disturbances in patients presenting with chronic endometritis. **Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult**. v. 93, n. 5, p.19-22, 2016.

KRAYCHETE, D.C.; SAKATA, R.K. Neuropatia diabética: diagnóstico e tratamento. Relato de caso. **Rev Dor**. São Paulo, v.11, n.3, 2010.

LAGUARDIA, J.; et al. Dados normativos brasileiros do questionário Short Form-36 versão 2. **Rev. bras. epidemiol.** v.6, n. 4, 2013.

LEAL, M.V.S.; et al. Effect of Modified Laser Transcutaneous Irradiation on Pain and Quality of Life in Patients with Diabetic Neuropathy. **Photobiomodulation, photomedicine, and laser surgery.** v. 38, n. 3, p. 138-144, 2020.

LEITE, G.M.A.; et al. Aplicações clínicas da técnica ILIB em Odontologia – Estado da Arte. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento,** v. 11, n. 5, 2022

LENNERTZ, R.C.; et al. Impaired sensory nerve function and axon morphology in mice with diabetic neuropathy. **Journal of neurophysiology.** v. 106, n. 2, p. 905-914, 2011.

LEUNG, M.C.; et al. Treatment of experimentally induced transient cerebral ischemia with low energy laser inhibits nitric oxide synthase activity and up-regulates the expression of transforming growth factor-beta 1. **Lasers Surg Med.** v.31, n.4, p.283–288, 2002.

LIMA, S.; et al. Efeitos da cinesioterapia sobre a qualidade de vida do sono e qualidade de vida em pacientes com diabetes tipo II. **Revista Inspirar movimento e Saúde.** v.19, p.1-16, 2019.

LINS, R.D.; et al., Efeitos bioestimulantes do laser de baixa potência no processo de reparo. **An. Bras. Dermatol.** v. 85, n. 6, 2010.

MACKEY, I.G.; et al. Dynamic Quantitative Sensory Testing to Characterize Central Pain Processing. **Journal of visualized experiments.** v.120, p 54452, 2017.

MARITIM, A.C.; et al. Diabetes, estresse oxidativo e antioxidantes: uma revisão. **Journal of biochemical and molecular toxicology.** v. 17, n. 1, p. 24-38, 2003.

MENEGUZZO, D.; et al. Irradiação a Laser Intravascular de Sangue. **Manual de Terapia a Laser de Baixo Nível.** Cap.46. Ed. Jenny Stanford. 2017.

Ministério da Saúde, MS, 2001. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/reorganizacao_plano.pdf. Acesso em 06 de janeiro de 2023.

MIRANDA, C.C.V.; et al. Nova classificação fisiológica das dores: o atual conceito de dor neuropática. **Rev. dor.** v.17, n. 1, 2016.

MOKMELI, S., VETRICI, M. Low level laser therapy as a modality to attenuate cytokine storm at multiple levels, enhance recovery, and reduce the use of ventilators in COVID-19. **Canadian journal of respiratory therapy: CJRT = Revue canadienne de la therapie respiratoire: RCTR.** v. 56, p. 25-31, 2020.

MOMENZADEH, S.; et.al. The intravenous laser blood irradiation in chronic pain and fibromyalgia. **Journal of lasers in medical sciences.** v.6, n. 1, p. 6–9, 2015.

MOORE, R.A.; et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. n. 3, 2009

MOREIRA, F.C. L.; et al. **Manual prático para uso dos lasers na odontologia [Ebook].** Goiânia: Cegraf UFG, p.42, 2020.

MOREIRA, R.O.; et al. Tradução para o português e avaliação da confiabilidade de uma escala para diagnóstico da polineuropatia distal diabética. **Arq Bras Endocrinol Metab.** v.49, n.6, 2005.

NASCIMENTO, O.J.; et.al. Neuropatia diabética. **Rev. Dor.** v. 17, n. 1, 2016.

National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, **NIDDK**. Disponível em: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/preventing-problems/nerve-damage-diabetic-neuropathies>. Acesso em janeiro de 2023.

O'BRIEN, P.D.; et al. Mouse models of diabetic neuropathy. **ILAR journal.** v. 54, n. 3, p. 259-272, 2014.

PACHECO, J.A., BEZINELLI, L.M. A Terapia Fotobiomodulatória e ILIB na Reparação de Cisternas Encefálicas e Restauração Cognitiva Progressiva em Paciente com Traumatismo Cranioencefálico. **Rev. ImedPub.** v.4, n. 2, p.73, 2018.

PANG, L.; et al. Understanding Diabetic Neuropathy: Focus on Oxidative Stress. **Oxidative medicine and cellular longevity.** 2020.

PATE, R.R.; et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. **JAMA.** v. 273, n. 5, p. 402-7, 1995.

PELEGRINI, S.; et al. Efeitos local e sistêmico do laser de baixa potência no limiar de dor por pressão em indivíduos saudáveis. **Fisioter. Pesqui.** v.19, n. 4, 2012.

PELTIER, A.; et al. Painful diabetic neuropathy. **Bmj.** v. 348, p. g1799, 2014.

