



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia



**AVALIAÇÃO DA INTEGRIDADE NEUROLÓGICA PERIFÉRICA E
TRATAMENTO SINÉRGICO DE FOTOBIMODULAÇÃO E
ULTRASSOM TERAPÊUTICO EM PACIENTES COM DIABETES
MELLITUS (TIPO II): ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO E DUPLO
CEGO**

Juliana da Silva Amaral Bruno

Tese apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de DOUTORA EM BIOTECNOLOGIA do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal de São Carlos.

Orientador:

Prof. Dr. Vanderlei Salvador Bagnato

Orientador:

Prof. Dr. Cleber Ferraresi

**São Carlos - SP
2025**

**AVALIAÇÃO DA INTEGRIDADE NEUROLÓGICA PERIFÉRICA E TRATAMENTO
SINÉRGICO DE FOTOBIMODULAÇÃO E ULTRASSOM TERAPÊUTICO EM
PACIENTES COM DIABETES MELLITUS (TIPO II): ESTUDO CLÍNICO
RANDOMIZADO E DUPLO CEGO**

Tese apresentada ao Programa de Doutorado em Biotecnologia do Programa de Pós Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal de São Carlos.

Orientador:

Prof. Dr. Vanderlei Salvador Bagnato

Orientador:

Prof. Dr. Cleber Ferraresi

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Vanderlei Salvador Bagnato
Departamento de Física - USP

Prof. Dr. Cristina Paiva de Sousa
Departamento de Morfologia e Patologia - UFSCar

Prof. Dr. Fernanda Rossi Paolillo
Departamento de Corpo e Movimento Humano (DCMH)- UEMG

Prof. Dr. Daniel Varela Magalhães
Departamento de Física - USP

Prof. Dr. Nivaldo Antônio Parizotto
Departamento de Engenharia Biomédica - Universidade Brasil

São Carlos
2025



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia
Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia

Folha de Aprovação

Defesa de Tese de Doutorado da candidata Juliana da Silva Amaral Bruno, realizada em 01/08/2025.

Comissão Julgadora:

Prof. Dr. Vanderlei Salvador Bagnato (USP)

Profa. Dra. Fernanda Rossi Paolillo (UEMG)

Profa. Dra. Cristina Falva de Sousa (UFSCar)

Prof. Dr. Daniel Varela Magalhães (USP)

Prof. Dr. Nivaldo Antonio Parizotto (UB)

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia especialmente à minha família, pois todos contribuíram para que eu participasse desta fase de muita dedicação aos estudos, de ampliação dos meus conhecimentos e aperfeiçoamento.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à **Deus**, por ter me concedido o dom da vida e pela sabedoria enviada para realizar a escolha desta pós-graduação, oportunidade de ampliar mais o conhecimento nesta área, de tal forma que pude enriquecer o conceito acadêmico e profissional. Deus sempre está comigo e o Espírito Santo me ilumine sempre!

Agradeço especialmente ao **Prof. Dr. Vanderlei Salvador Bagnato**, não apenas pela orientação, apoio e motivação, mas principalmente pelo incentivo para que eu conseguisse chegar ao término deste trabalho. Ao meu coorientador, **Prof. Dr. Cleber Ferraresi**, por contribuir ao conhecimento deste programa de pós-graduação e elevar minha experiência acadêmica, profissional e de vida.

Agradeço aos membros da banca examinadora, **Profa. Dra. Cristina, Dra. Profa. Fernanda, Prof. Dr. Daniel, e Prof. Dr. Nivaldo**, por aceitarem participar do processo de avaliação e pelas contribuições enriquecedoras para este trabalho.

Gratidão a minha família, ao meu esposo **Danver**, grande companheiro e motivador. Obrigada por sempre me incentivar a seguir em frente e pelo orgulho que demonstra sentir pelo meu esforço e trabalho. Aos meus filhos, **Amanda e Enzo**, amores da minha vida, sempre me apoiaram nesta jornada de aprendizado e crescimento pessoal e por estarem presentes em todos os momentos.

Gratidão aos meus pais, **Maria Helena e Arnaldo**, que transmitiram a mim os mais importantes e verdadeiros valores, pela confiança e apoio, e serem minha fonte de inspiração por toda a vida. Gratidão aos meus sogros, **Benival e Rosa**, que se dedicam muito a mim nessa jornada com apoio e carinho.

Agradeço também aos meus familiares e amigos que estiveram presentes torcendo e dando força para a realização desta pós-graduação, mesmo em tempos difíceis. Em especial a minha irmã, **Luciana**, por sempre me incentivar e acreditar em meu potencial.

Agradeço ao meu amigo, cliente e incentivador, **José Carlos Maldonado**, que me motivou e me direcionou a retornar aos estudos e em todo o período deste trabalho. Às amigas

Alessandra Keiko e Patrícia Kaori por me apoiarem e incentivarem durante esse período de aprendizado.

Agradeço a fisioterapeuta **Ana Carolina** e as estagiárias **Monica, Darci e Isaurina** que me ajudaram muito nessa missão e compromisso da realização desse projeto e a **Marcela** que contribuiu para as avaliações físicas e **Tatiane** que me ajudou no projeto.

Agradeço a amiga **Cristina** que se dedicou, me incentivou e contribuiu incessantemente para as análises estatísticas e ao **Jorge** pelo empenho também nas análises.

Agradeço a todos os **voluntários** que se dedicaram intensamente no período de experimentação clínica, por dispor do tempo e da rotina diária para colaborar na execução desta pesquisa.

Agradeço a todos colaboradores do NAPID, em especial ao **Anderson Zanchin**, pois esteve sempre pronto para manter o espaço de coleta clínica em perfeitas condições.

Enfim, obrigada a todos que de alguma forma me auxiliaram, não apenas neste trabalho, mas na caminhada da vida.

Agradeço também a todas as agências de fomento que investiram neste projeto, como CNPQ e EMBRAPAII.

Bruno, Juliana da Silva Amaral. **Avaliação da integridade neurológica periférica e tratamento sinérgico de fotobiomodulação e ultrassom terapêutico em pacientes com Diabetes Mellitus (Tipo II): Estudo Clínico Randomizado e Duplo Cego.** 2025. Tese (Programa De Pós-Graduação em Biotecnologia) – UFSCar, São Carlos, 2025.

RESUMO

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica que atualmente afeta cerca de 589 milhões de adultos, com idades entre 20 e 79 anos, em todo o mundo. Projeções alarmantes indicam que, até 2050, esse número poderá ultrapassar 853 milhões de indivíduos nessa mesma faixa etária. A neuropatia periférica diabética (NPD) é uma das complicações mais comuns do DM, caracterizando-se por um conjunto de síndromes com manifestações clínicas e subclínicas diversas. A lesão neurológica tende a ser extensa, comprometendo amplamente o sistema nervoso periférico em seus componentes sensorio-motor e autonômico. A dor apresenta intensidade variável, sendo uma queixa constante, comumente descrita como formigamento, queimação ou sensação de agulhadas nas extremidades, frequentemente acompanhada por alterações sensoriais anormais, como alodinia e hiperalgesia. O diagnóstico precoce da NPD e seu acompanhamento contínuo são fundamentais, pois favorecem a educação e a conscientização do paciente diabético, além de contribuir para retardar ou minimizar complicações mais graves ao longo da progressão da doença. Este estudo teve como objetivo comparar técnicas de rastreio da neuropatia diabética (convencional *versus* DPN Check®) e avaliar os efeitos da aplicação combinada da fotobiomodulação e do ultrassom terapêutico no tratamento da NPD em estágios iniciais, visando prevenir complicações severas, como o desenvolvimento do pé diabético. Foram recrutados 60 participantes, avaliados com várias ferramentas para o rastreio da NPD, e distribuídos de forma randomizada em dois grupos: grupo tratamento e grupo controle. O grupo tratamento recebeu bilateralmente a estimulação combinada de fotobiomodulação e ultrassom terapêutico na região do nervo sural (nervo sensitivo), com os seguintes parâmetros: laser contínuo, potência de 100mW, comprimento de onda de 808 nm e ultrassom terapêutico com frequência de 1 MHz, modo pulsado (ciclo de trabalho de 50%), frequência secundária de 100 Hz, intensidade de 0,8 W/cm², durante 6 minutos sobre cada nervo sural, com movimentação rotacional do transdutor, e frequência de 24 sessões (duas vezes por semana, em dias intercalados). O grupo controle recebeu emissão mínima do ultrassom (0,1 W/cm²) e sem emissão do laser. Os resultados das avaliações objetivas realizadas por meio do DPN Check® demonstraram que, no grupo tratamento, a classificação “Normal” aumentou de 7% para 80% em 90 dias, enquanto a classificação “Moderada”, predominante no início de 70%, foi reduzida para 7% no mesmo período. Nas avaliações subjetivas, a classificação “Normal” passou de 0% para 80%, e a “Moderada” reduziu de 60% para 0% para o grupo tratamento; e em contrapartida, no grupo controle, a classificação “Normal” aumentou apenas de 3% para 7%, enquanto a “Moderada” se manteve em 70% nas avaliações objetivas. Nas avaliações subjetivas, não houve alteração na classificação “Normal” (mantendo-se em 0% do início ao fim). Concluiu-se que o tratamento combinado com fotobiomodulação e ultrassom terapêutico para neuropatia periférica diabética promove significativa redução dos sintomas e melhora da sensibilidade nos pacientes com neuropatia diabética periférica; em contrapartida, o grupo controle não apresentou melhora expressiva nos mesmos parâmetros.

Palavras-chave: Neuropatia, Diabetes Mellitus, Rastreio, Fotobiomodulação, Ultrassom Terapêutico.

Bruno, Juliana da Silva Amaral. **Assessment of peripheral neurological integrity and synergistic treatment with photobiomodulation and therapeutic ultrasound in patients with Diabetes Mellitus (Type II): A Randomized, Double-Blind Clinical Trial.** 2025. Tese (Programa De Pós-Graduação em Biotecnologia) – UFSCar, São Carlos, 2025.

ABSTRACT

Diabetes Mellitus (DM) is a chronic disease that currently affects approximately 589 million adults worldwide, aged 20 to 79 years. Alarming projections indicate that by 2050, this number could exceed 853 million individuals in the same age group. Diabetic peripheral neuropathy (DPN) is one of the most common complications of DM, characterized by a set of syndromes with diverse clinical and subclinical manifestations. Neurological damage tends to be extensive, broadly compromising the peripheral nervous system in its sensorimotor and autonomic components. Pain presents with variable intensity, being a constant complaint, commonly described as tingling, burning, or a sensation of needles in the extremities, frequently accompanied by abnormal sensory alterations such as allodynia and hyperalgesia. Early diagnosis of DPN and its continuous monitoring are fundamental, as they promote the education and awareness of the diabetic patient, in addition to contributing to delaying or minimizing more serious complications throughout the progression of the disease. This study aimed to compare diabetic neuropathy screening techniques (conventional versus DPN Check®). This study aimed to evaluate the effects of the combined application of photobiomodulation and therapeutic ultrasound in the treatment of diabetic foot ulcers (DFU) in early stages, aiming to prevent severe complications such as the development of diabetic foot. Sixty participants were recruited, assessed using various DFU screening tools, and randomly assigned to two groups: a treatment group and a control group. The treatment group received bilateral combined photobiomodulation and therapeutic ultrasound stimulation in the sural nerve region (sensory nerve), with the following parameters: continuous laser, 100 mW power, 808 nm wavelength, and therapeutic ultrasound with a frequency of 1 MHz, pulsed mode (50% duty cycle), secondary frequency of 100 Hz, intensity of 0.8 W/cm², for 6 minutes on each sural nerve, with rotational movement of the transducer, and a frequency of 24 sessions (twice a week, on alternate days). The control group received minimal ultrasound emission (0.1 W/cm²) and no laser emission. The results of the objective assessments performed using the DPN Check® demonstrated that, in the treatment group, the "Normal" classification increased from 7% to 80% in 90 days, while the "Moderate" classification, predominant at the beginning at 70%, was reduced to 7% in the same period. In the subjective assessments, the "Normal" classification increased from 0% to 80%, and the "Moderate" classification decreased from 60% to 0% for the treatment group; conversely, in the control group, the "Normal" classification increased only from 3% to 7%, while the "Moderate" classification remained at 70% in the objective assessments. In the subjective assessments, there was no change in the "Normal" classification (remaining at 0% from beginning to end). It was concluded that combined treatment with photobiomodulation and therapeutic ultrasound for diabetic peripheral neuropathy promotes a significant reduction in symptoms and improvement in sensitivity in patients with diabetic peripheral neuropathy; in contrast, the control group did not show significant improvement in the same parameters.

Keywords: Neuropathy. Diabetes Mellitus. Screening. Photobiomodulation. Therapeutic Ultrasound.

LISTA DE FIGURAS

	página
REVISÃO DA LITERATURA	14
Figura 1. Representação esquemática de diferentes tipos de diabetes mellitus.	15
Figura 2. Ilustração esquemática de diferentes fatores que contribuem para a obesidade e o DM2	17
Figura 3. Mecanismos envolvidos na disfunção das células β que contribuem para o desenvolvimento da DM2.	18
Figura 4. Problemas de saúde comuns que geralmente estão associados a pacientes diagnosticados com DM2 crônico.	19
Figura 5. Fatores de Risco para NPD.	21
Figura 6. Principais mecanismos fisiopatológicos da NPD.	22
Figura 7. Descrição anatômica do nervo sural (membro direito).	24
Figura 8. Imagens ilustrativas dos Testes do ECN.	28
Figura 9. Dispositivo NC-stat/DPNCheck®, onde 1: termômetro infravermelho, 2: sonda estimulante, 3: biossensor, 4: botão de teste, 5: tela de exibição.	30
Figura 10. Principais tratamentos da NPD	31
Figura 11. Penetração de acordo com o comprimento de onda.	33
Figura 12. Mecanismos da Fotobiomodulação	34
Figura 13. Características do ultrassom terapêutico: Penetração de acordo com a frequência e modo de repetição do pulso	36
Figura 14. Equipamento Recupero®, produzido pela empresa MM Optics®, São Carlos, Brasil.	39
ARTIGO 1: MÉTODOS DE AVALIAÇÃO PARA DIAGNÓSTICO DA NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA PRECOCE: UM ESTUDO TRANSVERSAL COMPARATIVO	44
Figura 1. Classificação da Neuropatia Periférica Diabética através do DPN Check®: maior comprometimento.	52
Figura 2. Classificação Neuropática segundo DPN Check® com médias Direita (D) e Esquerda (E).	53
Figura 3. Classificação Neuropática segundo o Escore de Comprometimento Neuropático.	54
Figura 4. Análise Comparativa das Triagens (DPN Check® vs ECN).	55
Figura 5. Representação gráfica da classificação neuropática, sendo que, 0 representa “Normal”, 1 representa neuropatia “Leve”, 2 classifica neuropatia “Moderada”, e por fim, 3 classifica neuropatia “Severa”.	56

ARTIGO 2: EFEITO COMBINADO DA FOTBIOMODULAÇÃO E ULTRASSOM TERAPÊUTICO PARA TRATAMENTO DA NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA: UM ESTUDO CLÍNICO CONTROLADO, RANDOMIZADO E DUPLO CEGO	66
Figura 1. Fluxo de Consorte no diagrama.	73
Figura 2. Linha do tempo das avaliações realizadas.	74
Figura 3. Avaliação do nervo sural com DPN Check®, aplicação dos biossensores com gel condutor e eletrodo em contato direto.	75
Figura 4. Avaliação da sensibilidade dolorosa no dorso do hálux, extremidade da 1ª, 3ª, e 5ª falanges, com extremidades da agulha do martelo de Buck.	76
Figura 5. Avaliação da sensibilidade térmica no dorso do hálux, extremidade da 1ª, 3ª, e 5ª falanges, com as extremidades metálicas de 7mm e 26mm do diapasão de 128 Hz.	76
Figura 6. Avaliação da sensibilidade vibratória com o diapasão de 128 Hz.	77
Figura 7. Avaliação do Reflexo Aquileu, com o martelo de Buck é realizado um golpe rápido e único sobre o tendão de Aquiles.	78
Figura 8. Avaliação da sensibilidade Protetora com Monofilamento de 10 g (Estesiômetro de Monofilamentos Semmes Weinstein) nas regiões dorso do hálux, e extremidades das 1ª, 3ª, e 5ª falanges.	78
Figura 9. Avaliação do Limiar Doloroso com algômetro digital nas regiões do dorso do hálux, nas extremidades das 1ª, 3ª, 5ª falanges.	79
Figura 10. Goniometria (avaliação da amplitude de movimento) da articulação do tornozelo, com os movimentos de flexão (0° e 20°), flexão plantar (0° e 45°), inversão (0° e 40°), eversão (0° e 20°).	79
Figura 11. Avaliação da composição corporal com a balança InBody® 720.	80
Figura 12. Forma de aplicação com gel condutor para melhor permabilidade, realizando movimentos lentos circulares na extensão do nervo sural.	83
Figura 13. Classificação do DPN Check® nos grupos tratamento e controle, em quatro tempos (inicial, pós-30 dias, pós-60 dias, e pós-90 dias).	87
Figura 14. Escore de Comprometimento Neuropático inicial e final.	88
Figura 15. Avaliação de sensibilidade vibratória do pé direito.	89
Figura 16. Avaliação da sensibilidade vibratória do pé esquerdo.	90
Figura 17. Avaliação do Reflexo de Aquiles do Pé direito.	91
Figura 18. Avaliação do reflexo de Aquiles no Pé esquerdo.	92
Figura 19. Avaliação da Sensibilidade Térmica no Pé direito.	93
Figura 20. Avaliação da Sensibilidade térmica do pé esquerdo.	94
Figura 21. Avaliação da Sensibilidade Dolorosa no pé direito em ambos os grupos.	95
Figura 22. Avaliação da Sensibilidade Dolorosa no pé esquerdo em ambos os grupos.	96
Figura 23. Avaliação da Sensibilidade protetora com monofilamento de 10g, no pé direito.	97
Figura 24. Avaliação da sensibilidade protetora com monofilamento de 10g, no pé esquerdo.	98
Figura 25. Avaliação com algômetro digital nas regiões dorso do hálux, extremidades da 1ª, 3ª e 5ª falanges no Grupo Tratamento.	99

Figura 26.	Avaliação com algômetro digital nas regiões dorso do hálux, extremidades da 1ª, 3ª e 5ª falanges no Grupo Controle.	100
Figura 27.	Avaliação com goniômetro no Grupo Tratamento através dos movimentos de dorsiflexão, flexão plantar, inversão e eversão de tornozelo.	101
Figura 28.	Avaliação com goniômetro no Grupo Tratamento através dos movimentos de dorsiflexão, flexão plantar, inversão e eversão de tornozelo.	102
Figura 29.	Classificação de sono através do questionário de Pittsburgh.	103
Figura 30.	Classificação Neuropática através do Escore de Sintomas Neuropáticos	104
Figura 31.	Questionário de Michigan para avaliação dos sintomas neuropáticos.	105

LISTA DE TABELAS

	página
ARTIGO 1: MÉTODOS DE AVALIAÇÃO PARA DIAGNÓSTICO DA NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA PRECOCE: UM ESTUDO TRANSVERSAL COMPARATIVO	44
Tabela 1. Perfil Geral dos participantes	50
Tabela 2. Utilização de medicamentos e tempo de doença	51
ARTIGO 2: EFEITO COMBINADO DA FOTOBIMODULAÇÃO E ULTRASSOM TERAPÊUTICO PARA TRATAMENTO DA NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA: UM ESTUDO CLÍNICO CONTROLADO, RANDOMIZADO E DUPLO CEGO	66
Tabela 1. Perfil Geral dos participantes	85
Tabela 2. Utilização de medicamentos para diabetes e neuropatia diabética	85
Tabela 3. Análise bioquímica dos participantes nos grupos	86
Tabela 4. Resumo dos resultados	106

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADM	Amplitude de Movimento
AGEs	<i>Advanced Glycation End Products</i> (Produtos Finais de Glicação Avançada)
ANOVA	Análise de Variância
ATP	<i>Adenosine Triphosphate</i> (Trifosfato de Adenosina)
AVC	Acidente Vascular Cerebral
β	Beta
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CCO	<i>Cytochrome C Oxidase</i> (Citocromo C Oxidase)
DM	Diabetes Mellitus
DM 1	Diabetes Mellitus Tipo 1
DM 2	Diabetes Mellitus Tipo 2
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i> (Ácido Desoxirribonucleico)
DPN Check®	Dispositivo para avaliação de neuropatia periférica (<i>Diabetic Peripheral Neuropathy Check</i>)
ENMG	Eletroneuromiografia
ERA	<i>Effective Radiating Area</i> (Área de Radiação Efetiva)
FBM	Fotobiomodulação
GLP-1	<i>Glucagon Like Peptide-1</i> (Peptídeo 1 semelhante ao Glucagon)
ECN	Escore de Comprometimento Neuropático
Hz	Hertz
IDF	<i>International Diabetes Federation</i> (Federação Interacional de Diabetes)
IMC	Índice de Massa Corporal
IQPS	Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh
JNK	<i>c-Jun N-terminal kinase</i> (proteína quinase)
J/cm ²	Joules por centímetro quadrado
kg/m ²	Kilogramas por metro quadrado
LASER	<i>Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation</i> (Amplificação da Luz por Emissão Estimulada de Radiação)
LEDs	<i>Light-Emitting Diodes</i> (Diodo Emissor de Luz)
MNSI	<i>Michigan Neuropathy Screening Instrument</i> (Instrumento de Avaliação da Neuropatia de Michigan)
MHz	<i>Megahertz</i>
mW	Miliwatt
Na ⁺ /K ⁺ ATPase	Enzima de Bomba de Sódio e Potássio
NC-stat/DPNCheck®	<i>Dispositivo comercial para avaliação de condução nervosa</i>

NDS	<i>Neuropathy Disability Score</i> (Escore de Comprometimento Neuropático)
NF-κB	<i>Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i> (Fator nuclear kappa B)
NO	<i>Nitric Oxide</i> (Óxido Nítrico)
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i> (Ácido Ribonucleico)
ROS/ERO	Reactive Oxygen Species (Espécies Reativas de Oxigênio)
SATA	<i>Spatial Average Temporal Average</i> (Média Espacial e Temporal)
SGLT2	<i>Sodium-Glucose Cotransporter 2</i> (Cotransportador de Sódio e Glicose Tipo 2)
SM	Síndrome metabólica
SNP	Sistema Nervoso Periférico
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TRPV	<i>Transient Receptor Potential Vanilloid</i> (Receptor Potencial Transitório do tipo Vaniloide)
US	Ultrassom terapêutico
VIGITEL	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico
W/cm ²	Watt por centímetro quadrado
m/s	Metros por segundo
Nm	Nanômetro
μV	Microvolt

SUMÁRIO

	Página
REVISÃO DA LITERATURA	14
Diabetes Mellitus Tipo II: etiologia, epidemiologia e fisiopatologia	16
Diabetes e complicações mais frequentes	18
Neuropatia Periférica Diabética (NPD)	20
Triagem e Diagnóstico da Neuropatia Periférica Diabética (NPD)	23
Possíveis Tratamentos para Neuropatia Periférica Diabética	31
Terapias Associadas: Fotobiomodulação e Ultrassom Terapêutico	38
TEMA DE INTERESSE	41
HISTÓRICO DA TESE	43
ARTIGO 1: MÉTODOS DE AVALIAÇÃO PARA DIAGNÓSTICO DA NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA PRECOCE: UM ESTUDO TRANSVERSAL COMPARATIVO	44
RESUMO	44
ABSTRACT	44
INTRODUÇÃO	45
MATERIAL E MÉTODOS	47
ANÁLISE ESTATÍSTICA	49
RESULTADOS	50
DISCUSSÃO	57
CONCLUSÃO	61
REFERÊNCIAS	62
ARTIGO 2: EFEITO COMBINADO DA FOTOBIMODULAÇÃO E ULTRASSOM TERAPÊUTICO PARA TRATAMENTO DA NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA: UM ESTUDO CLÍNICO CONTROLADO, RANDOMIZADO E DUPLO CEGO	66
RESUMO	66
ABSTRACT	66
INTRODUÇÃO	67
MATERIAL E MÉTODOS	71
ANÁLISE ESTATÍSTICA	83
RESULTADOS	84
DISCUSSÃO	107
CONCLUSÃO	110
REFERÊNCIAS	111
CONSIDERAÇÕES FINAIS	117
REFERÊNCIAS	118
ANEXOS	130

REVISÃO DA LITERATURA

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica caracterizada por níveis elevados de glicose no sangue (hiperglicemia), decorrentes de defeitos na produção ou na ação da insulina, hormônio essencial para o metabolismo da glicose, produzido pelas células beta do pâncreas. A origem do diabetes é multifatorial e envolve uma combinação de predisposição genética com fatores ambientais como sedentarismo, alimentação não saudável e excesso de peso (MŁYNARSKA *et al.*, 2025; SINGH *et al.*, 2025).

Trata-se de uma condição que afeta milhões de pessoas em todo o mundo e representa um grande desafio tanto em termos de saúde pública quanto de qualidade de vida dos pacientes (MŁYNARSKA *et al.*, 2025). Segundo a Federação Internacional de Diabetes (*International Diabetes Federation*), no mundo são afetados 589 milhões de adultos de 20 a 79 anos, com projeções alarmantes indicando que até 2050 mais de 853 milhões de indivíduos nesta mesma faixa etária poderão ser diagnosticados com essa condição, caso não haja mudanças significativas no estilo de vida da população (International Diabetes Federation, 2025).

No Brasil, dados do sistema VIGITEL 2023 mostraram que 9,2% da população adulta das capitais afirma ter recebido diagnóstico médico de diabetes. A prevalência é maior entre pessoas com idade avançada, mulheres e indivíduos com menor nível de escolaridade, o que destaca o caráter desigual e pandêmico da doença (BRASIL, 2022).

Do ponto de vista fisiopatológico, os mecanismos causadores do diabetes variam de acordo com o tipo. No Diabetes tipo 1, há um processo autoimune que leva à destruição das células beta do pâncreas, resultando em deficiência total de insulina. Já no Diabetes tipo 2, ocorre resistência à ação da insulina combinada a uma falência progressiva das células beta, o que compromete a secreção desse hormônio. Em ambas as situações, a glicose não consegue ser adequadamente captada pelas células do corpo, resultando em hiperglicemia. Além disso, há alterações no metabolismo dos lipídeos e das proteínas, agravando o quadro clínico ao longo do tempo (OLIVEIRA *et al.*, 2023; SAMPAIO *et al.*, 2023; ELSAYED *et al.*, 2023).

O Diabetes Mellitus pode ser classificado em três grupos principais:

- **Diabetes Mellitus tipo 1:** representa cerca de 5% a 10% dos casos e geralmente se manifesta na infância ou adolescência. É causado por uma reação autoimune contra as células produtoras de insulina (células beta pancreáticas). O paciente torna-se dependente da insulina desde o diagnóstico (SAMPAIO *et al.*, 2023).
- **Diabetes Mellitus tipo 2:** é o tipo mais comum, representando aproximadamente 90% dos casos. Está fortemente associado a fatores como obesidade, sedentarismo, alimentação inadequada e envelhecimento. Há resistência à insulina e, com o tempo, diminuição da sua produção (IDF, 2021; OLIVEIRA *et al.*, 2023).
- **Diabetes gestacional:** ocorre durante a gravidez, especialmente no segundo ou terceiro trimestre. Embora geralmente desapareçam após o parto, mulheres que tiveram diabetes gestacional têm maior risco de desenvolver Diabetes tipo 2 futuramente, assim como seus filhos (PIRES *et al.*, 2024).

Na Figura 1 estão ilustrados os mecanismos de cada uma das classificações em comparação com o paciente saudável, diferenciando assim suas origens.

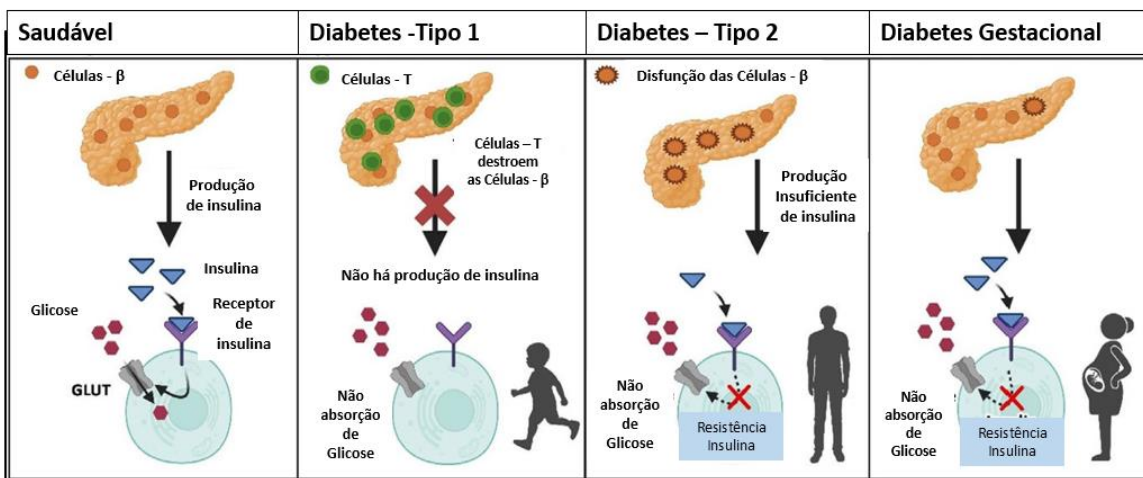


Figura 1. Representação esquemática de diferentes tipos de diabetes mellitus (Fonte: Adaptado de: SINGH *et al.*, 2025).

O manejo do Diabetes Mellitus exige uma abordagem abrangente, que inclui controle rigoroso dos níveis de glicose, mudanças no estilo de vida, uso de medicamentos apropriados e acompanhamento contínuo com equipe multidisciplinar. O diagnóstico

precoce e o tratamento adequado são fundamentais para prevenir complicações tanto agudas (como cetoacidose diabética e hipoglicemia severa) quanto crônicas (como insuficiência renal, cegueira, amputação e doenças cardiovasculares) (TAN *et al.*, 2019; MAGKOS; HJORTH; ASTRUP, 2020; ELSAYED *et al.*, 2025).

Diabetes Mellitus Tipo II: etiologia, epidemiologia e fisiopatologia

O Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) é uma doença crônica de causa multifatorial, marcada pela hiperglicemia persistente provocada pela resistência à insulina associada à deficiência relativa na secreção desse hormônio. Ao contrário do Diabetes Tipo 1, que é de origem autoimune e normalmente apresenta início mais precoce, o DM2 se manifesta geralmente em adultos, embora venha crescendo também entre adolescentes e jovens adultos, devido ao aumento da obesidade e do sedentarismo (GALICIA-GARCIA *et al.*, 2020; ZHENG *et al.*, 2018; SINGH *et al.*, 2025).

Segundo a Federação Internacional de Diabetes (IDF), cerca de 90% dos diabéticos no mundo têm o tipo 2 da doença (IDF, 2025). No Brasil, os dados do VIGITEL, apesar de serem referentes a todos os tipos de Diabetes, revelam prevalências crescentes, especialmente entre pessoas com menor escolaridade e poder aquisitivo, refletindo desigualdades no acesso à informação, serviços de saúde e alimentação adequada. A tendência é preocupante, pois o DM2 está fortemente ligado a complicações graves, como infarto, acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência renal e amputações (BRASIL, 2023).

A etiologia do Diabetes Tipo 2 envolve uma complexa interação entre fatores genéticos e ambientais. Indivíduos com histórico familiar de diabetes possuem risco aumentado de desenvolver a doença, especialmente quando expostos a hábitos de vida não saudáveis. A obesidade, em particular a visceral (gordura acumulada na região abdominal), é o principal fator de risco modificável, seguida de alimentação rica em carboidratos refinados e gorduras saturadas, falta de atividade física e envelhecimento. Outros fatores de risco incluem hipertensão arterial, dislipidemia, sedentarismo e histórico

de diabetes gestacional (GALICIA-GARCIA *et al.*, 2020; ZHENG *et al.*, 2018; SINGH *et al.*, 2025) (Figura 2).

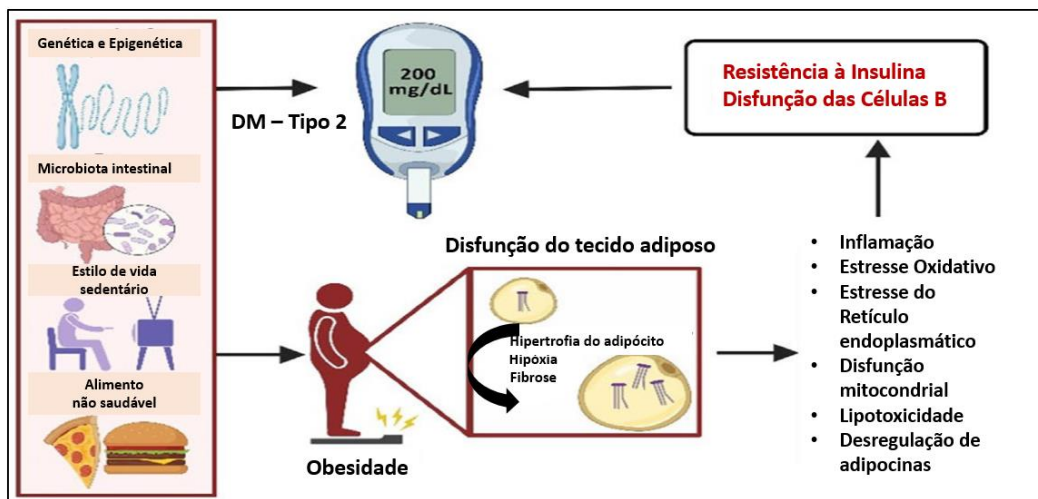


Figura 2. Ilustração esquemática de diferentes fatores que contribuem para a obesidade e o DM2 (Fonte: Adaptado de: SINGH *et al.*, 2025).

A fisiopatologia do DM2 envolve dois principais mecanismos: resistência à insulina e disfunção progressiva das células beta pancreáticas. Inicialmente, o organismo compensa a resistência à insulina (especialmente nos músculos, fígado e tecido adiposo) com o aumento da produção desse hormônio. Com o tempo, porém, as células beta do pâncreas não conseguem manter essa hiperprodução e começam a falhar, levando à insuficiência relativa de insulina. Além disso, no fígado, ocorre aumento inadequado da produção de glicose, contribuindo ainda mais para a hiperglicemia (MŁYNARSKA *et al.*, 2025) (Figura 03). Outros fatores como inflamação crônica, alterações no eixo intestino-pâncreas (como a liberação de incretinas), estresse oxidativo e disfunção mitocondrial também colaboram para a progressão da doença (GALICIA-GARCIA *et al.*, 2020; ZHENG *et al.*, 2018; SINGH *et al.*, 2025).

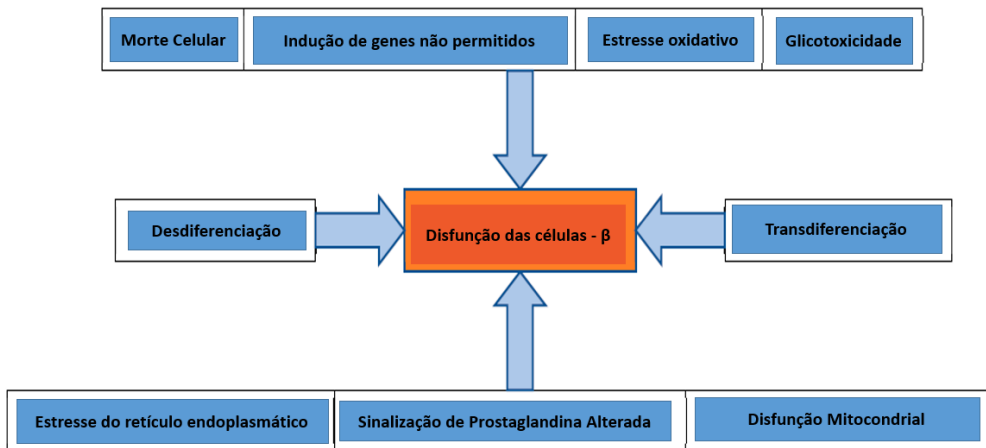


Figura 3. Mecanismos envolvidos na disfunção das células β que contribuem para o desenvolvimento da DM2 (Fonte: Adaptado de: MŁYNARSKA *et al.*, 2025).

O tratamento do Diabetes Tipo 2 exige uma abordagem multidisciplinar e individualizada. O pilar do controle da doença continua sendo a mudança no estilo de vida, com alimentação equilibrada, prática regular de atividade física e controle do peso corporal. Medicamentos orais e injetáveis, como a metformina, inibidores de SGLT2, agonistas do GLP-1 e, em casos avançados, a própria insulina, são utilizados conforme a gravidade do caso e a resposta ao tratamento (GALICIA-GARCIA *et al.*, 2020; ZHENG *et al.*, 2018; SINGH *et al.*, 2025).

Diabetes e complicações mais frequentes

Quando não controlada adequadamente, o Diabetes Mellitus pode levar a uma série de complicações agudas e crônicas que comprometem a qualidade de vida e aumentam significativamente o risco de mortalidade. Essas complicações acometem vários tecidos biológicos, desde órgãos, como fígado ou sistemas como o vascular e o neurológico (LIMA *et al.*, 2014 MŁYNARSKA *et al.*, 2025; DEMIR *et al.*, 2021; HAMBLIN *et al.*, 2025; CERIELLO; PRATTICIZZO, 2021).

As complicações mais comuns são classificadas em dois grupos: microvasculares e macrovasculares (VIIGIMAA *et al.*, 2020; FASELIS *et al.*, 2020). Entre as microvasculares, destacam-se a retinopatia diabética (que afeta os olhos e pode levar à perda da visão), a nefropatia diabética (lesão nos rins, que pode evoluir para necessidade de hemodiálise) e

a neuropatia periférica (danos nos nervos, especialmente dos pés e pernas, causando dores, perda de sensibilidade e até feridas graves). Esse último quadro é responsável por uma das maiores causas de amputações não traumáticas, popularmente conhecido como pé diabético (FASSELIS *et al.*, 2020; DEMIR *et al.*, 2021) (Figura 4).

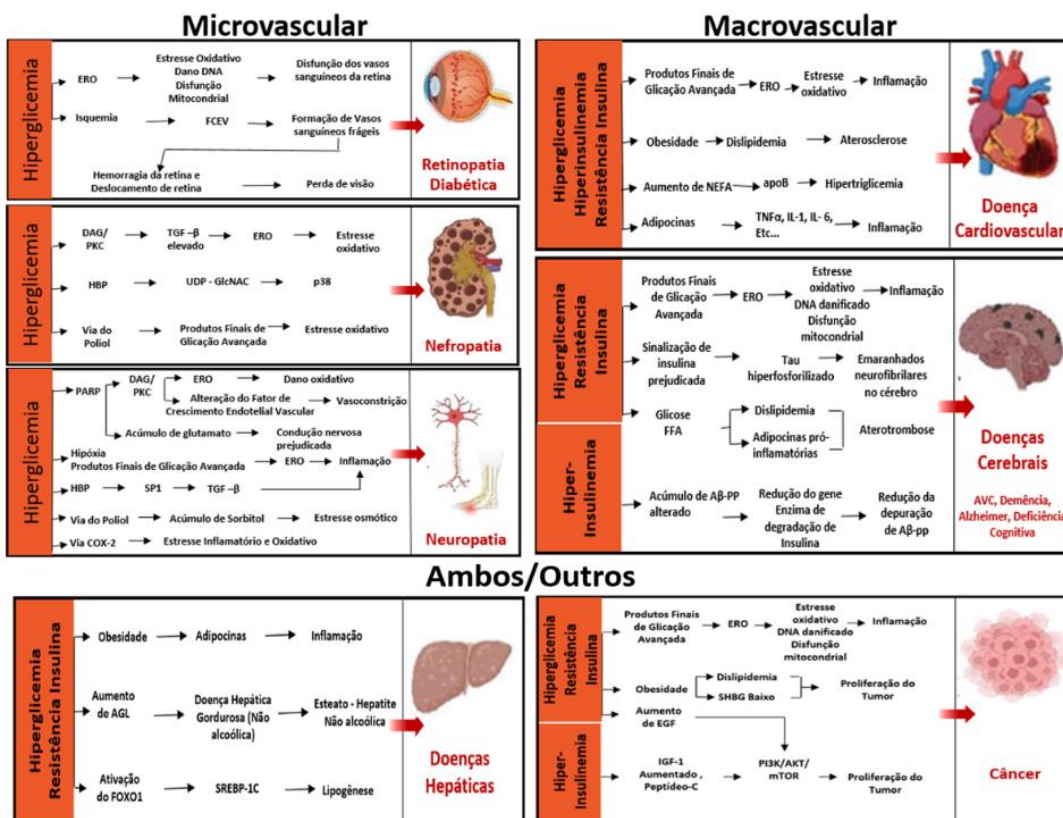


Figura 4. Problemas de saúde comuns que geralmente estão associados a pacientes diagnosticados com DM2 crônico (Fonte: Adaptado de: SINGH *et al.*, 2025).

As complicações macrovasculares envolvem as grandes artérias do coração e do cérebro. Pessoas com diabetes têm risco elevado de sofrer infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC) e doença arterial periférica, que causa dor e dificuldades para andar. A glicose elevada por muito tempo favorece o surgimento de placas de gordura nas artérias (aterosclerose), que obstrui a passagem do sangue e podem acabar por causar eventos fatais. Além disso, o diabetes cresce frequentemente junto com outras condições, como a

hipertensão e o colesterol alto, o que gera um efeito ainda mais perigoso (VIIGIMAA *et al.*, 2020).

Além dessas complicações de longo prazo, existem também as complicações agudas, como a cetoacidose diabética (mais comum no diabetes tipo 1) e o estado hiperosmolar hiperglicêmico (mais frequente no tipo 2). Ambas são emergências médicas graves causadas pelo descontrole no tratamento e exigem internação imediata. Outra complicação pouco abordada, mas de grande importância, são os impactos psicológicos e emocionais da condição (DEMIR *et al.*, 2021).

Neuropatia Periférica Diabética (NPD)

A neuropatia periférica diabética (NPD) é uma das complicações mais prevalentes e debilitantes do diabetes mellitus, atingindo entre 50% e 60% dos pacientes ao longo da vida (SAVELIEFF *et al.*, 2025). Caracteriza-se por um espectro de alterações estruturais e funcionais dos nervos periféricos, resultando em dor crônica, disfunção sensorial, motora e risco aumentado de complicações graves, como úlceras, infecções e amputações não traumáticas (PASTORE *et al.*, 1999; ICKS *et al.*, 2011). Notavelmente, cerca de um quarto desses indivíduos desenvolve formas dolorosas de NPD, que comprometem de maneira significativa a qualidade de vida (KARKI *et al.*, 2016; SPALLONE; GRECO, 2013).