PIN, Y.W.; et al. Efeitos da irradiação intravenosa de sangue com laser na dor, função e depressão de pacientes com fibromialgia. **Gen Med.** v. 6, p. 310, 2018.

POLYAKOV, A.A.; et.al. O uso de plasmaférese e irradiação intravenosa de sangue a laser no tratamento de pacientes com tuberculose recém-diagnosticada nos estágios finais da infecção por hiv. **IP Pavlov Russian Medical Biological Herald.** v. 25. n. 4. p. 655-668, 2017.

POP-BUSUI, R.; et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. **Diabetes Care.** v. 40, n. 1, p. 136-154, 2017.

POSSO, I.P.; et al. Epidemiologia da dor neuropática. **Rev. Dor.** v. 17, n.1, 2016.

RAHIMI, R.; et al. Uma revisão sobre o papel dos antioxidantes no tratamento do diabetes e suas complicações. **Biomedicina e Farmacoterapia.**v. 59, n. 7, p. 365-373, 2005.

RAMEZANI, F.; et al. Mechanistic aspects of photobiomodulation therapy in the nervous system. **Lasers in medical science** v. 37, n. 1, p. 11-18, 2022.

RAMOS, T.; et al. Avaliação da perda da sensibilidade protetora plantar como diagnóstico precoce da neuropatia diabética. **Braz. J. of Develop.** v. 6, n.5, p.27500-27514, 2020

ROLKE, R.; et al. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. **European journal of pain**. London, England. v. 10, n. 1, p. 77-88, 2006.

SANTOS, J.G.; et al. Translation to Portuguese and validation of the Douleur Neuropathique 4 questionnaire. **The journal of pain** v. 11, 5, p. 484-90, 2010.

SCARPELLO, J.H.B.; HOWLETT, H.C.S. Metformin therapy and clinical uses. **Diabetes and Vascular Disease Research**. v. 5, n. 3, p. 157-167, 2008.

SCHAPOCHNIK, A.; et.al, Fotobiomodulação vascular no alívio da dor, com observação das hemácias por microscopia de campo escuro. **Revista Medicina Integrativa**. 2022. disponível em: <https://revistamedicinaintegrativa.com/fotobiomodulacao-vascular-no-alivio-da-dor-com-observacao-das-hemacias-por-microscopia-de-campo-escuro/>. Acesso em: janeiro 2023.

SCHULZ, M.; et al. Laserterapia “ILIB” na Odontologia: Revisão de Literatura. **JNT- Facit Business and Technology Journal**. v.1, n. 28, p. 321-350, 2021.

SHY, M.E.; et al. Teste sensorial quantitativo. **Neurology**. v. 60, n. 6, p. 898-904, 2003.

SILVA, A.C.G.; et al. Comparação da dor e qualidade de vida entre indivíduos com e sem neuropatia diabética. **Rev. Enferm**. v. 11, p. 1-20, 2021.

SILVA, L.A.; et.al. **Irradiação intravascular do sangue com laser, fotobiomodulação e terapia fotodinâmica em pacientes oncológicos com mucosite**. II Congresso Nacional de inovações em saúde. II CONAIS. 2021. Disponível em: chrome-extension://efaidnbmninnibpcajpcglclefindmkaj/https://doity.com.br/media/doity/submissoes/artigo-55a08a2e134b9b62405a4556865ae52718750509-segundo_arquivo.pdf. Acesso em: dezembro de 2022.

SILVA, R.C.D.; et.al. Influence Of Laser Therapy on Pain and The Quality of Life in Women with Fibromyalgia. **Revista Univap**. v. 20, n. 36, 2014.

SIMA, A.F.; ZHANG, W. **Mechanisms of diabetic neuropathy: axon dysfunction**. In: **Handbook of clinical neurology**. ed.: Elsevier, v. 126. p.429-442, 2014.

Sociedade Brasileira de Diabetes. **SBD, 2022**. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br>. Acesso em 06 de janeiro de 2023.

SOUZA, L.A.F.; et al. Epidemiologia e qualidade de vida em indivíduos com neuropatia diabética dolorosa: uma revisão bibliográfica. **Rev. Eletr. Enf**. v.12, n.4, p.746-52, 2010.

SWISLOCKI, A.; et al. A randomized clinical trial of the effectiveness of photon stimulation on pain, sensation, and quality of life in patients with diabetic peripheral neuropathy. **Journal of pain and symptom management**. v. 39, n. 1, p. 88-99, 2010.

TESFAYE, S.; et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. **Diabetes care**. v. 33, n. 10, p. 2285-2293, 2010.

TOMÉ, R.F.F.; et al. ILIB (intravascular laser irradiation of blood) como terapia adjuvante no tratamento de pacientes com doenças sistêmicas crônicas - uma revisão integrativa da literatura. **Lasers med sci.** v.35, p.1899–1907, 2020.

TOMIMURA, S.; et al. Efeito Hemodinâmico da Laserterapia em Ratos Espontaneamente Hipertensos. **Arq. Bras. Cardiol.** v.103, n. 2, 2014.

TRAJANO, R.W.S. **Laserterapia.** Ed. Silvério-Lopes, cap. 6. 2013.

VETRICI, M.; et.al. Evaluation of Adjunctive Photobiomodulation (PBMT) for COVID-19 Pneumonia via Clinical Status and Pulmonary Severity Indices in a Preliminary Trial. **Journal of inflammation research.** v.14, p. 965-979, 2021.

VOLMER-THOLE, M.; LOBMANN, R. Neuropathy and Diabetic Foot Syndrome. **International journal of molecular sciences.** v. 17, n. 6, p. 917, 2016.

VOLPE, C. M. O.; et al. Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications. *Cell Death & Disease*, v. 9, n. 2, p. 119, 2018.

WANG, X.; et al. Activated microglia in the spinal cord underlies diabetic neuropathic pain. **European journal of pharmacology.** v. 728, p. 59- 66, 2014.

WANG, X., et al. Up-regulation of cerebral cytochrome-c-oxidase and hemodynamics by transcranial infrared laser stimulation: A broadband near-infrared spectroscopy study. **J Cereb Blood Flow Metab.** v. 37, n.12, p.3789-3802, 2017.

WANG, X.; et al. Interplay between up-regulation of cytochrome-c-oxidase and hemoglobin oxygenation induced by near-infrared laser. **Sci Rep.** v.3, n.6, 2016.

XU, Y.; et al. Estudo do mecanismo de liberação de oxigênio por hemoglobina fotoexcitada em terapia a laser de baixa potência. *Lasers Med Sc.* v. 33, p.135–139, 2018.

YAGIHASHI, S.; et al. Mechanism of diabetic neuropathy: where are we now and where to go? **Journal of Diabetes Investigation.** v. 2, n. 1, p. 18-32, 2011.

Apêndice A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE FARMÁCIA



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do Estudo: Avaliação da eficácia do laser-ILIB no controle da dor e alterações sensoriais associadas à neuropatia diabética.

Pesquisador Responsável: Cristiane Flora Villarreal

O (A) Senhor (a) está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa. Por favor, leia este documento com bastante atenção antes de assiná-lo. Caso haja alguma palavra ou frase que o (a) senhor (a) não consiga entender, converse com o pesquisador responsável pelo estudo ou com um membro da equipe desta pesquisa para esclarecê-los.

A proposta deste termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) é explicar tudo sobre o estudo e obter a sua permissão para participar do mesmo de forma voluntária.

OBSERVAÇÃO: Caso o paciente não tenha condições de ler e/ou compreender este TCLE, o mesmo poderá ser assinado e datado por um membro da família ou responsável legal pelo paciente.

Objetivo do Estudo

Os objetivos do estudo são: avaliar a eficácia do tratamento com laser-ILIB na redução da dor e alteração de sensibilidade em pacientes com neuropatia diabética. Medir o impacto tratamento com laser-ILIB nos escores de dor e dor neuropática; avaliar se o tratamento com laser-ILIB interfere nas medidas do teste sensorial quantitativo (QST); determinar se o tratamento com laser-ILIB tem impacto na qualidade de vida dos pacientes com neuropatia diabética.

Duração do Estudo

A duração total do estudo será de 02 (dois) anos, mas sua participação no estudo será de aproximadamente dois meses, distribuídos em três etapas: avaliação, período de tratamento (3,5 semanas) e reavaliação.

Descrição do Estudo

Participarão do estudo aproximadamente 52 indivíduos. Este estudo será realizado no Hospital Jorge Novis (Lauro de Freitas) e na Faculdade de Farmácia da UFBA. As entrevistas e aplicação do tratamento pela fisioterapeuta serão realizados no Hospital Jorge Novis, enquanto as avaliações sensoriais na Faculdade de Farmácia. O (a) senhor (a) foi escolhido (a) a participar do estudo porque tem entre 20 e 79 anos, tem diagnóstico confirmado de diabetes mellitus e dor neuropática associada há mais de 6 meses, com intensidade maior ou igual a 4 na escala visual analógica (VAS). Também porque o(a) senhor(a) está com tratamento estável para o manejo da dor por mais de 30 dias. O (a) Senhor (a) não poderá participar do estudo se estiver em fase de estabilização de farmacoterapia para dor neuropática a menos de um mês, se tiver dor crônica de outras origens; se tiver sido submetido a cirurgia ou procedimento invasivo a menos de 2 meses atrás, e se tiver alguma comorbidade psiquiátrica grave.