O desenvolvimento e a evolução da NPD são afetados por diversos fatores, entre os quais se destacam a duração do diabetes, o controle glicêmico insuficiente, a idade avançada e a presença da síndrome metabólica (SM), que inclui condições como obesidade, hipertensão e dislipidemia. Além desses, inflamações crônicas de baixo grau, escolhas prejudiciais de estilo de vida, como o tabagismo e o consumo excessivo de álcool, e a predisposição genética também desempenham um papel importante. Já os fatores que aumentam o risco de neuropatia diabética dolorosa são menos claros, mas muitos deles se sobrepõem aos que influenciam a nefropatia diabética. Entre esses fatores de risco, o controle glicêmico inadequado é um dos principais, assim como a presença de genes que

tornam o indivíduo mais suscetível à doença. Além disso, existem fatores independentes relevantes, como ser do sexo feminino, a gravidade da neuropatia já apresentada, a disfunção renal e um índice de massa corporal (IMC) elevado (Figura 5) (YANG *et al.*, 2025; ZHU *et al.*, 2024; KHAN *et al.*, 2024).

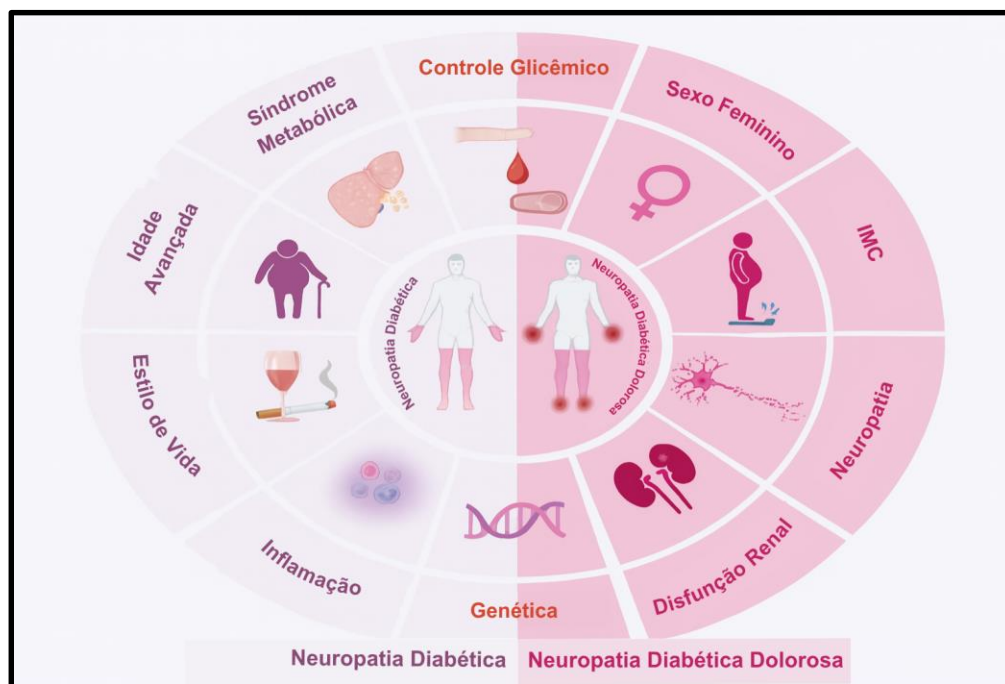


Figura 5. Fatores de Risco para NPD (Fonte: Adaptado de: YANG *et al.*, 2025).

A fisiopatologia da NPD é complexa e multifacetada, envolvendo mecanismos metabólicos, vasculares e imuno inflamatórios (ZIEGLER, 2009; EID *et al.*, 2023; CHANG; YANG, 2023). No âmbito metabólico, a hiperglicemia crônica leva à ativação da via dos polióis, promovendo a conversão de glicose em sorbitol e frutose no interior das células nervosas. Esse acúmulo osmótico causa edema axonal e disfunção celular. Além disso, há inibição da Na^+/K^+ ATPase (enzima de bomba de sódio e potássio), fundamental para o potencial de membrana e condução axonal. Simultaneamente, a formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs) altera irreversivelmente proteínas neuronais e desencadeia processos inflamatórios locais. O estresse oxidativo também se intensifica,

resultando em danos adicionais às membranas celulares e ao DNA dos neurônios e células de Schwann (ZIEGLER *et al.*, 2021; GALIERO *et al.*, 2023; ZHU *et al.*, 2024; KHAN *et al.*, 2024; YANG *et al.*, 2025).

O componente vascular contribui de maneira decisiva para a progressão da NPD, onde a microangiopatia diabética compromete a integridade dos *vasa nervorum*, pequenos vasos que nutrem os nervos, levando à hipóxia persistente do tecido neural. A deficiência de oxigenação e nutrientes resulta em degeneração das fibras nervosas e das células de Schwann, essenciais para a síntese e manutenção da bainha de mielina. A perda de mielina, denominada desmielinização, e subsequente degeneração axonal, ocasionam lentificação ou mesmo bloqueio da condução elétrica nos nervos periféricos. Essas alterações são identificadas por redução da velocidade de condução e da amplitude dos potenciais de ação, sobretudo nas fibras mielinizadas, por meio de exames como a eletroneuromiografia (ZIEGLER *et al.*, 2021; GALIERO *et al.*, 2023; ZHU *et al.*, 2024; KHAN *et al.*, 2024; YANG *et al.*, 2025). Na Figura 6 estão ilustrados os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento da NPD.

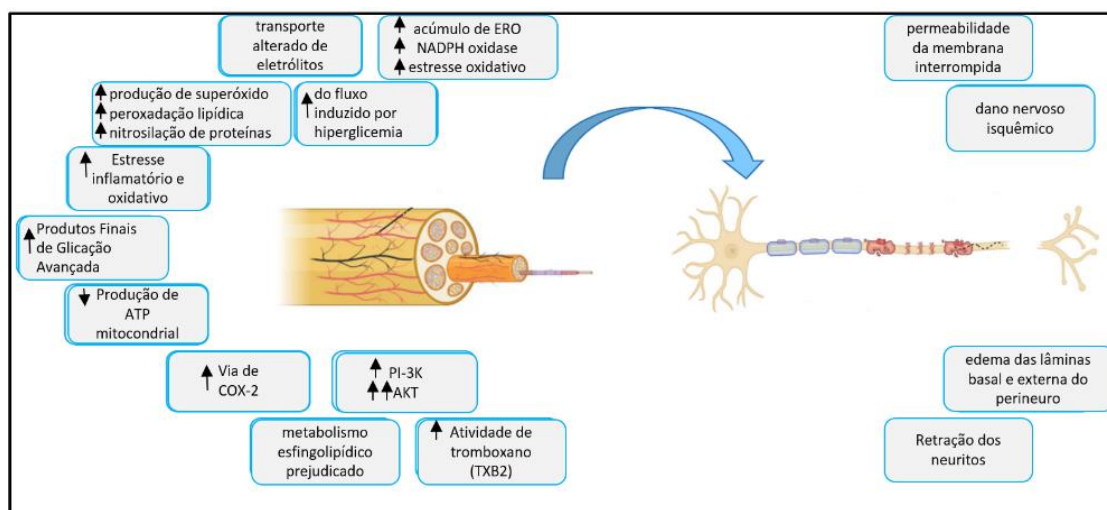


Figura 6. Principais mecanismos fisiopatológicos da NPD (Fonte: Adaptado de: GALIERO *et al.*, 2023).

Além das vias metabólica e vascular, as respostas inflamatórias crônicas e o estresse oxidativo sustentam a agressão neural, com importante papel na perpetuação da lesão. A liberação de citocinas inflamatórias, ativação de células imunes locais, e aumento da

produção de espécies reativas de oxigênio agravam ainda mais o dano axonal e desmielinização (ZIEGLER *et al.*, 2021; ZIEGLER *et al.*, 2022).

Na prática clínica, a NPD apresenta maior acometimento simétrico e distal, acometendo inicialmente os nervos mais longos, especialmente dos membros inferiores (DYCK, ALBERS, ANDERSEN, *et al.*, 2011). O envolvimento das fibras sensoriais manifesta-se por parestesias, dor em queimação e alodinia, além de hipoestesia e anestesia, o que aumenta o risco de traumas e complicações infecciosas não percebidas. O comprometimento das fibras motoras, menos frequente e tipicamente mais tardio, pode ocasionar fraqueza distal, atrofia muscular e deformidades, como as alterações posturais nos pés e mãos, prejudicando a mobilidade e o equilíbrio. Há também diminuição dos reflexos tendinosos profundos, principalmente no tendão aquileu. As apresentações clínicas variam conforme o predomínio do acometimento de fibras finas (dor, alodinia e alterações térmicas) ou grossas (perda de propriocepção, reflexos e força) (YANG *et al.*, 2025; ZHU *et al.*, 2024; YANG *et al.*, 2022).

Triagem e Diagnóstico da Neuropatia Periférica Diabética (NPD)

Como o Diabetes é uma doença silenciosa, exames de rotina devem ser realizados para avaliar o nível glicêmico e outros exames são necessários para acompanhamento e prevenção de possíveis complicações (OLIVEIRA *et al.*, 2023; SAMPAIO *et al.*, 2023). É possível a utilização de questionários, testes para verificação de temperatura, sensibilidade e vibração para diagnóstico clínico, porém não assegura um bom controle (ATMACA *et al.*, 2024; CARMICHAEL *et al.*, 2021; SELVARAJAH *et al.*, 2019; ZIEGLER *et al.*, 2022).

A NPD não pode ser diagnosticada com base em um único sintoma, sinal ou teste. No mínimo é preciso identificar duas anormalidades, entre sintomas e sinais, como alteração de condução nervosa, bem como testes quantitativos de sensibilidade e autonômicos específicos, para que se possa estabelecer o diagnóstico de NPD (CONSENSUS,

1988; POP, 2017; CARMICHAEL *et al.*, 2021; DILLON *et al.*, 2024; ELAFROS *et al.*, 2022; GALIERO *et al.*, 2023; JANG; OH, 2023; JENSEN *et al.*, 2021; SELVARAJAH *et al.*, 2019).

Neste contexto, o nervo sural é uma estrutura importante do sistema nervoso periférico (SNP) especialmente na sensibilidade e na comunicação entre a periferia e o sistema nervoso central. Localizado na região da perna, o nervo sural se forma a partir da união de ramificações do nervo tibial e do nervo fibular comum, percorrendo a parte posterior da perna até o pé. Esse nervo é essencial para a percepção tátil e a sensação de dor, especialmente na parte lateral do pé e na parte posterior da perna. Anatomicamente o nervo sural é dividido em quatro componentes nomeados: o nervo cutâneo sural medial, o nervo cutâneo sural lateral, o ramo comunicante peroneal e o nervo sural (LUDI *et al.*, 2024; SINGH *et al.*, 2020) (Figura 7).

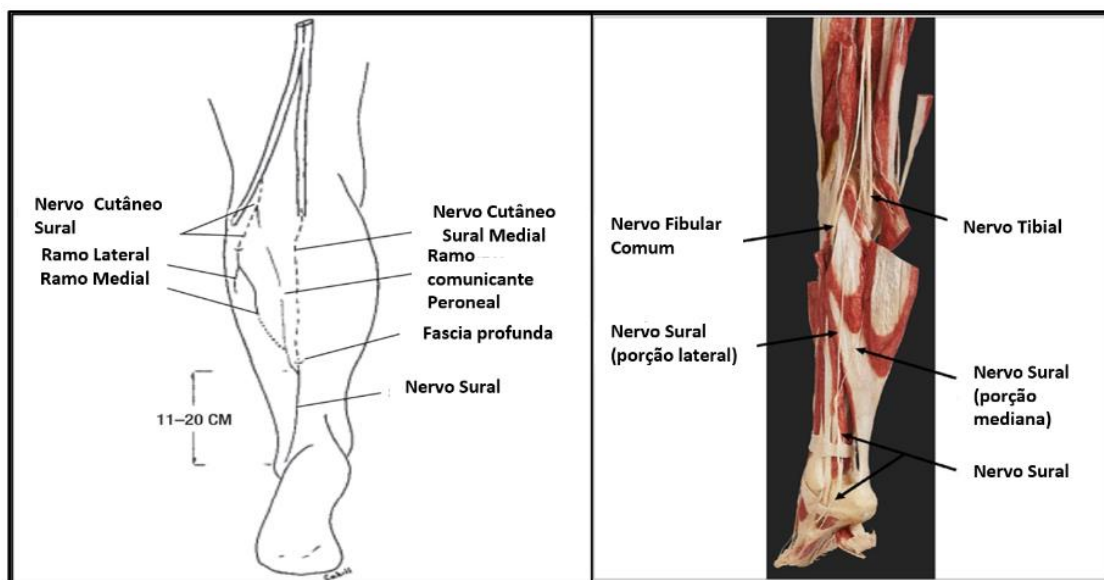


Figura 7. Descrição anatômica do nervo sural (membro direito) (Fonte: Adaptado de: SINGH *et al.*, 2020; LUDI *et al.*, 2024).

Como visto, a neuropatia periférica diabética pode levar à degeneração das fibras nervosas, incluindo as do nervo sural, provocando sintomas como dor, formigamento e perda de sensibilidade nas extremidades. Lesões no nervo sural, exacerbadas pela neuropatia diabética, podem resultar em sintomas desconfortáveis que afetam significativamente a qualidade de vida. Desta forma, o nervo sural tem desempenhado um papel fundamental tanto no diagnóstico quanto no tratamento da neuropatia periférica

diabética (ZIEGLER *et al.*, 2021; GALIERO *et al.*, 2023; ZHU *et al.*, 2024; KHAN *et al.*, 2024; YANG *et al.*, 2025; PRASHANT *et al.*, 2024; SINGH *et al.*, 2020).

No diagnóstico, testes de condução nervosa frequentemente utilizam as respostas do nervo sural para avaliar a presença e a severidade da neuropatia. A medição da sensibilidade e a identificação de anormalidades na condução nervosa podem ajudar os médicos a confirmarem a condição e a estabelecerem um plano de tratamento individualizado (RØIKJER *et al.*, 2024; GALIERO *et al.*, 2023; JENSEN *et al.*, 2021).

A eletroneuromiografia (ENMG) é um exame considerado padrão ouro, essencial na avaliação da neuropatia periférica diabética (NPD), que analisa a atividade elétrica dos músculos e a condução elétrica dos nervos. A ENMG é fundamental para o diagnóstico, a caracterização e o acompanhamento da NPD, uma vez que permite a identificação de déficits na condução nervosa, ajudando a confirmar o diagnóstico. Além disso, o exame pode diferenciar entre neuropatias axonais e desmielinizantes, orientando assim a abordagem terapêutica (RØIKJER *et al.*, 2024; GALIERO *et al.*, 2023; JENSEN *et al.*, 2021).

Uma das principais vantagens da ENMG é a sua capacidade de avaliar a severidade da neuropatia, através da mensuração da velocidade de condução nervosa e da amplitude do potencial de ação, informações fundamentais sobre a gravidade da condição e permite o monitoramento da progressão da neuropatia. Os resultados da ENMG também podem auxiliar na escolha do tratamento adequado, incluindo abordagens como o manejo do diabetes, terapias físicas ou intervenções farmacológicas. Adicionalmente, a ENMG ajuda a excluir outras causas de neuropatia, contribuindo para um diagnóstico diferencial adequado (RØIKJER *et al.*, 2024; GALIERO *et al.*, 2023; JENSEN *et al.*, 2021).

Entretanto, a ENMG não é isenta de desvantagens, pois o exame envolve uma abordagem invasiva, que implica a inserção de agulhas nos músculos, o que pode causar dor e desconforto temporário ao paciente, especialmente em casos de neuropatia avançada. Além disso, a qualidade dos resultados da ENMG depende da habilidade do profissional que realiza o exame; uma má execução ou interpretação dos dados pode levar a diagnósticos imprecisos. Ademais, a ENMG pode não detectar alterações significativas em

fases iniciais da NPD, onde a função nervosa ainda pode estar preservada, dificultando assim a identificação precoce da condição. Por último, fatores como o controle glicêmico do paciente, a presença de medicamentos e outras condições patológicas podem influenciar os resultados da ENMG, complicando a interpretação dos achados (RØIKJER *et al.*, 2024; GALIERO *et al.*, 2023; JENSEN *et al.*, 2021).

Outro método de avaliação é o Escore de Comprometimento Neuropático (ECN), uma ferramenta que permite a avaliação clínica da neuropatia periférica diabética (NPD) por meio de uma escala que identifica sinais e sintomas característicos desta condição. O objetivo deste escore é simplificar a avaliação de pacientes que apresentam suspeita de neuropatia, facilitando o diagnóstico e o monitoramento da progressão da doença. As versões da escala criadas por Young *et al.* foram traduzidas para o português e validadas por Moreira *et al.*, que identificaram uma prevalência preocupante de aproximadamente 30% de neuropatia em pacientes com diabetes mellitus tipo II. Esses estudos destacam a importância da utilização do ECN na prática clínica, pois a neuropatia diabética é uma complicação comum e potencialmente debilitante do diabetes (YOUNG *et al.*, 1993; MOREIRA *et al.*, 2005; HUNAIFI *et al.*, 2021; NOGUEIRA *et al.*, 2024).

O escore avalia diferentes aspectos da sensibilidade, incluindo a resposta à estimulação térmica, dolorosa e vibratória, além da avaliação do reflexo Aquileu. Neste contexto, as respostas de sensibilidade térmica e dolorosa são realizadas através da avaliação das respostas das fibras finas, realizada no dorso dos pés e também na região plantar atingindo também as falanges. Para estes testes, faz-se necessário ensinar e treinar o paciente a interpretar o exame, com atenção especial àqueles com comprometimento auditivo e cognitivo.

O teste de sensibilidade vibratória com diapasão de 128 Hz, é uma técnica simples e importante relacionada às fibras grossas. Esse teste é realizado no dorso da articulação do primeiro metatarso-falangeana, bilateral, enquanto o avaliador colocará o indicador na região contrária (plantar) do diapasão, o participante deve permanecer em decúbito dorsal. Esse teste consiste em quanto tempo o avaliador sentirá o estímulo vibratório após o sinal de pausa do paciente (se o avaliador sentir o estímulo mais de 10 segundos após a pausa

do paciente o exame apresenta sensibilidade alterada) (YOUNG *et al.*, 1993; MOREIRA *et al.*, 2005; HUNAIFI *et al.*, 2021; NOGUEIRA *et al.*, 2024) (Figura 08).

O teste de sensibilidade térmica pode ser realizado com as extremidades do diapasão, utilizando uma região de aproximadamente 30 milímetros e a outra de aproximadamente 7 milímetros, em sala climatizada à 23°C. Durante o teste, o paciente deve estar com os olhos fechados aproximando as duas áreas diferentes do cabo do diapasão. A pergunta será: “Você sente frio ou normal?” de forma randomizada bilateralmente nos pés, aplicando em várias regiões, testando por 2 vezes em cada região. Caso errar metade dos pontos ou mais, indica sensibilidade alterada (YOUNG *et al.*, 1993; MOREIRA *et al.*, 2005; HUNAIFI *et al.*, 2021; NOGUEIRA *et al.*, 2024).

Ainda compondo o Escore de Comprometimento Neuropático, o reflexo Aquileu também será analisado para contribuir com a identificação clínica da neuropatia e parâmetro de comparação para os outros dados. O paciente posicionado em decúbito dorsal, deverá cruzar um membro inferior e posicionar o tornozelo com uma leve dorsiflexão e com o martelo buck deve oferecer estímulo no tendão de Aquiles, caso o reflexo esteja presente é realizado uma flexão plantar involuntária (YOUNG *et al.*, 1993; MOREIRA *et al.*, 2005; HUNAIFI *et al.*, 2021).

O teste doloroso é realizado de forma similar ao teste de sensibilidade térmica. É utilizado a agulha do martelo, instrumento já citado, o paciente deve perceber a ponta mais fina, que é a dolorosa, ou a ponta abaulada que não induz dor em várias regiões dos pés (ROLIM, *et al.*, 2023; NOGUEIRA *et al.*, 2024).

Assim, cada uma dessas respostas é quantificada, permitindo uma análise detalhada do comprometimento neuropático do paciente. Essa abordagem não apenas facilita a identificação de danos neurológicos, mas também contribui para um direcionamento mais eficaz do tratamento e acompanhamento dos pacientes (ROLIM *et al.*, 2023; HUNAIFI *et al.*, 2021; MOOI *et al.*, 2024; NOGUEIRA *et al.*, 2024) (Figura 08).



Figura 8. Imagens ilustrativas dos Testes do ECN (autoria própria).

O teste com o Estesiômetro de Monofilamentos analisará a sensibilidade protetora, podendo ser aplicado diversos filamentos na região dos pés, especialmente o estesiômetro de 10 g, neste contexto o paciente relata se a sensibilidade é positiva ou negativa.

Além disso, o teste com algômetro digital analisa o limiar doloroso, pressionando as regiões avaliadas anteriormente. O paciente é orientado a sinalizar quando começar a sentir incômodo oferecido pelo algômetro e deixará de ser pressionado pelo avaliador, obtendo assim, dados quantitativos em relação a pressão (YOUNG *et al.*, 1993; MOREIRA *et al.*, 2005; HUNAIFI *et al.*, 2021; NOGUEIRA *et al.*, 2024).

Outro teste utilizado no rastreio e diagnóstico da NPD é o *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI), uma ferramenta eficaz para o rastreamento de neuropatia periférica diabética, composto por um questionário de sintomas neuropáticos e por um exame físico detalhado realizado em ambos os pés. O questionário abrange 15 itens que

seguem um formato de perguntas de sim/não. Desses, 13 itens são dedicados à avaliação de sintomas associados à neuropatia periférica diabética, enquanto 1 item investiga a presença de doença vascular periférica e 1 item se refere à avaliação de astenia geral (ROLIM *et al.*,2023; PETROPOULOS *et al.*,2018; NKONGE; NKONGE; NKONGE,2023).

O exame físico complementa o questionário, permitindo uma análise visual e tátil dos pés. Durante esse exame, são observadas características como a presença de deformidades, pele ressecada, calosidades, sinais de infecção, fissuras e ulcerações. Essa combinação de avaliação subjetiva e objetiva torna o MNSI uma ferramenta completa para detectar precocemente os sinais de neuropatia, proporcionando informações valiosas para a gestão do diabetes e a prevenção de complicações (ROLIM *et al.*,2023; PETROPOULOS *et al.*, 2018; NKONGE; NKONGE; NKONGE, 2023).

Além de sua utilidade no diagnóstico, o MNSI pode ser uma base para monitorar a evolução do paciente ao longo do tempo. A aplicação regular deste instrumento pode ajudar os profissionais de saúde a ajustarem os tratamentos e intervenções de forma a melhorar a qualidade de vida dos pacientes diabéticos. Portanto, a implementação do MNSI nas rotinas clínicas é essencial para um manejo eficaz da neuropatia diabética (ROLIM *et al.*,2023; HUNAIFI *et al.*, 2021; MOOI *et al.*, 2024).

Devido a necessidade de uma avaliação mais precisa, rápida e com mais sensibilidade, novas modalidades de avaliação vêm sendo aprimoradas. O equipamento NC-stat/DPNCheck®, da empresa NEUROMetrix®, é um dispositivo não invasivo, portátil, de fácil manuseio e que analisa de forma automática dois parâmetros de condução. A análise é observada pela velocidade de condução do nervo sural (latência para o pico inicial positivo) medido em metros por segundo (m/s); e amplitude do potencial de condução do nervo sural (linha base ao pico negativo inicial) medido em microvolt (μV), que por sua vez facilita a triagem e acompanhamento dos pacientes com diabetes e monitora a integridade do nervo sural para prevenção de lesões cutâneas, amputações dos membros inferiores, entre outros (LEE J. *et al.*, 2014; GRABOWSKA *et al.*,2023; HAYASHI *et al.*, 2024; MORITA *et al.*, 2024; RASMUSSEN *et al.*, 2023; ABE *et al.*, 2020).

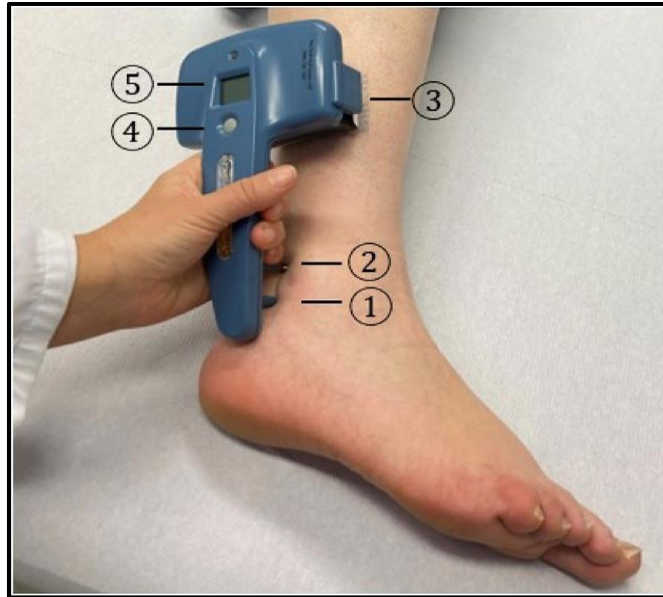


Figura 9. Dispositivo NC-stat/DPN Check[®], onde 1: termômetro infravermelho, 2: sonda estimulante, 3: biossensor, 4: botão de teste, 5: tela de exibição (GRABOWSKA *et al.*, 2023).

Na Figura 9, temos ilustrado o sistema, que tem quatro componentes: 1) biossensores, que são painéis flexíveis de uso único, específicos do nervo que são aplicados ao paciente e integram os eletrodos de estimulação, a detecção é adquirida com o uso de gel e um sensor de temperatura em uma configuração que garante o posicionamento correto, mesmo por indivíduos pouco especializado; 2) o monitor, que é um dispositivo operado por bateria que lê e exibe os dados transmitidos pelos biossensores; 3) estação de armazenamento, que transmite os dados do monitor; e 4) o sistema de informações de plantão remoto, que analisa as informações recebidas (GRABOWSKA *et al.*, 2023; PERKINS *et al.*, 2006).

Quando já instalada a NPD, seja qual for o grau de comprometimento, como sintomas de formigamento, queimação, hiperestesia ou alodinia, é possível utilizar tratamento seja de forma farmacológica ou não-farmacológica (ROLIM *et al.*, 2009; ROLIM *et al.*, 2023). O tratamento não-farmacológico é potencialmente mais indicado para NPD, uma vez que a doença é crônica e normalmente acompanhada de outros diagnósticos como hipertensão arterial, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia que precisam ser tratados com medicamentos (CONTI, 2009; BHRIGU *et al.*, 2025; DILLON *et al.*, 2024).

Possíveis Tratamentos para Neuropatia Periférica Diabética

Os tratamentos da neuropatia periférica diabética visam tanto o alívio dos sintomas quanto a interrupção da progressão da doença. Um dos enfoques principais no tratamento é o controle rigoroso da glicemia. Estudos demonstram que a redução dos níveis glicêmicos pode não apenas prevenir a progressão da neuropatia, mas também, em alguns casos, reverter danos já existentes (WANG, C. *et al.*, 2024; MŁYNARSKA *et al.*, 2025).

Neste sentido, o uso de medicamentos antidiabéticos, como metformina e insulina, é comum nesse contexto, além de medicações específicas para alívio dos sintomas podem ser prescritas, como: analgésicos, antidepressivos e anticonvulsivantes. Abordagens não farmacológicas, como mudanças no estilo de vida, que incluem dieta balanceada e exercícios regulares, além de acupuntura, fisioterapia e estimulação elétrica nervosa ou muscular transcutânea e estimulação da medula espinhal (ZHU *et al.*, 2024; YANG *et al.*, 2025) (Figura 10).

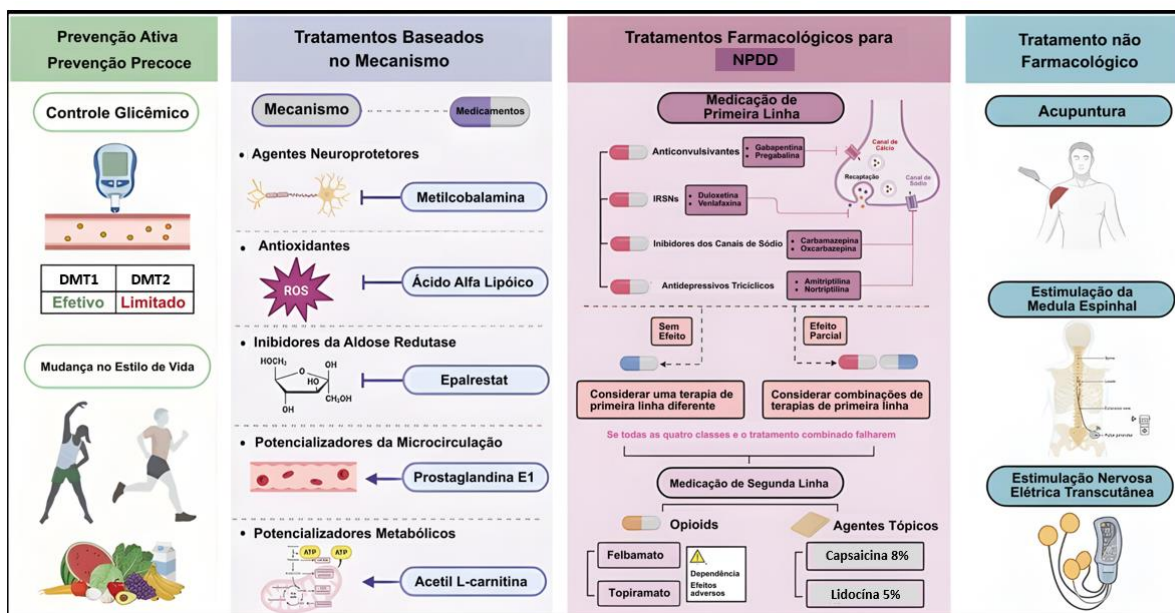


Figura 10. Principais tratamentos da NPD (Fonte: Adaptado: YANG *et al.*, 2025).

Cabe destacar que o exercício físico é um dos mais potentes tratamentos não-farmacológicos (SIGAL; ARMSTRONG; BACON, 2018; RAVEENDRAN; CHACKO; PAPPACHAN, 2018). Porém, existe pouca aderência ao exercício físico regular, diminuindo sua efetividade (COLBERG; SIGAL; YARDLEY, 2016; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2019).

Como alternativa, a utilização de agentes eletrotermofototerapêuticos, como a fotobiomodulação baseada em lasers e LEDs (*light-emitting diodes*) e ultrassom terapêutico (1 e 3 MHz) parecem produzir efeitos positivos no tratamento dos sintomas e limitações provocadas pela diabetes mellitus do tipo 2, como a NPD (HADEBE; HOURELD, 2024; FAN *et al.*, 2024; EBADI *et al.*, 2023; WANG *et al.*, 2022).

A Fotobiomodulação é uma abordagem terapêutica que utiliza fontes de luz não ionizantes, como lasers, diodos emissores de luz (LEDs) e luz de amplo espectro. Essas fontes operam nos espectros visível e infravermelho, com comprimentos de onda que geralmente variam de 600 nm a 700 nm e de 780 nm a 1100 nm, que são capazes de modular funções celulares e promover reações específicas em níveis químico e físico, alterando assim a fisiologia celular (KARU, 1998; SMITH, 1991; BAROLET, 2008; CHENG *et al.*, 2021; EBADI *et al.*, 2023; PARIZOTTO; FERRARESI, 2024; FRANKOWSKI *et al.*, 2025).

O termo laser (*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*), que pode ser traduzido como “amplificação da luz pela emissão estimulada da radiação” (CHOW *et al.*, 2009), tem se destacado na fisioterapia e em outras áreas da saúde. Bagnato (2008) observa que a prática da laserterapia de baixa intensidade é aplicada em uma variedade de condições que apresentam sintomas dolorosos e crônicos, tanto para efeitos curativos quanto preventivos, resultando em respostas e resultados satisfatórios (FRANKOWSKI *et al.*, 2025).

A fotobiomodulação emprega feixes de luz laser e/ou LEDs que operam na faixa do violeta ao infravermelho próximo (CHOW *et al.*, 2009). Contudo, na fisioterapia, os comprimentos de onda vermelho e infravermelho são os mais utilizados (PARIZOTTO; FERRARESI, 2024). De acordo com Barolet (2008), os efeitos nos diferentes níveis do tecido biológico dependem da fonte de luz utilizada; assim, cada comprimento de onda exerce

uma ação terapêutica diferente em diversas profundidades, devido à sua capacidade de penetração. A Figura 11 ilustra o feixe de luz (lasers) na faixa do infravermelho pode chegar a uma profundidade de penetração maior, que varia entre 2 e 4 mm, em comparação ao vermelho, que pode penetrar de 0,5 mm a 2 mm, dependendo da potência e irradiância do equipamento.

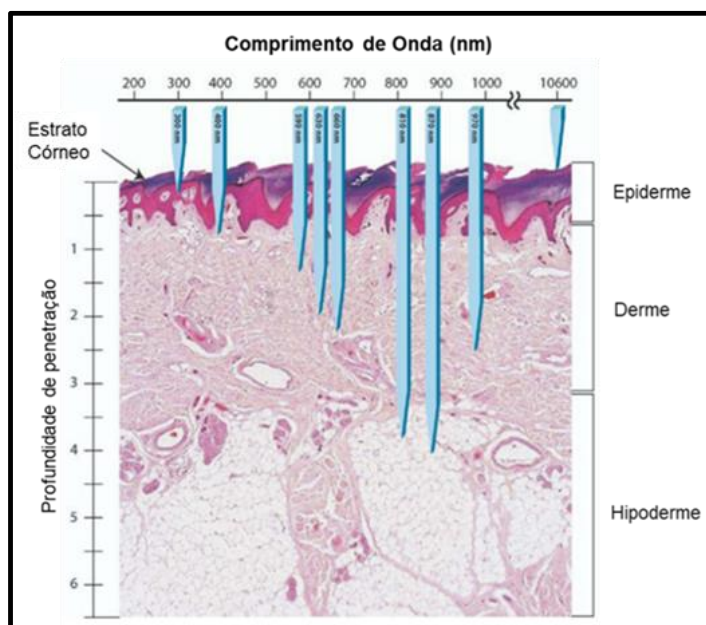


Figura 11. Penetração de acordo com o comprimento de onda (Fonte: Adaptada de: BAROLET *et al.*, 2008).

Os fenômenos ópticos são mecanismos fundamentais de interação com a pele, e os cromóforos desempenham um papel crucial na absorção da luz. No entanto, outros fenômenos podem ocorrer, como reflexão, transmissão ou espalhamento, tanto dentro quanto fora da pele (MANOEL; PAOLILLO; MENEZES, 2014). As mitocôndrias, organelas responsáveis pela produção de energia celular, têm um papel vital na manutenção da homeostase celular. Sua estrutura é altamente especializada para a geração de trifosfato de adenosina (ATP), a principal fonte de energia para o funcionamento celular (HAMBLIN, 2017; LIZARELLI, 2018; FRANKOWSKI *et al.*, 2025).

Conforme Karu (1988), o citocromo C é o fotorreceptor primário nas mitocôndrias, apresentando absorção nas faixas do visível e do infravermelho próximo. Na membrana

plasmática, os cromóforos também absorvem luz nesta faixa espectral. No entanto, é pela cadeia respiratória que a célula reconhece seu ambiente e modula sua atividade. Assim, a captação da luz resulta em um aumento na concentração de íons de Ca^{2+} (cálcio) no citoplasma, o que, por sua vez, eleva a taxa de duplicação do DNA e a replicação do RNA no núcleo celular.

Como pode ser visto na Figura 12, nos comprimentos de onda do laser vermelho, que variam de 600 a 810 nm, o cromóforo responsável pela absorção dos fótons é a citocromo c oxidase (CCO). Essa absorção resulta em uma regulação positiva da respiração celular, promovendo um aumento significativo na produção de ATP, espécies reativas de oxigênio (ERO) e óxido nítrico (ON). Por outro lado, em comprimentos de onda que vão de 800 a 1064 nm, o canal TRPV, sensível à luz, absorve a maioria dos fótons, o que provoca a abertura do canal de cálcio (Ca^{2+}) na membrana celular. Esses eventos estimulam a formação de segundos mensageiros, levando à ativação da via JNK e do fator nuclear Kappa B (NF- κ B). Como resultado, ocorre uma diminuição dos mediadores pró-inflamatórios, o que ajuda a controlar a inflamação e a apoptose. Adicionalmente, o aumento na expressão de fatores de crescimento promove a proliferação e migração de fibroblastos, essenciais para a cicatrização e regeneração tecidual.

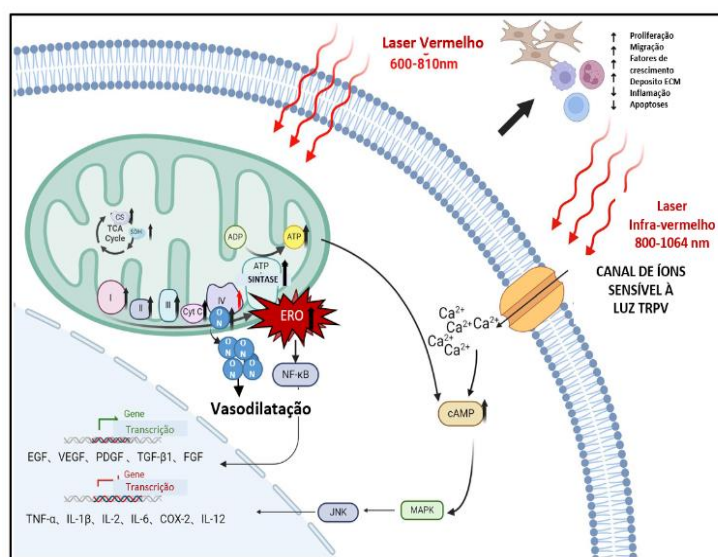


Figura 12. Mecanismos da Fotobiomodulação (Fonte: Adaptado de: WANG, K. *et al.*, 2024).

Assim, a Fotobiomodulação tem o potencial de promover alterações bioquímicas nas células, ao aplicar luz diretamente sobre a pele, pontos de acupuntura ou outras áreas específicas do corpo, os quais efeitos contribuem para o reparo tecidual e a redução da inflamação, tornando a FBM uma modalidade de tratamento promissora para a NPD (CHENG *et al.*, 2021; EBADI *et al.*, 2023; FAN *et al.*, 2024; HADEBE;HOURELD, 2024; LEAL *et al.*, 2022; PERRIER; MORO; LABLANCHE, 2024; WANG *et al.*,2022; WANG, K. *et al.*, 2024).

No caso do ultrassom terapêutico (UST), este vem sendo empregado desde 1950 como uma tecnologia capaz de emitir ondas sonoras para aplicações clínicas. O ouvido humano percebe frequências sonoras no intervalo entre 20 e 20.000 Hertz (Hz). Ondas com frequências inferiores a 20 Hz são classificadas como infrassom, enquanto frequências superiores a 20.000 Hz são denominadas ultrassom (TER HAAR, 1999; DA SILVA *et al.*,2022).

Na fisioterapia, o UST é amplamente utilizado na reabilitação de pacientes, especialmente com o objetivo de promover analgesia e reduzir processos inflamatórios envolvendo tecidos musculares, tendíneos, ligamentares, articulares e até mesmo para estimular o reparo ósseo, entre outras aplicações (LORIG *et al.*, 2006; DA SILVA *et al.*,2022).

A propagação das ondas do UST ocorre por meio da pressão transmitida pelo meio, provocando agitação molecular e vibração em torno de suas posições de equilíbrio, seja em meio sólido, líquido ou gasoso (TER HAAR, 1987). Em sólidos, predominam as ondas transversais, que se propagam perpendicularmente à direção da onda, enquanto nos tecidos moles, que possuem características de líquidos e gases, são geradas principalmente ondas longitudinais (WELLS, 1977; DA SILVA *et al.*, 2022).

A geração do UST ocorre devido ao efeito piezoelétrico, no qual uma cerâmica, como o zirconato ou o titanato, converte energia elétrica em energia mecânica. O efeito piezoelétrico foi descrito por Pierre e Jacques Curie em 1880 e refere-se à capacidade de determinados materiais sofrerem alterações físicas sob influência de campos elétricos (TER HAAR, 1999). A área de radiação efetiva (ERA) do transdutor corresponde à região superficial responsável por transmitir as ondas sonoras ao tecido. A cerâmica interna representa aproximadamente 10 a 20% do tamanho da ERA. Para tratamento, a área

abordada pode ser de duas a três vezes maior que a ERA, visto que o transdutor deve ser mantido em movimento contínuo para evitar concentrações excessivas de energia (SGANZELA, 2007; DA SILVA *et al.*, 2022).

As frequências terapêuticas situam-se entre 0,5 e 5,0 MHz, sendo mais comuns as de 1 MHz e 3 MHz. A frequência de 1 MHz alcança tecidos a profundidades de 3,0 a 5,0 cm, adequada para estruturas mais profundas; já a frequência de 3 MHz é absorvida de modo mais superficial, chegando a cerca de 2,0 cm (TER HAAR, 1999; LEUNG, 2004; GUIRRO; GUIRRO, 2006). O UST, pode ser administrado em modo contínuo, proporcionando efeito térmico, ou em modo pulsado, que favorece efeitos mecânicos e minimiza o aumento de temperatura tecidual (TER HAAR, 1999). No modo contínuo, a energia é aplicada de forma ininterrupta, resultando em maior geração de calor devido à absorção das ondas mecânicas pelos tecidos (HOOGLAND, 1989). Já no modo pulsado, as pausas permitem a dissipação do calor e ajuste da intensidade do estímulo conforme a frequência da onda e a frequência de repetição do pulso (Figura 13).

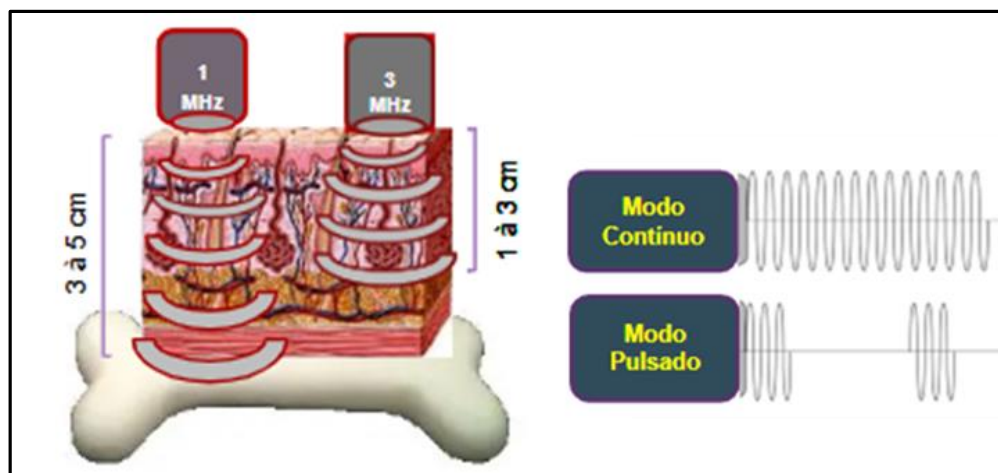


Figura 13. Características do ultrassom terapêutico: Penetração de acordo com a frequência e modo de repetição do pulso (Fonte: Próprio autor).