Procedimento do Estudo

Após entender e concordar em participar, uma fisioterapeuta te atenderá e fará perguntas a respeito da história da sua doença atual e sobre outras doenças que você já teve. Ela aplicará quatro questionários para entender melhor as características da sua dor, uma escala de intensidade da dor (VAS) e dois questionários para avaliar sua ansiedade e qualidade de vida. Além disso, você fará um teste sensorial quantitativo na Faculdade de Farmácia da UFBA, que dura em torno de 1h, para avaliarmos sua percepção de estímulos frios, quentes, toque, pressão e vibração. Nesse teste você receberá os estímulos na pele no local onde sente a dor, e será orientado a relatar se consegue perceber cada estímulo e quando eles passam a ser dolorosos. Em seguida você será sorteado para um dos dois grupos do estudo e fará o agendamento para iniciar o protocolo de tratamento, que será realizado no Hospital Jorge Novis, Lauro de Freitas. Você receberá 10 aplicações do laser-ILIB (com duração de 30 minutos cada), 3x semanas em dias alternados, ou, se for do grupo placebo receberá 10 aplicações com o laser ILIB desligado, 3x por semana. Para a aplicação do laser, você ficará deitado na maca de olhos fechados e o aparelho será posicionado em seu antebraço, tocando sua pele. Cada sessão durará 30 minutos e é totalmente indolor. Você precisará retornar ao ambulatório para uma nova avaliação um mês após o fim do tratamento, quando uma nova entrevista e exame sensorial serão realizados. Nós te ligaremos para te lembrar da data da consulta e caso você não compareça ligaremos para reagendar. Ao final da pesquisa os resultados das suas avaliações e do estudo serão fornecidos a você, e todos os participantes.



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE FARMÁCIA



pelo telefone. Caso seja comprovada a eficácia do tratamento, e você tenha sido do grupo placebo, você será informado nesse dia que tem a opção de retornar ao serviço de saúde para receber o tratamento ativo.

Riscos Potenciais, Efeitos Colaterais e Desconforto

A aplicação do laser ILIB é indolor e não apresenta, até o presente momento, contraindicações descritas. Entretanto, você pode experimentar efeitos colaterais que não são conhecidos até o momento ou não foram relatados. O possível desconforto associado a esse estudo está relacionado ao exame sensorial, que avalia os limiares de detecção e dor para estímulos de vibração, pressão e temperatura. Para minimizar o desconforto, o estímulo será interrompido imediatamente quando ele se tornar doloroso.

O possível desconforto psicológico associado a esse estudo está relacionado a um eventual constrangimento do participante durante o preenchimento dos questionários, sobretudo de dados sociodemográficos. Caso essa situação ocorra, o participante será alertado quanto à sua escolha de não preencher uma ou mais questões do questionário, ou ainda de desistir, a qualquer momento, de participar do estudo. Há ainda riscos associados à perda da confidencialidade dos dados, porém todos os cuidados serão tomados para assegurar a privacidade dos participantes e a confidencialidade das informações obtidas. Nenhum indivíduo será identificado em qualquer relatório ou publicação resultante deste estudo.

Benefícios para o participante

Não há benefício direto para o participante desse estudo. Trata-se de estudo prospectivo, randomizado, controlado e cego, testando a hipótese de que o tratamento com laser-ILIB reduz a dor e alterações de sensibilidade em pacientes com neuropatia diabética. Somente no final do estudo poderemos concluir a presença de algum benefício. Porém, os resultados obtidos com este estudo poderão ajudar a melhorar o tratamento da dor e alteração de sensibilidade em pacientes com neuropatia diabética. Em adição, caso seja comprovada a eficácia do tratamento, após a conclusão do estudo, os participantes do grupo placebo receberão o tratamento ativo sem custo, se assim o desejarem.

Compensação

Você não receberá nenhuma compensação para participar desta pesquisa e também não terá nenhuma despesa adicional. O seu transporte de ida e volta para a Faculdade de Farmácia da UFBA será de responsabilidade da pesquisadora.

Participação Voluntária/Desistência do Estudo

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária, ou seja, você somente participa se quiser.

A não participação no estudo não implicará em nenhuma alteração no seu acompanhamento médico tão pouco alterará a relação da equipe médica com o mesmo. Após assinar o consentimento, você terá total liberdade de retirá-lo a qualquer momento e deixar de participar do estudo se assim o desejar, sem quaisquer prejuízos à continuidade do tratamento e acompanhamento na instituição.

Novas Informações

Quaisquer novas informações que possam afetar a sua segurança ou influenciar na sua decisão de continuar a participação no estudo serão fornecidas a você por escrito. Se você decidir continuar neste estudo, terá que assinar um novo (revisado) Termo de Consentimento informado para documentar seu conhecimento sobre novas informações.

Em Caso de Danos Relacionados à Pesquisa

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Utilização de Registros Médicos e Confidencialidade

Todas as informações colhidas e os resultados dos testes serão analisados em caráter estritamente científico, mantendo-se a confidencialidade (segredo) do paciente a todo o momento, ou seja, em nenhum momento os dados que o identifique serão divulgados, a menos que seja exigido por lei. Os registros médicos que trazem a sua identificação e esse termo de consentimento assinado poderão ser inspecionados por agências reguladoras e pelo CEP. Os resultados desta pesquisa poderão ser apresentados em reuniões ou publicações, contudo, sua identidade não será revelada nessas apresentações.