O acoplamento do UST pode ser direto, utilizando gel à base de água, ou indireto, por meio de imersão em água, sempre visando garantir a transmissão eficiente das ondas e evitar lesões pelo superaquecimento localizado (BÉLANGER, 2010). Durante a propagação do ultrassom pelos tecidos, há redução progressiva da amplitude e intensidade das ondas,

devido à difusão em meios heterogêneos, refração e reflexão nas interfaces e, predominantemente, pela absorção vibracional, que transforma energia sonora em calor (TER HAAR, 1987). Tecidos ricos em proteínas absorvem ultrassom com maior eficiência, enquanto tecidos ricos em água tendem a absorver menos (WELLS, 1977; GUIRRO; GUIRRO, 2006; DA SILVA *et al.*, 2022).

Entre os efeitos fisiológicos do UST destacam-se o aumento da circulação sanguínea, alívio da dor, redução de processos inflamatórios crônicos, despolarização de fibras nervosas, aumento da extensibilidade de tecidos ricos em colágeno (tendões, ligamentos e cápsulas articulares), diminuição de espasmos musculares, além do aumento do metabolismo tecidual, da permeabilidade das membranas e do relaxamento (GUIRRO; GUIRRO, 2006; ROMANO, 2001).

Adicionalmente, os efeitos mecânicos do UST incluem estimulação à regeneração de tecidos, favorecimento do reparo de tecidos moles e ósseos, promoção da vascularização em áreas cronicamente isquêmicas, estímulo à síntese proteica e regeneração tecidual, redução de espasmos, melhora do tônus muscular, ativação do ciclo do cálcio e estimulação de fibras nervosas aferentes (YONG, 1998; FUIRINI; LONGO, 1995; GUIRRO; GUIRRO, 2006;). Esses mecanismos consolidam o UST como recurso relevante na prática fisioterapêutica, fundamentado em rigorosos princípios biofísicos.

Desta forma, esses recursos possuem propriedades já estabelecidas que possibilitam a transferência de energia eletromagnética e mecânica proporcionando aumento da vascularização, síntese de colágeno, aumento da atividade enzimática, e acelera o processo inflamatório para o reparo tecidual. Como consequência, eleva a velocidade de condução nervosa, limiar nociceptivo, altera a contratilidade muscular com a redução de espasmos, contribui para formação de fibroblastos, entre outros (LEE W. *et al.*, 2014; CHEN *et al.*, 2016; MANBACHI; COBBOLD, 2011; Da SILVA *et al.*, 2022; CHENG *et al.*, 2021; EBADI *et al.*, 2023; FAN *et al.*, 2024; HADEBE; HOURELD, 2024; LEAL, *et al.*, 2022; PERRIER; MORO; LABLANCHE, 2024; WANG J.*et al.*, 2022; WANG, K. *et al.*, 2024).

Terapias Associadas: Fotobiomodulação e Ultrassom Terapêutico

A combinação de práticas terapêuticas para diferentes intervenções já é utilizada há bastante tempo. No entanto, com o avanço tecnológico, tornou-se possível potencializar resultados por meio da integração de múltiplos recursos em um mesmo equipamento. Atualmente, existem aparelhos multifuncionais que oferecem mais de uma modalidade de tratamento, uma tendência que teve início principalmente na área estética, há mais de 20 anos, mas que recentemente expandiu-se para o campo terapêutico (BIANCHETTI *et al.*, 2015; MILANI; JOÃO; FARAH, 2006; AGOSTINI, *et al.*, 2024; LI *et al.*, 2021; OLIVEIRA; DA SILVA JUNIOR; PONTES, 2024; PAOLILLO *et al.*, 2018).

Essas associações de terapias proporcionam benefícios tanto para o terapeuta quanto para o paciente. Para o profissional, a praticidade de utilizar um único equipamento com múltiplas funções otimiza o tempo durante as sessões e facilita o manejo clínico. Para o paciente, o uso dessas tecnologias possibilita resultados mais eficientes em um tempo de tratamento reduzido, devido à aplicação simultânea de diferentes estímulos sobre o tecido biológico (BRUNO *et al.*, 2018; BRUNO *et al.*, 2023).

A otimização dos protocolos, proporcionada por esses equipamentos integrados, favorece a sinergia dos efeitos terapêuticos, permitindo que diferentes mecanismos de ação atuem conjuntamente para potencializar os benefícios clínicos. Dentre as principais combinações terapêuticas, encontram-se a terapia ultrassônica combinada com correntes elétricas, a pressão negativa associada à laserterapia e a aplicação conjunta do ultrassom terapêutico com a fotobiomodulação, entre outros exemplos (SANT'ANA, 2010; IBRAMED, 2011; LOPES *et al.*, 2019; BRUNO *et al.*, 2018). Essas abordagens representam um avanço significativo na prática clínica, ampliando as possibilidades de intervenção e maximização dos resultados terapêuticos.

Como mencionado, a fotobiomodulação, bem como o ultrassom terapêutico promovem efeitos modulatórios do processo inflamatório, promovem analgesia, aumentam a produção de energia (adenosina trifosfato – ATP), contribuem para a regeneração tecidual por meio do estímulo à microcirculação que eleva o aporte de

elementos nutricionais associado a elevação da velocidade mitótica, e facilitam a multiplicação das células e neogênese vascular a partir dos pré-existentes de forma sistêmica (BADER *et al.*, 2024; BAGNATO *et al.*, 2021; CHENG *et al.*, 2021; PARIZOTTO; FERRARESI, 2024; WANG, K. *et al.*, 2024).

Recentemente, um produto comercial, decorrente de inovação tecnológica associou os recursos de fotobiomodulação e ultrassom terapêutico em único dispositivo (RECUPERO®, MM Optics, São Carlos, Brasil) para entregar diferentes formas de energia aos tecidos biológicos ao mesmo tempo, e então induzir estímulos por diferentes vias de sinalização celulares (Figura 14).



Figura 14. Equipamento Recuperó®, produzido pela empresa MM Optics®, São Carlos, Brasil. A) Display sensível ao toque para selecionar os parâmetros. B) Chave de emergência. C) Transdutor ultrassônico com os emissores de luz laser nos comprimentos de onda de 660 nm e 808 nm.

O equipamento Recuperó necessita da utilização de gel condutor para melhor permeação das ondas mecânicas do ultrassom terapêutico, pois o ar não tem boa condutividade. O acoplamento da luz (laser) no tecido também pode ser utilizado hidrogel, ou gel condutor, pois evidências recentes constataram redução da reflexão e espalhamento superficial e favorecimento da penetração luminosa, otimizando a transmitância da luz em até 30% e 40%, dependendo do comprimento de onda utilizado. Sendo assim, o uso de

agentes de acoplamentos, como géis resultam em maior dose fotônica efetiva no tecido biológico, especialmente em tecidos com alta dispersão óptica, conseqüentemente, resulta na potencialização dos efeitos terapêuticos e resposta clínica satisfatória por meio da fotobiomodulação, terapia fotodinâmica, entre outros (DA SILVA, *et al.*, 2018; GHORBANI *et al.*, 2022; LIMA-SOUZA, *et al.*, 2023).

A associação desses recursos (fotobiomodulação e ultrassom terapêutico) parece promover resultados promissores em tratamentos para osteoartrites, fibromialgia, distúrbios temporomandibulares, entre outros (BRUNO *et al.*, 2021; PAOLILLO *et al.*, 2021; PAOLILLO *et al.*, 2018; AGOSTINI, *et al.*, 2024). Todavia, até o momento, a literatura científica não apresenta estudos que investiguem a aplicação combinada de ultrassom terapêutico e fotobiomodulação no tratamento da neuropatia periférica diabética (NPD).

TEMA DE INTERESSE

Diante das evidências apresentadas na literatura acerca da neuropatia periférica diabética (NPD), reconhece-se que essa condição figura entre as complicações crônicas mais prevalentes do diabetes mellitus tipo II, comprometendo substancialmente a qualidade de vida dos pacientes e configurando um desafio acentuado à saúde pública, principalmente em contextos socioeconômicos menos favorecidos. Ressalte-se que, embora haja progressos no desenvolvimento de métodos diagnósticos e terapêuticos, múltiplas lacunas persistem especialmente no que tange à detecção precoce da NPD e à proposição de abordagens terapêuticas inovadoras e acessíveis.

Nesse sentido, destaca-se a relevância da avaliação de instrumentos diagnósticos modernos, como o DPN Check®, que proporcionam uma análise mais ágil, objetiva, não dependente do avaliador, e padronizada da integridade neurológica periférica frente aos métodos clínicos convencionais amplamente empregados. Entretanto, ainda se faz necessária uma investigação sistemática da acurácia e aplicabilidade clínica desse dispositivo em diferentes realidades, de forma a validar seu uso rotineiro especialmente em populações com restrições de acesso à saúde especializada.

Quanto ao tratamento, destaca-se a crescente valorização de alternativas não-farmacológicas, particularmente a combinação sinérgica entre fotobiomodulação e ultrassom terapêutico de baixa intensidade aplicados ao nervo sural, como estratégia promissora para a modulação da dor, da inflamação e para a promoção da regeneração tecidual. Contudo, os mecanismos fisiológicos subjacentes aos efeitos dessas modalidades terapêuticas ainda não estão completamente elucidados. Torna-se, pois, imprescindível, aprofundar os estudos a respeito dos efeitos neurológicos desses tratamentos, assim como determinar parâmetros otimizados de aplicação e sua eficácia clínica no manejo da NPD.

Assim, os objetivos centrais desta investigação se voltam para: (1) avaliar de maneira criteriosa a integridade neurológica periférica de pacientes diabéticos tipo II por meio do DPN Check®; (2) comparar os resultados diagnósticos da avaliação do DPN Check® ao diagnóstico obtido por meio de métodos clínicos convencionais e questionários específicos;

(3) propor e analisar a eficácia de protocolos terapêuticos não-farmacológicos que associam fotobiomodulação e ultrassom em nervo sural de pacientes diabéticos tipo II. Ao contribuir para a investigação clínica de novos métodos diagnósticos e tratamentos acessíveis, o presente estudo busca preencher importantes lacunas do conhecimento, oferecer subsídios para a prática clínica no cuidado ao paciente diabético.

HISTÓRICO DA TESE

Compondo a presente tese de Doutorado temos uma revisão bibliográfica, dois artigos finalizados, um já submetido e o outro em fase de submissão (ANEXO 09).

O primeiro artigo teve como objetivo comparar os resultados classificatórios obtidos pelo DPN Check® com aqueles obtidos pelo Escore de Comprometimento Neuropático, avaliando, assim, a precisão e eficácia desse novo dispositivo diagnóstico em relação aos métodos tradicionalmente utilizados na prática clínica.

Já o segundo artigo concentrou-se em analisar a eficácia clínica de um dispositivo terapêutico inovador, que combina fotobiomodulação e ultrassom terapêutico, no tratamento da neuropatia periférica diabética, examinando os efeitos dessa intervenção sobre a dor, a sensibilidade e os aspectos funcionais dos pacientes acometidos pela condição.

ARTIGO 1: MÉTODOS DE AVALIAÇÃO PARA DIAGNÓSTICO DA NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA PRECOCE: UM ESTUDO TRANSVERSAL COMPARATIVO

Juliana da Silva Amaral Bruno^{1,2}, Ana Carolina Fernandes², Cleber Ferraresi³, Vanderlei Salvador Bagnato^{1,2,4}

1 Programa de Pós-graduação em Biotecnologia, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, Brasil

2 Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, Brasil

3 Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, Brasil

4 Engenharia Biomédica – Texas A&M University - College Station – TX – EUA

RESUMO

Este estudo utilizou dois métodos para avaliar e classificar o grau de neuropatia periférica em pacientes diabéticos. O objetivo foi comparar o Escore de Comprometimento Neuropático (ECN), um método convencional com domínios subjetivos para avaliar a neuropatia periférica em pacientes diabéticos, com o NC Stat/DPN Check® Neurometrix, um dispositivo que mede objetivamente a velocidade e a amplitude dos impulsos elétricos nos nervos periféricos. Como resultado, ambos os métodos foram equivalentes na identificação da neuropatia e sua gravidade, demonstrando que métodos objetivos e não objetivos podem ser utilizados rotineiramente por profissionais de saúde, confirmando que o monitoramento do paciente pode ser realizado de forma mais contínua para detectar a progressão da neuropatia diabética, mesmo antes que suas consequências se tornem clinicamente evidentes e normalmente mais graves. Além disso, diversas observações relacionadas à própria doença, como aspectos do envolvimento simétrico dos membros, entre outros, são destacadas e discutidas, criando oportunidades para melhorar a avaliação da incapacidade neuropática em pacientes diabéticos.

Palavras-chave: Neuropatia diabética periférica. Diagnóstico. Nervo sural.

ABSTRACT

This study used two methods to assess and classify the degree of peripheral neuropathy in diabetic patients. The objective was to compare the Neuropathy Disability Score (NDS), a conventional method with subjective domains to assess peripheral neuropathy in diabetic patients, with the NC Stat/DPN Check® Neurometrix, a device that objectively measures the speed and amplitude of electrical pulses through peripheral nerves. As results, both methods were equivalent to identifying neuropathy and its severity, demonstrating that non-objective and objective methods can be routinely used by health professionals, confirming that patient monitoring can be done more continuously to detect the progression of diabetic neuropathy even before its consequences become clinically evident with normally more severe consequences. In addition, several observations related to the disease itself, such as aspects of symmetrical involvement of the limbs, among others, are highlighted and discussed, creating opportunities to improve the neuropathy disability in diabetic patients.

Keywords: Peripheral diabetic neuropathy; Diagnosis; Sural nerve.

INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica que afeta 589 milhões de adultos entre 20 e 79 anos em todo o mundo. A doença apresenta uma projeção alarmante, indicando que até 2050, mais de 853 milhões de indivíduos nessa mesma faixa etária podem ser diagnosticados com essa condição (Federação Internacional de Diabetes, 2025). O DM pode se manifestar em duas formas principais: Tipo I, que é uma condição autoimune onde o corpo ataca as células beta do pâncreas, resultando na ausência de insulina; e Tipo II, caracterizado pela resistência à insulina e, eventualmente, falência das células beta (Młynarska *et al.*, 2025; Zheng; Ley; Hu, 2018; Subramanian; Khan; Hirsch, 2024). Essa síndrome metabólica, caracterizada por um aumento constante dos níveis de glicose no sangue, está intimamente relacionada ao desenvolvimento de complicações, como sérios problemas cardíacos e renais, retinopatia, e também altera a condução elétrica dos nervos periféricos, chamada neuropatia periférica (Alam *et al.*, 2021; Tomic; Shaw; Magliano, 2022; Lu *et al.*, 2023; Quiroz-Aldave *et al.*, 2023; Galiero *et al.*, 2023).

Uma das complicações mais comuns e graves relacionadas ao diabetes é a chamada Neuropatia Periférica Diabética (NPD). Essa condição neuropática se destaca como uma das complicações mais prevalentes, afetando aproximadamente 60% da população diabética, comprometendo significativamente a qualidade de vida dos pacientes e aumentando o risco de úlceras plantares, infecções e amputações (Dillon; Pop-Busul, 2024; Eid *et al.*, 2023; Karki *et al.*, 2016; Spallone; Greco, 2013; Tomic *et al.*, 2022; Młynarska *et al.*, 2025; Zheng; Ley; Hu, 2018). Os sintomas da NPD frequentemente incluem dor crônica (queimação, picadas e choques elétricos), parestesia e diminuição da sensibilidade, que podem ser leves no início e frequentemente são confundidos com desconfortos comuns relacionados ao estilo de vida, e, portanto, são negligenciados até que os sintomas se tornem graves (Atmaca *et al.*, 2024; Elafros *et al.*, 2022; Ziegler *et al.*, 2021; Jensen *et al.*, 2021; Rosenberger *et al.*, 2020; Shillo *et al.*, 2019; Papanas; Ziegler, 2013). Isso torna a detecção precoce ainda mais desafiadora, sublinhando a importância de estratégias de monitoramento regulares e abrangentes para prevenir a progressão da neuropatia. As dificuldades em reconhecer os sintomas precoces contribuem para que muitos indivíduos

experimentem diferentes graus de comprometimento antes de receberem um diagnóstico formal, destacando a urgência de diagnósticos mais eficazes e acessíveis (Galiero *et al.*, 2023; Burgess *et al.*, 2021; Carmichael *et al.*, 2021; Selvarajah *et al.*, 2019; Petropoulos *et al.*, 2019).

Essa falta de conscientização sobre o problema é preocupante, pois a NPD não tratada pode levar a consequências graves, incluindo riscos de mortalidade precoce (Eid *et al.*, 2023; Pastore *et al.*, 1999; Icks *et al.*, 2011). Portanto, a necessidade de métodos eficazes e acessíveis para diagnosticar e monitorar a NPD em pacientes diabéticos, antes que as consequências clínicas apareçam, se torna uma questão urgente. Os métodos tradicionais, como os testes utilizados no Escore de Comprometimento Neuropático (ECN), combinam quatro variáveis, como a avaliação do reflexo do tendão de Aquiles, testes de sensibilidade vibratória, térmica e de dor. Nesse contexto, eles avaliam fibras nervosas grandes e finas bilateralmente e são baseados na percepção de dor e sensibilidade do paciente.

A avaliação neural em pacientes requer treinamento para o avaliador, e na maioria dos casos, é detectada em estágio avançado. Testes não subjetivos realizados por dispositivos são bastante desejados nessa comunidade. Os testes convencionais são úteis para triagem e fornecem uma classificação neuropática com base nos resultados obtidos nos testes (Ziegler *et al.*, 2022). No entanto, eles podem levar a imprecisões, especialmente em grupos vulneráveis, como idosos ou indivíduos com múltiplas condições de saúde coexistentes (Contreras *et al.*, 2025; Lee *et al.*, 2014).

Dessa maneira, tecnologias automatizadas não subjetivas e reproduzíveis podem oferecer suporte essencial aos profissionais de saúde, permitindo uma abordagem mais padronizada e eficaz para o controle da NPD (Fukuda *et al.*, 2023; Galiero *et al.*, 2023; Carmichael *et al.*, 2021; Shibata *et al.*, 2019). O DPN Check[®] é um dispositivo portátil, não invasivo e fácil de usar que fornece resultados sobre amplitude (μV) e velocidade de condução (m/s) do nervo sural unilateralmente, surgindo como uma alternativa promissora, oferecendo dados objetivos e rapidamente obtidos, sem necessidade de equipamentos complexos ou profissionais altamente especializados (Rolim *et al.*, 2023; Carmichael *et al.*,

2021; Hamasaki; Hamasaki, 2017; Fukuda *et al.*, 2023). Diante disso, a efetividade do DPN Check® em relação a métodos tradicionais, como o Escore de Comprometimento Neuropático (Contreras *et al.*, 2025; Rolim *et al.*, 2023), ainda carece de estudos comparativos que validem seu uso como uma ferramenta confiável e de alto impacto na gestão e monitoramento dos resultados do tratamento da NPD. Tecnologias simplificadas podem motivar os pacientes a realizarem testes mais frequentemente, permitindo detectar complicações subclínicas e possibilitando intervenções necessárias para minimizar complicações.

Com base nisso, este artigo teve como objetivo comparar os resultados da classificação obtidos pelo DPN Check® com aqueles oferecidos pelo Escore de Comprometimento Neuropático, buscando avaliar a precisão e eficácia do novo dispositivo em relação às práticas já estabelecidas

MATERIAL E MÉTODOS

Este projeto foi aprovado pelo Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CAAE: 66746723.5.0000.8148) no Brasil. Os participantes foram informados sobre todos os procedimentos deste estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os critérios de inclusão foram idade entre 45 e 70 anos, diabetes tipo II com diagnóstico de 7 a 15 anos. Os critérios de exclusão foram pé diabético, envolvimento de membros inferiores, implantes metálicos, fraturas de tornozelo e pé, doenças graves como tumores malignos ou benignos, distúrbios psicológicos e hormonais graves, portadores de marcapasso, tratamento de hemodiálise, usuários de drogas e tratamento fisioterapêutico por menos de seis meses. Com base nos critérios de inclusão e exclusão, 60 voluntários (homens e mulheres) foram selecionados. No planejamento amostral, considerou-se uma proporção populacional como o parâmetro de interesse, alcançando uma estimativa de erro máximo aproximado de 12,6%, com 95% de confiabilidade e variabilidade amostral conservadora de 25% na estimativa da proporção.

Inicialmente, os participantes selecionados passaram por uma anamnese completa e avaliações nas quais foram medidas altura, peso e composição corporal (percentual de gordura, músculo e taxa metabólica basal) utilizando uma balança de bioimpedância Inbody 720 (Campos *et al.*, 2015). Durante as avaliações, a sala foi climatizada a uma temperatura de aproximadamente 23°C. Para a triagem, foram utilizados os seguintes equipamentos: NC Stat/DPN Check® Neurometrix e o Escore de Comprometimento Neuropático, que exige um diapasão de 128 Hz para o teste de sensibilidade vibratória e térmica, e um martelo de reflexo com agulha para realizar os testes de reflexo e sensibilidade à dor.

As avaliações de neuropatia foram realizadas bilateralmente com o DPN Check®, em contraste com o Escore de Comprometimento Neuropático. Este último inclui testes convencionais de fibras finas com avaliações térmicas e de dor, e testes de fibras grossas com avaliações de vibração e reflexo do tendão de Aquiles.

Os participantes foram posicionados em decúbito lateral para o DPN Check® e receberam orientações para manter as articulações do quadril e do joelho flexionadas de forma confortável. O equipamento foi então colocado contra a parte lateral da perna, com o contato metálico superior na parte posterior do maléolo lateral, longitudinalmente ao membro avaliado, para captar o impulso elétrico do nervo sural de ambos os lados, obtendo resultados rapidamente. A classificação dos resultados obtidos varia de 0 a 32 para a amplitude (μV), e de 0 a 70 para a velocidade de condução (m/s). Portanto, uma amplitude de $0\mu\text{V}$ a $1\mu\text{V}$ com qualquer velocidade de condução é classificada como Neuropatia Severa; amplitude acima de $1\mu\text{V}$ a $4\mu\text{V}$ com qualquer velocidade de condução, Neuropatia Moderada; amplitude de $0\mu\text{V}$ a $32\mu\text{V}$ com velocidade de condução de até 40 m/s é classificada como Neuropatia Leve e acima da amplitude de $4\mu\text{V}$ e velocidade de condução acima de 40 m/s, nível normal do impulso nervoso, ou seja, sem alteração neuropática no nervo sural.

Em contraste com os testes do ECN, os participantes estavam em posição supina, para que ficassem bastante relaxados e, antes de começar, foi explicada a eles a forma como cada teste seria realizado e um treinamento foi feito em um membro superior, para que soubessem o procedimento de cada teste e experimentassem cada sensação. Além

disso, foram instruídos a manter os olhos fechados. Os testes de sensibilidade à dor e térmica foram estimulados na parte dorso da primeira falange do hálux, e na ponta do primeiro, terceiro e quinto dedos dos pés. No teste de vibração, após o examinador estimular o diapasão, este foi posicionado na parte dorso do hálux. O examinador, com o dedo indicador na parte inferior, pediu ao participante para sinalizar quando a sensação vibratória desaparecesse, e contabilizou se havia uma diferença na pausa da sensação vibratória do paciente com o dedo indicador do examinador. Por fim, no teste de reflexo, o participante recebeu estimulação no tendão de Aquiles com o martelo. O participante foi posicionado com o quadril flexionado e abduzido, e o joelho flexionado, com a parte externa da perna apoiada perto do joelho contralateral. A partir desses 4 testes, obteve-se uma pontuação de 0 a 10, obtendo-se até 4 pontos para o reflexo do Aquiles, 2 para sensibilidade vibratória, 2 para sensibilidade térmica e 2 para sensibilidade à dor. Portanto, a ausência de sensação ou reflexo é registrada bilateralmente, e o resultado apresentado é classificado da seguinte forma: até 2 normal, de 3 a 5 Neuropatia Leve, de 6 a 8 Neuropatia Moderada e de 9 a 10 Neuropatia Severa (Nogueira *et al.*, 2024; Rolim *et al.*, 2023).

Análise Estatística

A análise estatística foi realizada utilizando testes de hipóteses para a comparação de duas proporções. Soares e Siqueira (1999) apresentaram o teste de proporções com as hipóteses, $H_0: p_1 = p_2$ versus $H_1: p_1 \neq p_2$. O uso do teste Z utilizado para comparar proporções é baseado em:

$$Z = \frac{p_1 - p_2}{\sqrt{\frac{p(1-p)}{n_1} + \frac{p(1-p)}{n_2}}}$$

Este estudo apresentou a investigação da equivalência entre duas técnicas de diagnóstico ou de tratamentos.

RESULTADOS

O perfil dos participantes são visualizados por meio da Tabela 1 com dados de idade, sexo, etnia, peso, altura, IMC, percentual de gordura corporal, massa muscular corporal, massa muscular perna direita e perna esquerda; cujos valores médio, mínimo e máximo são apresentados.

Tabela 1. Perfil Geral dos participantes			
Características	Média	Mínimo	Máximo
N	60	-	-
Idade	62,5	46	71
Sexo	33 Masculino 27 Feminino	-	-
Etnia	50 brancos 2 negros 7 pardos 1 amarelo	-	-
Peso	85,75 Kg	46 Kg	146 Kg
Altura	1.68 mts	1,48 mts	1,92 mts
IMC	30,1 Kg/m ²	20,6 Kg/m ²	44,2 Kg/m ²
Percentual de Gordura Corporal	35,34 %	25,02%	55,71%
Massa Muscular Corporal	30,20 Kg	18,3 Kg	40,1 Kg
Massa Muscular Perna Direita	8,34 Kg	2,02 Kg	18,7 Kg
Massa Muscular Perna Esquerda	8,40 Kg	5,01 Kg	11,93 Kg

Os participantes foram avaliados em balança de bioimpedância e foram classificados quanto à obesidade, sendo: Obesidade (acima de 30 kg/m²), Alta (25 ~ 29,9 kg/m²) e Normal

(18,5 ~ 24,9 kg/m²), obtendo frequências e porcentagens de 31 e 51,6%; 14 e 23,33%; 15 e 25%, respectivamente.

A Tabela 2 apresenta o uso de medicamentos para diabetes e neuropatia periférica recomendados pelo médico de cada participante, e o tempo desde o diagnóstico de diabetes.

Tabela 2. Utilização de medicamentos e tempo de doença

Características	Detalhamento	N	%
	Usam medicamento para DM	60	100
Medicação Diabetes	Glifage ou Metformina	37	61,66
	Glifage Xr	2	3,33
	Forxiga	8	13,33
	Glicazida	27	45
	Empaglifozina	2	3,33
	Xigduo	2	3,33
Tempo de Diabetes	De 11 à 15 anos	34	56,66
	De 7 à 10 anos	26	43,33
Apresentam sintomas neuropáticos		53	88,33
Medicamentos para Neuropatia/ Dor crônica / Antidepressivos	Glixamby	1	1,66
	Pregabalina	2	3,33
	Velija	1	1,66
	Somalgin Cardio	1	1,66

Observou-se que, através dos dados fornecidos dos participantes, alguns usavam até 3 medicamentos para controlar de forma satisfatória a glicemia.

Os resultados classificatórios dos métodos de triagem foram bastante interessantes, pois foram comparadas avaliações com o DPN Check® e com o ECN. A figura 1 representa o percentual de classificação com maior acometimento do nervo sural, ou seja, maior acometimento no nervo sural direito ou esquerdo e também quando apresentam o mesmo resultado bilateralmente.

Classificação da Neuropatia Periférica Diabética através do DPN Check®

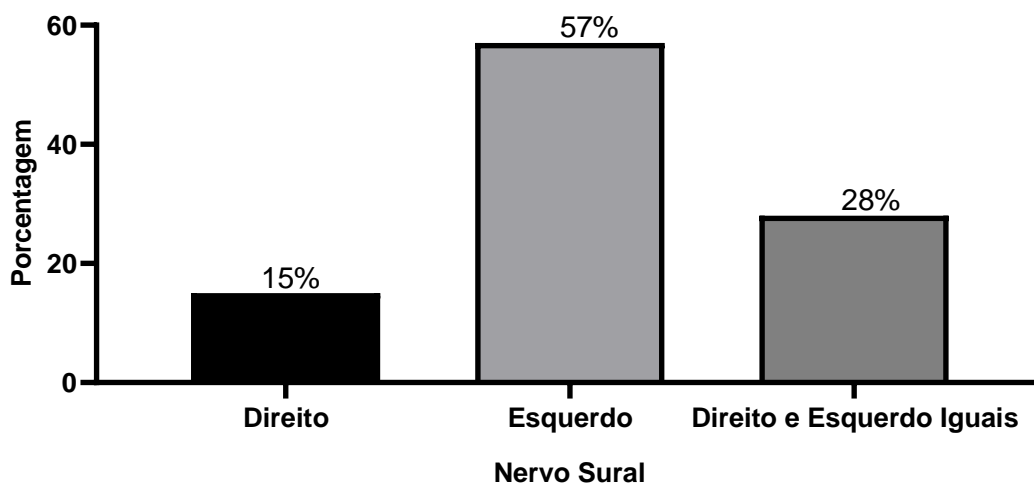


Figura 1 - Classificação da Neuropatia Periférica Diabética através do DPN Check®: maior comprometimento.

A Figura 1 mostra que apenas 28% da amostra apresentou simetria na classificação da NPD entre os membros inferiores direito e esquerdo, e através de testes estatísticos utilizando uma confiabilidade de 95%, foi encontrado que o lado esquerdo foi o mais afetado (Teste de Proporção, $p < 0,0001$). Portanto, indica um padrão assimétrico de envolvimento.

Observou-se que, a maioria dos participantes são de lateralidade motora direita (destro), sendo 90% dos avaliados; e apenas 10% apresentaram lateralidade motora esquerda (sinistro), compatível com a população em geral.

A Figura 2 mostra a classificação individual da NPD dos participantes através da média obtida do nervo sural direito e esquerdo com a avaliação do DPN Check®.

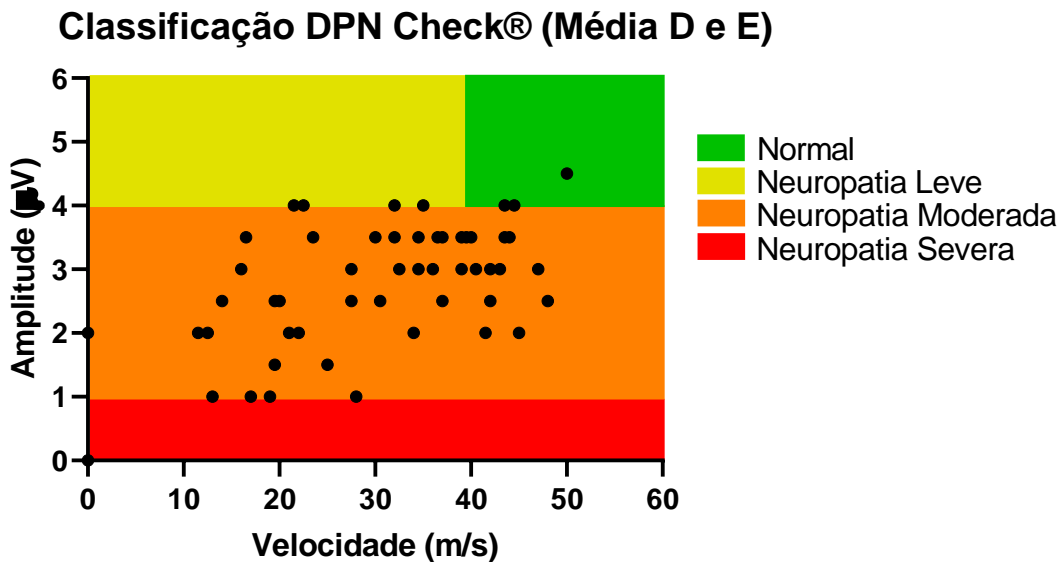


Figura 2 – Classificação Neuropática segundo DPN Check® com médias Direita (D) e Esquerda (E).

Na Figura 2, por meio da análise individual, a classificação da NPD pela média dos valores direito e esquerdo, pelo DPN Check®, observou-se que 70% da amostra foi classificada como tendo neuropatia moderada, 18% como neuropatia severa, 7% como neuropatia leve e 5% sem comprometimento neuropático.

O ECN, através dos quatro testes realizados, fornece a classificação da NPD, bilateralmente, que pode ser verificada através da Figura 3.

Escore de Comprometimento Neuropático

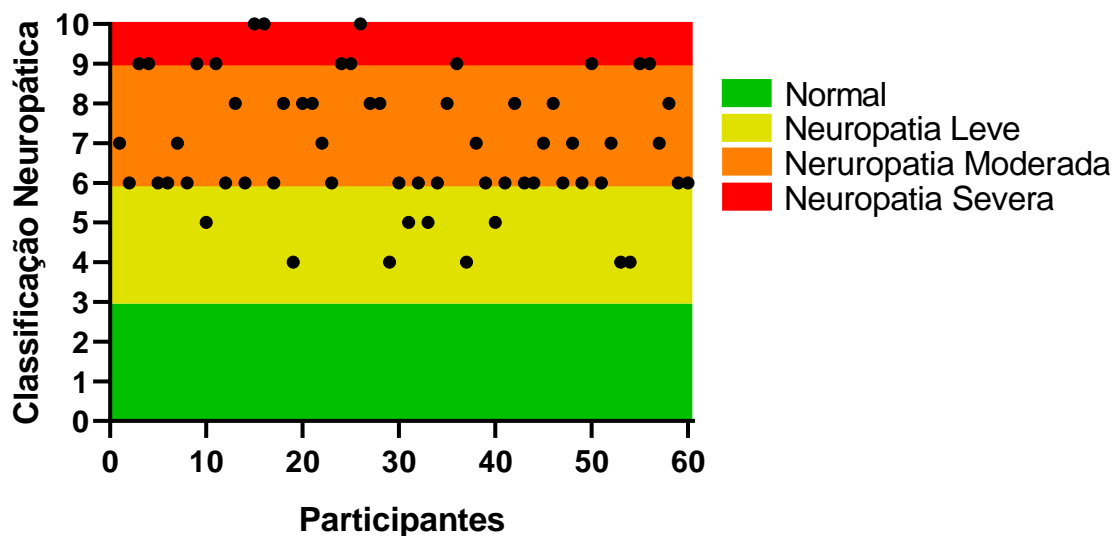


Figura 3 – Classificação Neuropática segundo o Escore de Comprometimento Neuropático.

Na Figura 3, é possível visualizar a classificação através do ECN individualmente, com uma maior distribuição de 63% de indivíduos com neuropatia moderada, 22% com neuropatia severa e 15% com forma leve. Ambos os métodos apresentam, portanto, uma maior concentração de casos na faixa de classificação "moderada", seguida da "severa" e, por último, "leve", o que denota boa equivalência nas classificações. A Figura 4 comparou a classificação de maior comprometimento através do teste DPN Check® (média direita e esquerda) versus ECN.

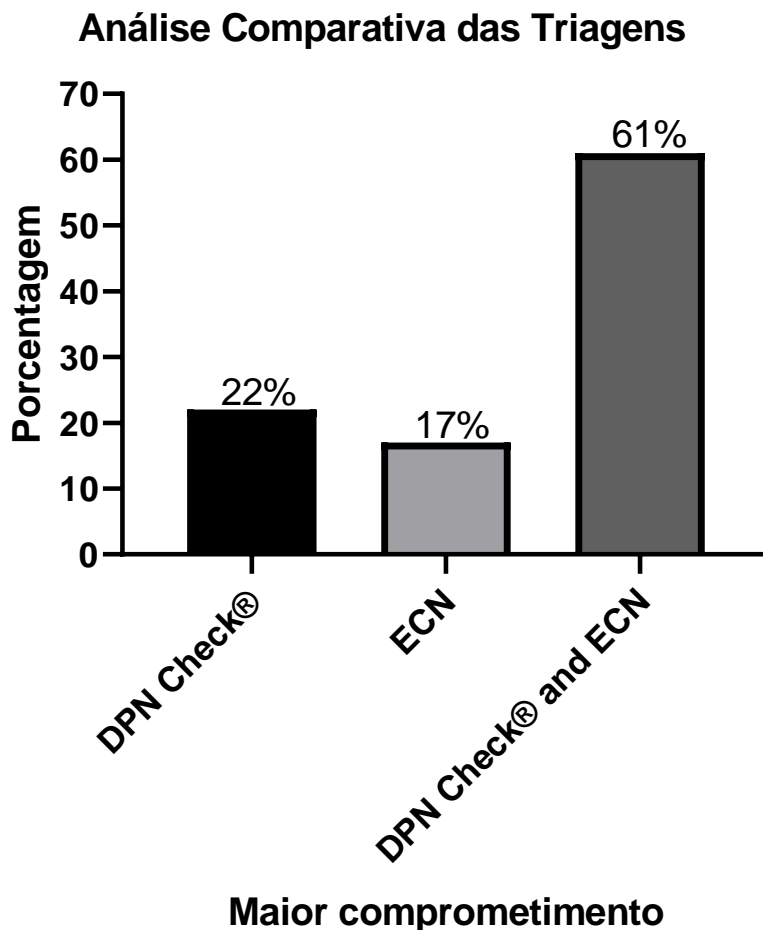


Figura 4 – Análise Comparativa das Triagens (DPN Check® vs ECN).

Na Figura 4, a análise estatística do teste comparativo entre a média do DPN Check® e o ECN foi realizada utilizando testes emparelhados (teste exato de Fisher e teste Z), que mostraram que não houve diferenças significativas entre os métodos ($p = 0,82$ e $p = 0,648$, respectivamente), conforme mostrado na Figura 04. Portanto, as classificações com o maior comprometimento apenas no DPN Check® são 22%, no ECN apenas 17% e, finalmente, 61% apresentaram comprometimento similar nas avaliações com o DPN Check® e ECN. Em vista disso, para ilustrar os resultados do DPN Check® unilateralmente direito e esquerdo, média dos lados, e do ECN, combinação dos quatro testes bilateralmente, a Figura 5 apresenta o gráfico no formato de violino. O agrupamento das classificações em torno dos mesmos

valores numéricos, sendo 0 normal = 0, leve = 1, moderada = 2 e severa = 3, evidencia essa convergência.

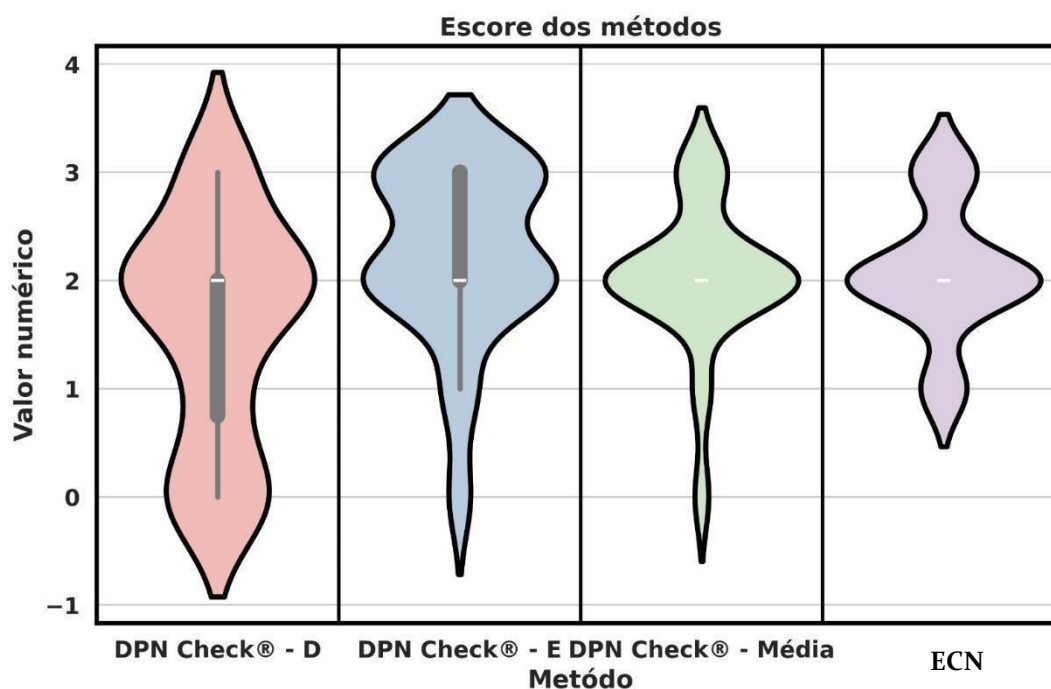


Figura 5: Representação gráfica da classificação neuropática, sendo que, 0 representa “Normal”, 1 representa neuropatia “Leve”, 2 classifica neuropatia “Moderada”, e por fim, 3 classifica neuropatia “Severa”.

A Figura 5 representa visualmente o resultado anteriormente apresentado, com o DPN Check® - D (direito) mostrando uma ampla dispersão de valores, indicando maior variabilidade nas pontuações, e a concentração de pontuações em torno de 2, sugerindo que muitos pacientes apresentaram um nível moderado de neuropatia desse lado. O DPN Check® - E (esquerdo), por outro lado, apresenta uma densidade mais marcada na faixa de 2 a 3, com menos dispersão em valores baixos; a presença de pontuações mais altas sugere um possível maior grau de envolvimento neuropático do lado esquerdo em alguns pacientes. A média da pontuação do DPN Check® fornece uma medição mais estável e é muito semelhante ao ECN, suavizando variações laterais, destacando o valor central que é mais representativo da avaliação geral do paciente.

DISCUSSÃO

Entre os métodos atualmente disponíveis para avaliar a neuropatia periférica diabética (NPD), o DPN Check®, um dispositivo eletrônico portátil que avalia a velocidade de condução nervosa sensorial, e o Escore de Comprometimento Neuropático (ECN), uma ferramenta clínica baseada na análise de testes sensoriais e reflexos relatados pelo paciente, avaliados bilateralmente, são até agora as opções para uso comum sem a necessidade de agulhas invasivas ou análises especializadas (Shibata *et al.*, 2019; Nogueira *et al.*, 2024).

Tradicionalmente, a avaliação da NPD é frequentemente baseada em relatos subjetivos de dor e alterações na sensibilidade, que, embora úteis (Ziegler *et al.*, 2022), podem levar a imprecisões diagnósticas, especialmente em populações vulneráveis, como idosos ou pessoas com múltiplas comorbidades (Contreras *et al.*, 2025; Lee *et al.*, 2014; Nogueira *et al.*, 2024; Chawla *et al.*, 2013). Portanto, o uso de dispositivos que eliminam a subjetividade e trazem diagnósticos com bastante segurança representa vantagens. A equivalência entre testes de natureza subjetiva e testes pontuados por dispositivo indicou que é bastante seguro realizar testes com dispositivo e, mais importante, contribui para a disseminação da tecnologia que pode oferecer uma forma bastante importante de identificar consequências pré-clínicas da população diabética.

Parece haver uma observação interessante em nossos resultados. A literatura científica descreve que a forma mais comum de NPD é simétrica, afetando progressivamente ambos os lados do corpo basicamente igualmente (esse é o significado de simétrico). A doença parece seguir um padrão conhecido como "bota e luva", começando nas extremidades distais e progredindo proximalmente. Esse padrão de simetria é um critério fundamental para o diagnóstico clínico e diferenciação da NPD de outros tipos de neuropatias com apresentações assimétricas, focais ou multifocais (Dyck *et al.*, 2011; Zhu *et al.*, 2024; Ziegler *et al.*, 2021; Sasaki *et al.*, 2020). Os resultados apresentados não mostraram evidências de simetria para o tamanho da população considerada. De fato, muitos indivíduos do nosso estudo (maioria) apresentaram uma manifestação assimétrica do distúrbio neuropático, com prevalência do membro esquerdo.

Essa observação deve ser repetida para confirmação com uma população mais ampliada. Entretanto, diversos estudos relatam que a dominância de movimentos, ou seja, lateralidade motora pode ser uma característica intrínseca resultando na melhora da condução elétrica dos nervos (Bhorania, Ichaporia, 2019; Patel, Mehta, 2012).

O DPN Check® é fácil de usar, e o tempo reduzido de exame o torna particularmente adequado para uso em serviços de atenção primária e em processos de triagem em larga escala. Além disso, destaca-se por fornecer uma medição objetiva e padronizada da função do nervo sural, utilizando dados numéricos que reduzem a subjetividade inerente e permitem um monitoramento mais preciso tanto da progressão quanto da regressão da neuropatia (Moreira *et al.*, 2005; Nogueira *et al.*, 2024; Chawla *et al.*, 2013; Rolim *et al.*, 2023; Carmichael *et al.*, 2021; Hamasaki; Hamasaki, 2017; Fukuda *et al.*, 2023; Contreras *et al.*, 2025; Mooi *et al.*, 2024).

De fato, os resultados do presente estudo da classificação unilateral da neuropatia periférica diabética, obtida através da velocidade de condução com a amplitude do potencial elétrico (Figura 1), demonstraram que a classificação neuropática pode não ser a mesma entre os membros direito e esquerdo, sugerindo que, embora a ocorrência seja em um padrão simétrico (Dyck *et al.*, 2011; Zhu *et al.*, 2024; Ziegler *et al.*, 2021; Sasaki *et al.*, 2020), a progressão pode não ser, um aspecto às vezes negligenciado na prática clínica, especialmente nas fases iniciais da doença. O uso de instrumentos objetivos, como o DPN Check®, representa um avanço relevante, pois elimina grande parte da variabilidade resultante da avaliação clínica tradicional, aumentando a precisão diagnóstica, a confiabilidade do monitoramento da NPD e até mesmo o acompanhamento dos tratamentos propostos de forma personalizada para a limitação atual (Hamasaki; Hamasaki, 2017; Selvarajah *et al.*, 2019; Rolim *et al.*, 2023; Fukuda *et al.*, 2023).

Em contrapartida, o Escore de Comprometimento Neuropático, apesar de amplamente adotado em clínicas e centros especializados, depende significativamente da experiência do examinador para realizar os testes, identificar alterações, sensibilidade vibratória, estímulos dolorosos e térmicos e resposta reflexa, juntamente com a colaboração do paciente. Embora essa abordagem seja de baixo custo e facilmente

acessível, sua natureza subjetiva resulta em menor reprodutibilidade entre profissionais e pode dificultar a comparação de resultados ao longo do tempo ou entre diferentes serviços de saúde (Mooi *et al.*, 2024; Chawla *et al.*, 2013; Nogueira *et al.*, 2024; Rolim *et al.*, 2023).

Assim, o ECN avalia o indivíduo bilateralmente e a combinação de vários testes pode ocultar dados que seriam relevantes para favorecer o tratamento adequado da NPD, além do controle glicêmico e da prática de atividade física. Nesse contexto, a avaliação da classificação da NPD obtida tanto pelo DPN Check® quanto pelo ECN foi semelhante, sugerindo que o DPN Check® têm um desempenho comparável ao ECN na estratificação da neuropatia, mesmo utilizando princípios de avaliação diferentes (Figuras 02 e 03). Enquanto o ECN é baseado em testes clínicos sensoriais e motores tradicionais, o DPN Check® quantifica a função nervosa objetivamente, avaliando parâmetros como velocidade de condução nervosa e amplitude do potencial elétrico do nervo sural (Fukuda *et al.*, 2023; Rolim *et al.*, 2023). Essa objetividade amplia as possibilidades de diagnóstico e monitoramento, especialmente em cenários que demandam maior agilidade, padronização e menor dependência da experiência clínica. De acordo com Rolim e colaboradores (2023), eles relatam que os métodos se complementam, pois as variáveis são diferentes e cada paciente pode ter um certo comprometimento, seja em diferentes fibras, um membro mais comprometido que o outro, e lembrar que essa abordagem favorece o diagnóstico precoce e, conseqüentemente, pode favorecer técnicas de tratamento individualizadas e eficazes, e, por fim, contribuir para fatores educacionais no tratamento do diabetes em si.

De fato, os resultados obtidos demonstraram a similaridade de classificação dos testes, e é possível observar claramente a distribuição percentual dos casos com maior comprometimento neurológico nos membros inferiores (Figura 04). O método DPN Check® (média) apresenta acima de 83% no reconhecimento de maior comprometimento, com resultados isolados na comparação com o ECN. Já o ECN identificou aproximadamente 77% nessas mesmas condições.

Para indivíduos que vivem com NPD, a incorporação de métodos de diagnóstico acessíveis e objetivos pode permitir um monitoramento mais rigoroso e intervenções precoces, retardando a progressão da neuropatia e reduzindo suas complicações, como

ulcerações, infecções e amputações, causas frequentes de morbidade e mortalidade em pacientes diabéticos (Eid *et al.*, 2023; Burgess *et al.*, 2021; Pastore *et al.*, 1999; Icks *et al.*, 2011). Além disso, o uso de tecnologias objetivas ajuda na avaliação da eficácia de terapias farmacológicas (como antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes e moduladores da dor neuropática) e intervenções não farmacológicas (fisioterapia, estimulação elétrica nervosa, fotobiomodulação, ultrassom), promovendo um gerenciamento terapêutico mais personalizado e eficaz (Atmaca *et al.*, 2024; Jensen *et al.*, 2021).

Para corroborar os resultados já descritos, por meio de análise visual detalhada da distribuição das pontuações obtidas por diferentes métodos de triagem de NPD (Figura 05), fica claro que especificamente a média do DPN Check® e o ECN apresentam padrões de avaliação compatíveis, uma vez que o DPN Check® direito e esquerdo têm comportamentos unilaterais específicos e individuais, favorecendo técnicas de tratamento personalizadas para neuropatia e uma interpretação mais detalhada da variação nas pontuações em cada método. Em vista disso, evidências recentes sugerem que apresentações atípicas ou assimétricas podem ser mais prevalentes do que reconhecido anteriormente, notadamente em indivíduos com fatores de risco adicionais, como distúrbios autoimunes, idade avançada ou síndromes metabólicas concomitantes (Dillon; Pop-Busul, 2024; Burgess *et al.*, 2021). Essa descoberta destaca a importância da avaliação quantitativa bilateral, que permite a identificação de comprometimentos unilaterais frequentemente não capturados por métodos clínicos convencionais.

Resumindo, os dados obtidos reforçam a confiabilidade e a utilidade clínica ampliada do DPN Check® na classificação da NPD, incluindo altas taxas de concordância em relação ao ECN. Ao fornecer informações quantitativas e objetivas, o DPN Check® facilita diagnósticos mais precisos, independentemente da experiência do avaliador, e se apresenta como uma ferramenta eficiente complementar ou alternativa ao ECN. Dada o significativo aumento de casos de diabetes mellitus e suas complicações neurológicas, a adoção do DPN Check® pode representar uma estratégia inovadora para oferecer um cuidado mais abrangente, preventivo e acessível, especialmente para populações de baixa e média renda.

CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo demonstram que o DPN Check® têm um desempenho de classificação equivalente ao Escore de Comprometimento Neuropático (ECN) na identificação e classificação da Neuropatia Periférica Diabética (NPD), com a vantagem adicional de oferecer maior sensibilidade na detecção de casos com função nervosa preservada, bem como relatar assimetrias de comprometimento entre os membros inferiores. A concordância estatisticamente significativa entre as duas ferramentas, combinada à praticidade, rapidez e objetividade do DPN Check®, reforça sua aplicação como uma alternativa eficaz ao ECN, especialmente em contextos clínicos com alta demanda e recursos limitados.

A capacidade do DPN Check® de fornecer dados quantitativos precisos, como velocidade de condução e amplitude da resposta elétrica no nervo sural, amplia seu potencial não apenas como uma ferramenta de triagem, mas também como um instrumento para monitoramento contínuo e cuidado personalizado. Essa característica é particularmente relevante em serviços de saúde primários, onde a detecção precoce da neuropatia pode prevenir complicações graves, como úlceras nos pés, amputações e perda funcional progressiva, contribuindo para a preservação da autonomia e qualidade de vida dos pacientes diabéticos.

Dado o atual contexto de aumento global na prevalência do Diabetes Mellitus e a urgente necessidade de estratégias acessíveis para rastrear suas complicações, os achados apresentados aqui destacam o DPN Check® como uma ferramenta promissora. Sua facilidade de uso, combinada à precisão dos resultados, pode representar um importante avanço tecnológico no cuidado de pessoas com diabetes, favorecendo diagnósticos mais rápidos, intervenções mais precoces e, acima de tudo, um atendimento mais humanizado e eficaz. Essa objetividade amplia as possibilidades de diagnóstico e monitoramento, especialmente em cenários que demandam maior agilidade, padronização e menor dependência da experiência clínica.

REFERÊNCIAS

ALAM, Saruar *et al.* Diabetes Mellitus: insights from epidemiology, biochemistry, risk factors, diagnosis, complications and comprehensive management. **Diabetology**, v. 2, n. 2, p. 36-50, 2021.

ATMACA, Aysegul *et al.* Expert opinion on screening, diagnosis and management of diabetic peripheral neuropathy: a multidisciplinary approach. **Frontiers in Endocrinology**, v. 15, p. 1380929, 2024.

BHORANIA, S.; ICHAPORIA, B. R. Effect of limb dominance on motor nerve conduction. **Indian J Physiol Pharmacol**, v. 53, n. 3, p. 279-82, 2009.

BURGESS, Jamie *et al.* Early detection of diabetic peripheral neuropathy: a focus on small nerve fibres. **Diagnostics**, v. 11, n. 2, p. 165, 2021.

CALLAGHAN, Brian C. *et al.* Diabetic neuropathy: what does the future hold?. **Diabetologia**, v. 63, p. 891-897, 2020.

CAMPOS, R. M. S., et al. Low-level laser Therapy associated with aerobic plus resistance training to improve inflammatory biomarkers in obese adults. **Lasers in Medical Science**, p. 1-11, 2015.

CARMICHAEL, Josie *et al.* Advances in screening, early diagnosis and accurate staging of diabetic neuropathy. **Frontiers in endocrinology**, v. 12, p. 671257, 2021.

CHAWLA, A.; BHASIN, G.; CHAWLA, R. Validation of neuropathy symptoms score (NSS) and neuropathy disability score (NDS) in the clinical diagnosis of peripheral neuropathy in middle aged people with diabetes. **The Internet Journal of Family Practice**, v. 12, n. 1, p. 1-4, 2013.

CONTRERAS, Sarahí Martínez. Revisión sistemática sobre comparación de la precisión de alternativas diagnósticas para neuropatía diabética en el miembro inferior. **Ósmosis Revista Médica Estudiantil**, n. 4, p. 60-82, 2025.

DYCK, Peter J. *et al.* Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. **Diabetes/metabolism research and reviews**, v. 27, n. 7, p. 620-628, 2011.

DILLON, Brendan R.; ANG, Lynn; POP-BUSUI, Rodica. Spectrum of diabetic neuropathy: new insights in diagnosis and treatment. **Annual Review of Medicine**, v. 75, n. 1, p. 293-306, 2024.

EID, Stephanie A. *et al.* New perspectives in diabetic neuropathy. **Neuron**, v. 111, n. 17, p. 2623-2641, 2023.

ELAFROS, Melissa A. *et al.* Towards prevention of diabetic peripheral neuropathy: clinical presentation, pathogenesis, and new treatments. **The Lancet Neurology**, v. 21, n. 10, p. 922-936, 2022.

FUKUDA, Tatsuya *et al.* Association between diabetic peripheral neuropathy as measured using a point-of-care sural nerve conduction device and urinary albumin excretion in patients with type 2 diabetes. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 12, p. 4089, 2023.

GALIERO, Raffaele *et al.* Peripheral neuropathy in diabetes mellitus: pathogenetic mechanisms and diagnostic options. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 4, p. 3554, 2023.

GYLFADOTTIR, Sandra Sif *et al.* Diagnosis and prevalence of diabetic polyneuropathy: a cross-sectional study of Danish patients with type 2 diabetes. **European journal of neurology**, v. 27, n. 12, p. 2575-2585, 2020.

HAMASAKI, Hidetaka; HAMASAKI, Yasuteru. Diabetic neuropathy evaluated by a novel device: sural nerve conduction is associated with glycemic control and ankle–Brachial Pressure index in Japanese Patients with Diabetes. **Frontiers in endocrinology**, v. 8, p. 203, 2017.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Atlas**. 11. ed. Bruxelles: International Diabetes Federation; 2025. Disponível em: <https://diabetesatlas.org/resources/idf-diabetes-atlas-2025>.

JENSEN, Troels S. *et al.* Painful and non-painful diabetic neuropathy, diagnostic challenges and implications for future management. **Brain**, v. 144, n. 6, p. 1632-1645, 2021.

KARKI, D.B.; YADAVA, S.K.; PANT, S.; *et al.* Prevalence of sensory neuropathy in type 2 diabetes mellitus and its correlation with duration of disease. **Kathmandu Univ Med J (KUMJ)**, v. 14, p. 120–124, 2016.

LEE, Justin A. *et al.* Reliability and validity of a point-of-care sural nerve conduction device for identification of diabetic neuropathy. **PLoS one**, v. 9, n. 1, p. e86515, 2014.

LU, Yongxia *et al.* Vascular complications of diabetes: A narrative review. **Medicine**, v. 102, n. 40, p. e35285, 2023.

MŁYNARSKA, Ewelina *et al.* Type 2 Diabetes Mellitus: New Pathogenetic Mechanisms, Treatment and the Most Important Complications. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 3, p. 1094, 2025.

MOOI, Ching Siew *et al.* Using biothesiometer, Neuropathy Symptom Score, and Neuropathy Disability Score for the early detection of peripheral neuropathy: A cross-sectional study. **Qatar Medical Journal**, v. 2024, n. 3, p. 24, 2024.

MOREIRA, Rodrigo 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**, v. 49, p. 944-950, 2005.

NOGUEIRA, Luciana Rocha Nunes *et al.* Behavior of neuropathy symptom score and neuropathy disability score in patients with and without peripheral diabetic neuropathy: A retrospective cohort study. **Journal of Bodywork and Movement Therapies**, v. 37, p. 76-82, 2024.

PAPANAS, N.; ZIEGLER D. Polyneuropathy in impaired glucose tolerance: is postprandial hyperglycemia the main culprit? A mini-review. **Gerontology**, v. 59, p. 193–198, 2013.

PASTORE, Carlos *et al.* A comparison of electrophysiological tests for the early diagnosis of diabetic neuropathy. **Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine**, v. 22, n. 12, p. 1667-1673, 1999.

PATEL, A.; MEHTA, A. A. Comparative Study Of Nerve Conduction Velocity Between Left And Right Handed Subjects. **Int J Basic Appl Physiol.**, v. 1, n. 1, p. 19-21, 2012.

PETROPOULOS, Ioannis N. *et al.* Diagnosing diabetic neuropathy: something old, something new. **Diabetes & Metabolism Journal**, v. 42, n. 4, p. 255, 2018.

QUIROZ-ALDAVE, Juan *et al.* Diabetic neuropathy: Past, present, and future. **Caspian journal of internal medicine**, v. 14, n. 2, p. 153, 2023.

ROLIM, Luiz Clemente *et al.* Diagnóstico e tratamento da neuropatia periférica diabética. In: **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**. (2023). Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/prevencao-diagnostico-e-tratamento-da-neuropatia-periferica-diabetica>. Acesso: 25 de fevereiro de 2025.

ROSENBERGER, Daniela C. *et al.* Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. **Journal of Neural Transmission**, v. 127, n. 4, p. 589-624, 2020.

SASAKI, Hideyuki *et al.* Spectrum of diabetic neuropathies. **Diabetology international**, v. 11, p. 87-96, 2020.

SELVARAJAH, Dinesh *et al.* Diabetic peripheral neuropathy: advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention. **The lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 7, n. 12, p. 938-948, 2019.

SHIBATA, Yuka *et al.* Validity and reliability of a point-of-care nerve conduction device in diabetes patients. **Journal of Diabetes Investigation**, v. 10, n. 5, p. 1291-1298, 2019.

SHILLO, Pallai *et al.* Painful and painless diabetic neuropathies: what is the difference?. **Current diabetes reports**, v. 19, p. 1-13, 2019.

SOARES, J. F.; SIQUEIRA, A. L. **Introdução à estatística médica**. 1.ed. Belo Horizonte: Departamento de Estatística - UFMG, 1999. 300p

SPALLONE, Vincenza; GRECO, Carla. Painful and painless diabetic neuropathy: one disease or two?. **Current diabetes reports**, v. 13, p. 533-549, 2013.

SUBRAMANIAN, Savitha; KHAN, Farah; HIRSCH, Irl B. New advances in type 1 diabetes. **BMJ**, v. 384, 2024.

TOMIC, Dunya; SHAW, Jonathan E.; MAGLIANO, Dianna J. The burden and risks of emerging complications of diabetes mellitus. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 18, n. 9, p. 525-539, 2022.

WON, Jong Chul; PARK, Tae Sun. Recent advances in diagnostic strategies for diabetic peripheral neuropathy. **Endocrinology and metabolism**, v. 31, n. 2, p. 230, 2016.

ZHENG, Yan; LEY, Sylvia H.; HU, Frank B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. **Nature reviews endocrinology**, v. 14, n. 2, p. 88-98, 2018.

ZIEGLER, Dan *et al.* Diabetic neuropathy. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes**, v. 129, n. S 01, p. S70-S81, 2021.

ZIEGLER, Dan *et al.* Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations. **Diabetes research and clinical practice**, v. 186, p. 109063, 2022.

ZHU, Jinxi *et al.* Diabetic peripheral neuropathy: pathogenetic mechanisms and treatment. **Frontiers in endocrinology**, v. 14, p. 1265372, 2024.

ARTIGO 2: EFEITO COMBINADO DA FOTOBIMODULAÇÃO E ULTRASSOM TERAPÊUTICO PARA TRATAMENTO DE NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA: UM ESTUDO CLÍNICO CONTROLADO, RANDOMIZADO E DUPLO CEGO

Juliana da Silva Amaral Bruno^{1,2}, Ana Carolina Fernandes², Darci da Silva Lopes³, Monica Pereira Gonçalves³, Vanderlei Salvador Bagnato^{1,2,4}, Cleber Ferraresi⁵

1 Programa de Pós-graduação em Biotecnologia, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, Brasil

2 Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, Brasil

3 Departamento de Fisioterapia, UNICEP.

4 Engenharia Biomédica – Texas A&M University - College Station – TX – EUA

5 Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, Brasil

RESUMO

Introdução: A neuropatia periférica diabética (NPD) é uma das complicações do Diabetes Mellitus e pode estar associada a um conjunto de síndromes com diversas manifestações clínicas e subclínicas. Dentre elas, destaca-se a lesão neurológica, que pode ser extensa, envolvendo todo o sistema nervoso periférico em seus componentes sensorio-motor e autônomo. A intensidade da dor é variada, sendo uma característica constante é descrita como formigamento; queimação; sensação de agulhadas nas extremidades, com alterações sensoriais anormais, como alodinia e/ou hiperalgesia. Atualmente o tratamento da NPD baseia-se em terapia farmacológica, a qual pode gerar efeitos colaterais. Nesse contexto, se faz necessário a investigação de novas terapias não invasivas, não farmacológicas e que não promovem efeitos colaterais, como a fotobiomodulação (FBM) e ultrassom terapêutico (US). **Objetivo:** Analisar o efeito combinado da fotobiomodulação e ultrassom terapêutico para NPD nas fases iniciais. **Métodos:** Foram recrutados 60 participantes, distribuídos de forma randomizada em dois grupos: tratamento e controle. O grupo tratamento recebeu estimulação combinada de FBM e US na região do nervo sural (nervo sensitivo) durante 6 minutos, com os seguintes parâmetros: laser (808 nm), modo contínuo, 100 mW, 36 J; e ultrassom terapêutico de 1 MHz, modo pulsado (ciclo de trabalho de 50%), frequência secundária de 100 Hz, intensidade de 0,8 W/cm², SATA 0,4 W/cm², 144 J/cm², em cada nervo sural, com movimentação rotacional do transdutor. Foram realizadas 24 sessões, com frequência de duas vezes por semana, em dias não consecutivos. Já o grupo controle recebeu tratamento sham: FBM desligada e US com frequência de 1 MHz, ciclo de trabalho de 50%, frequência secundária de 16 Hz, intensidade de 0,1 W/cm², SATA 0,05 W/cm², 18 J/cm², com a mesma frequência tratamento que o grupo anterior. **Resultados:** O grupo tratamento apresentou melhora significativa ($p < 0,05$) em todas avaliações, especificamente na velocidade de condução nervosa, amplitude do sinal elétrico e Escore de Comprometimento Neuropático, Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh; aumentou a sensibilidade vibratória e térmica, o reflexo Aquileu, a amplitude de movimento ativo do tornozelo, e diminuiu a sensibilidade dolorosa e o Escore de Sintomas Neuropáticos. O grupo controle não obteve melhoras significativas ($p > 0,05$) para os mesmos desfechos analisados. **Conclusão:** O tratamento combinado de FBM e US para neuropatia periférica diabética promove significativa redução dos sintomas e melhora da sensibilidade nos pacientes.

Palavras-chave: Neuropatia diabética periférica; Fotobiomodulação; Ultrassom.

ABSTRACT

Introduction: Diabetic peripheral neuropathy (DPN) is one of the complications of Diabetes Mellitus and can be associated with a set of syndromes with diverse clinical and subclinical manifestations. Among these, neurological damage stands out, which can be extensive, involving the entire peripheral nervous system in its sensorimotor and autonomic components. The intensity of pain varies, with a constant characteristic described as tingling; burning; a sensation of needles in the extremities, with abnormal sensory alterations, such as allodynia and/or hyperalgesia. Currently, the treatment of DPN is based on pharmacological therapy,

which can generate side effects. In this context, it is necessary to investigate new non-invasive, non-pharmacological therapies that do not promote side effects, such as photobiomodulation (PBM) and therapeutic ultrasound (US). **Objective:** To analyze the combined effect of photobiomodulation and therapeutic ultrasound for DPN in the initial phases. **Methods:** Sixty participants were recruited and randomly assigned to two groups: treatment and control. The treatment group received combined stimulation of FBM and US in the sural nerve region (sensory nerve) for 6 minutes, with the following parameters: laser (808 nm), continuous mode, 100 mW, 36 J; and therapeutic ultrasound of 1 MHz, pulsed mode (50% duty cycle), secondary frequency of 100 Hz, intensity of 0.8 W/cm², SATA 0.4 W/cm², 144 J/cm², in each sural nerve, with rotational movement of the transducer. Twenty-four sessions were performed, twice a week, on non-consecutive days. The control group received sham treatment: FBM off and US with a frequency of 1 MHz, 50% duty cycle, secondary frequency of 16 Hz, Intensity of 0.1 W/cm², SATA 0.05 W/cm², 18 J/cm², with the same treatment frequency as the previous group. **Results:** The treatment group showed significant improvement ($p < 0.05$) in all assessments, specifically in nerve conduction velocity, electrical signal amplitude, and Neuropathic Impairment Score, Pittsburgh Sleep Quality Index; increased vibratory and thermal sensitivity, Achilles reflex, active ankle range of motion, and decreased pain sensitivity and Neuropathic Symptom Score. The control group did not obtain significant improvements ($p > 0.05$) for the same outcomes analyzed. **Conclusion:** The combined treatment of FBM and US for diabetic peripheral neuropathy promotes a significant reduction in symptoms and improvement in sensitivity in patients.

Keywords: Diabetic peripheral neuropathy; Photobiomodulation; Ultrasound.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma condição crônica de alta prevalência, que afeta mais de 400 milhões de pessoas em todo o mundo, tendo como causas principais fatores genéticos e ambientais. Sua fisiopatologia está associada à resistência à insulina e à disfunção das células β pancreáticas, processos mediados por mecanismos como desdiferenciação celular, disfunção mitocondrial e estresse oxidativo (Młynarska *et al.*, 2025; Galicia-Garcia *et al.*, 2020; Singh *et al.*, 2025).

Entre as diversas complicações associadas à diabetes, destaca-se a Neuropatia Periférica Diabética (NPD), uma afecção do sistema nervoso periférico que acomete até 50% dos indivíduos com diabetes ao longo da vida (Gylfadottir *et al.*, 2020; Ziegler *et al.*, 2021; Callaghan *et al.*, 2020). Suas manifestações clínicas incluem dor neuropática, formigamento, perda de sensibilidade, desequilíbrio postural e grande aumento do risco de lesões nos membros inferiores, como úlceras e amputações. Esses sinais comprometem significativamente a qualidade de vida dos pacientes, principalmente nos estágios mais avançados da doença (Bhriгу *et al.*, 2025; Zhu *et al.*, 2024; Chang; Yang, 2023; Savelieff *et al.*, 2025; Jensen *et al.*, 2021; Ziegler *et al.*, 2022).

Os vasa nervorum desempenham papel essencial na fisiopatologia da neuropatia periférica diabética (NPD), atuando como os principais vasos responsáveis pela irrigação dos nervos periféricos. A hiperglicemia crônica leva a uma série de alterações metabólicas e vasculares, como visto anteriormente, que culminam em espessamento da membrana basal capilar e redução do fluxo sanguíneo nos vasa nervorum, comprometendo a oxigenação e a nutrição das fibras nervosas, resultando em hipóxia do fluido endoneural, dano axonal e degeneração das células de Schwann, conseqüentemente, reduz a velocidade de condução nervosa e prejudica a regeneração neural. Evidências recentes reforçam que o comprometimento da perfusão mediado pelos vasa nervorum é um componente central da degeneração nervosa observada na NPD, sendo um alvo potencial para terapias que visam restaurar a função vascular e neural (Horton, Barrett, 2020; Galiero *et al.*, 2023, Feldman, *et al.*, 2023).

Tradicionalmente, o manejo da NPD repousa sobre estratégias conservadoras, consistindo em orientações gerais, controle glicêmico, acompanhamento clínico e, quando possível, uso de farmacoterapia para tratamento dos sintomas. No entanto, estas abordagens, isoladamente, raramente promovem recuperação funcional efetiva e apresentam importantes limitações quanto à adesão, ao surgimento de efeitos colaterais, e à capacidade de modificar o curso natural do quadro neuropático (Elafros *et al.*, 2022; Rolim *et al.*, 2023; Dillon *et al.*, 2024; Wang, C. *et al.*, 2024; Młynarska *et al.*, 2025; Zhu *et al.*, 2024; Yang *et al.*, 2025; Eid *et al.*, 2023; Galiero *et al.*, 2023; Selvarajah *et al.*, 2019; Atmaca *et al.*, 2024; Jang; Oh, 2023).

O manejo da NPD caracteriza-se, até o momento, como desafiador e que necessita de abordagem multifatorial (Galiero *et al.*, 2023; Zhu *et al.*, 2024), pois além da farmacoterapia com antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes, analgésicos e inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina, podem ser associados ao controle rigoroso da glicemia (Elafros *et al.*, 2022; Rolim *et al.*, 2023). No entanto, muitos desses tratamentos apresentam eficácia limitada como monoterapia, além de estarem frequentemente associados a efeitos colaterais indesejáveis e custos elevados, fatores que contribuem para

a baixa adesão, sobretudo em populações de baixa renda e com acesso restrito à assistência médica especializada (Selvarajah *et al.*, 2019; Atmaca *et al.*, 2024; Jang; Oh, 2023).

Diante dessas limitações, cresce o interesse por terapias não farmacológicas e não invasivas, capazes de oferecer alívio dos sintomas com menor risco e boa tolerância. Nesse cenário, a busca por terapias inovadoras, seguras e de baixo custo tornou-se uma necessidade urgente. Entre elas, ganham destaque a fotobiomodulação (FBM) e o ultrassom terapêutico (US), dois recursos terapêuticos consolidados no campo da fisioterapia e reabilitação (Naterstad *et al.*, 2022; Parizotto; Ferraresi, 2024; Da Silva *et al.*, 2022; Bader *et al.*, 2025).

Como monoterapia, a FBM, também conhecida previamente como laserterapia de baixa intensidade ou LED-terapia, atua na modulação da inflamação, promoção da microcirculação e estimulação da regeneração neural, além de ter efeito analgésico já relatado em diversos estudos clínicos (Cheng *et al.*, 2021; Frankowski *et al.*, 2025; Wang, K. *et al.*, 2024). De acordo com Rosso *et al.* (2018), a FBM acelera a regeneração nervosa ao promover aumento no número de fibras mielinizadas, melhor organização lamelar da bainha de mielina e melhora da função eletrofisiológica, além de modular a resposta inflamatória e reduzir a dor. Os mecanismos de ação envolvem efeitos fotoquímicos e fotobiológicos, com destaque para a ativação da cadeia respiratória mitocondrial por meio da absorção de fótons pela citocromo c oxidase, o que resulta no aumento da produção de energia (adenosina trifosfato – ATP), promovendo a viabilidade celular e a regeneração tecidual. Complementarmente, estudos prévios (Da Silva Oliveira *et al.*, 2018; Andreo *et al.*, 2017) reforçam que a aplicação da FBM estimula a expressão de fatores neurotróficos, como NGF e BDNF, que são essenciais para o crescimento axonal e remielinização. Além disso, observou-se melhora funcional em testes de marcha e sensibilidade, bem como redução de alterações morfológicas degenerativas no nervo lesionado. Apesar da variedade nos parâmetros utilizados, como comprimento de onda, densidade de energia e tempo de aplicação, os resultados convergem ao demonstrar que a fotobiomodulação é uma abordagem eficaz, segura e não invasiva para o tratamento de lesões nervosas periféricas.

Por sua vez, o US terapêutico promove efeitos mecânicos nos tecidos biológicos e, dependendo da intensidade, também efeitos térmicos, favorecendo o metabolismo celular, a vascularização local, a aceleração do processo de reparo tecidual e a redução da dor crônica (Bader *et al.*, 2025; De Lucas *et al.*, 2020). A terapia mecânica mediada pelo ultrassom terapêutico promove alterações no gradiente de concentração de íons, especialmente cálcio (Ca^{2+}) e potássio (K^+), modulando a atividade eletroquímica celular. Esses efeitos resultam na normalização das funções celulares, favorecendo processos de reparo tecidual. O estímulo mecânico gerado pelo US induz a permeabilização transitória da membrana celular e ativa canais iônicos mecanossensíveis, o que pode levar a modulações de expressão gênica, ao aumento da síntese proteica, à modulação da mobilidade e proliferação de fibroblastos, além de influenciar diretamente na angiogênese (De Lucas *et al.*, 2020). Evidências também sugerem que o US pode afetar a condução do impulso elétrico em fibras nervosas, contribuindo para a regeneração neural e a modulação da dor (Kawai *et al.*, 2023; Da Silva, 2022).

O US terapêutico, particularmente na forma pulsada, com baixa intensidade, tem se destacado como uma estratégia não invasiva promissora na reparação de lesões em nervos periféricos (Bilir-Yldiz *et al.*, 2022; Jiang *et al.*, 2016; Zhang *et al.*, 2009; Ito *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2025). Evidências experimentais demonstram que o US terapêutico promove efeitos neuroprotetores e regenerativos ao modular vias antioxidantes, estimular a atividade de células de Schwann e favorecer a remielinização e o crescimento axonal (Zhang *et al.*, 2009). Em modelo murino de neuropatia diabética, por exemplo, o tratamento com US terapêutico resultou na restauração da morfologia das fibras nervosas, redução significativa do estresse oxidativo e melhora funcional, mediadas pela ativação da via Keap1/Nrf2/HO-1 e pelo aumento da expressão de proteínas estruturais como NF200 (Li *et al.*, 2025). De forma semelhante, em um modelo de neuropatia induzida por cisplatina, o US terapêutico foi capaz de recuperar a função do nervo ciático, aumentar a espessura da bainha de mielina e modular a resposta inflamatória através da regulação de citocinas e marcadores de mielinização como PO e MBP (Bilir-Yldiz *et al.*, 2022; Li *et al.*, 2025). Esses achados reforçam

o potencial do US como um recurso terapêutico viável para promover o reparo do tecido nervoso periférico em diversas condições patológicas.

Neste sentido, estudos prévios têm apresentado resultados promissores da aplicação combinada de FBM e US terapêutico no tratamento da osteoartrite, fibromialgia, distúrbios temporomandibulares, entre outros (Paolillo *et al.*, 2018; Paolillo *et al.*, 2021; Agostini *et al.*, 2024; Li *et al.*, 2021), sugerindo efeitos sinérgicos entre os mecanismos de ação da FBM (De Freitas; Hamblin, 2016) e ultrassom terapêutico (De Lucas *et al.*, 2020) para a promoção do reparo tecidual, sobretudo dos nervos periféricos e diminuição dos sintomas da NPD.

Diante desse cenário, o presente estudo teve como objetivo avaliar a eficácia clínica de um dispositivo terapêutico que combina fotobiomodulação e ultrassom terapêutico no tratamento da neuropatia periférica diabética, analisando seus efeitos sobre a velocidade de condução nervosa do sural, sensibilidade (térmica, dolorosa, vibratória) dos pés, resposta neurológica reflexa do tendão de Aquiles e amplitude de movimento voluntário do tornozelo.

MATERIAL E MÉTODOS

Este projeto foi aprovado pelo Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CAAE: 66746723.5.0000.8148). Os voluntários foram informados sobre todos os procedimentos desse estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os critérios de inclusão foram idade entre 45 e 70 anos, ser portador de diabetes tipo II com tempo de diagnóstico entre 7 e 15 anos. Os critérios de não inclusão foram apresentar a condição de pé diabético; ter comprometimento nos membros inferiores como feridas abertas na região das pernas; implantes metálicos; fraturas em tornozelo e pé; doenças graves, como tumores malignos ou benignos; distúrbio psicológico e hormonais graves; portadores de marca-passo; em tratamento de hemodiálise; usuários de drogas; e voluntários que estavam em tratamento de fisioterapia a menos de seis meses.

O ensaio clínico foi randômico, com 60 voluntários (homens e mulheres) portadores de diabetes mellitus (tipo II) seguindo os critérios de inclusão e não inclusão. Para a formação dos grupos experimentais, foram confeccionados 3 potes (1, 2, 3) e a distribuição dos participantes nos grupos respeitou o grau de comprometimento neuropático, classificado como leve (pote 1), moderado (pote 2) ou severo (pote 3) com base nos resultados obtidos pela avaliação da velocidade de condução nervosa mensurada pelo equipamento DPN Check®, utilizado então para avaliação da função do nervo sural.

Foram confeccionados também 60 envelopes numerados sequencialmente de 1 a 60 e depositados nos potes, com randomização simples, sendo os números pares designados ao Grupo 1, correspondente ao tratamento sinérgico com fotobiomodulação e ultrassom terapêutico; e os números ímpares foram atribuídos ao Grupo 2, que recebeu o tratamento sham (grupo controle). Dessa forma, cada participante foi orientado a escolher um envelope no pote correspondente ao seu nível de comprometimento (randomização estratificada), a fim de equilibrar a alocação dos diferentes graus de neuropatia entre os grupos e, assim, garantir maior homogeneidade na comparação dos efeitos das intervenções. A alocação dos participantes foi realizada por um pesquisador que não teve acesso às demais avaliações do estudo.

O delineamento metodológico do estudo foi do tipo duplo-cego: os avaliadores responsáveis pela mensuração dos desfechos não tiveram conhecimento prévio sobre o tipo de intervenção à qual os participantes foram submetidos; e os participantes também não sabiam qual tratamento (ativo ou sham) estavam recebendo. Vale destacar que os pesquisadores responsáveis por aplicar a intervenção desconheciam os resultados das avaliações iniciais dos participantes, e tampouco participaram das análises finais. Essa estrutura metodológica contribuiu diretamente para a redução de vieses observacionais e analíticos, promovendo maior confiabilidade aos achados obtidos.

O diagrama a seguir demonstra o desenvolvimento do trabalho. Inicialmente, a seleção dos participantes; inclusão e não-inclusão; randomização e alocados em dois grupos de intervenção; finalização das intervenções com análise de cada grupo (Figura 1).

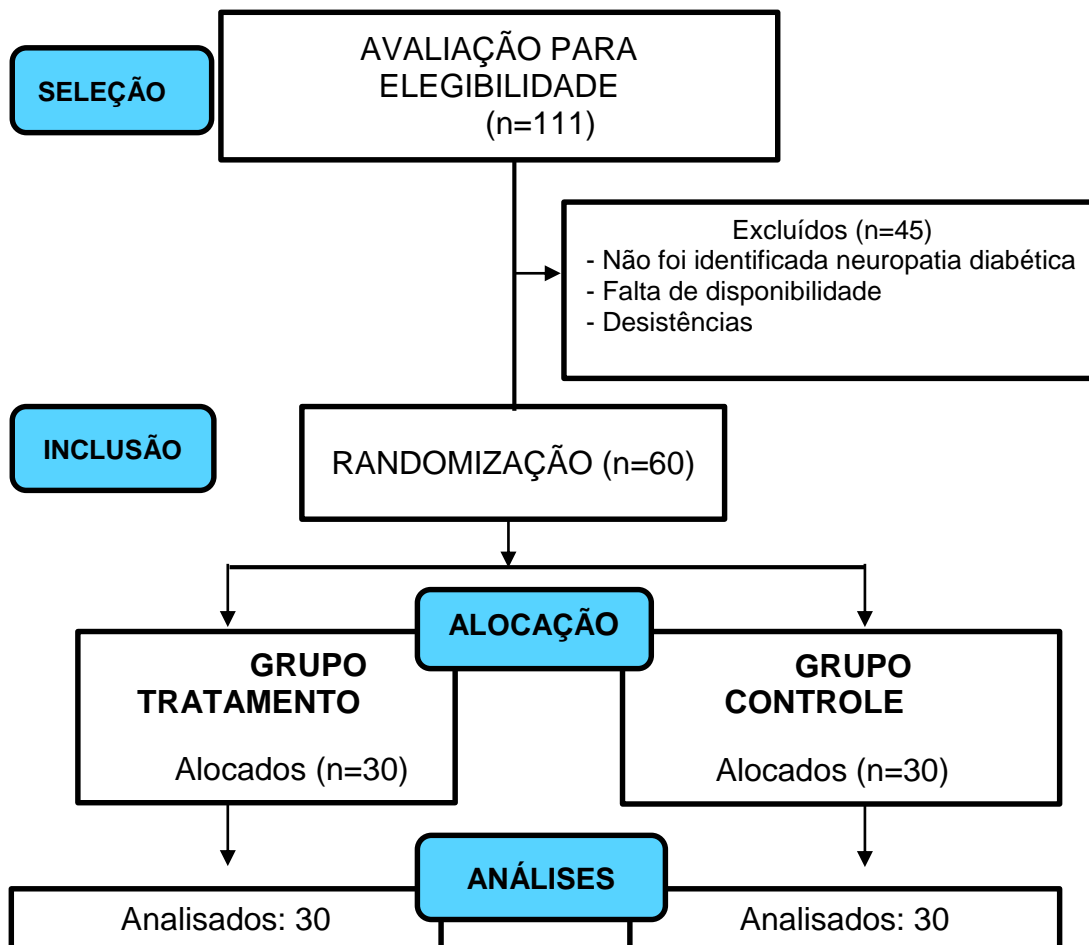


Figura 1. Fluxograma do estudo.

As avaliações foram realizadas, principalmente, em dois momentos: na linha de base (pré-intervenção) e ao término da intervenção, utilizando o dispositivo portátil DPN Check®, além de testes complementares de sensibilidade através de algômetro digital, monofilamentos de 10 g e diapasão, martelo de reflexo, a fim de aferir a integridade funcional das fibras nervosas periféricas; e goniômetro para análise da amplitude do movimento dos tornozelos. Ainda, as medidas com DPN Check® e monofilamento foram realizadas mensalmente, ilustradas pela linha do tempo na Figura 2.

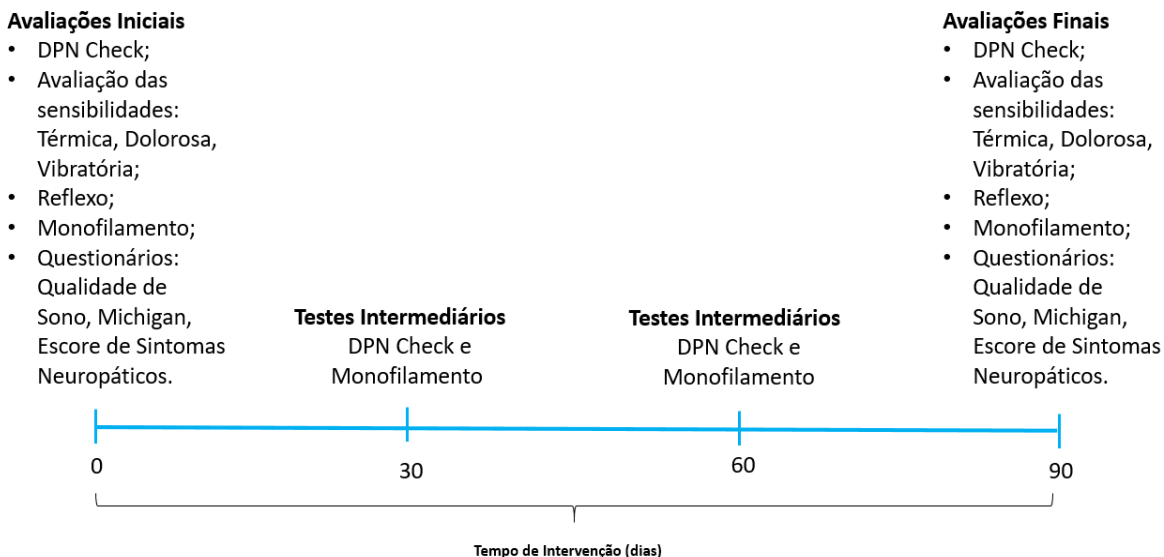


Figura 2. Linha do tempo das avaliações realizadas.