Quem Devo Entrar em Contato em Caso de Dúvida

Rua Barão de Jeremoabo, s/n, Campus Universitário – Ondina, Salvador/BA
Cep:40170-115 tel :(71) 3283-6920, ramal: 6932



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE FARMÁCIA



Em qualquer etapa do estudo você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A responsável pelo estudo na UFBA é Cristiane Flora Villarreal que poderá ser encontrada na Faculdade de Farmácia, Departamento do Medicamento, e no telefone: (71) 99178-9190 (contato 24 horas). A responsável pelo estudo no Hospital Jorge Novis é Carina Fernandes Silva, que poderá ser encontrada no Ambulatório do Hospital Jorge Novis, e no telefone: (71) 98131-3636 (24 horas). Você pode esclarecer dúvidas sobre sua participação na pesquisa, no Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia, Rua Barão de Jeremoabo 147, Ondina, Salvador, telefone (71) 32836900, e-mail: cepfar@ufba.br.

Declaração de Consentimento

Concordo em participar do estudo intitulado " Avaliação da eficácia do laser-ILIB no controle da dor e alterações sensoriais associadas à neuropatia diabética".

Li e entendi o documento de consentimento e o objetivo do estudo, bem como seus possíveis benefícios e riscos. Tive oportunidade de perguntar sobre o estudo e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas. Entendo que estou livre para decidir não participar desta pesquisa. Entendo que ao assinar este documento, não estou abdicando de nenhum de meus direitos legais.

Eu autorizo a utilização dos meus registros médicos (prontuários médico) pelo pesquisador, autoridades regulatórias e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição.

Nome do Participante de Pesquisa Letra de Forma ou à Máquina	Data
Assinatura do Participante de Pesquisa	
Nome do Representante Legal do Participante de Pesquisa Letra de Forma ou à Máquina (quando aplicável)	Data
Assinatura do Representante Legal do Participante de Pesquisa (quando aplicável)	
Nome da pessoa obtendo o Consentimento	Data
Assinatura da Pessoa Obtendo o Consentimento	
Cristiane Flora Villarreal - Pesquisador Principal	Data
Assinatura e Carimbo do Pesquisador Principal	

Anexo A - Escore de Sintomas Neuropáticos (ESN)

Entrevistador:

Data da entrevista: ___/___/___

Número do Participante:

ESCORE DE SINTOMAS NEUROPÁTICOS (ESN)

1. O senhor(a) tem experimentado dor ou desconforto nas pernas.	<input type="checkbox"/> Se NÃO, interromper a avaliação <input type="checkbox"/> Se SIM, continuar	
2. Que tipo de sensação mais te incomoda? (descrever os sintomas se o paciente não citar nenhum destes)	<input type="checkbox"/> Queimação, dormência, formigamento. <input type="checkbox"/> Fadiga, câimbras ou prurido	2pts 1pt
3. Qual a localização mais frequente desse sintoma descrito?	<input type="checkbox"/> Pés <input type="checkbox"/> Panturrilha <input type="checkbox"/> Outra localização	2pts 1pt 0pt
4. Existe alguma hora do dia em que este sintoma descrito aumenta de intensidade?	<input type="checkbox"/> Durante a noite <input type="checkbox"/> Durante o dia e a noite <input type="checkbox"/> Apenas durante o dia	2pts 1pt 0pt
5. Este(a) sintoma descrito já o acordou durante à noite?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	1pt 0pt
6. Alguma manobra que o(a) senhor(a) realiza é capaz de diminuir este(a) sintoma descrito? (descrever as manobras para o paciente se ele não citar nenhuma delas.)	<input type="checkbox"/> Andar <input type="checkbox"/> Ficar de pé <input type="checkbox"/> Sentar ou deitar	2pts 1pt 0pts

Escore Total:**Classificação: Leve / Moderado / Grave****Um escore de 3-4 implica em sintomas leves; 5-6 sintomas moderados; 7-9 sintomas graves.**

Artigo de validação: Moreira, R. O., et al. Tradução para o português e avaliação da confiabilidade de uma escala para diagnóstico da polineuropatia distal diabética. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, 49(6), 944–950. doi:10.1590/s0004-27302005000600014.

Anexo B - Escore de Comprometimento Neuropático (ECN)

Entrevistador:

Data da entrevista: __/__/__

Número do Participante:

ESCORE DE COMPROMETIMENTO NEUROPÁTICO (ECN)

Derivado do exame do Reflexo Aquileu e da sensibilidade vibratória, dolorosa e térmica do halux bilateralmente. As modalidades sensitivas devem ser pontuadas com (0) se presente, (1) se reduzido/ausente; e os reflexos como (0) se normal, (1) se presente com reforço ou (2) se ausente, para cada lado.

		Direito	Esquerdo
Reflexo Aquileu			
	Vibratória		
Sensação	Dolorosa		
	Térmica		

Escore Total:**Classificação: Leve/ Moderada/ Grave**

Pontuação de 3-5 é considerada com evidência de sinais neuropáticos leves; 6-8 como moderados; 9-10 graves.