AVALIAÇÕES

Avaliação da condução nervosa sensitiva: foi realizada por meio do dispositivo portátil NC-stat/DPNCheck® (Neurometrix®, Waltham, MA, EUA) seguindo o manual do fabricante. Os critérios de normalidade foram baseados em velocidade de condução nervosa entre 40–70 m/s e amplitude de 4–32 μV . A neuropatia leve foi classificada mediante velocidade reduzida (20–40 m/s) e amplitude preservada. A classificação moderada correspondeu à preservação da velocidade (20–70 m/s) com amplitude reduzida (1–4 μV). Nos casos severos, observou-se amplitude extremamente baixa (0–1 μV), refletindo possível falha de condução no nervo sural, conforme manual do fabricante (Lee *et al.*, 2014; NEUROMETRIX, 2012).

Para a realização do teste, os participantes foram posicionados em decúbito lateral com os membros inferiores semi-flexionados e relaxados, foi realizado a higienização prévia com álcool 70% na área a ser avaliada e foi aplicado gel condutor nos biossensores na região posterior do maléolo lateral. Apenas um estímulo sensorial leve era percebido durante o procedimento (Figura 3).



Figura 3. Avaliação do nervo sural com DPN Check®, aplicação dos biossensores com gel condutor e eletrodo em contato direto.

Neuropathy Disability Score (NDS) ou Escore de Comprometimento Neuropático (ECN):

foi utilizada a versão adaptada para a língua portuguesa conforme validação realizada por Moreira *et al.* (2005), com base no escore original proposto por Young *et al.* (1993). Este instrumento avaliou sinais clínicos mediante pontuação da sensibilidade térmica, dolorosa e vibratória, além da resposta do reflexo Aquileu, fornecendo dados quantitativos importantes sobre o grau de comprometimento neurológico; o escore alterado varia de 3 à 10, pontuações de 3 à 5, considera-se sinais neuropáticos leves; de 6 à 8, como sinais moderados; e de 9 à 10, como sinais neuropáticos severos.

Avaliação da sensibilidade dolorosa: foi realizada bilateralmente nos pés, o participante posicionado em decúbito dorsal, com enfoque nas extremidades da 1ª, 3ª, e 5ª falange e região dorsal da articulação metatarsfalangeana do hálux. Inicialmente, os participantes foram orientados e treinados em relação ao procedimento, permanecendo com os olhos fechados durante a avaliação. Foram estimulados com as extremidades da agulha do

martelo de Buck por duas vezes cada região, com a pergunta “dolorido” ou “normal”? O registro de acertos *versus* erros na identificação sensorial, dois ou mais erros nas regiões avaliadas foram considerados indicativos de alteração sensorial (Figura 4).



Figura 4. Avaliação da sensibilidade dolorosa no dorso do hálux, extremidade da 1ª, 3ª, e 5ª falanges, com extremidades da agulha do martelo de Buck.

Avaliação da sensibilidade térmica: foi realizada bilateralmente nos pés e com o mesmo posicionamento da avaliação anterior, porém os estímulos foram realizados com as extremidades do diapasão de 128 Hz, superfície maior que proporciona sensação fria e superfície menor, que corresponde a temperatura normal. Por sua vez, por duas vezes em cada região, com a pergunta “frio” ou “normal”? O registro de acertos *versus* erros na identificação sensorial, dois ou mais erros nas regiões avaliadas foram considerados indicativos de alteração sensorial. A sala de avaliação permanecia climatizada à 23° C (Figura 5).



Figura 5. Avaliação da sensibilidade térmica no dorso do hálux, extremidade da 1ª, 3ª, e 5ª falanges, com as extremidades metálicas de 7 mm e 26 mm do diapasão de 128 Hz.

Avaliação da sensibilidade vibratória: as fibras nervosas grossas determinam a sensibilidade vibratória com o uso de um diapasão de 128 Hz, aplicado no dorso da articulação metatarso falangeana bilateralmente. O avaliador mantém o dedo indicador na região plantar oposta, registrando o tempo decorrido após o participante sinalizar ausência de percepção vibratória. Até 10 segundos foi considerado que a sensibilidade está “presente”, acima de 10 segundos foi considerado como sensibilidade “reduzida”, e a não percepção foi considerada sensibilidade “ausente” (Figura 6).



Figura 6. Avaliação da sensibilidade vibratória com o diapasão de 128 Hz.

Avaliação do reflexo do tendão calcâneo (reflexo Aquileu): foi avaliado com o participante em decúbito dorsal, com o joelho dobrado, perna avaliada apoiada na contralateral, o tornozelo livre de apoio e musculatura anterior e posterior da perna relaxada. Aplicou-se estímulo com martelo do tipo Buck sobre o tendão de Aquiles, e a presença de resposta reflexa involuntária (flexão plantar) foi interpretada como reflexo “presente”, porém, caso não observado a resposta, foi aplicado um reforço favorecendo a dorsiflexão do tornozelo, se obtivesse a pressão oposta foi indicado como “reduzido”, enquanto a ausência da resposta indicou-se “ausente” e um possível comprometimento neurológico (Rolim *et al.*, 2023) (Figura 7).



Figura 7. Avaliação do Reflexo Aquileu, com o martelo de Buck é realizado um golpe rápido e único sobre o tendão de Aquiles.

Avaliação da Sensibilidade Tátil Protetora: foi utilizado o monofilamento de 10g (Estesiômetro Semmes Weinstein), que consiste em uma fibra de náilon padronizada que aplica força de 10 g quando fletida após o contato perpendicular à pele. Os estímulos foram bilaterais nas regiões já descritas anteriormente. A partir disso, a pergunta realizada foi se o paciente estava sentindo o estímulo, com respostas objetivas: “Sim” ou “Não” (Figura 8).



Figura 8. Avaliação da sensibilidade Protetora com Monofilamento de 10 g (Estesiômetro de Monofilamentos Semmes Weinstein) nas regiões dorso do hálux, e extremidades das 1ª, 3ª, e 5ª falanges.

Avaliação do Limiar Doloroso: a avaliação ocorreu por meio da algometria. Os participantes foram orientados a sinalizar quando estivessem sentindo início de desconforto com a pressão do algômetro, da marca WAGNER® e modelo FDIX, aplicado sobre as regiões do dorso do hálux, e extremidades da 1ª, 3ª e 5ª falanges. No início do desconforto foi registrado a pressão aplicada pelo algômetro (Figura 9).



Figura 9. Avaliação do Limiar Doloroso com algômetro digital nas regiões do dorso do hálux, nas extremidades das 1ª, 3ª, 5ª falanges.

Avaliação da amplitude de movimento: a amplitude de movimento da articulação do tornozelo (direito e esquerdo) foi avaliada com um goniômetro convencional, os participantes estavam na posição sentada e com os pés relaxados e sem apoio, com isso foram avaliados os movimentos de dorsiflexão, flexão plantar, inversão e eversão. Embora, os participantes não tenham sido submetidos a estímulos motores, o objetivo foi verificar se houve uma resposta secundária após a estimulação do nervo sural (Figura 10).



Figura 10. Goniometria (avaliação da amplitude de movimento) da articulação do tornozelo, com os movimentos de flexão (0° e 20°), flexão plantar (0° e 45°), inversão (0° e 40°), eversão (0° e 20°).

Avaliação da composição corporal: os participantes foram avaliados por meio de bioimpedância elétrica, utilizando o equipamento InBody® 720. Esse aparelho forneceu

medidas de massa corporal total, percentual de gordura corporal, gordura visceral, massa muscular esquelética e taxa metabólica basal. Os participantes eram orientados em relação ao preparo, como não realização de atividade física por 24 horas, consumo de estimulantes e diuréticos, entre outros. Durante o exame, os participantes estavam com roupas leves e permaneceram em posição ortostática, com os ombros levemente flexionados, cotovelos estendidos e as mãos em contato direto com os eletrodos do equipamento (Campos *et al.*, 2015) (Figura 11).

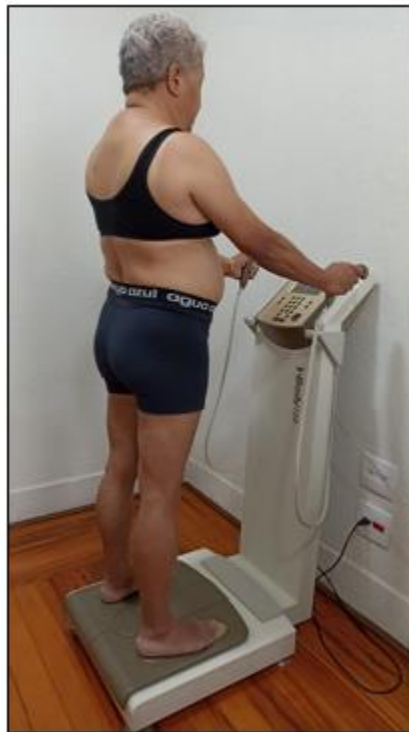


Figura 11. Avaliação da composição corporal com a balança InBody® 720.

QUESTIONÁRIOS APLICADOS

Neuropatia:

- Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) é um instrumento de rastreio para neuropatia, composto por um questionário sobre sintomas neuropáticos e exame físico de ambos os pés, permitiu avaliar sinais como

deformidades, alterações da pele, presença de calosidades, fissuras, infecções e úlceras. Foram incluídos 15 itens, dos quais 13 são específicos para neuropatia diabética periférica, um para doença vascular periférica e um para astenia geral (Herman *et al.*, 2012).

- Neuropathy Sintoms Score (NSS) ou Escore de Sintomas Neuropáticos (ESN) é um instrumento que através da pontuação dos sintomas classifica a neuropatia em Leve, Moderada e Grave, reúne questões sobre o tipo de sintomas sendo mais comuns ou menos, a localização da queixa, qual momento que aumenta a sensação, se há perturbação do sono e se há alguma manobra que reduz o sintoma descrito anteriormente; o escore alterado varia de 3 à 9.
- Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (IQSP) foi mensurada por meio da aplicação da versão portuguesa do IQSP. Este questionário é composto por 10 questões, porém uma questão há 10 subdivisões, avaliando de forma multidimensional aspectos como tempo para adormecer, número de despertares noturnos, sonolência diurna, uso de medicação e percepção geral do sono. A pontuação é determinada pela normalização de 7 componentes e o escore varia de 0 à 21, sendo que, de 0 à 4 “classificação do sono boa”, de 5 à 10 “classificação do sono ruim”, e por fim acima de 10 é determinado como a “classificação com distúrbio do sono”. Dado que sintomas neuropáticos frequentemente se exacerbam no período noturno, a compreensão do perfil do sono dos participantes acrescentou valor interpretativo aos achados sensoriais e funcionais observados.

INTERVENÇÃO

Todos os participantes continuaram a fazer uso de seus medicamentos antidiabético durante todo o estudo. Assim, foi adicionada a terapia combinada de FBM e US (ativo ou sham) ao tratamento farmacológico. Para a intervenção foi utilizado o equipamento RECUPERO® (MM Optics, São Carlos, Brasil), composto por um transdutor de ultrassom integrado a dois emissores de laser, um com comprimento de onda de 660 nm (vermelho) e outro de 808 nm (infravermelho). O dispositivo dispõe de um sensor

automático do tipo *start/stop*, capaz de interromper a emissão de energia sempre que não há contato efetivo com a superfície da pele, conferindo segurança adicional à aplicação. O modo de utilização consistiu na realização de movimentos circulares, lentos e constantes, com o transdutor deslizando sobre a superfície cutânea ao longo do trajeto do nervo sural.

O Grupo 1 (Grupo Tratamento; n=30) foi submetido à aplicação sinérgica de fotobiomodulação e ultrassom terapêutico. A terapia foi realizada bilateralmente na região correspondente ao nervo sural, com tempo de aplicação de seis minutos por membro. Os parâmetros utilizados para o ultrassom terapêutico foram: frequência de 1 MHz, modo pulsado com ciclo de trabalho 50 %, frequência secundária de 100 Hz, intensidade de 0,8 W/cm², SATA de 0,4 W/cm², densidade de energia de 144 J/cm², ERA de 2,6 cm². Em relação à FBM, foi empregado um (01) emissor de comprimento de onda de 808 nm (infravermelho), modo contínuo, 100 mW, área de 0,125 cm², resultando em uma energia total de 36 J e 286 J/cm², por sessão, conforme tempo e área definidos.

O Grupo 2 (Grupo Controle; n=30) foi submetido a uma condição sham, com o objetivo de simular a intervenção sem promover estímulo terapêutico efetivo. Neste grupo, o mesmo equipamento foi mantido ligado com parâmetros mínimos do ultrassom: frequência de 1 MHz, ciclo de trabalho de 50%, frequência secundária de 16 Hz, intensidade de 0,1 W/cm², SATA 0,05 W/cm² e densidade de energia de 18 J/cm², sendo o sistema de FBM mantido desligado, o que garantiu a ausência de emissão de energia significativa nos domínios eletromagnético e ultrassônico. O tempo total de exposição foi idêntico ao do grupo experimental (seis minutos por membro inferior).

A aplicação combinada de ultrassom terapêutico e laser requer cuidados de biossegurança para garantir a segurança do paciente e a eficácia do procedimento. Antes do acoplamento deve-se realizar a higienização adequada da área de tratamento com solução de álcool 70%, a fim de remover resíduos, oleosidade e microrganismos transitórios. Em seguida, aplica-se o gel condutor, que atua como meio de acoplamento, para otimizar a transmissão das ondas ultrassônicas e da luz laser, além de proporcionar melhor aderência entre o equipamento e a pele. As aplicações foram realizadas ao longo

do trajeto do nervo sural, bilateralmente, a partir da região posterior ao maléolo lateral, respeitando o comprimento de referência de aproximadamente três ERAs por segmento, aproximadamente 2 minutos em cada região, com movimentos circulares contínuos (Figura 12).

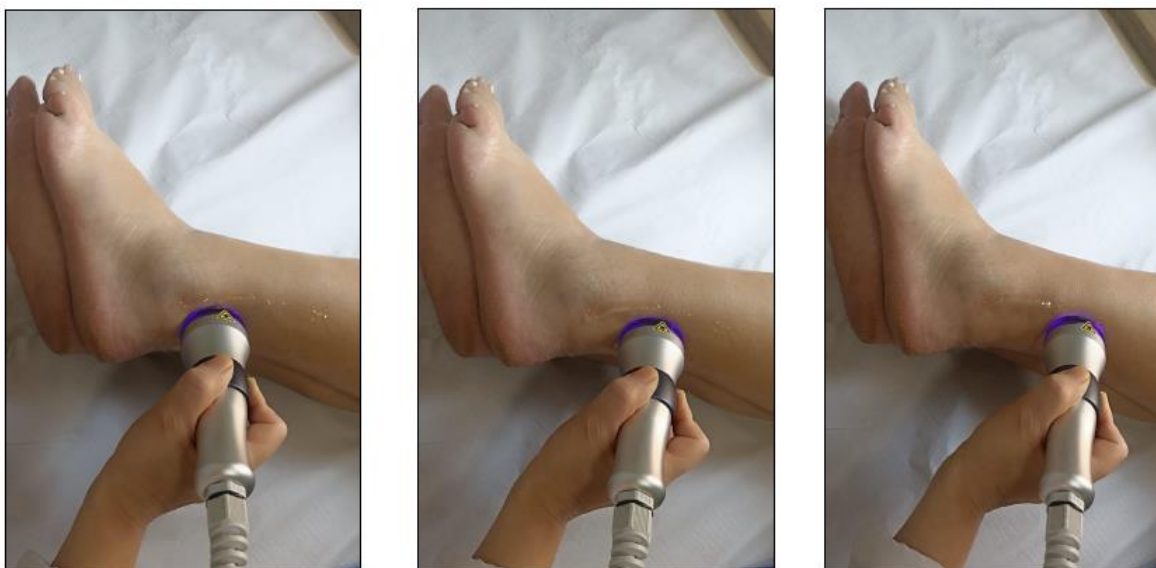


Figura 12. Forma de aplicação com gel condutor para melhor permeabilidade, realizando movimentos lentos circulares na extensão do nervo sural.

As sessões de intervenção foram realizadas 2 vezes por semana em dias alternados, ao longo de 3 meses, totalizando 24 sessões.

Orientações sobre alimentação saudável para diabéticos foram reforçadas para ambos os grupos através de cartilha visando a melhoria de hábitos alimentares, prevenindo possíveis complicações (ANEXO 4).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

O teste qui-quadrado (χ^2) foi utilizado para verificar a existência de associação entre variáveis categóricas. Este método estatístico é um teste não paramétrico cuja sua principal função é comparar as frequências observadas com as frequências esperadas em uma ou mais categorias, a fim de determinar se as diferenças entre elas são significativas.

No contexto de estudos experimentais e clínicos, o teste do qui-quadrado é útil para avaliar se há associação entre o grupo de tratamento e os resultados obtidos (por exemplo, presença ou ausência de resposta positiva ao tratamento). Este teste é particularmente indicado quando os dados são organizados em tabelas, permitindo analisar a distribuição das frequências entre diferentes grupos ou tratamentos.

No presente estudo, o teste do qui-quadrado foi aplicado para comparar os percentuais de resposta positiva ao estímulo sensorial entre os grupos tratamento e controle, em diferentes regiões anatômicas e em dois momentos (inicial e final). Essa análise permitiu verificar a efetividade da intervenção proposta com base em critérios objetivos.

Em alguns casos, quando o tamanho da amostra não foi significativo para a utilização do teste Qui-quadrado, utilizou o teste exato de Fischer por ser mais indicado no caso de poucas amostras na categoria. Assim como para a comparação de duas proporções, utilizou o teste Z para comparação de proporções. Para todos os testes estatísticos foi considerado p-valor de 0.05.

RESULTADOS

Foram alocados 60 participantes no estudo, sendo 30 para cada grupo. Desta forma, foram coletados os dados de idade, sexo, percentual de gordura corporal, massa muscular corporal total e em cada membro inferior, e por fim, sobre a prática de atividade física: “regularmente” para quem se comprometia com dia e hora semanalmente; “irregularmente” para os participantes que não tinham o compromisso semanal com a prática de atividade física; “ausente” para os participantes que não consideravam realizar qualquer atividade física semanal (tabela 1).

Tabela 1. Perfil dos participantes

		Grupo Controle	Grupo Tratamento
N		30	30
Idade		62,9 ± 12	62,26 ± 12
Sexo	Feminino	14	13
	Masculino	16	17
Percentual de Gordura Corporal		37,17 ± 18,7 (%)	33,51 ± 8,02 (%)
Massa muscular corporal		30,41 ± 3,8 (Kg)	29,92 ± 11,1 (Kg)
Massa Muscular	Perna direita	8,35 ± 3,8 (Kg)	8,01 ± 3,11 (Kg)
	Perna esquerda	8,43 ± 3,5 (Kg)	8,03 ± 3,5 (Kg)
Prática de atividade física (SIC)	Regularmente	14	14
	Irregularmente	5	7
	Ausente	11	9

Todos os participantes utilizavam medicamentos orais para controle glicêmico, entretanto, alguns utilizavam mais de um tipo de medicação para manter os níveis próximos da normalidade. Os medicamentos para a neuropatia periférica diabética na amostra analisada somente uma pequena parcela utilizava como tratamento, de forma contínua, para controlar os sintomas indesejados, é possível visualizar o detalhamento por meio da Tabela 2.

Tabela 2. Utilização de medicamentos para diabetes e neuropatia diabética

Características	Detalhamento	N	%
Medicação para Diabetes	Glifage ou Metformina	37	61,66
	Glifage Xr	2	3,33
	Forxiga	8	13,33
	Glicazida	27	45
	Empaglifozina	2	3,33
	Xigduo	2	3,33
Medicamentos para Neuropatia	Glixamby	1	1,66
	Pregabalina	2	3,33
	Velija	1	1,66
	Somalgin Cardio	1	1,66

Os medicamentos normalmente utilizados para neuropatia diabética periférica são analgésicos, inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina (ISRSN), antidepressivos tricíclicos e anticonvulsivantes.

A Tabela 3 apresenta a análise com as médias dos exames bioquímicos dos participantes no início da intervenção e após para ambos os grupos.

Tabela 3: Análise bioquímica dos participantes nos grupos					
		Grupo Controle		Grupo Tratamento	
		Inicial	Final	Inicial	Final
Hemograma	Hemoglobina (g/dL)	14,41 ± 1,4	14,39 ± 1,5	14,1 ± 1,8	14,2 ± 1,6
	Leucócitos (n°/mm ³)	7.283 ± 1.536	7.129 ± 1.584	7.049 ± 1.749	6.911 ± 1684
	Eosinófilos (n°/mm ³)	231,96 ± 113,2	226,1 ± 103,3	272,0 ± 362,8	230,3 ± 202,2
	Linfócitos (n°/mm ³)	2.134 ± 620	2.155 ± 709	2.298 ± 862	2.294 ± 696
	Plaquetas (n°/mm ³)	229.207 ± 61.445	226.267 ± 44.844	235.500 ± 69.942	234.500 ± 59.806
	Outros Exames Bioquímicos	Glicose (mg/dL)	175 ± 77,4	160,4 ± 67,7	169,6 ± 77
Hemogl. Glic. (%)		8,5 ± 2,2	8,32 ± 2,19	8,19 ± 2,05	7,49 ± 2,22
Prot. C Reat. (mg/dL)		0,73 ± 1,44	0,72 ± 1,77	0,43 ± 0,77	0,34 ± 0,25
B12 (pg/mL)		511,46 ± 358,91	503,13 ± 262,40	488,7 ± 181,88	581,36* ± 307,3

*significância estatística (p≤0,05) quando comparado à linha de base.

Os exames bioquímicos de Hemograma (hemoglobina, leucócitos, eosinófilos, linfócitos e plaquetas) para avaliação do estado geral do paciente; Glicemia de jejum de 10

horas, e Hemoglobina Glicada; PCR para avaliação do perfil inflamatório, e por fim, Vitamina B12, pois a deficiência pode gerar sintomas que confundem com os sintomas de neuropatia periférica. A variante vitamina B12 no grupo tratamento no momento final apresentou diferença estatística, sendo *p-valor= 0.05.

Condução nervosa sensitiva:

O equipamento DPN Check® entrega resultados objetivos da condução nervosa do nervo sural de forma individual, caracterizando a velocidade de condução e o potencial do sinal elétrico. Através da Figura 13 serão apresentados os valores da avaliação dos Grupos Tratamento e Controle avaliados por DPN Check® em quatro momentos: inicial, após 30, 60 e 90 dias (final) com as classificações “normal”, “leve”, “moderada” e “severa” de neuropatia periférica.

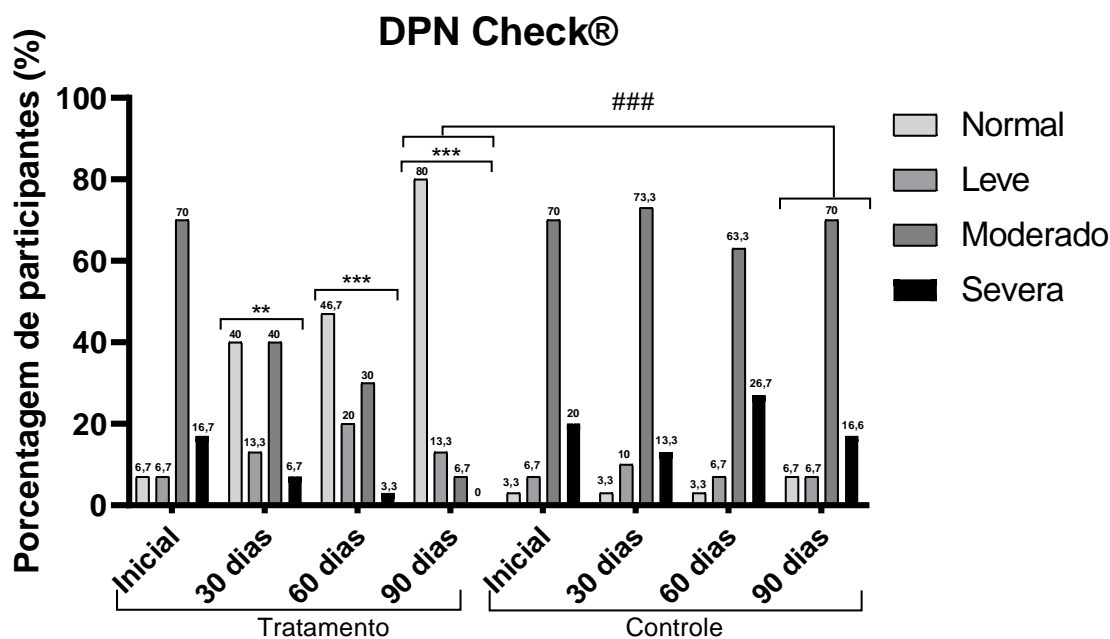


Figura 13. Classificação do DPN Check® nos grupos tratamento e controle, em quatro momentos (inicial, pós-30 dias, pós-60 dias, e pós-90 dias). Análises intragrupo: **p<0.01 para comparação entre inicial e após 30 dias; ***p<0.001 para comparação entre inicial e após 60 e 90 dias. Análises intergrupos: ###p<0.001 para comparação entre tratamento e controle para o momento 90 dias.

A Figura 13, que traz os resultados da avaliação com DPN Check®, demonstra por meio dos testes estatísticos de proporções que não existe diferença significativa entre os grupos tratamento e controle para o tempo inicial $\chi^2_3 = 0,424$, p-valor= 0,935 (Teste Qui-quadrado com 3 gl). No entanto, para 30 dias, 60 dias e 90 dias, os resultados foram significativamente diferentes, sendo que o grupo tratamento apresentou melhor desempenho nos três períodos analisados (30 dias: $\chi^2_3 = 13.054$, p-valor= 0.004; 60 dias: $\chi^2_3 = 22.282$, p-valor: < 0.000; 90 dias: $\chi^2_3 = 39.978$, p-valor: < 0.000).

Além das análises realizadas acima, comparou-se os resultados finais (90 dias) entre os dois grupos avaliados, indicando que o grupo tratamento apresentou diferença significativa ($\chi^2_3 = 39.88$, p-valor: <0.000) para a melhora do quadro neuropático dos participantes.

Neuropathy Disability Score (NDS) ou Escore de Comprometimento Neuropático (ECN):

Na Figura 14 traz os percentuais das classificações da neuropatia com o Escore de Comprometimento Neuropático (ECN), após a intervenção nos grupos tratamento e controle.

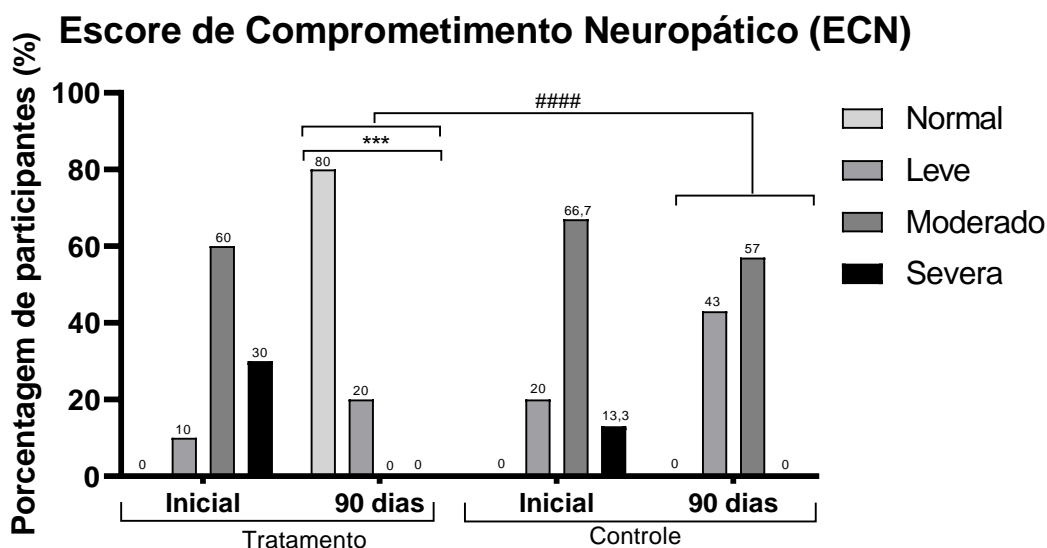


Figura 14. Escore de Comprometimento Neuropático inicial e final. Análises intragrupo: ***p<0.001 para comparação entre momento inicial e final (90 dias) para as classificações neuropáticas. Análises intergrupos: ###p<0.001 para comparação entre tratamento e controle para o momento 90 dias.

A partir dos testes estatísticos, na Figura 14, podemos concluir que o grupo tratamento apresentou resultado significativo para o pós-tratamento com o teste ECN ($\chi^2_3 = 52$, p-valor= 0.001). Para os testes do ECN do grupo controle não existe uma diferença significativa entre a avaliação inicial e após 90 dias ($\chi^2_3 = 3.774$, p-valor= 0.052).

No momento final (90 dias) de ambos os grupos, os resultados obtidos entre os grupos tratamento versus controle apresentou diferença estatística $\chi^2_3 = 31.81$, p-valor =0.0001, sugerindo uma redução significativa do comprometimento neuropático no grupo tratamento.

Sensibilidade vibratória:

Os resultados dos testes de sensibilidade vibratória (teste com diapasão) podem ser verificados através das Figuras 15 e 16, avaliando individualmente o pé direito e esquerdo, respectivamente.

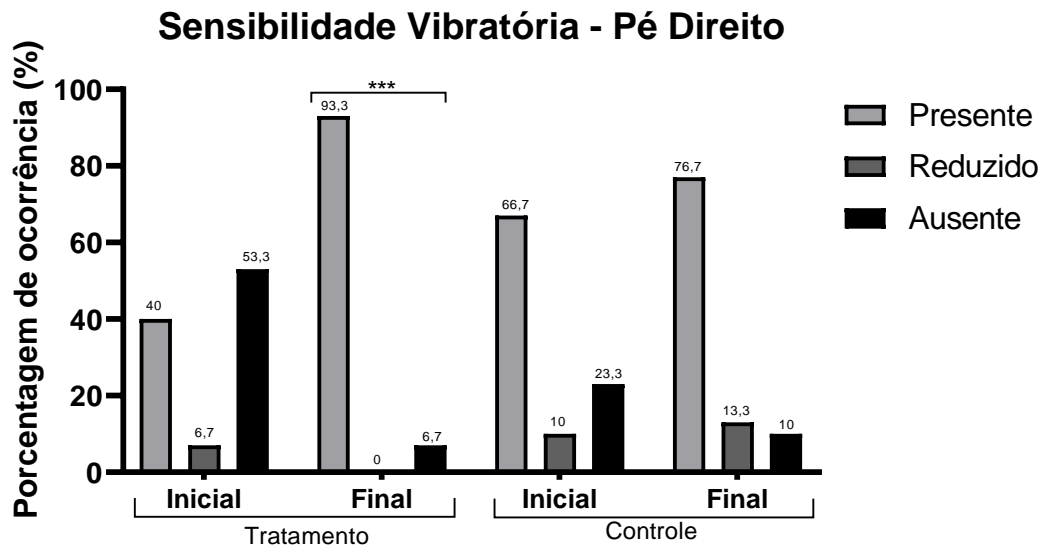


Figura 15. Avaliação de sensibilidade vibratória do pé direito. Onde: ***p<0.001 para análise intragrupos (momento inicial versus final).

Na Figura 15, por meio do teste Qui-quadrado intragrupo, o Grupo Tratamento apresentou diferença significativa entre os momentos inicial e final, ($\chi^2_2 = 24.41$; p-valor <

0.001), indicando melhora na sensibilidade vibratória após a intervenção. Já para o Grupo Controle, não houve diferença significativa ao longo do tempo ($\chi^2_2 = 1.95$; p-valor = 0.380).

Na comparação entre grupos no momento final, não foi observado uma diferença significativa na associação das classificações: Presente, Reduzido, Ausente ($\chi^2_2 = 4.7$; p-valor = 0.09, 95% de confiança), embora o Grupo Tratamento tenha mostrado maior frequência de classificação “presente”.

A sensibilidade vibratória avaliada com o diapasão no pé esquerdo pode ser observada através da Figura 16.

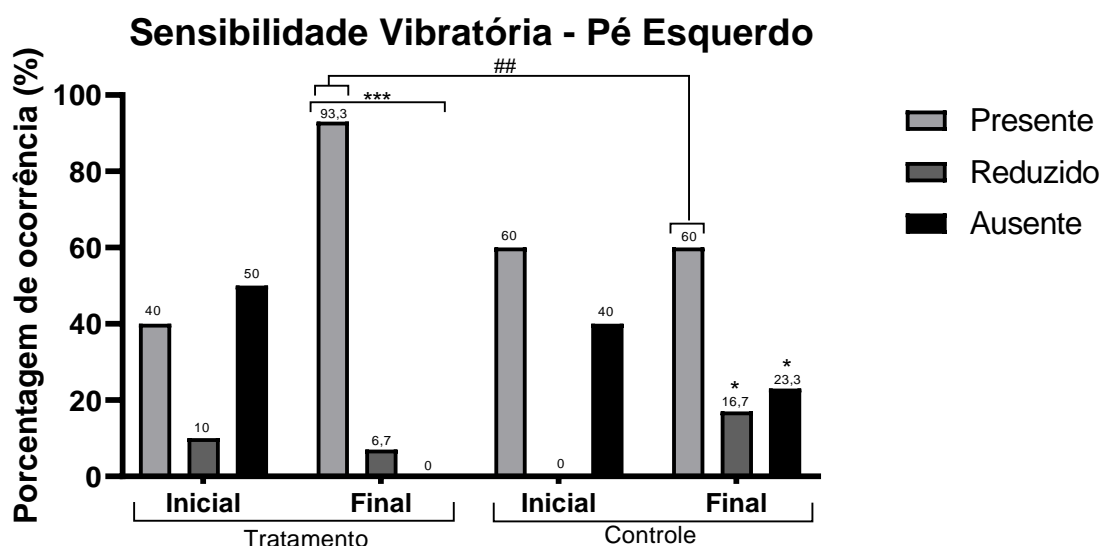


Figura 16. Avaliação da sensibilidade vibratória do pé esquerdo. Onde: * p<0.05 nas classificações “reduzido” e “ausente” no grupo controle e *** p<0.001 em todas as classificações do grupo tratamento, na comparação intragrupos (momento inicial versus final). Onde: ## p<0.01 na classificação “presente” no grupo tratamento, comparando-se o momento final entre grupos.

Na Figura 16, o Grupo Tratamento apresentou melhora significativa na sensibilidade vibratória entre os momentos inicial e final ($\chi^2_2 = 21.60$; p-valor < 0,001), indicando impacto positivo da intervenção. Já no Grupo Controle apenas as respostas “reduzido” e “ausente” apresentaram uma mudança significativa ao longo do tempo ($\chi^2_2 = 6,32$; p-valor = 0.043).

Na comparação entre os grupos no momento final, o Grupo Tratamento demonstrou uma distribuição significativamente diferente das respostas em relação ao

grupo controle, com maior proporção de resposta “presente” ($\chi^2_2 = 10.46$; $p = 0.005$), reforçando a eficácia do tratamento.

Reflexo Aquileu:

O teste do Reflexo Aquileu também é um componente do ECN, e está representado na Figura 17 para o pé direito.

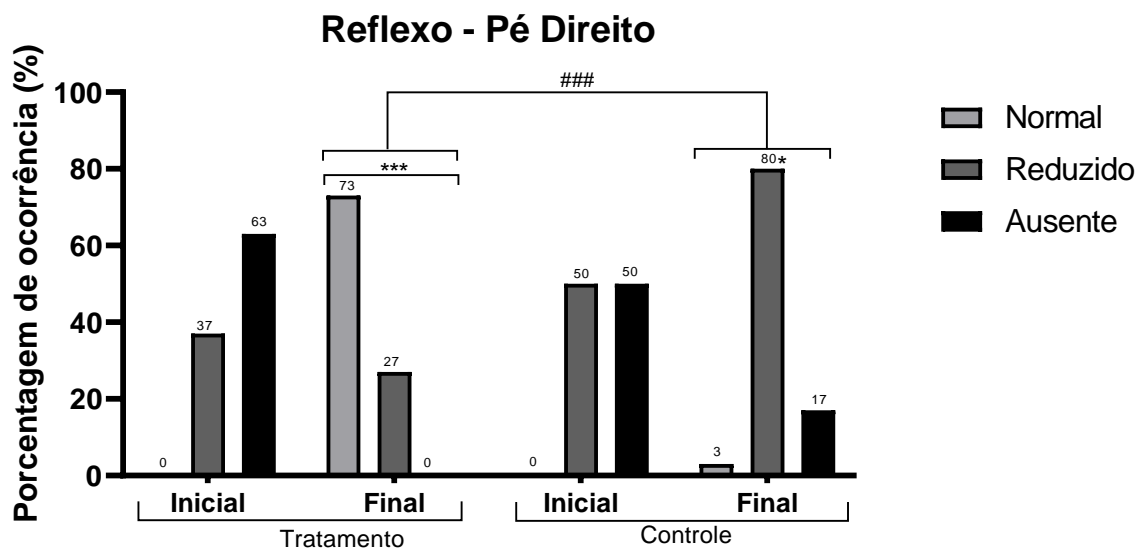


Figura 17. Avaliação do Reflexo Aquileu do Pé direito. Onde: * $p < 0.05$ na classificação “normal” do grupo tratamento e *** $p < 0.001$ mostram a comparação do momento inicial e final das classificações intragrupos. Onde: ### $p < 0.001$ comparação do momento final entre grupos.

Na Figura 17, o Grupo Tratamento correspondeu com melhora significativa na resposta reflexa (“normal”) entre os momentos inicial e final ($\chi^2_2 = 41.474$; p -valor = 0,001), sugerindo efeito positivo da intervenção. O Grupo Controle, por outro lado, apresentou aumento do reflexo “reduzido” ($\chi^2_2 = 8.076$; p -valor=0.0176).

A comparação entre os grupos no momento final também mostrou diferença significativa ($\chi^2_2 = 32.274$; p -valor=0.001), com maior frequência de reflexo “normal” no grupo tratado.

O Reflexo Aquileu do pé esquerdo pode ser observado através da Figura 18.

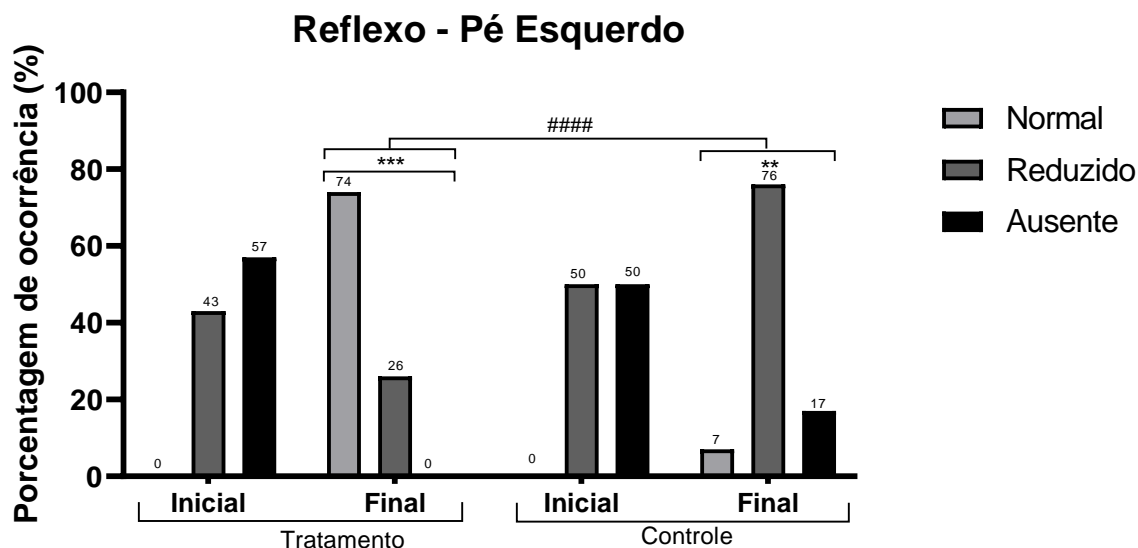


Figura 18. Avaliação do reflexo Aquileu no Pé esquerdo. Onde: ** $p < 0.01$ se encontra na classificação “reduzido” no grupo controle e *** $p < 0.001$, comparação no momento inicial e final intragrupos; #### $p < 0.0001$, comparação no momento final entre grupos.

Na Figura 18, o Grupo Tratamento obteve melhora significativa na resposta reflexa “normal” do momento inicial para o final ($\chi^2_2 = 38.63$; $p\text{-valor} \leq 0,001$), evidenciando o efeito positivo da intervenção. O Grupo Controle, ao contrário, apresentou aumento significativo na resposta “reduzida” ($\chi^2_2 = 9.3$; $p\text{-valor} \leq 0.01$).

A comparação entre os grupos no momento final mostrou uma diferença altamente significativa ($\chi^2_2 = 29.4$; $p\text{-valor} < 0.0001$), com o grupo tratamento apresentando proporção maior de respostas reflexa “normal”, isto reforça os efeitos benéficos do tratamento na função reflexa também do pé esquerdo.

Sensibilidade térmica:

A Figura 19 traz as respostas sobre a sensibilidade térmica que é de extrema importância, pois avalia as fibras finas.