Critérios Diagnósticos**Neuropatia Periférica: () SIM ()NÃO**

Os critérios mínimos aceitáveis para o diagnóstico de neuropatia são: sinais moderados com ou sem sintomas ou sinais leves com sintomas moderados. Sinais leves sozinhos ou com sintomas leves não são considerados adequados para se fazer o diagnóstico de neuropatia periférica.

Artigo de validação: Moreira, R. O., et al. Tradução para o português e avaliação da confiabilidade de uma escala para diagnóstico da polineuropatia distal diabética. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, 49(6),944–950. doi:10.1590/s0004-27302005000600014.

Anexo C - Questionário para Diagnóstico de Dor Neuropática – DN4

Por favor, nas quatro perguntas abaixo, complete o questionário marcando uma resposta para cada número:

ENTREVISTA DO PACIENTE

Questão 1: A sua dor tem uma ou mais das seguintes características?

	sim	Não
1- Queimação		
2- Sensação de frio dolorosa		
3- Choque elétrico		

Questão 2: Há presença de um ou mais dos seguintes sintomas na mesma área da sua dor?

	sim	não
4- Formigamento		
5- Alfinetada e agulhada		
6- Adormecimento		
7- Coceira		

EXAME DO PACIENTE

Questão 3: A dor está localizada numa área onde o exame físico pode revelar uma ou mais das seguintes características?

	sim	Não
8- Hipoestesia ao toque		
9- Hipoestesia a picada de agulha		

Questão 4: Na área dolorosa a dor pode ser causada ou aumentada por:

	sim	Não
10- Escovação		

Escore:

0 – Para cada item negativo 1 – para cada item positivo

Dor neuropática: Escore total a partir de 4/10.

Pontuação total: _____

() Dor Nociceptiva () Dor Neuropática

Artigo de validação: Santos JG, et al. Translation to Portuguese and validation of the Douleur Neuropathique 4 questionnaire. *J Pain*, 2010, 11: 484 – 490. doi: 10.1016/j.jpain.2009.09.014.

Anexo D - Ficha de Avaliação

Entrevistador:

Data da entrevista: ___/___/___

Número do Participante:

PARTE I - DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS

Nome:

Sexo:

Data de nascimento:

RG:

Naturalidade/Procedência:

Endereço:

Telefone:

1. História da dor (especificar fatos importantes para análises posteriores, como o momento de início da dor, evolução, se é contínua ou recorrente, e outros fatos que detalhem melhor a dor)

2. É portador de diabetes? Sim Não

Se sim, quanto tempo tem de diagnóstico?

b. Que tipo de diabetes?

3. Você sofre de alguma outra doença?

4. Tem acompanhamento médico?

5. Tempo de acompanhamento:

6. É portador de doença psiquiátrica? Se sim, qual? Faz acompanhamento psicológico/psiquiátrico?

7. Sente dor regularmente? Sim Não

8. Há quanto tempo sente dor?

9. Com que frequência?

Todos os dias

Quase todos os dias

Poucos dias por semana

Poucas vezes por mês

10. O que melhora a sua dor?

11. O que piora a sua dor?

12. A sua dor irradia? Sim Não

13. A sua dor é:

Constante

Intermitente frequente (aparece várias vezes durante o dia)

Intermitente pouco frequente (aparece algumas vezes durante a semana)

Episódica (aparece em crises mensais)

14. Quais os medicamentos utilizados para dor e dose?

15. Quais foram os outros recursos utilizados para aliviar a dor?

16. Atualmente, tem dores crônicas de outras origens? Se sim, qual?

17. Exames complementares e resultados:

OBS: Todos os dados podem ter suporte dos prontuários. Porém os itens 2, 3 e 17 devem ser obtidos a partir de dados dos prontuários e dos exames.

PARTE II – DESCRITORES DA DOR

LOCAIS DE DOR

18. Indique as áreas do desenho que correspondem aos pontos de dor no seu corpo. (Registre no MAPA CORPORAL do Inventário Breve de Dor usando letras para cada ponto de dor)

IMPORTÂNCIA DA DOR

19. Dentre as dores marcadas acima coloque em ordem de mais importante para menos importante (Use as letras marcadas no mapa como referência):

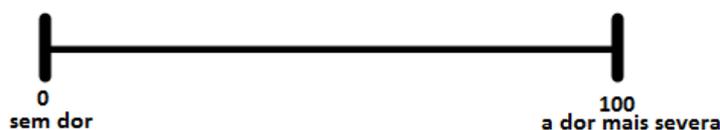
MAIS IMPORTANTES	A	
	B	
MENOS IMPORTANTES	C	
	D	
POUCO IMPORTANTES	E	
	F	

INTENSIDADE DA DOR

20. Usando a escala VAS, classifique cada ponto de dor quanto a sua intensidade, da mais importante para a menos importante (Use as letras marcadas no mapa como referência):

Dor	Intensidade
A	
B	
C	
D	
E	
F	

Escala Visual Analógica (EVA)



Anexo E - Questionário McGill Short Form

Eu irei ler diferentes palavras. Após eu ler cada palavra, você vai me dizer se essa palavra descreve a sua dor. Se a palavra descrever a sua dor, quantifique essa sensação, escolhendo as opções leve, moderada ou severa.