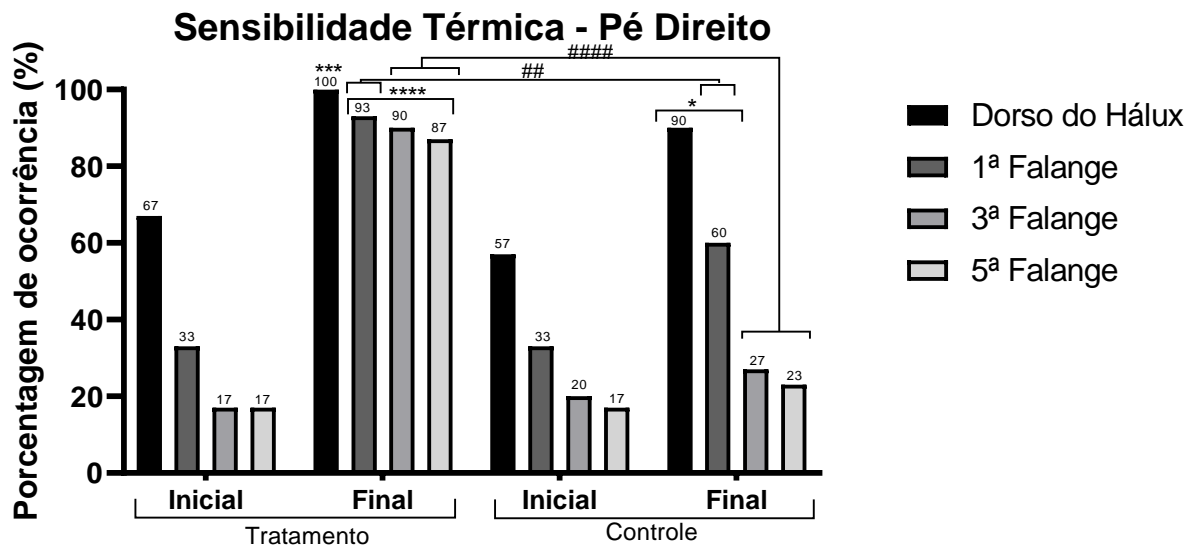


Figura 19. Avaliação da Sensibilidade Térmica no Pé direito. Onde: * $p < 0.05$ no momento final do grupo controle nas regiões do dorso do hálux e 1ª falange, *** $p < 0.001$ no grupo tratamento na região dorso do hálux, **** $p < 0.0001$ no grupo tratamento nas regiões 1ª, 3ª e 5ª falange, comparando o momento inicial e final intragrupos; ## $p < 0.01$ na região da 1ª falange e ##### $p < 0.0001$ nas regiões de 3ª e 5ª falanges no grupo tratamento, na comparação do momento final entre grupos.

Na Figura 19, o grupo tratamento nos momentos inicial e final do pé direito, obteve resultados significativamente melhores, evidenciados no teste de proporções (Dorso do hálux: p-valor: < 0.001 ; 1ª falange: p-valor = 0.0001 ; 3ª falange: p-valor = 0.0001 ; e 5ª falange p-valor = 0.0001). Já no grupo controle o teste de proporções se mostrou diferente apenas para a região do dorso do hálux e 1ª falange (Dorso do hálux: p-valor = 0.036 ; 1ª falange: p-valor = 0.0384 ; 3ª falange: p-valor = 0.5392 ; 5ª falange: p-valor = 0.5230).

Na comparação do momento final entre os grupos, o grupo tratamento obteve melhor resposta através do teste de proporções (Dorso do hálux: p-valor = 0.0758 ; 1ª falange: p-valor = 0.0022 ; 3ª falange p-valor = 0.0001 ; 5ª falange: p-valor = 0.0001).

A sensibilidade térmica do pé esquerdo é apresentada na Figura 20.

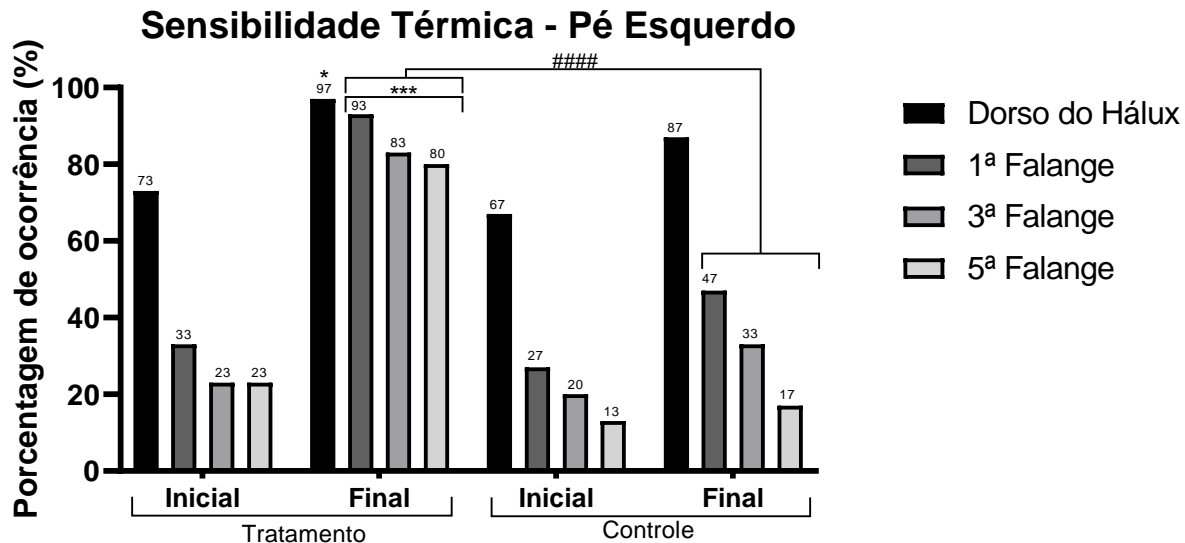


Figura 20. Avaliação da sensibilidade térmica do pé esquerdo. Onde: * p<0.05 na região dorso do hálux, e *** p<0.001 nas regiões de 1ª, 3ª e 5ª falanges no grupo tratamento, comparando o momento inicial e final intragrupos; ##### p<0.0001 no grupo tratamento, comparando o tempo final entre grupos.

Na Figura 20, o grupo tratamento (momento inicial *versus* final) do pé esquerdo apresentou no teste de proporções diferença significativa em todas as regiões (Dorso do hálux: p-valor <0.0112; 1ª falange: p-valor =0.001; 3ª falange: p-valor <0.001; 5ª falange: p-valor <0.001), para avaliação térmica. Já no grupo controle o teste de proporções não apresentou diferença significativa nas regiões avaliadas (Dorso do hálux: p-valor =0.0668; 1ª falange: p-valor =0.1080; 3ª falange: p-valor =0.2440; 5ª falange: p-valor =0.7114).

Na comparação entre os grupos tratamento e controle (momento final), observou-se que somente a região do dorso do hálux não obteve diferença estatística (p-valor: 0.1604). Para as demais regiões observou-se diferença significativa em favor do grupo tratamento (1ª falange: p-valor <0.0001; 3ª falange: p-valor <0.0001; 5ª falange: p-valor <0.0001).

Sensibilidade dolorosa:

A avaliação da sensibilidade dolorosa é também componente dos testes do ECN, e pode ser visualizado através da Figura 21.

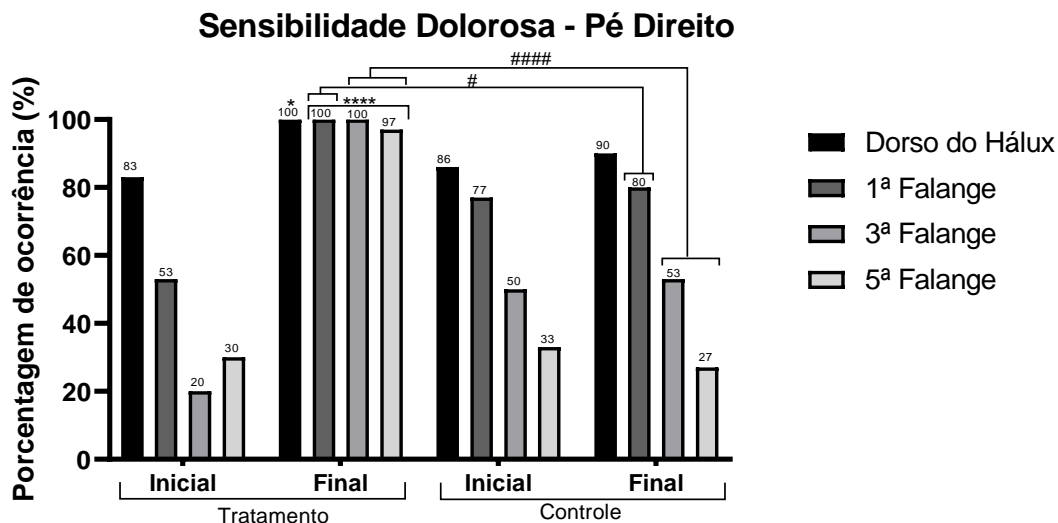


Figura 21. Avaliação da Sensibilidade Dolorosa no pé direito em ambos os grupos. Onde: * $p < 0.05$ na região do dorso do hálux e **** $p < 0.0001$ nas regiões de 1ª, 3ª e 5ª falanges no grupo tratamento, comparando essas regiões nos momentos inicial e final intragrupos; # $p < 0.05$ na região da 1ª falange e #### $p < 0.0001$ nas regiões de 3ª e 5ª falanges no grupo tratamento, comparando o momento final entre grupos.

Na Figura 21, o grupo tratamento nos momentos inicial e final apresentou diferença significativa em todas as regiões (Dorso do hálux: p -valor = 0.0195; 1ª Falange: p -valor = 0.0001; 3ª Falange: p -valor = 0.0000; 5ª Falange: p -valor = 0.0000). Já o grupo controle, não apresentou diferença estatística em todas as regiões (Dorso do hálux: p -valor = 0.6876; 1ª Falange: p -valor = 0.7540; 3ª Falange: p -valor = 1.0; 5ª Falange: p -valor = 0.774).

Na comparação entre grupo tratamento e o grupo controle no momento final, não houve diferença estatística para a região do dorso do pé (Dorso do hálux: p -valor = 0.2373). No entanto, as demais regiões apresentaram diferença significativa em favor do grupo tratamento (1ª Falange: p -valor = 0.0237; 3ª Falange: p -valor = 0.0000; 5ª Falange: p -valor = 0.0000).

A avaliação da sensibilidade dolorosa no pé esquerdo pode ser observada na Figura 22.

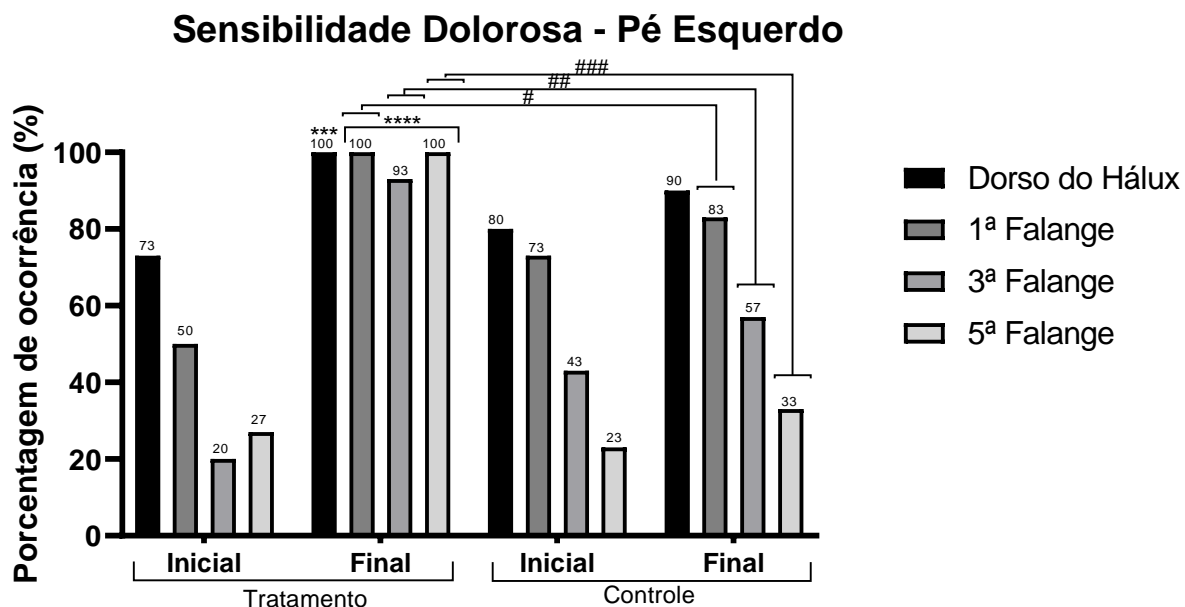


Figura 22. Avaliação da sensibilidade dolorosa no pé esquerdo. Onde: *** $p < 0.001$ na região dorso do hálux e **** $p < 0.0001$ nas regiões de 1ª, 3ª e 5ª falanges no grupo tratamento, na comparação dos momentos inicial e final intragrupos; # $p < 0.05$ na 1ª falange, ## $p < 0.01$ na 3ª falange e ### $p < 0.001$ na 5ª falange do grupo tratamento, comparando o momento final entre grupos.

Na Figura 22, observou-se que o grupo tratamento, nos momentos iniciais e finais, apresentou diferença significativa em todas as regiões avaliadas (Dorso do hálux: p -valor = 0.00053; 1ª Falange: p -valor = 0.0000; 3ª Falange: p -valor = 0.0000; e 5ª Falange: p -valor = 0.0000). Já o grupo controle, não apresentou diferença significativa nas regiões avaliadas (Dorso do hálux: p -valor = 0.278; 1ª Falange: p -valor = 0.347; 3ª Falange: p -valor = 0.302; 5ª Falange: p -valor = 0.390).

Na comparação entre os grupos tratamento e controle no momento final, a região dorso do hálux não apresentou diferença estatística (Dorso do hálux: p -valor 0.236), entretanto, as demais regiões analisadas apresentaram diferença significativa em favor do grupo tratamento (1ª Falange: p -valor = 0.049; 3ª Falange: p -valor = 0.002; 5ª Falange: p -valor < 0.001).

Sensibilidade tátil protetora:

Na Figura 23 pode-se observar que a proporção de monofilamentos positivos, para o pé direito, em todos os cenários apresentaram melhor avaliação para o tratamento realizado, comparado ao grupo controle.

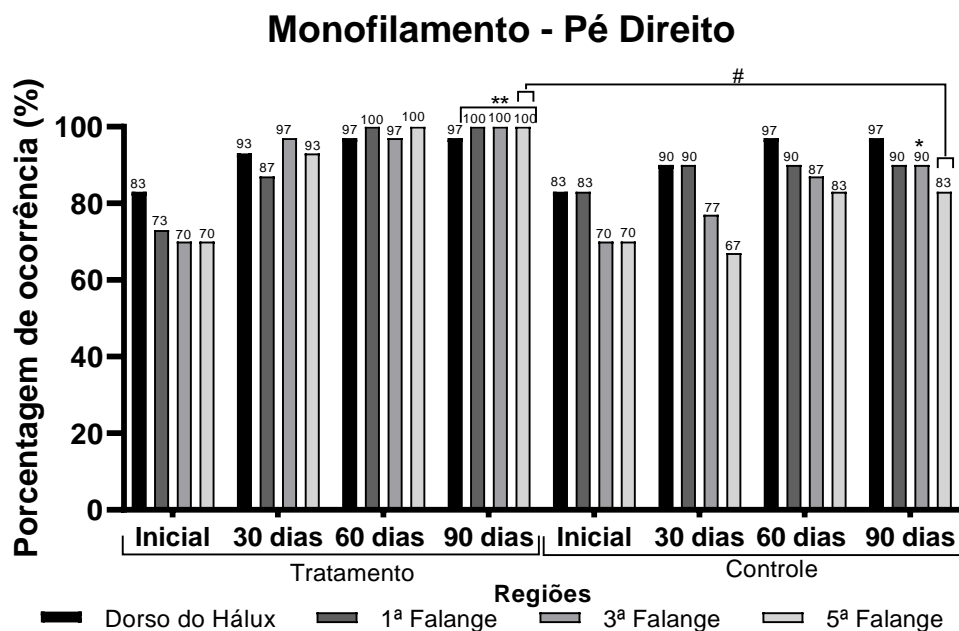


Figura 23. Avaliação da sensibilidade protetora com monofilamento de 10g, no pé direito. Onde: * $p < 0.05$ para a 3ª falange no grupo controle e ** $p < 0.01$ para as regiões de 1ª, 3ª e 5ª falanges no grupo tratamento, nos momentos inicial versus 90 dias, intragrupos; # $p < 0.05$ para a 5ª falange do grupo tratamento comparando-se no tempo final (controle versus tratamento).

Na Figura 23, por meio dos testes estatísticos de proporções, podemos concluir que o grupo controle apresentou resultados estatisticamente iguais em todas as regiões observadas (Dorso Hálux, p -valor: 0.09; 1ª Falange, p -valor: 0.45; 3ª Falange, p -valor: 0.05; 5ª Falange, p -valor: 0.22). Para o grupo tratamento, apenas a região Dorso Hálux apresentou resultado estatisticamente igual (p -valor: 0.09), para as demais regiões houve aumento significativo de sensibilidade (1ª Falange, p -valor: 0.00; 3ª Falange, p -valor: 0.00; 5ª Falange, p -valor: 0.00).

Na comparação entre grupos no momento final, observou-se que as regiões dorso do hálux, 1ª e 3ª não apresentaram diferença significativa (p-valor: 1.0; 0.075; 0.075, respectivamente), já a 5ª Falange apresentou diferença significativa (p-valor, 0.019).

A Avaliação com o monofilamento de 10 g no pé esquerdo pode ser observada através da Figura 24.

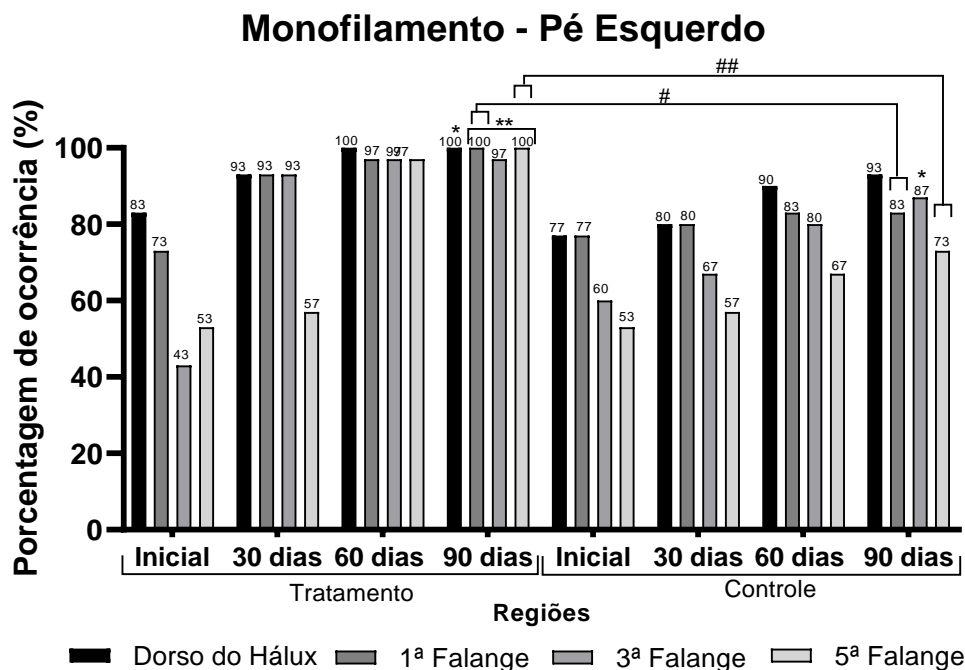


Figura 24. Avaliação da sensibilidade protetora com monofilamento de 10g, no pé esquerdo. Onde: * p<0,05 na região do dorso hálux do grupo tratamento e na 3ª falange do grupo controle e **p<0.01 nas regiões de 1ª,3ª e 5ª falanges do grupo tratamento, comparando-se os momentos inicial versus 90 dias, intragrupos; # p<0.05 na região da 1ª falange e ## p<0.01 na região da 5ª falange no grupo tratamento, comparando-se o momento final, entre grupos.

Por meio dos testes estatísticos de proporções, na Figura 24, o grupo controle apresentou resultados estatisticamente iguais nas regiões observadas para os momentos inicial e final, exceto na região da terceira falange (Dorso Hálux, p-valor: 0.07; 1ª Falange, p-valor: 0.52; 3ª Falange, p-valor: 0.02; 5ª Falange, p-valor: 0.11). Para o grupo tratamento, todas as regiões avaliadas apresentaram resultados significativos de melhor da sensibilidade (Dorso do hálux, p-valor: 0,02; 1ª Falange, p-valor: 0.00; 3ª Falange, p-valor: 0.00; 5ª Falange, p-valor: 0.00).

Na comparação entre os grupos nos momentos inicial e final, observou-se que o Dorso do hálux e 3ª falange não apresentaram diferença significativa (p-valor: 0.150; 0.161, respectivamente), entretanto, para as regiões 1ª e 5ª falanges observou-se diferença significativa em favor do grupo tratamento (p-valor: 0.0195; 0.0023, respectivamente).

Limiar doloroso:

A avaliação do limiar doloroso foi mensurado pelo algômetro digital, e os resultados obtidos no Grupo Tratamento podem ser visualizados através da Figura 25.

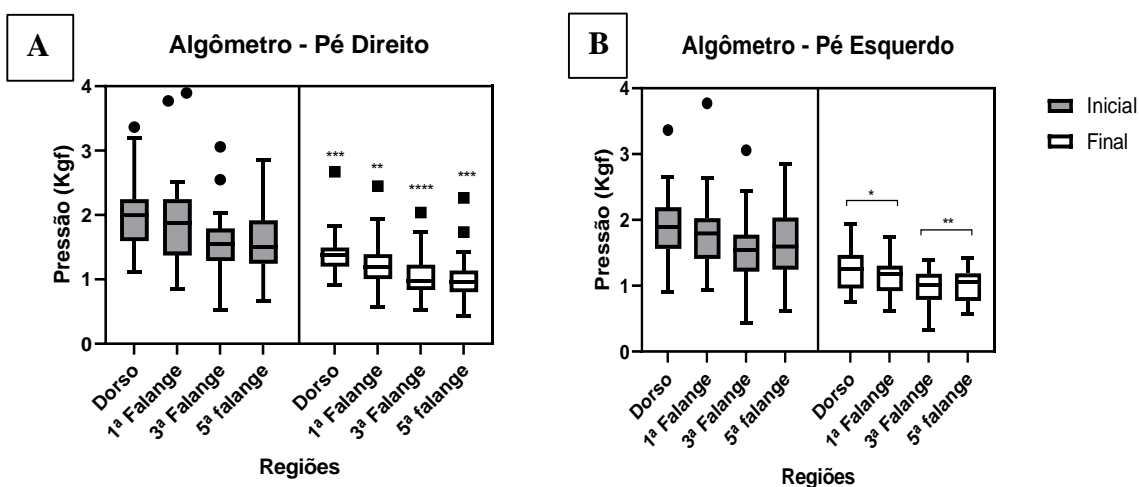


Figura 25. Avaliação com algômetro digital nas regiões dorso do hálux, extremidades da 1ª, 3ª e 5ª falanges no Grupo Tratamento. Onde: * $p < 0.05$ nas regiões do dorso do hálux e 1ª falange do pé esquerdo; ** $p < 0.01$ nas regiões da 1ª falange do pé direito e no dorso do hálux e 1ª falange do pé esquerdo; *** $p < 0.001$ nas regiões do dorso do hálux e 5ª falange do pé direito; **** $p < 0.0001$ na região da 3ª falange do pé direito, comparando-se as regiões nos momentos inicial versus final.

Na Figura 25A, como temos amostras pareadas, optou-se por utilizar o teste t pareado. Em todas as regiões observaram-se diferença significativa: dorso, 1ª, 3ª e 5ª falange, com p-valor = 0.0003; 0,005; <0,0001; 0,0004, respectivamente. Em 25B, observou-se diferença significativa em todas as regiões avaliadas, dorso do hálux, 1ª, 3ª e 5ª falange, cujo o p-valor de cada região foi p-valor = 0.019; 0.0403; 0.0045; 0.009, respectivamente.

A algometria digital também será apresentada por meio da Figura 26 no Grupo Controle.

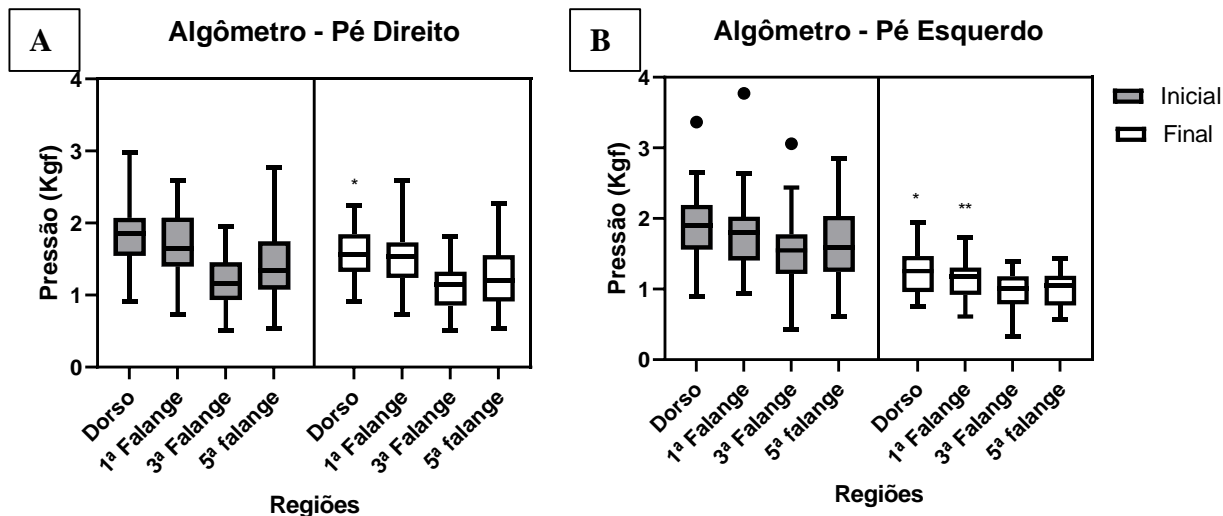


Figura 26. Avaliação com algômetro digital nas regiões dorso do hálux, extremidades da 1ª, 3ª e 5ª falanges no Grupo Controle. Onde: * $p < 0.05$ nas regiões do dorso do hálux de ambos os pés e ** $p < 0.01$ na região da primeira falange do pé esquerdo, comparando-se nos momentos inicial versus final.

Na Figura 26A, como temos amostras pareadas, optou-se por utilizar o teste t pareado. Em todas as regiões, observou-se diferença significativa somente no dorso, com p-valor de 0.020; porém nas regiões das extremidades da 1ª, 3ª e 5ª falange não houve diferença significativa, com p-valor = 0.1337; 0.1197; 0.0658, respectivamente. Em 26B observou-se diferença significativa nas regiões do dorso do hálux e 1ª falange, com p-valor de 0.0394 e 0.0045, respectivamente; porém nas 3ª e 5ª falanges não houve diferença significativa, obtendo p-valor de =0.7179; 0.3555, respectivamente.

Amplitude de movimento:

A amplitude de movimento articular do tornozelo foi avaliada por goniometria para se verificar a movimentação da articulação do tornozelo através dos movimentos de dorsiflexão, flexão plantar, inversão e eversão bilateralmente. É possível verificar os resultados da goniometria do Grupo Tratamento através da Figura 27.

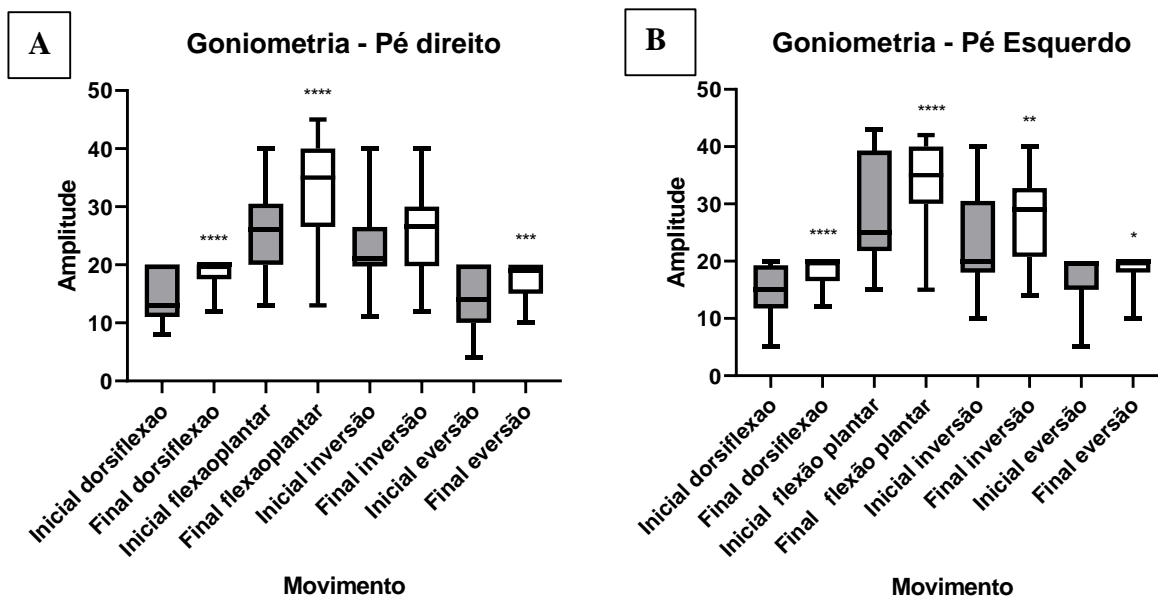


Figura 27. Goniometria no Grupo Tratamento através dos movimentos de dorsiflexão, flexão plantar, inversão e eversão de tornozelo. Em **A**, observa-se os momentos inicial e final do pé direito. Em **B**, observa-se o pé esquerdo nos momentos inicial e final. Onde: * $p < 0.05$ para o movimento de eversão do pé esquerdo, ** $p < 0.01$ para o movimento de inversão do pé esquerdo, *** $p < 0.001$ para o movimento de eversão do pé direito, **** $p < 0.0001$ para os movimentos de dorsiflexão e flexão plantar de ambos os pés, comparando-se a amplitude de movimento nos tempos inicial *versus* final.

Na Figura 27A, observou-se no Grupo tratamento por meio do Teste t pareado, que os movimentos no pé direito obtiveram diferença significativa na amplitude de movimento de dorsiflexão, flexão plantar e eversão, com p-valor: < 0.0001 , < 0.0001 , < 0.0006 , respectivamente; exceto no movimento de inversão com p-valor = 0.0847. Já na Figura 27B, observou-se no Grupo tratamento por meio do Teste t pareado, que os movimentos no tornozelo esquerdo obtiveram diferença significativa em todos os movimentos de dorsiflexão, flexão plantar, inversão e eversão, com p-valor: < 0.0001 , < 0.0001 , = 0.0072, = 0.0404, respectivamente.

A goniometria no Grupo Controle pode ser observado através da Figura 28.

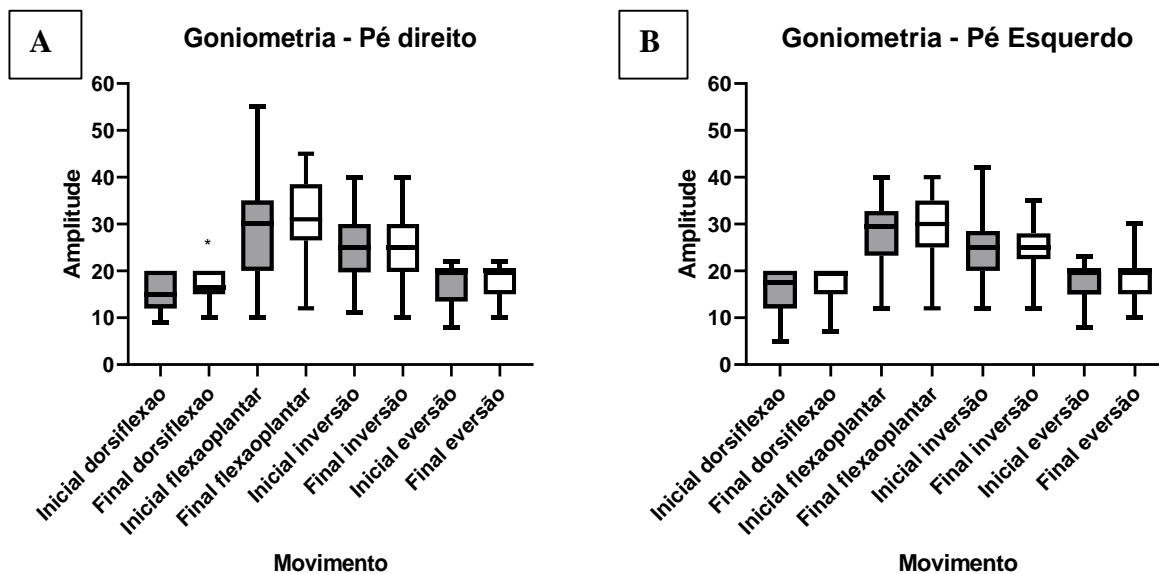


Figura 28. Goniometria no Grupo Controle através dos movimentos de dorsiflexão, flexão plantar, inversão e eversão de tornozelo. Em **A**, observa-se os momentos inicial e final do pé direito. Em **B**, observa-se o pé esquerdo nos momentos inicial e final. Onde: * $p < 0.05$ no movimento de dorsiflexão do pé direito, comparando-se a amplitude de movimento nos tempos inicial *versus* final.

Na Figura 28A, observou-se no Grupo Controle por meio do Teste t pareado, que os movimentos no pé direito obtiveram diferença significativa somente no movimento de dorsiflexão, p -valor = 0.0283, porém os demais movimentos de flexão plantar, inversão e eversão, apresentaram p -valor: =0.0517, =0.7072, =0.2804, respectivamente. Na Figura 28B, as avaliações do pé esquerdo não apresentaram diferença significativa; os movimentos de dorsiflexão, flexão plantar, inversão e eversão apresentaram p -valor: =0.0607; =0.0554; =0.4379; =0.3330, respectivamente.

Qualidade do Sono:

A qualidade de sono também pode ser um marcador de análise para neuropatia periférica, pois os sintomas aumentam a noite, os resultados podem ser observados através da Figura 29.

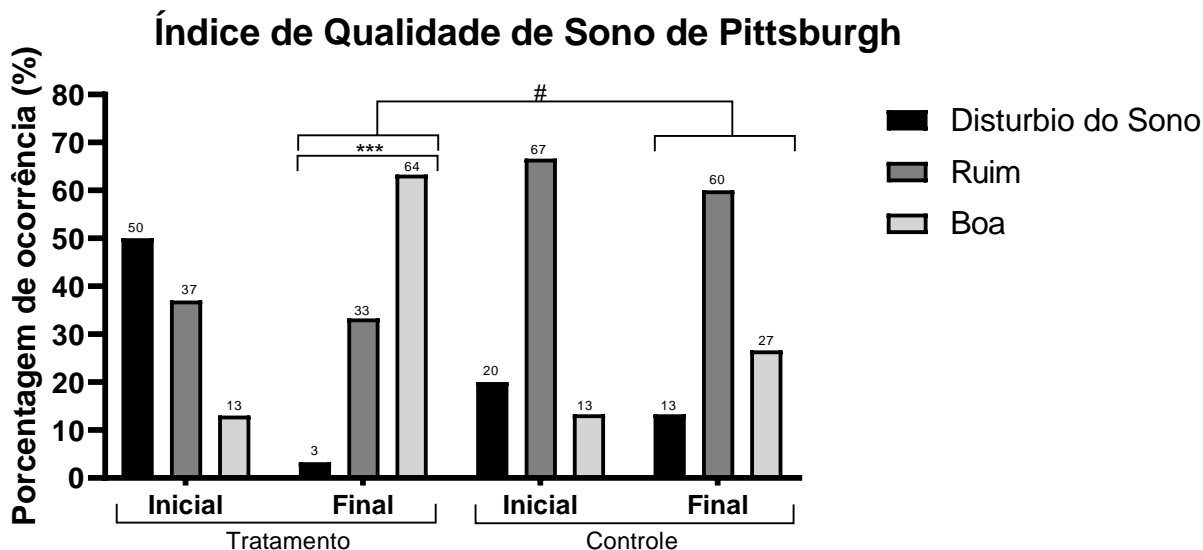


Figura 29. Classificação de sono através do questionário de Pittsburgh. Onde: *** $p < 0.001$ no grupo tratamento, comparando-se os momentos inicial *versus* final; # $p < 0.05$ no grupo tratamento, na comparação do momento final entre grupos.

Na Figura 29, observa-se que o grupo tratamento, considerando os momentos inicial e final, mostrou melhora significativa ($\chi^2 = 22.08$ e p-valor de 0.001) da qualidade do sono. Porém, esses resultados não foram observados para o grupo controle ($\chi^2 = 1.8386$ e p-valor de 0.399). Na comparação entre grupos para o momento final, observou-se uma melhora na qualidade do sono em favor do grupo tratamento ($\chi^2 = 8.5672$ e p-valor de 0.0183).

Sintomas Neuropáticos (ESN):

O escore de sintomas neuropáticos apresenta classificações da neuropatia periférica e pode ser observado através da Figura 30.

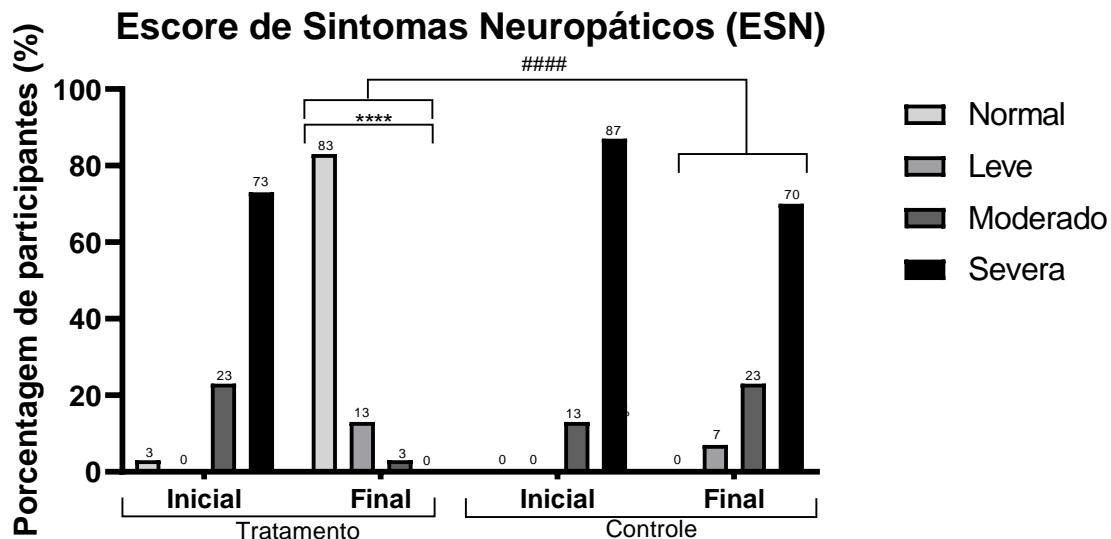


Figura 30: Classificação Neuropática através do Escore de Sintomas Neuropáticos. Onde: **** $p < 0.0001$ no grupo tratamento, comparando-se os momentos inicial versus final; #### $p < 0.0001$ para o grupo tratamento, comparando-se o momento final entre grupos.

Na Figura 30, a classificação dos sintomas o grupo tratamento nos momentos inicial e final, observou-se diferença significativa ($\chi^2_3 = 52.66$ e $p\text{-valor} < 0.0001$). Já para o grupo controle, não foi observado diferença significativa ($\chi^2_3 = 3.36$ e $p\text{-valor} = 0.2$) no mesmo momento de avaliação.

Na comparação entre os grupos tratamento e controle no momento final, houve diferença significativa ($\chi^2_3 = 51.16$ e $p\text{-valor} < 0.0001$) em favor do grupo tratamento.

Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI):

O questionário de Michigan também avalia os sintomas neuropáticos e pode ser observado por meio da Figura 31.

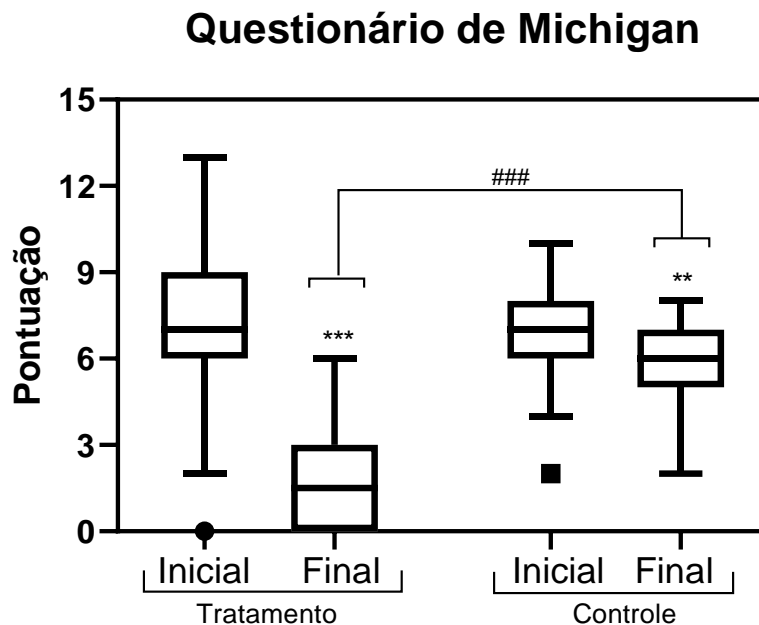


Figura 31: Questionário de Michigan para avaliação dos sintomas neuropáticos. Onde: ** $p < 0.01$ no grupo controle, *** $p < 0.001$ no grupo tratamento comparando-se os sintomas nos momentos inicial *versus* final intragrupos; ### $p < 0.001$ para o grupo tratamento, comparando-se o momento final entre grupos.

Na Figura 31 através de teste t pareado, observou-se diferença com redução significativa para os sintomas neuropáticos no Grupo Tratamento, sendo p -valor < 0.001 . Da mesma maneira, o Grupo Controle também apresentou redução dos sintomas neuropáticos (p -valor=0.01), mas em menor magnitude.

No momento final, os grupos controle e tratamento apresentou-se diferença estatística com p -valor < 0.001 , confirmando o efeito da terapia no grupo tratamento.

A tabela 4 traz um resumo de todos os resultados dos testes avaliados no presente estudo.