	Nenhuma	Leve	Moderada	Severa
SENSORIAL				
Latejante	0	1	2	3
Em fisgadas	0	1	2	3
Em fincada	0	1	2	3
Aguda	0	1	2	3
Cólica	0	1	2	3
Pressão	0	1	2	3
Em queimação	0	1	2	3
Dolorida	0	1	2	3
Pesada	0	1	2	3
Dolorida à palpação	0	1	2	3
Cortante	0	1	2	3
AFETIVA				
Cansativa – Exaustiva	0	1	2	3
Nauseante	0	1	2	3
Amedrontadora	0	1	2	3
Cruel - Punitiva	0	1	2	3

Por favor, me diga como a sua dor se apresentou nos **últimos dias** (use a escala VAS).



Qual a intensidade da sua dor **agora**?

- 0** Sem dor ()
1 Leve ()
2 Desconfortante ()
3 Angustiante ()
4 Horrível ()
5 Excruciante ()

Formas de Escore:

Escore total: 0 a 45

Escore Sensorial: 0 a 33

Escore Afetivo: 0 a 12

Contar, entre os 15 descritores, o número de palavras positivas, escore varia de 0 a 15.

Escores: (1) _____
 (2) _____
 (3) _____
 (4) _____

Artigo de validação: Costa LCM, et al. The brazilian-portuguese versions of the McGill Pain Questionnaire were reproducible, valid, and responsive in patients with musculoskeletal pain. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2011, 64: 903 – 912. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.12.009.

Anexo F - SF-36 pesquisa em saúde

INSTRUÇÕES: Esta pesquisa questiona você sobre sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão bem você é capaz de fazer atividades de vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro em como responder, por favor, tente responder o melhor que puder.

Em geral, você diria que sua saúde é: (circule uma)

Excelente..... 1
 Muito boa..... 2
 Boa..... 3
 Ruim..... 4
 Muito ruim.....5

Comparada há um ano, como você classificaria sua saúde em geral, **agora**? (Circule uma)

Muito melhor agora do que há um ano..... 1
 Um pouco melhor agora do que há um ano..... 2
 Quase a mesma coisa do que há um ano..... 3
 Um pouco pior agora do que há um ano..... 4
 Muito pior agora do que há um ano..... 5

3. Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. **Devido à sua saúde**, você tem dificuldades para fazer essas atividades? Neste caso, quanto? (Circule um número em cada linha)

Atividades	Sim. Dificulta muito	Sim. Dificulta pouco	Não. Não dificulta de modo algum
Atividades vigorosas , que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar de esportes árduos	1	2	3
Atividades moderadas , tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer casa	1	2	3
C) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
D) Subir vários lances de escada	1	2	3
E) Subir um lance de escadas	1	2	3
F) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
G) Andar mais de 1 Km	1	2	3
H) Andar vários quarteirões	1	2	3
I) Andar um quarteirão	1	2	3
J) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4. Durante as **últimas 4 semanas**, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, **como consequência de sua saúde física**? (Circule um número por linha)

	Sim	Não
Você diminuiu a quantidade de tempo que dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
B) Realizou menos tarefas do que gostaria?	1	2
Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em outras atividades?	1	2

Teve dificuldade para fazer seu trabalho ou outras atividades (p.ex.: necessitou de um esforço extra)?	1	2
---	---	---

5. Durante as **últimas 4 semanas**, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com outra atividade regular diária, **como consequência de algum problema emocional** (como sentir-se deprimido ou ansioso)? (Circule um número em cada linha)

	Sim	Não
Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
B) Realizou menos tarefas do que gostaria?	1	2
C) Não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz?	1	2

Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferem nas suas atividades sociais normais, em relação à família, vizinhos, amigos ou em grupo?

(Circule uma)

- De forma nenhuma.....1
 Ligeiramente.....2
 Moderadamente.....3
 Bastante.....4
 Extremamente.....5

Quanta **dor no corpo** você teve durante as **últimas 4 semanas**?

(Circule uma)

- Nenhuma..... 1
 Muito leve..... 2
 Leve..... 3
 Moderada..... 4
 Grave..... 5
 Muito grave..... 6

Durante as **últimas 4 semanas**, quanto a dor interferiu com o seu trabalho normal (incluindo tanto trabalho fora ou dentro de casa)?

(Circule uma)

- De maneira alguma..... 1
 Um pouco..... 2
 Moderadamente..... 3
 Bastante..... 4
 Extremamente..... 5

9. Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as **últimas 4 semanas**. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente. (Circule um número para cada linha)

	Todo o tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Algum a parte do tempo	Uma pequen a parte do tempo	Nunca
Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, cheio de vontade, cheio de força?	1	2	3	4	5	6
Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6

Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
Quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido?	1	2	3	4	5	6
Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10. Durante as últimas 4 semanas, quanto do seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram em suas atividades sociais (como visitar amigos, parente, etc)?