Tabela 4. Resumo dos resultados

	Controle (teste inicial e final)	Tratamento (teste inicial e final)	Tratamento vs. Controle (final)
DPN Check®	Iguais	Final melhor	Tratamento melhor
ECN	Iguais	Final melhor	Tratamento melhor
Sens. vibratória – direito	Iguais	Final melhor	Iguais, mas com maior percentual no tratamento
Sens. vibratória - Esquerdo	Iguais – com melhoras classificação reduzido e ausente	Final melhor	Tratamento melhor
Reflexo - direito	Iguais – com melhoras reflexo reduzido	Final melhor	Tratamento melhor
Reflexo - esquerdo	Iguais – com melhoras reflexo reduzido	Final melhor	Tratamento melhor
Sens. Térmica – direito	Iguais – com melhoras parciais no dorso do hálux e 1ª falange	Final Melhor	Tratamento melhor
Sens. Térmica - esquerdo	Iguais	Final Melhor	Tratamento melhor, exceto no dorso do hálux
Sens. Dolorosa - direito	Iguais	Final Melhor	Tratamento melhor, exceto no dorso do hálux
Sens. Dolorosa - esquerdo	Iguais	Final melhor	Tratamento melhor, excerto no dorso do hálux
Monofilamento - direito	Iguais	Final melhor, exceto o dorso do hálux	Iguais, exceto na 5ª Falange
Monofilamento - esquerdo	Iguais, exceto 3ª falange	Final melhor	Parcialmente iguais, exceto 1ª e 5ª Falanges
Algômetro - direito	Iguais, exceto no dorso	Final melhor	Tratamento melhor
Algômetro - esquerdo	Iguais, exceto no dorso e 1ª falange	Final melhor	Tratamento melhor
Goniômetro - direito	Iguais, exceto na dorsiflexão	Final melhor, exceto na 3ª Falange	Tratamento melhor
Goniômetro - esquerdo	Iguais	Final melhor	Tratamento melhor
Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh	Iguais	Final Melhor	Tratamento melhor
ESN	Iguais	Final melhor	Tratamento melhor
Questionário de Michigan	Final melhor	Final melhor	Tratamento melhor

DISCUSSÃO

A neuropatia periférica diabética (NPD) representa uma das complicações mais incapacitantes do diabetes mellitus tipo 2, afetando de forma expressiva a qualidade de vida dos pacientes, sobretudo nas populações de baixa renda onde o acesso a tratamentos especializados e continuados é frequentemente limitado (Savelieff *et al.*, 2025; Karki *et al.*, 2016; Spallone; Greco, 2013; Chang; Yang, 2023).

A metodologia empregada no presente estudo garantiu a homogeneidade entre os grupos quanto ao grau de neuropatia da amostra no momento inicial, além de utilizar instrumentos validados para a mensuração de diferentes domínios afetados pela diabetes mellitus, sobretudo a NPD quanto à função neurológica, sensibilidade, reflexos, composição corporal e qualidade do sono (Consensus, 1988; Pop-Busui, 2016; Carmichael *et al.*, 2021; Dillon *et al.*, 2024; Elafros *et al.*, 2022; Galiero *et al.*, 2023; Jang; OH, 2023; Jensen *et al.*, 2021; Selvarajah *et al.*, 2019).

Os resultados do presente estudo mostraram que a terapia combinada de FBM e US terapêutico promoveu melhora da velocidade de condução nervosa e amplitude de sinal elétrico, modificando a classificação inicial da NPD dos participantes, que era predominantemente “moderado”, para “normal”. Também, houve melhora significativa do Escore de Comprometimento Neuropático (ECN) e de cada item que o compõe, ou seja, houve melhora significativa da sensibilidade vibratória, térmica, dolorosa e do reflexo Aquileu nas comparações intragrupo (tratamento ativo) e intergrupos.

A terapia combinada de FBM e US apresentam evidências crescentes que demonstram seu potencial terapêutico tanto no alívio da dor, quanto na regeneração neural, além da promoção de efeitos anti-inflamatórios e de melhora da microcirculação local (De Freitas, Hamblin, 2016; Bruno *et al.*, 2018; Bruno *et al.*, 2021; Sant’ana, 2010; Lopes *et al.*, 2019; De Lucas *et al.*, 2020; Paolillo *et al.*, 2021; Paolillo *et al.*, 2018; Agostini; *et al.*, 2024). Neste sentido, a avaliação da velocidade de condução nervosa e a amplitude da intensidade do pulso elétrico, mensurados pelo equipamento DPN Check®, foi fundamental para uma avaliação objetiva da eficácia do tratamento, pois a facilidade do manuseio e aplicação proporcionou acompanhamentos ao longo do tempo de maneira

precisa. Estudos prévios que utilizaram o DPN Check[®] na avaliação da condução do nervo sural em pacientes com NPD obtiveram resultados objetivos e precisos para a avaliação e classificação do grau de acometimento da doença (Perkins *et al.*, 2006; Shibata *et al.*, 2019; Selvarajah *et al.*, 2019; Iwamoto *et al.*, 2025; Grabowska *et al.*, 2023). No presente estudo, foi identificada uma evidente melhora do perfil de comprometimento neural dos participantes do grupo tratamento, sobretudo nos momentos 60 dias (intragrupo) e 90 dias (intragrupo e intergrupos), indicando que a terapia combinada de FBM e US terapêutico foi eficaz, além de indicar que esses efeitos positivos tendem a se acumularem ao longo da terapia, sugerindo um processo gradual de reparação da condução nervosa dos pacientes submetidos ao tratamento ativo.

O Escore de Comprometimento Neuropático (ECN) avalia diferentes aspectos de sensibilidade através das fibras nervosas finas e grossas. Nessa avaliação, o grupo tratamento melhorou significativamente o perfil de comprometimento neuropático (comparações intra e intergrupos), sugerindo efeitos benéficos da sinergia da FBM e US terapêutico. Yildiz e colaboradores (2022) constatou em seu ensaio experimental que a neuropatia periférica além de reduzir a propagação do impulso nervoso, altera a percepção de dor, sensibilidade térmica e vibratória, e conseqüentemente a resposta reflexa, entretanto o ultrassom terapêutico foi um excelente recurso para reduzir os danos causados pela neuropatia. Por outro lado, o grupo controle também obteve resultados positivos ao longo do tratamento, como aumento da sensibilidade térmica (pé direito), vibratória (pé esquerdo) e reflexo Aquileu. Para tal melhora, hipotetizamos que esses resultados sejam decorrentes dos efeitos conjuntos da orientação alimentar aplicada a todos os participantes da pesquisa, na forma de cartilha com orientações de alimentos indicados à pacientes diabéticos, determinados pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia (Rolim *et al.*, 2023), mais os efeitos do US terapêutico com sua dose mínima aplicada nesse estudo (SATA 0,05 W/cm², 18 J/cm²).

A avaliação do limiar doloroso é amplamente reconhecida na pesquisa clínica por sua capacidade de quantificar a função somatossensorial, fornecendo uma medida objetiva que reflete as alterações nas sensibilidades dos pacientes (Mooi *et al.*, 2024; Bhrigu *et al.*,

2025). Na NPD, a hipersensibilidade dolorosa também é um sintoma recorrente entre os pacientes, porém, o mais preocupante, é a falta de sensibilidade que pode levar a lesões como queimaduras, lesões cutâneas e até mesmo amputação. E nesse sentido, se faz necessário um equilíbrio entre a função dos nervos periféricos e nociceptores para uma percepção de um estímulo doloroso adequado (Driel, Huygen, Rijdsdijk, 2024). Ademais, é importante compreender que a dor neuropática na NPD é uma condição complexa, frequentemente caracterizada por sensações dolorosas persistentes e desconforto, mesmo devido a estímulos que normalmente não causam dor (Galiero *et al.*, 2023). Nesse contexto, a avaliação da sensibilidade protetora com teste de monofilamento, pode auxiliar no diagnóstico da neuropatia diabética e suas complicações (Rolim *et al.*, 2023).

A efetividade da terapia combinada de FBM e US terapêutico em promover uma redução no limiar doloroso e sintomas de dor neuropática em pacientes diabéticos, bem como melhora da sensibilidade protetora, sugere, nesse estudo, um reparo dos nervos periféricos, dos nociceptores e um restabelecimento do equilíbrio entre estímulo e a sensação dolorosa percebida (Oggiam *et al.*, 2024; Ebadi *et al.*, 2023; Sampaio *et al.*, 2023), contribuindo para alívio de dor imediata, melhora da mobilidade (goniometria), da capacidade funcional e da qualidade de vida.

A qualidade do sono é um componente crítico da saúde geral e um fator frequentemente impactado por condições como a NPD. A relação entre qualidade do sono e NPD é importante, uma vez que essa neuropatia pode resultar em dor crônica e desconforto, que muitas vezes se agravam durante a noite, perturbando o padrão de sono dos pacientes. Neste contexto, a qualidade do sono foi avaliada através do questionário de Pittsburgh, que avalia a qualidade global do sono e suas diversas dimensões, como a duração, os distúrbios do sono e a sonolência diurna (Bahnasy *et al.*, 2018; Ziegler *et al.*, 2021). O grupo tratamento não apenas reduziu os sintomas neuropáticos, mas também proporcionou uma melhoria perceptível na qualidade do sono dos pacientes. Esses resultados são muito relevantes, considerando que uma boa qualidade de sono está associada a uma série de benefícios para a saúde, incluindo melhor humor, maior capacidade de concentração, e melhor desempenho em atividades diárias. A falta de

intervenções efetivas para esses pacientes pode, portanto, perpetuar um ciclo vicioso de desconforto, insônia e deterioração da qualidade de vida (Bahnsy *et al.*, 2018; Oggiam, *et al.*, 2025).

Os efeitos terapêuticos da combinação da FBM e US terapêutico ainda não foram completamente elucidados para justificar os efeitos positivos dessa terapia, sobretudo no tratamento da NPD. Essas intervenções, baseadas em energia eletromagnética (FBM) e mecânica (US) proporcionam uma série de benefícios fisiológicos, como o aumento da vascularização, a síntese de colágeno e a elevação da atividade enzimática, modulação do processo inflamatório necessário para o reparo tecidual, aumento da velocidade de condução nervosa, modificam o limiar nociceptivo e alteram a contratilidade muscular, resultando na redução de espasmos (Lee W. *et al.*, 2014; Chen *et al.*, 2016; Manbachi; Cobbold, 2011; Da Silva *et al.*, 2022; Cheng *et al.*, 2021; Ebadi *et al.*, 2023; Fan *et al.*, 2024; Hadebe; Houreld, 2024; Leal *et al.*, 2022; Perrier; Moro; LaBlanche, 2024; Wang J. *et al.*, 2022; Wang, K. *et al.*, 2024; Anju *et al.*, 2025; Jiang; Liu; Jiang, 2024; Zhang *et al.*, 2024). Cabe ressaltar que, embora haja evidências sólidas que respaldem a eficácia individual das terapias (fotobiomodulação e ultrassom terapêutico) na melhora de sintomas associados à NPD, há falta de estudos que avaliam sua utilização conjunta limitando a comparação dos resultados do presente estudo de forma direta.

Como limitações do presente estudo, destacamos que o seguimento dos pacientes foi restrito a três meses, impossibilitando a avaliação dos efeitos a longo prazo e a manutenção dos resultados positivos observados. O tamanho amostral, embora estatisticamente adequado para os desfechos analisados, limita a generalização dos resultados para subpopulações específicas. Há necessidade, portanto, de novas investigações com um tamanho amostral maior, com tempos de seguimento prolongados e avaliações complementares, como custo-efetividade e impacto sobre eventos incapacitantes (quedas e amputações).

CONCLUSÃO

A combinação terapêutica de fotobiomodulação e ultrassom terapêutico aplicado sobre a região do nervo sural em pacientes diabéticos demonstrou uma melhora

significativa da velocidade de condução nervosa e amplitude do sinal elétrico (melhora do perfil da neuropatia periférica); otimizou a sensibilidade dolorosa, vibratória e térmica, o reflexo Aquileu, a amplitude de movimento, a qualidade do sono; e diminuiu os sintomas dolorosos avaliados pelo o escore no Questionário de Michigan e o Escore dos Sintomas Neuropáticos. Em contrapartida, a manutenção da abordagem conservadora, apesar de seu valor preventivo e educativo, não garante o restabelecimento total da função nervosa, sobretudo por se tratar de uma doença secundária à condição metabólica do diabetes mellitus, adquirida há anos.

REFERÊNCIAS

- AGNE, João Eduardo. **Eletrotermofototerapia**. Santa Maria, RS: O Autor, 2013.
- ANDREO, L. et al. Effects of photobiomodulation on experimental models of peripheral nerve injury. **Lasers in medical science**, v. 32, n. 9, p. 2155-2165, 2017.
- ANJU, M. et al. A single blinded randomized controlled trial assessing the effect of photobiomodulation therapy on neuron specific biomarkers in type II diabetes mellitus patients with peripheral neuropathy. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 222, p. 112087, 2025.
- ANJU, M. et al. Effect of low level laser therapy on serum vitamin D and magnesium levels in patients with diabetic peripheral neuropathy—a pilot study. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 13, n. 2, p. 1087-1091, 2019.
- ATMACA, Aysegul *et al.* Expert opinion on screening, diagnosis and management of diabetic peripheral neuropathy: a multidisciplinary approach. **Frontiers in Endocrinology**, v. 15, p. 1380929, 2024.
- AGOSTINI, Ana Paula Ragonete dos Anjos; ZAMPIÉRI, Kely Regina; KOSOUR, Carolina. Therapeutics laser and ultrasound effects on peripheral polyneuropathy in Guillain-Barré Syndrome: case study. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 31, p. e23007424en, 2024.
- BADER, Kenneth B. *et al.* Overview of therapeutic ultrasound applications and safety considerations: 2024 update. **Journal of Ultrasound in Medicine**, v. 44, n. 3, p. 381-433, 2025.
- BHRIGU, Bhanupriya *et al.* Assessment for Diabetic Neuropathy: Treatment and Neurobiological Perspective. **Current Diabetes Reviews**, v. 21, n. 6, p. E240524230300, 2025.
- BILIR-YILDIZ, Busra et al. Low-intensity low-frequency pulsed ultrasound ameliorates sciatic nerve dysfunction in a rat model of cisplatin-induced peripheral neuropathy. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 8125, 2022.

BRUNO, Juliana da Silva Amaral et al. Synergistic effect of laser and therapeutic ultrasound for fibromyalgia control: new development of protocols. In: **Photonic Diagnosis, Monitoring, Prevention, and Treatment of Infections and Inflammatory Diseases 2021**. SPIE, 2021. p. 34-46.

BRUNO, Juliana Silva Amaral et al. Could hands be a new treatment to fibromyalgia? a pilot study. **Journal of Novel Physiotherapies**, v. 8, n. 3, p. 1000393-1, 2018.

CALLAGHAN, Brian C. *et al.* Diabetic neuropathy: what does the future hold?. **Diabetologia**, v. 63, p. 891-897, 2020.

CARMICHAEL, Josie *et al.* Advances in screening, early diagnosis and accurate staging of diabetic neuropathy. **Frontiers in endocrinology**, v. 12, p. 671257, 2021.

CHANG, Min Cheol; YANG, Seoyon. Diabetic peripheral neuropathy essentials: a narrative review. **Annals of palliative medicine**, v. 12, n. 2, p. 39098-39398, 2023.

CHEN, Kuo-Chih et al. An overview of point-of-care ultrasound for soft tissue and musculoskeletal applications in the emergency department. **Journal of intensive care**, v. 4, p. 1-11, 2016.

CHENG, Kevin *et al.* Mechanisms and pathways of pain photobiomodulation: a narrative review. **The journal of pain**, v. 22, n. 7, p. 763-777, 2021.

CONSENSUS STATEMENT: report and recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy. American Diabetes Association, American Academy of Neurology. **Diabetes Care**, v. 11, n. 7, p. 592-597, 1988.

DA SILVA, Ayala Nathaly Gomes *et al.* Biochemical and physiological events involved in responses to the ultrasound used in physiotherapy: a review. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 48, n. 12, p. 2417-2429, 2022.

DA SILVA OLIVEIRA, Victória R. et al. Photobiomodulation induces antinociception, recovers structural aspects and regulates mitochondrial homeostasis in peripheral nerve of diabetic mice. **Journal of Biophotonics**, v. 11, n. 9, p. e201800110, 2018.

DE FREITAS, Lucas Freitas; HAMBLIN, Michael R. Proposed mechanisms of photobiomodulation or low-level light therapy. **IEEE Journal of selected topics in quantum electronics**, v. 22, n. 3, p. 348-364, 2016.

DE LUCAS, Beatriz et al. Ultrasound therapy: experiences and perspectives for regenerative medicine. **Genes**, v. 11, n. 9, p. 1086, 2020.

DILLON, Brendan R.; ANG, Lynn; POP-BUSUI, Rodica. Spectrum of diabetic neuropathy: new insights in diagnosis and treatment. **Annual Review of Medicine**, v. 75, n. 1, p. 293-306, 2024.

EBADI, Seyed Alireza et al. Effects of photobiomodulation with two wavelengths of 630 and 810 nm on diabetic neuropathy. **Journal of Lasers in Medical Sciences**, v. 14, p. e22, 2023.

EID, Stephanie A. *et al.* New perspectives in diabetic neuropathy. **Neuron**, v. 111, n. 17, p. 2623-2641, 2023.

ELAFROS, Melissa A. *et al.* Towards prevention of diabetic peripheral neuropathy: clinical presentation, pathogenesis, and new treatments. **The Lancet Neurology**, v. 21, n. 10, p. 922-936, 2022.

FAN, Xuechun *et al.* Effectiveness and safety of photobiomodulation therapy in diabetic peripheral neuropathy: Protocol for a systematic review and meta-analysis. **Plos one**, v. 19, n. 8, p. e0308537, 2024.

FELDMAN, E. L. *et al.* Diabetic neuropathy. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 9, n. 1, p. 1–25, 2023.

FRANKOWSKI, David W. *et al.* Light buckets and laser beams: mechanisms and applications of photobiomodulation (PBM) therapy. **GeroScience**, p. 1-13, 2025.

GALICIA-GARCIA, Unai *et al.* Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 17, p. 6275, 2020.

GALIERO, Raffaele *et al.* Peripheral neuropathy in diabetes mellitus: pathogenetic mechanisms and diagnostic options. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 4, p. 3554, 2023.

GRABOWSKA, W. *et al.* Reliability of a novel point of care device for monitoring diabetic peripheral neuropathy. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 19043, 2023.

HADEBE, Lindokuhle; HOURELD, Nicolette N. Therapeutic potential of photobiomodulation in diabetic complications. **Discovery Medicine**, v. 36, n. 189, p. 1987-1997, 2024.

HAYASHI, Yusuke *et al.* Simplified electrophysiological approach combining a point-of-care nerve conduction device and an electrocardiogram produces an accurate diagnosis of diabetic polyneuropathy. **Journal of Diabetes Investigation**, v. 15, n. 6, p. 736-742, 2024.

HORTON W. B., BARRETT E. J. Microvascular Dysfunction in Diabetes Mellitus and Cardiometabolic Disease. *Endocr Rev.*, v. 42, n. 1, p. 29-55, 2021.

ITO, Akira *et al.* Ultrasound therapy with optimal intensity facilitates peripheral nerve regeneration in rats through suppression of pro-inflammatory and nerve growth inhibitor gene expression. **Plos one**, v. 15, n. 6, p. e0234691, 2020.

IWAMOTO, Takamasa *et al.* Differential impact of short-term and long-term glycemic variability on peripheral nerve function in type 2 diabetes: A 5-year cohort study. **Journal of Diabetes and its Complications**, p. 109081, 2025.

JANG, Han Na; OH, Tae Jung. Pharmacological and nonpharmacological treatments for painful diabetic peripheral neuropathy. **Diabetes & metabolism journal**, v. 47, n. 6, p. 743-756, 2023.

JENSEN, Troels S. *et al.* Painful and non-painful diabetic neuropathy, diagnostic challenges and implications for future management. **Brain**, v. 144, n. 6, p. 1632-1645, 2021.

JIANG, Yanfeng; LIU, Xiatian; JIANG, Zhenzhen. From Morphology to Therapeutic Strategies: Exploring New Applications of Ultrasound for Diabetic Peripheral Neuropathy Diagnosis and Management. **Journal of Ultrasound in Medicine**, v. 43, n. 12, p. 2231-2245, 2024.

JIANG, Wenli et al. Low-intensity pulsed ultrasound treatment improved the rate of autograft peripheral nerve regeneration in rat. **Scientific reports**, v. 6, n. 1, p. 22773, 2016.

KARKI, D. B. et al. Prevalence of sensory neuropathy in type 2 diabetes mellitus and its correlation with duration of disease. **Kathmandu Univ Med J (KUMJ)**, v. 14, n. 54, p. 120-4, 2016.

KURAL, Mustafa A. et al. The utility of a point-of-care sural nerve conduction device for detection of diabetic polyneuropathy: a cross-sectional study. **Muscle & nerve**, v. 59, n. 2, p. 187-193, 2019.

LEAL, Milena Valdinéia da Silva et al. Evaluation of the effects of photobiomodulation (808 nm) on pain and quality of life of diabetic neuropathy patients. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 2, p. e26211225552-e26211225552, 2022.

LEE, Wonhye et al. Creation of various skin sensations using pulsed focused ultrasound: Evidence for functional neuromodulation. **International journal of imaging systems and technology**, v. 24, n. 2, p. 167-174, 2014.

LI, Sihong *et al.* The synergistic effects of applying low-level laser therapy plus ultrasound on pain and muscle function in patients with knee osteoarthritis: a protocol of a randomized double-blind study. **Medicine**, v. 100, n. 10, p. e24764, 2021.

LI, Yiyuan et al. Low-intensity pulsed ultrasound relieved the diabetic peripheral neuropathy in mice via anti-oxidative stress mechanism. **Ultrasonics**, v. 150, p. 107618, 2025.

LOPES, Larissa Aparecida Biason et al. Synergistic effects of vacuum therapy and laser therapy on physical rehabilitation. **Journal of physical therapy science**, v. 31, n. 7, p. 598-602, 2019.

MANBACHI, Amir; COBBOLD, Richard SC. Development and application of piezoelectric materials for ultrasound generation and detection. **Ultrasound**, v. 19, n. 4, p. 187-196, 2011.

MŁYNARSKA, Ewelina *et al.* Type 2 Diabetes Mellitus: New Pathogenetic Mechanisms, Treatment and the Most Important Complications. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 3, p. 1094, 2025.

MORITA, Machiko et al. Glycemic variability is associated with sural nerve conduction velocity in outpatients with type 2 diabetes: Usefulness of a new point-of-care device for nerve conduction studies. **Journal of Diabetes Investigation**, v. 15, n. 8, p. 1075-1083, 2024.

NATERSTAD, Ingwill Fjell *et al.* Efficacy of low-level laser therapy in patients with lower extremity tendinopathy or plantar fasciitis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. **BMJ open**, v. 12, n. 9, p. e059479, 2022.

PAOLILLO, F. R.; CAMPOS, T. Y. T. B; ALVAREZ, C. *et al.* Synergic Effects of ultrasound and laser therapies on mesentery for management of obesity and diabetes in rats. **Journal of Biophotonics**, p. 1-10, 2021.

PAOLILLO, Fernanda Rossi *et al.* Ultrasound plus low-level laser therapy for knee osteoarthritis rehabilitation: a randomized, placebo-controlled trial. **Rheumatology international**, v. 38, p. 785-793, 2018.

PARIZOTTO, Nivaldo Antonio; FERRARESI, Cleber. Enhancing Physiotherapy Outcomes with Photobiomodulation: A Comprehensive Review. **J Nov Physiother Rehabil**, v. 8, n. 2, p. 31-38, 2024. Disponível em: <https://www.rehabilitationjournal.com/apdf/jnpr-aid1061.pdf>

PERRIER, Quentin; MORO, Cecile; LABLANCHE, Sandrine. Diabetes in spotlight: current knowledge and perspectives of photobiomodulation utilization. **Frontiers in Endocrinology**, v. 15, p. 1303638, 2024.

PERKINS, Bruce A. *et al.* Validation of a novel point-of-care nerve conduction device for the detection of diabetic sensorimotor polyneuropathy. **Diabetes Care**, v. 29, n. 9, p. 2023-2027, 2006.

PONIRAKIS, Georgios *et al.* Automated quantification of neuropad improves its diagnostic ability in patients with diabetic neuropathy. **Journal of diabetes research**, v. 2015, n. 1, p. 847854, 2015.

POP-BUSUI, Rodica *et al.* Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. **Diabetes care**, v. 40, n. 1, p. 136, 2016.

ROLIM, Luiz Clemente *et al.* Diagnóstico e tratamento da neuropatia periférica diabética. In: **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**. (2023). Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/prevencao-diagnostico-e-tratamento-da-neuropatia-periferica-diabetica/>. Acesso em: 06 de abril de 2025.

ROSSO, Marcelie Priscila de Oliveira *et al.* Photobiomodulation therapy (PBMT) in peripheral nerve regeneration: a systematic review. **Bioengineering**, v. 5, n. 2, p. 44, 2018.

SAVELIEFF, Masha G. *et al.* The global and regional burden of diabetic peripheral neuropathy. **Nature Reviews Neurology**, p. 1-15, 2025.

SELVARAJAH, Dinesh *et al.* Diabetic peripheral neuropathy: advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention. **The lancet Diabetes & endocrinology**, v. 7, n. 12, p. 938-948, 2019.

SINGH, Aditi *et al.* Type 2 Diabetes Mellitus: A Comprehensive Review of Pathophysiology, Comorbidities, and Emerging Therapies. **Comprehensive Physiology**, v. 15, n. 1, p. e70003, 2025.

SHIBATA, Yuka *et al.* Validity and reliability of a point-of-care nerve conduction device in diabetes patients. **Journal of Diabetes Investigation**, v. 10, n. 5, p. 1291-1298, 2019.

SPALLONE, Vincenza; GRECO, Carla. Painful and painless diabetic neuropathy: one disease or two?. **Current diabetes reports**, v. 13, p. 533-549, 2013.

WANG, Chi-Sheng *et al.* Diabetic peripheral neuropathy: age-stratified glycemic control. **Frontiers in Endocrinology**, v. 15, p. 1377923, 2024.

WANG, Jia-You et al. Low level light therapy/photobiomodulation for diabetic peripheral neuropathy: protocol of a systematic review and meta-analysis. **BMJ Open**, v. 12, n. 9, p. e059476, 2022.

WANG, Keyan *et al.* Photobiomodulation for diabetes and its complications: a review of general presentation, mechanisms and efficacy. **Annals of Medicine**, v. 56, n. 1, p. 2433684, 2024.

YANG, Yang et al. Diabetic neuropathy: cutting-edge research and future directions. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 10, n. 1, p. 132, 2025.

ZHANG, Xiaoru et al. Explore the Effect of Low-Intensity Focused Ultrasound on Pain Relief in Patients With Diabetic Peripheral Neuropathy: A Pilot Randomized Trial. **Journal of Ultrasound in Medicine**, v.9999, n.sn., p.1-10, 2025.

ZHANG, Hua et al. Effect of low-intensity pulsed ultrasound on the expression of neurotrophin-3 and brain-derived neurotrophic factor in cultured Schwann cells. **Microsurgery: Official Journal of the International Microsurgical Society and the European Federation of Societies for Microsurgery**, v. 29, n. 6, p. 479-485, 2009.

ZHU, Jinxi *et al.* Diabetic peripheral neuropathy: pathogenetic mechanisms and treatment. **Frontiers in endocrinology**, v. 14, p. 1265372, 2024.

ZIEGLER, Dan *et al.* Diabetic neuropathy. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes**, v. 129, n. S 01, p. S70-S81, 2021.

ZIEGLER, Dan *et al.* Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations. **Diabetes research and clinical practice**, v. 186, p. 109063, 2022.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ponderando os resultados gerais obtidos neste estudo, o diagnóstico precoce para neuropatia periférica diabética é de extrema importância, pois o diagnóstico e acompanhamento contribui para a conscientização e educação dos indivíduos em relação à diabetes mellitus, lembrando que esta doença metabólica é silenciosa e complexa. Prevenir estágios mais graves da neuropatia traz aos indivíduos melhora na qualidade de vida.

Neste sentido, o DPN Check® mostrou-se capaz de avaliar de maneira objetiva a integridade neurológica periférica de pacientes diabéticos tipo II, complementando a investigação da NPD, de maneira semelhante aos resultados obtidos por meio de métodos clínicos convencionais e questionários específicos. Portanto, o uso de tecnologias para o diagnóstico, como o DPN Check® pode vir a se tornar uma ferramenta importante para diagnóstico e acompanhamento da NPD.

Por sua vez, o uso da fotobiomodulação combinado com ultrassom terapêutico aplicado em nervo sural foi eficaz para a redução dos sintomas dolorosos da NPD e melhora da sensibilidade nas extremidades inferiores, podendo assim, efetivamente retardar a progressão da neuropatia diabética e reduzir o risco de aparecimento de complicações severas, como o pé diabético.

REFERÊNCIAS

ABE, Kentaro *et al.* Bilirubin is inversely related to diabetic peripheral neuropathy assessed by sural nerve conduction study. **Journal of Diabetes Investigation**, v. 12, n. 11, p. 2028-2035, 2021.

AGNE, João Eduardo. **Eletrotermofototerapia**. Santa Maria, RS: O Autor, 2013.

AGOSTINI, Ana Paula Ragonete dos Anjos; ZAMPIÉRI, Kely Regina; KOSOUR, Carolina. Therapeutics laser and ultrasound effects on peripheral polyneuropathy in Guillain-Barré Syndrome: case study. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 31, p. e23007424en, 2024.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. **Diabetes Care**, v. 42, n. 1, p. 46-60, 2019.

ATMACA, Aysegul *et al.* Expert opinion on screening, diagnosis and management of diabetic peripheral neuropathy: a multidisciplinary approach. **Frontiers in Endocrinology**, v. 15, p. 1380929, 2024.

BADER, Kenneth B. *et al.* Overview of therapeutic ultrasound applications and safety considerations: 2024 update. **Journal of Ultrasound in Medicine**, v. 44, n. 3, p. 381-433, 2025.

BAGNATO, Vanderlei Salvador; *et al.* Protocolos de Tratamento para as sequelas de COVID-19. **Fotobiomodulação e Terapias Combinadas: Protocolos de Tratamento para as Sequelas da Covid-19**. v. 1, p. 27-28, 2021.

BAGNATO, Vanderlei Salvador. **Laser e suas aplicações em ciência e tecnologia**. São Paulo: Livraria da Física, 2008. 87 p.

BAHNASY, Wafik Said *et al.* Sleep disturbances in diabetic peripheral neuropathy patients: a clinical and polysomnographic study. **Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg.**, v. 54 n. 1, p. 23, 2018.

BAROLET, Daniel. Light Emitting Diodes (LEDs) in Dermatology. **Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery**, v. 27, n. 4, p. 227-238, 2008.

BÉLANGER, Alain Y. **Therapeutic electrophysical agents: evidence behind practice**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010. 504 p.

BHRIGU, Bhanupriya *et al.* Assessment for Diabetic Neuropathy: Treatment and Neurobiological Perspective. **Current Diabetes Reviews**, v. 21, n. 6, p. E240524230300, 2025.

BIANCHETTI, Paula *et al.* Utilização de radiofrequência, terapia combinada, drenagem linfática manual e plataforma vibratória em hipotonia tissular e adiposidade localizada: estudo de caso. **Caderno Pedagógico**, v. 12, n. 3, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigitel Brasil 2023: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2023**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Departamento de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. – Brasília : Ministério da Saúde, 2023. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2023.pdf

BRUNO, Juliana da Silva Amaral *et al.* Synergistic effect of laser and therapeutic ultrasound for fibromyalgia control: new development of protocols. In: **Photonic Diagnosis, Monitoring, Prevention, and Treatment of Infections and Inflammatory Diseases 2021**. SPIE, 2021. p. 34-46.

BRUNO, Juliana Silva Amaral *et al.* Could hands be a new treatment to fibromyalgia? a pilot study. **Journal of Novel Physiotherapies**, v. 8, n. 3, p. 1000393-1, 2018.

CALLAGHAN, Brian C. *et al.* Diabetic neuropathy: what does the future hold?. **Diabetologia**, v. 63, p. 891-897, 2020.

CARMICHAEL, Josie *et al.* Advances in screening, early diagnosis and accurate staging of diabetic neuropathy. **Frontiers in endocrinology**, v. 12, p. 671257, 2021.

CHANG, Min Cheol; YANG, Seoyon. Diabetic peripheral neuropathy essentials: a narrative review. **Annals of palliative medicine**, v. 12, n. 2, p. 39098-39398, 2023.

CHEN, Kuo-Chih *et al.* An overview of point-of-care ultrasound for soft tissue and musculoskeletal applications in the emergency department. **Journal of intensive care**, v. 4, p. 1-11, 2016.

CHENG, Kevin *et al.* Mechanisms and pathways of pain photobiomodulation: a narrative review. **The journal of pain**, v. 22, n. 7, p. 763-777, 2021.

CHOW, Roberta T.; DAVID, Monique A.; ARMATI, Patricia J. 830 nm laser irradiation induces varicosity formation, reduces mitochondrial membrane potential and blocks fast axonal flow in small and medium diameter rat dorsal root ganglion neurons: implications for the analgesic effects of 830 nm laser. **Journal of the Peripheral Nervous System**, v. 12, n. 1, p. 28-39, 2007.

COLBERG, Sheri R. *et al.* Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. **Diabetes care**, v. 39, n. 11, p. 2065, 2016.

CONSENSUS STATEMENT: report and recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy. American Diabetes Association, American Academy of Neurology. **Diabetes Care**, v. 11, n. 7, p. 592-597, 1988.

CONTI, Morena *et al.* Frequency-modulated electromagnetic neural stimulation enhances cutaneous microvascular flow in patients with diabetic neuropathy. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 23, n. 1, p. 46-48, 2009.

DA SILVA, Ayala Nathaly Gomes *et al.* Biochemical and physiological events involved in responses to the ultrasound used in physiotherapy: a review. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 48, n. 12, p. 2417-2429, 2022.

DA SILVA, F. D.; VOLLET FILHO, J. D. *et al.* Improvement of the light-tissue coupling for better outcome of phototherapies. Optical Methods for Tumor Treatment and Detection: Mechanisms and Techniques in Photodynamic Therapy XXVII. **Proceedings of SPIE**, v. 11220, p. 112200M, 2018.

DEMIR, Sevgican *et al.* Emerging targets in type 2 diabetes and diabetic complications. **Advanced Science**, v. 8, n. 18, p. 2100275, 2021.

DIANA SHERIFALI, R.; ROBYN, L. Diabetes Canada clinical practice guidelines expert committee. **Can J Diabetes**, v. 42, p. S6-9, 2018.

DILLON, Brendan R.; ANG, Lynn; POP-BUSUI, Rodica. Spectrum of diabetic neuropathy: new insights in diagnosis and treatment. **Annual Review of Medicine**, v. 75, n. 1, p. 293-306, 2024.

DING, Ding *et al.* Physical activity guidelines 2020: comprehensive and inclusive recommendations to activate populations. **The Lancet**, v. 396, n. 10265, p. 1780-1782, 2020.

DRIEL, Mec *et al.* Quantitative sensory testing: a practical guide and clinical applications, **BJA Education**, v. 24, n. 9, p. 326 – 334, 2024.

DYCK, Peter J. *et al.* Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. **Diabetes/metabolism research and reviews**, v. 27, n. 7, p. 620-628, 2011.

EBADI, Seyed Alireza *et al.* Effects of photobiomodulation with two wavelengths of 630 and 810 nm on diabetic neuropathy. **Journal of Lasers in Medical Sciences**, v. 14, p. e22, 2023.

EID, Stephanie A. *et al.* New perspectives in diabetic neuropathy. **Neuron**, v. 111, n. 17, p. 2623-2641, 2023.

ELAFROS, Melissa A. *et al.* Towards prevention of diabetic peripheral neuropathy: clinical presentation, pathogenesis, and new treatments. **The Lancet Neurology**, v. 21, n. 10, p. 922-936, 2022.

ELSAYED, Nuha A *et al.* Classification and diagnosis of diabetes: standards of care in. **Diabetes Care**, v. 46, p. S19- S40, 2023.

ELSAYED, Nuha A *et al.* 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2025. **Diabetes Care**, v. 48, p. S181- S206, 2025.

FAN, Xuechun *et al.* Effectiveness and safety of photobiomodulation therapy in diabetic peripheral neuropathy: Protocol for a systematic review and meta-analysis. **Plos one**, v. 19, n. 8, p. e0308537, 2024.

FASELIS, Charles *et al.* Microvascular complications of type 2 diabetes mellitus. **Current vascular pharmacology**, v. 18, n. 2, p. 117-124, 2020.

FRANKOWSKI, David W. *et al.* Light buckets and laser beams: mechanisms and applications of photobiomodulation (PBM) therapy. **GeroScience**, p. 1-13, 2025.

FUIRINI, J. N.; LONGO, G. J. **Ultrassom**. 2. ed. [s.l.]: Amparo, KLD bio equipamentos eletrônicos, 2002. 52 p.

GALICIA-GARCIA, Unai *et al.* Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 17, p. 6275, 2020.

GALIERO, Raffaele *et al.* Peripheral neuropathy in diabetes mellitus: pathogenetic mechanisms and diagnostic options. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 4, p. 3554, 2023.

GAMI, Apoor S. *et al.* Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 49, n. 4, p. 403-414, 2007.

GAN, B. S. *et al.* The effects of ultrasound treatment on flexor tendon healing in the chicken limb. **Journal of Hand Surgery**, v. 20, n. 6, p. 809-814, 1995.

GHORBANI, F.; GHALANDARI, B.; LIU, Z. Injectable light-assisted thermo-responsive methylcellulose-sodium humate hydrogel proposed for photothermal ablation and localized delivery of cisplatin. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 10, 2022.

GRABOWSKA, W. *et al.* Reliability of a novel point of care device for monitoring diabetic peripheral neuropathy. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 19043, 2023.

GUIRRO, Elaine C. O.; GUIRRO, Rinaldo R. **Fisioterapia dermatofuncional: fundamentos, recursos e patologias**. 3. ed. São Paulo: Manole, 2006. p. 584.

HADEBE, Lindokuhle; HOURELD, Nicolette N. Therapeutic potential of photobiomodulation in diabetic complications. **Discovery Medicine**, v. 36, n. 189, p. 1987-1997, 2024.

HAMBLIN, Michael R. Mechanisms and mitochondrial redox signaling in photobiomodulation. **Photochemistry and photobiology**, v. 94, n. 2, p. 199-212, 2018.

HAMBLIN, Peter S. *et al.* The growing range of complications of diabetes mellitus. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, (*In Press*) v. xx, n. xx. p. 1-12, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2024.12.006>

HAYASHI, Yusuke *et al.* Simplified electrophysiological approach combining a point-of-care nerve conduction device and an electrocardiogram produces an accurate diagnosis of diabetic polyneuropathy. **Journal of Diabetes Investigation**, v. 15, n. 6, p. 736-742, 2024.

HOFFMANN, Martin *et al.* Survival of diabetes patients with major amputation is comparable to malignant disease. **Diabetes and Vascular Disease Research**, v. 12, n. 4, p. 265-271, 2015.

HUNAIPI, Ilsa *et al.* The correlation between HbA1c and neuropathy disability score in type 2 diabetes. **Acta Medica Indonesiana**, v. 53, n. 2, p. 164-164, 2021.

ICKS, Andrea *et al.* Time-dependent impact of diabetes on mortality in patients after major lower extremity amputation: survival in a population-based 5-year cohort in Germany. **Diabetes Care**, v. 34, n. 6, p. 1350-1354, 2011.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Atlas**. 11. ed. Bruxelas: International Diabetes Federation; 2025. Disponível em: <https://diabetesatlas.org/resources/idf-diabetes-atlas-2025/>

JANG, Han Na; OH, Tae Jung. Pharmacological and nonpharmacological treatments for painful diabetic peripheral neuropathy. **Diabetes & metabolism journal**, v. 47, n. 6, p. 743-756, 2023.

JENSEN, Troels S. *et al.* Painful and non-painful diabetic neuropathy, diagnostic challenges and implications for future management. **Brain**, v. 144, n. 6, p. 1632-1645, 2021.

KHAN, Simran *et al.* Decoding diabetic peripheral neuropathy: pathogenesis, diagnostic breakthroughs, and emerging therapeutics-a comprehensive review. **International Journal of Zoology, Environment and Life Sciences**, p. 1-8, 2024.

KARKI, D.B.; YADAVA, S.K.; PANT, S.; *et al.* Prevalence of sensory neuropathy in type 2 diabetes mellitus and its correlation with duration of disease. **Kathmandu Univ Med J (KUMJ)**, v. 14, p. 120–124, 2016.

KARU, Tina I. Molecular mechanism of the therapeutic effect of low-intensity laser radiation. **Life Sciences**, Oxford, v. 2, n. 1, p. 53-74, 1988.

KAWAI, Hideki *et al.* Ultrasound therapy for a week promotes regeneration and reduces pro-inflammatory macrophages in a rat sciatic nerve autograft model, v. 13, n. 1, 2023.

LEAL, Milena Valdinéia da Silva *et al.* Evaluation of the effects of photobiomodulation (808 nm) on pain and quality of life of diabetic neuropathy patients. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 2, p. e26211225552-e26211225552, 2022.

LEE, Wonhye *et al.* Creation of various skin sensations using pulsed focused ultrasound: Evidence for functional neuromodulation. **International journal of imaging systems and technology**, v. 24, n. 2, p. 167-174, 2014.

LEE, Justin A. *et al.* Reliability and validity of a point-of-care sural nerve conduction device for identification of diabetic neuropathy. **PloS one**, v. 9, n. 1, p. e86515, 2014.

LEUNG, Kwok-Sui *et al.* Complex tibial fracture outcomes following treatment with low-intensity pulsed ultrasound. **Ultrasound in medicine & biology**, v. 30, n. 3, p. 389-395, 2004.

LI, Sihong *et al.* The synergistic effects of applying low-level laser therapy plus ultrasound on pain and muscle function in patients with knee osteoarthritis: a protocol of a randomized double-blind study. **Medicine**, v. 100, n. 10, p. e24764, 2021.

LIMA, M. A. C. *et al.* Relato de experiência: tratamento úlcera por pressão em paciente em centro de saúde da família. In: CONGRESSO INTERNACIONAL DA REDE UNIDA, 11, 2014, Botucatu. Anais Botucatu: **Revista Interface**, 2014.

LIMA-SOUSA, R.; *et al.* Injectable hydrogels for the delivery of nanomaterials for cancer combinatorial photothermal therapy. **Biomaterials Science**, v. 11, p. 6082-6108, 2023.

LIZARELLI, Rosane de Fátima Zanirato *et al.* Photo-kinesiotherapy: photobiomodulation associated with some kinesiotherapies for orofacial rehabilitation. In: **Mechanisms of Photobiomodulation Therapy XIII**. SPIE, 2018. p. 112-122.

LOPES, Larissa Aparecida Biason *et al.* Synergistic effects of vacuum therapy and laser therapy on physical rehabilitation. **Journal of physical therapy science**, v. 31, n. 7, p. 598-602, 2019.

LORIG, Kate *et al.* **Living a healthy life with chronic conditions: self-management of heart disease, arthritis, diabetes, asthma, bronchitis, emphysema, and others**. Boulder: 3. ed. 2006.

LOW, John; REED, Ann. **Eletroterapia Explicada Princípios e Prática**. 3 ed. Barueri- São Paulo: Manole, 2001.

MAGKOS, Faidon; HJORTH, Mads F.; ASTRUP, Arne. Diet and exercise in the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 16, n. 10, p. 545-555, 2020.

MANBACHI, Amir; COBBOLD, Richard SC. Development and application of piezoelectric materials for ultrasound generation and detection. **Ultrasound**, v. 19, n. 4, p. 187-196, 2011.