(Circule uma)

- Todo o tempo..... 1
 A maior parte do tempo..... 2
 Alguma parte do tempo..... 3
 Uma pequena parte do tempo..... 4
 Nenhuma parte do tempo..... 5

11. O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falsa	Definitivamente falsas
Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

Artigo de validação: Laguardia et al., 2013, [doi: 10.1590/S1415-790X2013000400009](https://doi.org/10.1590/S1415-790X2013000400009).

Anexo G - Escala Hads para Avaliação do Nível de Ansiedade e Depressão

Assinale com “X” a alternativa que melhor descreve a sua resposta a cada questão.

Eu me sinto tenso(a) ou contraído(a):			
<input type="checkbox"/> a maior parte do tempo [3]	<input type="checkbox"/> boa parte do tempo [2]	<input type="checkbox"/> de vez em quando [1]	<input type="checkbox"/> nunca [0]
Eu ainda sinto que gosto das mesmas coisas de antes:			
<input type="checkbox"/> sim, do mesmo jeito que antes [0]	<input type="checkbox"/> não tanto quanto antes [1]	<input type="checkbox"/> só um pouco [2]	<input type="checkbox"/> já não consigo ter prazer em nada [3]
Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:			
<input type="checkbox"/> sim, de jeito muito forte [3]	<input type="checkbox"/> sim, mas não tão forte [2]	<input type="checkbox"/> um pouco, mas isso não me preocupa [1]	<input type="checkbox"/> não sinto nada disso [0]
Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:			
<input type="checkbox"/> do mesmo jeito que antes [0]	<input type="checkbox"/> atualmente um pouco menos [1]	<input type="checkbox"/> atualmente bem menos [2]	<input type="checkbox"/> não consigo mais [3]
Estou com a cabeça cheia de preocupações:			
<input type="checkbox"/> a maior parte do tempo [3]	<input type="checkbox"/> boa parte do tempo [2]	<input type="checkbox"/> de vez em quando [1]	<input type="checkbox"/> raramente [0]
Eu me sinto alegre:			
<input type="checkbox"/> nunca [3]	<input type="checkbox"/> poucas vezes [2]	<input type="checkbox"/> muitas vezes [1]	<input type="checkbox"/> a maior parte do tempo [0]
Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado:			
<input type="checkbox"/> sim, quase sempre [0]	<input type="checkbox"/> muitas vezes [1]	<input type="checkbox"/> poucas vezes [2]	<input type="checkbox"/> nunca [3]
Eu estou lento(a) para pensar e fazer coisas:			
<input type="checkbox"/> quase sempre [3]	<input type="checkbox"/> muitas vezes [2]	<input type="checkbox"/> poucas vezes [1]	<input type="checkbox"/> nunca [0]
Tenho uma sensação ruim de medo como um frio na barriga ou um aperto no estômago:			
<input type="checkbox"/> nunca [0]	<input type="checkbox"/> de vez em quando [1]	<input type="checkbox"/> muitas vezes [2]	<input type="checkbox"/> quase sempre [3]
Eu perdi o interesse em cuidar de minha aparência:			
<input type="checkbox"/> completamente [3]	<input type="checkbox"/> não estou mais me cuidado como eu deveria [2]	<input type="checkbox"/> talvez não tanto quanto antes [1]	<input type="checkbox"/> me cuido do mesmo jeito que antes [0]
Eu me sinto inquieto(a), como se eu não pudesse ficar parado(a) em lugar nenhum:			
<input type="checkbox"/> sim, demais [3]	<input type="checkbox"/> bastante [2]	<input type="checkbox"/> um pouco [1]	<input type="checkbox"/> não me sinto assim [0]
Fico animado(a) esperando as coisas boas que estão por vir:			
<input type="checkbox"/> do mesmo jeito que antes [0]	<input type="checkbox"/> um pouco menos que antes [1]	<input type="checkbox"/> bem menos do que antes [2]	<input type="checkbox"/> quase nunca [3]
De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:			
<input type="checkbox"/> a quase todo momento [3]	<input type="checkbox"/> várias vezes [2]	<input type="checkbox"/> de vez em quando [1]	<input type="checkbox"/> não senti isso [0]
Consigo sentir prazer quando assisto a um bom programa de televisão, de rádio ou quando leio alguma coisa:			
<input type="checkbox"/> quase sempre [0]	<input type="checkbox"/> várias vezes [1]	<input type="checkbox"/> poucas vezes [2]	<input type="checkbox"/> quase nunca [3]

Score:

- 0 – 7 pontos: improvável
- 8 – 11 pontos: possível – (questionável ou duvidosa)
- 12 – 21 pontos: provável

Sub Score:

- Ansiedade: [] questões (1,3,5,7,9,11,13)
- Depressão: [] questões (2,4,6,8,10,12 e 14)

RESULTADO DO TESTE:

Artigo de validação: Botega NJ, et al. Transtornos do humor em enfermaria de clínica médica e validação de escala de medida (HADS) de ansiedade e depressão. Revista de Saúde Pública, 29(5): 355-63, 1995.