MILANI, Giovana Barbosa; JOÃO, Silvia Maria Amado; FARAH, Estela Adriana. Fundamentos da Fisioterapia dermato-funcional: revisão de literatura. **Fisioterapia e pesquisa**, v. 13, n. 1, p. 37-43, 2006.

MOOI, Ching Siew *et al.* Using biothesiometer, Neuropathy Symptom Score, and Neuropathy Disability Score for the early detection of peripheral neuropathy: a cross-sectional study. **Qatar Medical Journal**, v. 2024, n. 3, p. 24, 2024.

MŁYNARSKA, Ewelina *et al.* Type 2 Diabetes Mellitus: New Pathogenetic Mechanisms, Treatment and the Most Important Complications. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 3, p. 1094, 2025.

MOREIRA, Rodrigo 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**, v. 49, p. 944-950, 2005.

NEUROMETRIX. NC-stat DPNcheck Normative Database: **Collection, Analysis and Recommended Normal Limits**. 2013. Disponível: http://www.dpncheck.com/wp-content/uploads/2017/08/nc-stat_dpncheck_normative_databonograph_for_software_version_2_0_pn2203866_rev_a.pdf. Acesso em: 23/06/2022.

NKONGE, Ken Munene; NKONGE, Dennis Karani; NKONGE, Teresa Njeri. Screening for diabetic peripheral neuropathy in resource-limited settings. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 15, n. 1, p. 55, 2023.

OGGIAM, Daniela Silva *et al.* Effects of Monochromatic Infrared Light on Painful Diabetic Polyneuropathy: Randomized Controlled Trial. **Pain Management Nursing**, v. 26, n. 1, p. 45-54, 2025.

OLIVEIRA, Mariana Sales, *et al.* Diabetes Mellitus tipo 2-uma revisão abrangente sobre a etiologia, epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 5, p. 24074-24085, 2023.

OLIVEIRA, André de Brito; DA SILVA JUNIOR, Cleto Marinho; PONTES, Cássia Regina Costa. Recurso Fotossônico no tratamento a fibromialgia. **Research, Society and Development**, v. 13, n. 11, p. e17131147260-e17131147260, 2024.

PAOLILLO, Fernanda Rossi *et al.* Synergic effects of ultrasound and laser therapies on mesentery for management of obesity and diabetes in rats. **Journal of Biophotonics**, v. 14, n. 11, p. e202100109, 2021.

PAOLILLO, Fernanda Rossi *et al.* Ultrasound plus low-level laser therapy for knee osteoarthritis rehabilitation: a randomized, placebo-controlled trial. **Rheumatology international**, v. 38, p. 785-793, 2018.

PARIZOTTO, Nivaldo Antonio; FERRARESI, Cleber. Enhancing Physiotherapy Outcomes with Photobiomodulation: A Comprehensive Review. **J Nov Physiother Rehabil**. v. 8, n. 2, p. 031-038, 2024.

PASTORE, Carlos *et al.* A comparison of electrophysiological tests for the early diagnosis of diabetic neuropathy. **Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine**, v. 22, n. 12, p. 1667-1673, 1999

PAPANAS, N.; ZIEGLER D. Polyneuropathy in impaired glucose tolerance: is postprandial hyperglycemia the main culprit? A mini-review. **Gerontology**, v. 59, p. 193–198, 2013.

PERRIER, Quentin; MORO, Cecile; LABLANCHE, Sandrine. Diabetes in spotlight: current knowledge and perspectives of photobiomodulation utilization. **Frontiers in Endocrinology**, v. 15, p. 1303638, 2024.

PERKINS, Bruce A. *et al.* Validation of a novel point-of-care nerve conduction device for the detection of diabetic sensorimotor polyneuropathy. **Diabetes Care**, v. 29, n. 9, p. 2023-2027, 2006.

PETROPOULOS, Ioannis N. *et al.* Diagnosing diabetic neuropathy: something old, something new. **Diabetes & Metabolism Journal**, v. 42, n. 4, p. 255, 2018.

PIRES, Luiza de Barros Mendes *et al.* Diabetes mellitus gestacional-uma revisão abrangente sobre etiologia, epidemiologia, diagnóstico, tratamento, complicações maternas e fetais. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 7, n. 2, p. e68857-e68857, 2024.

POP-BUSUI, Rodica *et al.* Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. **Diabetes care**, v. 40, n. 1, p. 136, 2016.

PRASHANT, Praveen *et al.* Nerve conduction velocity studies in diabetic peripheral neuropathy involving sural nerve—A meta-analysis. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, v. 13, n. 10, p. 4469-4475, 2024.

RASMUSSEN, Vinni Faber *et al.* Neuropathy in adolescents with type 1 diabetes: Confirmatory diagnostic tests, bedside tests, and risk factors. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 201, p. 110736, 2023.

RAVEENDRAN, Arkiath V.; CHACKO, Elias C.; PAPPACHAN, Joseph M. Non-pharmacological treatment options in the management of diabetes mellitus. **European endocrinology**, v. 14, n. 2, p. 31, 2018.

ROLIM, Luiz Clemente *et al.* Diagnóstico e tratamento da neuropatia periférica diabética. In: **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**. (2023). Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/prevencao-diagnostico-e-tratamento-da-neuropatia-periferica-diabetica/>. Acesso em 05/01/2025.

ROLIM, Luiz Clemente *et al.* Heterogeneidade clínica e coexistência das neuropatias diabéticas: diferenças e semelhanças entre diabetes Mellitus tipos 1 e 2. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, n. 53, p. 818-824, 2009.

RØIKJER, Johan *et al.* Diabetic peripheral neuropathy: emerging treatments of neuropathic pain and novel diagnostic methods. **Journal of Diabetes Science and Technology**, p. 19322968241279553, 2024.

ROMANO, Cristiani. V. G. **Efeito do ultra-som terapêutico aplicado na fase precoce da cicatrização do tendão flexor. Estudo biomecânico em tendões de coelhos**. 2001. 68 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2001.

SAMPAIO, Victor Veitas Lopes *et al.* Diabetes Mellitus tipo 1-uma revisão abrangente sobre etiologia, epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 5, p. 24239-24249, 2023.

SANT'ANA, Estela Maria Correia. Fundamentação teórica para terapia combinada HECCUS-Ultrassom e Corrente Aussie no tratamento da lipodistrofia ginóide e da gordura localizada. **Revista Brasileira de Ciência & Estética**, v. 1, n. 1, p. 1-15, 2010.

SAVELIEFF, Masha G. *et al.* The global and regional burden of diabetic peripheral neuropathy. **Nature Reviews Neurology**, p. 1-15, 2025.

SIGAL, Ronald J. *et al.* Physical activity and diabetes. **Canadian journal of diabetes**, v. 42, p. S54-S63, 2018.

SMITH, Howard S.; HARRIS, Richard; CLAUW, Daniel. Fibromyalgia: an afferent processing disorder leading to a complex pain generalized syndrome. **Pain physician**, v. 14, n. 2, p. E217, 2011.

SINGH, Aditi *et al.* Type 2 Diabetes Mellitus: A Comprehensive Review of Pathophysiology, Comorbidities, and Emerging Therapies. **Comprehensive Physiology**, v. 15, n. 1, p. e70003, 2025.

SINGH, Kunwar Pal *et al.* High-resolution ultrasonography of the sural nerve in diabetic peripheral neuropathy. **Journal of Ultrasonography**, v. 20, n. 81, p. e83, 2020.

SELVARAJAH, Dinesh *et al.* Diabetic peripheral neuropathy: advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention. **The Lancet Diabetes & endocrinology**, v. 7, n. 12, p. 938-948, 2019.

SPALLONE, Vincenza; GRECO, Carla. Painful and painless diabetic neuropathy: one disease or two?. **Current diabetes reports**, v. 13, p. 533-549, 2013.

TAN, Sin Yee *et al.* Type 1 and 2 diabetes mellitus: A review on current treatment approach and gene therapy as potential intervention. **Diabetes & metabolic syndrome: clinical research & reviews**, v. 13, n. 1, p. 364-372, 2019.

TER HAAR, Gail. Therapeutic ultrasound. **European Journal of ultrasound**, v. 9, n. 1, p. 3-9, 1999.

TER HAAR, Gail;; DYSON, Mary; OAKLEY, Sandy. Ultrasound in physiotherapy in the United Kingdom: results of a questionnaire. **Physiotherapy Practice**, v. 4, n. 2, p. 69-72, 1988.

WANG, Chi-Sheng *et al.* Diabetic peripheral neuropathy: age-stratified glycemic control. **Frontiers in Endocrinology**, v. 15, p. 1377923, 2024.

WANG, Jia-You *et al.* Low level light therapy/photobiomodulation for diabetic peripheral neuropathy: protocol of a systematic review and meta-analysis. **BMJ Open**, v. 12, n. 9, p. e059476, 2022.

WANG, Keyan *et al.* Photobiomodulation for diabetes and its complications: a review of general presentation, mechanisms and efficacy. **Annals of Medicine**, v. 56, n. 1, p. 2433684, 2024.

VIIGIMAA, Margus *et al.* Macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus. **Current vascular pharmacology**, v. 18, n. 2, p. 110-116, 2020.

WIJNANDS, Jose Maria Andreas *et al.* Individuals with type 2 diabetes mellitus are at an increased risk of gout but this is not due to diabetes: a population-based cohort study. **Medicine**, v. 94, n. 32, p. e1358, 2015.

WELLS, P. N. T. **Biomedical ultrasonics**. Journal of Clinical Ultrasound. London: Academic Press, abr. 1977. 635 p.

YANG, Yang *et al.* Diabetic neuropathy: cutting-edge research and future directions. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 10, n. 1, p. 132, 2025.

YANG, Ke *et al.* Progress in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 148, p. 112717, 2022.

YILDIZ, Busra *et al.* Low-intensity low-frequency pulsed ultrasound ameliorates sciatic nerve dysfunction in a rat model of cisplatin-induced peripheral neuropathy. **Scientific Reports**, v. 12, p. 8125. 2022.

YONG, S. **Terapia por ultra-som**. In: KITCHENS, S.; BAZIN, S. Eletroterapia de Clayton. São Paulo: Manole, p. 235-258, 1998.

YOUNG, M. J. *et al.* A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. **Diabetologia**, v. 36, p. 150-154, 1993.

ZHENG, Yan; LEY, Sylvia H.; HU, Frank B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. **Nature reviews endocrinology**, v. 14, n. 2, p. 88-98, 2018.

ZHU, Jinxi *et al.* Diabetic peripheral neuropathy: pathogenetic mechanisms and treatment. **Frontiers in endocrinology**, v. 14, p. 1265372, 2024.

ZIEGLER, Dan *et al.* Diabetic neuropathy. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes**, v. 129, n. S 01, p. S70-S81, 2021.

ZIEGLER, Dan *et al.* Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations. **Diabetes research and clinical practice**, v. 186, p. 109063, 2022.

ZIEGLER, Dan. Painful diabetic neuropathy: advantage of novel drugs over old drugs? **Diabetes Care**, v. 32, n. 2, p. 414-419, 2009.

ANEXO 1

CARTA DE ANUÊNCIA

Ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Santa Casa de Misericórdia de São Carlos,

Prezado Comitê de Ética em Pesquisa da Santa Casa, na função de representante legal do NAPID Pesquisa e Desenvolvimento LTDA, informo que o projeto de pesquisa intitulado "Avaliação da Integridade Neurológica Periférica e Tratamento Sinérgico de Fotobiomodulação e Ultrassom-terapêutico em Pacientes com Diabetes Mellitus (Tipo II): Estudo Clínico", que será realizado sob a responsabilidade da equipe de pesquisadores sob coordenação de Juliana da Silva Amaral Bruno e que tem como objetivo principal avaliar a condução do nervo sural de pacientes com diabetes mellitus (tipo II) e oferecer tratamento para controle da neuropatia periférica dos membros inferiores para prevenção de complicações graves relacionadas ao diabetes, foi analisado e autorizada sua realização apenas após a apresentação do parecer favorável emitido pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Santa Casa de Misericórdia de São Carlos. Solicito a apresentação do Parecer de Aprovação do CEP-Santa Casa antes de iniciar a coleta de dados nesta Instituição.

"Declaro conhecer a Resolução CNS 466/12. Esta instituição está ciente de suas corresponsabilidades como instituição coparticipante do presente projeto de pesquisa e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos sujeitos de pesquisa nela recrutados, dispondo de infraestrutura necessária para a garantia de tal segurança e bem-estar.

São Carlos, 04 de março de 2024



Anderson Luis Zanclín
Diretor do NAPID Pesquisa e Desenvolvimento LTDA

**NAPID PESQUISA E
DESENVOLVIMENTO LTDA**
CNPJ: 48.971.734/0001-19
R. Riachuelo, 171 - Centro
CEP 13.560-110 - São Carlos - SP

ANEXO 2

Contatos do pesquisador responsável – Ma. Juliana da Silva Amaral Bruno, telefone: (16) 997732250, e-mail:

julianabruno@estudante.ufscar.br

Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)*: Santa Casa de São Carlos, endereço: R. Paulino Botelho de Abreu Sampaio, 535 Jd. Pureza, São Carlos, SP – CEP 13.561-060, telefone: (16) 3509-1100, horário de funcionamento do departamento de ensino 8h00-18h00 (segunda-sexta-feira)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: Avaliação da Integridade Neurológica Periférica e Tratamento Sinérgico de Fotobiomodulação e Ultrassom Terapêutico em Pacientes com Diabetes Mellitus (tipo II): Estudo Clínico
Pesquisadores Responsáveis: Prof. Dr. Vanderlei Salvador Bagnato, Prof. Dr. Cleber Ferraresi, Ma. Juliana da Silva Amaral Bruno

Instituição do Pesquisador Responsável: Universidade Federal de São Carlos (PPG Biotec); Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo.

O(a) senhor(a) está sendo convidado(a) para participar de uma pesquisa clínica. Leia cuidadosamente o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, elaborado em duas vias, em caso de dúvidas o senhor(a) pode nos perguntar e assim que for esclarecido e aceitar participar da pesquisa, as vias deverão ser assinadas ao final pelo senhor(a) ou por um representante legal, assim como, pelo pesquisador responsável, e desta forma, uma via será entregue ao senhor(a). Importante ressaltar que, todas as páginas deverão ser rubricadas pelo pesquisador responsável/ou por pessoa delegada a ele e pelo participante ou /responsável legal.

Esse trabalho se trata de uma complicação frequente do diabetes, que é a Neuropatia Diabética (ND), ocorrendo alteração na sensibilidade dolorosa, térmica e vibratória, em pacientes com diabetes mellitus (tipo II), com diagnóstico de 7 a 13 anos. Este projeto de pesquisa tem como objetivo diagnosticar e acompanhar a ND e tratar os sintomas indesejados.

Prezando-se pelo esclarecimento do participante, o local do estudo corresponde ao NAPID Pesquisa e Desenvolvimento LTDA, localizado na Rua Riachuelo, 171, São Carlos - S.P., que ocorrerá inicialmente a triagem com as primeiras avaliações, duração de 40 minutos, após será agendado a coleta de sangue em laboratório parceiro e na sequência o agendamento das datas e horários para realização da intervenção.

A coleta de dados acontecerá em dois tempos (inicial e final), e os procedimentos serão descritos a seguir conforme será submetido as avaliações:

- dos questionários, serão utilizados 4 questionários com perguntas para sua identificação, e também direcionadas aos temas de qualidade de sono e classificação da neuropatia periférica;
- da composição corporal, ao subir e permanecer por alguns segundos em uma balança específica será feita a medição da gordura, parte muscular e os líquidos do corpo, entre outros;
- da sensibilidade térmica, o senhor(a) deitado(a) para cima e com os olhos fechados receberá um estímulo frio e normal na parte superior do primeiro dedo de ambos os pés e será colhido o relato de acordo a sua sensação;
- da avaliação dolorosa, o senhor(a) deitado(a) para cima, o examinador encostará um fio de nylon em alguns dedos para saber se há percepção, isso acontecerá nos dois pés. E nos mesmos pontos um dispositivo de pressão medirá numericamente quando inicia a sensação dolorosa;
- da avaliação vibratória, o senhor(a) deitado(a) para cima, o examinador realizará a vibração superficial (com o instrumento diapasão) sobre a articulação do primeiro dedo e contará o tempo a partir do momento que não sentir mais a vibração;
- da amplitude de movimento, o senhor(a) deitado(a) para cima, o examinador com o goniômetro (régua) será feito a medida do movimento da articulação do tornozelo, quando dobra para cima e para baixo bilateralmente.
- do dispositivo DPN Check, o senhor(a) deitado(a) para o lado, o examinador colocará na parte lateral da perna e por alguns segundos sentirá um leve formigamento que resultará na coleta da classificação da neuropatia periférica;
- do reflexo, o senhor(a) ficará na posição sentada e sem apoio nos pés, sentirá um estímulo no tendão de Aquiles (atrás do tornozelo) com um pequeno martelo e será observada a resposta (movimento) do pé.

As respostas da avaliação serão tratadas de forma anônima e confidencial, ou seja, em nenhum momento será divulgado seu nome em qualquer fase do estudo. Quando for necessário exemplificar determinada situação,

Contatos do pesquisador responsável – Ma. Juliana da Silva Amarel Bruno, telefone: (16) 997732250, e-mail: julianabruno@estudante.ufscar.br

Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)*: Santa Casa de São Carlos, endereço: R. Paulino Botelho de Abreu Sampaio, 535 Jd. Pureza, São Carlos, SP – CEP 13.561-060, telefone: (16) 3509-1100, horário de funcionamento do departamento de ensino 8h00-18h00 (segunda-sexta-feira)

sua privacidade será assegurada. Os dados coletados poderão ter seus resultados divulgados em eventos, revistas e/ou trabalhos científicos.

A coleta de sangue será realizada em uma data previamente agendada e realizada por laboratório parceiro de análises clínicas “Laboratório Médico Dr. Maricondi”, localizado na rua Major José Inácio, nº2392, Centro, São Carlos – SP, CEP: 13560-161, telefone: (16) 2107-0123, CNPJ: 45.362.324/0001-08, na qual oferecerá profissional qualificado. O volume total de sangue a ser retirado do senhor(a) será de aproximadamente 20 ml, divididos em 4 tubos, 2 com gel separador e 2 tubos com anticoagulante EDTA. As amostras colhidas são produzidas no Núcleo Técnico Operacional -NTO, depois serão armazenadas em Soroteca por 10 dias sob temperatura refrigerada (2 a 10°C) e descartadas por empresa especializada de retirada de resíduos biológicos, conforme descrição no PGRSS (Plano de Gerenciamento de Resíduos do Serviço de Saúde). Caso ocorra algum efeito adverso no ato da coleta o (a) senhor (a) será assistido para a solução da intercorrência.

A intervenção iniciará com incentivo de alimentação saudável para equilíbrio glicêmico através de uma cartilha distribuída no primeiro dia de tratamento e receberão orientações educacionais sobre atividade física. Serão formados dois grupos de tratamento com protocolos diferentes, um grupo com aplicação efetiva do equipamento Recupero no nervo sural de ambos os membros inferiores e outro protocolo sem efetividade, mas, caso o indivíduo queira receber o protocolo após os resultados da pesquisa, se forem satisfatórios, o tratamento será realizado. Cada sessão de intervenção terá duração de 20 minutos, o período total do tratamento terá duração de 3 meses, sendo 2 sessões por semana, totalizando 24 sessões de intervenção, o local será no NAPID Pesquisa e Desenvolvimento LTDA, de São Carlos. Pedimos que ao longo destas sessões, o(a) senhor(a) não falte para que nossa pesquisa e seu tratamento não sejam prejudicados.

O equipamento DPN Check foi desenvolvido com tecnologia para detectar neuropatia diabética de forma precoce, e assim, ser acompanhada para evitar lesões cutâneas, amputações, infecções por feridas abertas monitorando a condução do nervo sural bilateral, localizado na extremidade dos MMIL. Desta forma, o equipamento Recupero utilizado para intervenção é um forte aliado no controle da dor, ação anti-inflamatória, regeneração dos tecidos, entre outros, com a fotobiomodulação (laser de baixa intensidade) e ondas mecânicas (ultrassom terapêutico).

Em relação aos riscos, o preenchimento dos questionários não oferece risco imediato ao(a) senhor(a), porém considera-se a possibilidade de um risco subjetivo, pois algumas perguntas podem remeter à algum desconforto, evocar sentimentos ou lembranças desagradáveis ou levar à um leve cansaço após responder os questionários. Caso algumas dessas possibilidades ocorram, o(a) senhor(a) poderá optar pela suspensão imediata da entrevista. Durante as avaliações, com o algômetro digital você perceberá um estímulo sensorial doloroso devido à pressão, muito rapidamente, mas será retirado assim que iniciar o desconforto. O dispositivo DPN Check, fará que o senhor(a) sinta um estímulo sensitivo para análise da condução nervosa, mas será por 1 ou 2 segundos. Além disso, a avaliação do reflexo Aquileu pode ter um desconforto rápido devido à pressão local. A pesagem na balança há risco mínimo de desequilíbrio ao subir e como medida reparadora o pesquisador estará presente em todo momento para que seja amparado e acompanhado pelo tempo necessário. Em caso de persistência do desequilíbrio o senhor (a) será encaminhado para avaliação e assistência médica. Os riscos da intervenção terapêutica também são mínimos, em ambos os grupos, pois o tratamento de laser de baixa intensidade e ultrassom terapêutico são amplamente utilizados de forma isolada e também de forma sinérgica, sendo seguros e sem grandes riscos de complicações. Porém, caso o(a) senhor(a) tenha alguma reação na pele será diretamente encaminhado ao especialista para que seja avaliado. Além disso, o estagiário que contribuir com a intervenção passará por treinamentos específicos para melhor eficiência no procedimento deste estudo. Caso algum desconforto seja apontado e se for da vontade do senhor (a) a intervenção será interrompida imediatamente. O senhor (a) não terá nenhum custo ou compensação financeira ao participar do estudo. E caso necessário, será garantido o direito à assistência integral e gratuita ao participante, devido a danos decorrentes da participação na pesquisa e pelo tempo que for necessário.

Os benefícios que você terá são referentes à avaliação e intervenção clínica gratuita conforme descrito anteriormente, especificamente para melhora e acompanhamento da Neuropatia Diabética. Além disso, contribuir com o desenvolvimento científico e tecnológico voltado para pacientes com Neuropatia Diabética.

Contatos do pesquisador responsável – Ma. Juliana da Silva Amaral Bruno, telefone: (16) 997732250, e-mail: julianabruno@estudante.ufscar.br

Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)*: Santa Casa de São Carlos, endereço: R. Paulino Botelho de Abreu Sampaio, 535 Jd. Pureza, São Carlos, SP – CEP 13.561-060, telefone: (16) 3309-1100, horário de funcionamento do departamento de ensino 8h00-18h00 (segunda-sexta-feira)

A pesquisa será realizada por profissionais capacitados para aplicações e testes referidos neste projeto. Quaisquer dúvidas que você tenha, poderá entrar em contato com a responsável pela pesquisa a qualquer momento. A responsável pelo estudo é a fisioterapeuta Juliana da Silva Amaral Bruno, que pode ser encontrada no Instituto de Física de São Carlos (USP), situado Avenida Trabalhador São-carlense, nº 400 Parque Arnold Schmidt - CEP: 13566-590, São Carlos/SP, Telefone: (16) 3373-9826, e-mail: julianabruno@estudante.ufscar.br.

O(a) senhor(a) será informado(a) sobre todos os procedimentos envolvidos na participação do estudo, sendo que pode recusar a participação em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo, além de que a sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação, com o pesquisador ou com a instituição.

O(a) senhor(a) não terá despesa alguma com a participação no projeto. Entretanto, poderá ser ressarcido(a) caso haja gastos decorrentes exclusivamente da sua participação na pesquisa, como por exemplo alimentação. Bem como, terá direito a indenização conforme as leis vigentes no país, caso ocorra dano ou lesão decorrentes de participação na pesquisa.

A desistência do projeto não vai provocar nenhum prejuízo ao senhor(a), porém o(a) senhor(a) tem a garantia de plena liberdade de recusar a participar ou retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma. Este projeto não tem nenhum custo, sendo apenas necessário à sua presença nos dias estabelecidos previamente, quando for necessário seu deslocamento em função do estudo, será garantido o ressarcimento das despesas, do participante e de seu acompanhante com o estudo. Salienta-se que os itens ressarcidos não são apenas aqueles relacionados a transporte e alimentação, mas a todo gasto decorrente da participação no estudo.

Todas as suas informações serão tratadas com sigilo sendo os dados utilizados em publicações científicas.

Estou ciente e de acordo com o que foi exposto anteriormente, eu _____, estou de acordo em participar deste projeto de pesquisa de doutorado.

São Carlos, SP, / /

Participante/responsável legal

Pesquisador responsável

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é um órgão que protege o bem-estar dos participantes de pesquisas. O CEP é responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos, visando garantir a dignidade, os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes de pesquisas. Caso você tenha dúvidas e/ou perguntas sobre seus direitos como participante deste estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) da Santa Casa de Misericórdia de São Carlos, conforme dados acima. O CEP está vinculado à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Conselho Nacional de Saúde (CNS), e o seu funcionamento e atuação são regidos pelas normativas do CNS/Conep. A CONEP tem a função de implementar as normas e diretrizes regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, aprovadas pelo CNS, também atuando conjuntamente com uma rede de Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) organizados nas instituições onde as pesquisas se realizam.

ANEXO 3



Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia

PPG-Biotec

UFSCar – São Carlos

Projeto de Doutorado "Avaliação da Integridade Neurológica Periférica e Tratamento Sinérgico de Ultrassom Terapêutico e Fotobiomodulação em Pacientes Diabéticos (Tipo II)"

AVALIAÇÃO GERAL

Identificação:

Nome: _____

Genêro: _____

Etnia: _____

Data de Nascimento: _____ Idade: _____

Escolaridade: _____ Estado Civil: _____

Nacionalidade: _____ Naturalidade: _____

Endereço: _____

Telefone fixo: _____ Celular: _____

E-mail: _____

Peso: _____ kg Altura: _____ m IMC: _____

Profissão/ Situação Atual: _____

Antecedentes Pessoais:

HAS: _____ DM: _____ Marcapasso: _____

Cirurgias Ortopédicas/ Implantes metálicos: _____

Problemas Neurológicos: _____

Hérnia de Disco Lombar Sim () Não ()

Extrusão () Protusão () Localização: _____

Doença Reumática Sim () Não () _____

Problemas Vasculares: _____

Problemas gastro-intestinais: _____

Uso de: Álcool () Tabagista ()



Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia

PPG-Biotec

UFSCar - São Carlos

Caracterização da Neuropatia diabética e classificação da Dor:

Queixa Principal: _____

Diagnóstico/Médico: _____

Médico atual: _____

H.M.A.(Diabetes): _____

Já fez fisioterapia anteriormente: _____ Melhorou: _____

Medicamentos: _____

A dor ou desconforto é?: () Constante () Intermitente () Breve

() Em repouso () Durante atividade

() Dor Aguda () Dor Crônica

Qual região do desconforto? _____

O que piora? _____

O que melhora? _____

Exame Físico:

Edema: _____ Calor/Rubor: _____

ADM: _____ Rigidez Matinal: _____

Pratica atividade física (Qual): _____

Qual a frequência? _____

ANEXO 4



A fibras, são todas iguais?

A fibra dietética ou fibra alimentar é um carboidrato não digerível presente em alimentos derivados de vegetais. Ingestão elevada de fibras na dieta é considerada um padrão saudável, tanto na prevenção, como no controle do diabetes mellitus.

As fibras são importantes para...

Diminuir o apetite – ao formar um gel viscoso, o alimento permanece mais tempo no estômago, aumentando a sensação de saciedade o que promove menor ingestão de alimentos e favorece a perda de peso;

Diminuir a absorção de glicose – ao formar um gel no estômago, retarda a entrada de nutrientes no intestino delgado favorecendo a diminuição da absorção de glicose no sangue;

Melhorar o funcionamento do intestino – aumentam o volume do bolo fecal e previnem constipação intestinal.

Ativar o Windows
Acesse Configurações para ativar o Windows.



=



- Fibras insolúveis (pães integrais, cereais, cenouras, couve e na casca da maçã) aumentam o trânsito intestinal, diminuindo a constipação.
- Fibras solúveis (aveia, feijões, ervilhas, frutas cítricas, maçãs e framboesas) diminuem o trânsito intestinal, contribuindo para a qualidade de vida das pessoas que têm o intestino solto e freqüentes diarreias. E ainda essas fibras têm efeito positivo sobre a mucosa e a microbiota intestinal, fortalecendo as bactérias benéficas, que são essenciais para proteger esse órgão contra infecções.

- Reduzir a ingestão de fontes de carboidratos

Gorduras: Vilãs ou Mocinhas?

• A gordura na alimentação tende a ser vista como algo ruim. No entanto, o consumo adequado de gorduras, pode sim trazer benefícios à saúde.

- O importante é conhecer os tipos, as fontes alimentares e as quantidades recomendadas.



GORDURAS BOAS SÃO CHAMADAS DE INSATURADAS E É CLASSIFICADA EM DOIS TIPOS:

- Monolinsaturadas

Azeite de olive
Óleo de canola
Nozes e castanhas
Abacate

- Poli-Insaturadas

Peixes oleosos como salmão, sardinha, entre outros.
Óleos de soja
Linhaça
Chia

O que são Gorduras Saturadas ou ruins?

São um tipo de gordura que, em temperatura ambiente, apresenta-se em estado sólido

- Margarina
- Biscoitos
- Batatas fritas (prontas ou congeladas)
- Sorvetes
- Salgadinhos de pacote
- Alimentos ultra processados com estes ingredientes



“PROTEÍNAS: muito além dos músculos”

- As proteínas são nutrientes formados pela união de vários tipos de aminoácidos. Elas podem ser classificadas em proteínas de alto valor biológico.
- Dentre as principais funções desses nutrientes, destacam-se as funções estruturais (construção da pele, cabelos, unhas, tecidos e músculos) e as funções funcionais no organismo (participação em funções enzimáticas, hormonais, entre outras).



- Os alimentos ricos em proteína animal são: a carne, frango, peixe ou produtos como ovos, leite e derivados.
- A maioria dos alimentos vegetais são relativamente pobres em proteína. Podemos citar, como fontes de proteína vegetal, alimentos como o feijão, grão de bico, ervilha, lentilha, soja, fava, quinoa e castanhas.

.... Vale lembrar que o consumo de proteínas em excesso não é benéfico para o organism.
pelo alto custo metabólico e pelo risco de elevar o consumo de gorduras, normalmente associados as carnes...



Carboidratos: O grande combustível do nosso organismo



Os carboidratos são substâncias encontradas principalmente em alimentos de origem vegetal. Eles fornecem a maior parte da energia necessária para manutenção das atividades das pessoas e, principalmente, prover o cérebro de energia suficiente para seu funcionamento. Após serem ingeridos são rapidamente convertidos em glicose, exceto as fibras.

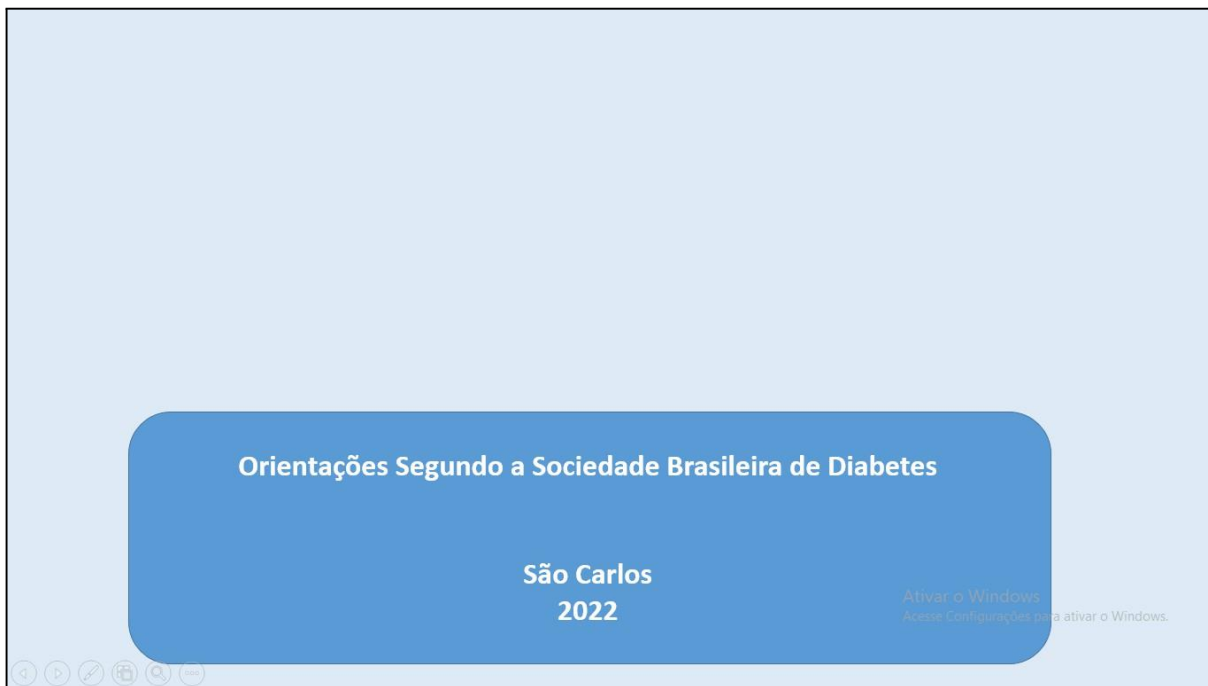
Os carboidratos podem ser divididos em três tipos: açúcares, amidos e fibras. Estes são os nomes mais adequados ao invés das denominações: carboidratos simples e complexo.

Ativar o Windows
Acesse Configurações para ativar o Windows.

Outros Aspectos Importantes Sobre os Carboidratos...

- Os alimentos fontes de carboidratos são recomendados para as pessoas que tem diabetes?
Sim. A maioria dos alimentos que devemos consumir ao longo do dia são os que contêm carboidratos. Quanto mais inteiro ou integral, quanto menos processado ou refinado, mais nutritivos e mais benéficos para a saúde.
- O que acontece quando comemos excesso de carboidrato?
Se o consumo for maior de alimentos ricos em açúcares e gorduras e pobres em fibras, tais como, fast food, doces em geral, bebidas com açúcar, etc, poderá ocorrer piora da glicemia, aumento dos lipídios sanguíneos (triglicérideo principalmente) e aumento do peso corporal.

Ativar o Windows
Acesse Configurações para ativar o Windows.



Orientações Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes

**São Carlos
2022**

Ativar o Windows
Acesse Configurações para ativar o Windows.



ANEXO 5

QUESTIONÁRIO DE SINTOMAS MNSI		SIM	NÃO
1	Sente as pernas e/ou pés dormentes?	[](1)	[](0)
2	Já sentiu dor em queimação nas suas pernas e/ou pés?	[](1)	[](0)
3	Tem os pés muito sensíveis ao toque?	[](1)	[](0)
4	Apresenta câimbras musculares nas pernas ou pés?	[](0)	[](0)
5	Já sentiu alfinetadas nas pernas ou pés?	[](1)	[](0)
6	Sente que as cobertas de cama lhe machucam quando você cobre as pernas?	[](1)	[](0)
7	No banho, sabe dizer se água está quente ou fria?	[](0)	[](1)
8	Já apresentou ferida aberta nos seus pés?	[](1)	[](0)
9	Alguma vez seu médico lhe disse que tinha neuropatia?	[](1)	[](0)
10	Você se sente fraco na maior parte do tempo?	[](0)	[](0)
11	Seus sintomas pioram à noite?	[](1)	[](0)
12	Você sente dor nas pernas quando caminha?	[](1)	[](0)
13	Você sente os pés quando caminha?	[](0)	[](1)
14	A pele de seus pés é tão seca a ponto de rachar?	[](1)	[](0)
15	Você alguma vez sofreu uma amputação?	[](1)	[](0)
TOTAL:			

ANEXO 6

NSS

Original: Young MJ, Boulton AJM, Macleod AF e cols.
 Tradução: Moreira RO, Castro AP, Papelbaum M e cols.

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 a avaliação	
2. Que tipo de sensação mais te incomoda? (Descrever os sintomas se o paciente não citar nenhum destes)	<input type="checkbox"/> Queimação, dormência ou formigamento <input type="checkbox"/> Fadiga, câimbras ou prurido	2pts 1pt
3. Qual a localização mais freqüente desse(a) (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(a) (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(a) acordou durante a noite?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	1pt 0pt
6. Alguma manobra que o(a) senhor(a) o 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 0pt

Escore Total: _____ Classificação: Leve / Moderado / Grave

Um escore de 3-4 implica em sintomas leves, 5-6 sintomas moderados e 7-9 sintomas graves.

NDS

Original: Young MJ, Boulton AJM, Macleod AF e cols.
 Tradução: Moreira RO, Castro AP, Papelbaum M e cols.

O ECN é derivado do exame do Reflexo Aquileu e da sensibilidade vibratória, dolorosa e térmica do hálux 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			
Sensação	Vibratória		
	Dolorosa		
	Térmica		

Escore Total: _____ Classificação: Leve / Moderada / Grave

Pontuações: de 3 a 5 é considerado com evidência de sinais neuropáticos leves; 6 a 8, como moderado, e um escore de 9 a 10, como sinais neuropáticos graves.

ANEXO 7

Índice de qualidade do sono de Pittsburgh – versão portuguesa (PSQI-PT)

Nome: _____ Idade: _____ Data: ____/____/____

As questões a seguir são referentes à sua qualidade de sono apenas durante o mês passado. As suas respostas devem indicar o mais correctamente possível o que aconteceu na maioria dos dias e noites do último mês. Por favor responda a todas as questões.

1) Durante o mês passado, a que horas se deitou à noite na maioria das vezes?

Horário de deitar: _____ h _____ min

2) Durante o mês passado, quanto tempo (em minutos) demorou para adormecer na maioria das vezes?

Minutos demorou a adormecer: _____ min

3) Durante o mês passado, a que horas acordou (levantou) de manhã na maioria das vezes?

Horário de acordar: _____ h _____ min

4) Durante o mês passado, quantas horas de sono por noite dormiu? (pode ser diferente do número de horas que ficou na cama).

Horas de noite de sono: _____ h _____ min

Para cada uma das questões seguintes, escolha uma única resposta, a que lhe pareça mais correta. Por favor, responda a todas as questões.

5) Durante o mês passado, quantas vezes teve problemas para dormir por causa de:

a) Demorar mais de 30 minutos para adormecer:

<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> Menos de 1x/semana	<input type="checkbox"/> 1 ou 2x/semana	<input type="checkbox"/> 3x/semana ou mais
--------------------------------	---	---	--

b) Acordar ao meio da noite ou de manhã muito cedo:

<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> Menos de 1x/semana	<input type="checkbox"/> 1 ou 2x/semana	<input type="checkbox"/> 3x/semana ou mais
--------------------------------	---	---	--

c) Levantar-se para ir à casa de banho:

<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> Menos de 1x/semana	<input type="checkbox"/> 1 ou 2x/semana	<input type="checkbox"/> 3x/semana ou mais
--------------------------------	---	---	--

d) Ter dificuldade para respirar:

<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> Menos de 1x/semana	<input type="checkbox"/> 1 ou 2x/semana	<input type="checkbox"/> 3x/semana ou mais
--------------------------------	---	---	--

e) Tossir ou ressonar alto:

<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> Menos de 1x/semana	<input type="checkbox"/> 1 ou 2x/semana	<input type="checkbox"/> 3x/semana ou mais
--------------------------------	---	---	--

f) Sentir muito frio:

<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> Menos de 1x/semana	<input type="checkbox"/> 1 ou 2x/semana	<input type="checkbox"/> 3x/semana ou mais
--------------------------------	---	---	--

g) Sentir muito calor:

<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> Menos de 1x/semana	<input type="checkbox"/> 1 ou 2x/semana	<input type="checkbox"/> 3x/semana ou mais
--------------------------------	---	---	--

h) Ter sonhos maus ou pesadelos:

<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> Menos de 1x/semana	<input type="checkbox"/> 1 ou 2x/semana	<input type="checkbox"/> 3x/semana ou mais
--------------------------------	---	---	--

i) Sentir dores:

<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> Menos de 1x/semana	<input type="checkbox"/> 1 ou 2x/semana	<input type="checkbox"/> 3x/semana ou mais
--------------------------------	---	---	--

j) Outra razão, por favor, descreva: _____

Quantas vezes teve problemas para dormir por esta razão, durante o mês passado?

<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> Menos de 1x/semana	<input type="checkbox"/> 1 ou 2x/semana	<input type="checkbox"/> 3x/semana ou mais
--------------------------------	---	---	--

6) Durante o mês passado, como classificaria a qualidade do seu sono?

<input type="checkbox"/> Muito boa	<input type="checkbox"/> Boa	<input type="checkbox"/> Má	<input type="checkbox"/> Muito Má
------------------------------------	------------------------------	-----------------------------	-----------------------------------

7) Durante o mês passado, tomou algum medicamento para dormir receitado pelo médico, ou indicado por outra pessoa (farmacêutico, amigo, familiar), ou mesmo por sua iniciativa?

<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> Menos de 1x/semana	<input type="checkbox"/> 1 ou 2x/semana	<input type="checkbox"/> 3x/semana ou mais
--------------------------------	---	---	--

8) Durante o mês passado, teve problemas em ficar acordado durante as refeições, ou enquanto conduzia, ou enquanto participava nalguma atividade social?

<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> Menos de 1x/semana	<input type="checkbox"/> 1 ou 2x/semana	<input type="checkbox"/> 3x/semana ou mais
--------------------------------	---	---	--

9) Durante o mês passado, sentiu pouca vontade ou falta de entusiasmo para realizar as suas atividades diárias?

<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> Menos de 1x/semana	<input type="checkbox"/> 1 ou 2x/semana	<input type="checkbox"/> 3x/semana ou mais
--------------------------------	---	---	--

10) Vive com um(a) companheiro(a)?

<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim, mas em outro quarto	<input type="checkbox"/> sim, no mesmo quarto mas, não na mesma cama	<input type="checkbox"/> sim, na mesma cama
------------------------------	---	--	---

Se tem um(a) companheiro(a) de cama ou quarto, pergunte-lhe se, no mês passado, você teve:

a) Ronco alto:

<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> Menos de 1x/semana	<input type="checkbox"/> 1 ou 2x/semana	<input type="checkbox"/> 3x/semana ou mais
--------------------------------	---	---	--

b) Pausas longas na respiração durante o sono:

<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> Menos de 1x/semana	<input type="checkbox"/> 1 ou 2x/semana	<input type="checkbox"/> 3x/semana ou mais
--------------------------------	---	---	--

c) Movimentos de pernas durante o sono:

<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> Menos de 1x/semana	<input type="checkbox"/> 1 ou 2x/semana	<input type="checkbox"/> 3x/semana ou mais
--------------------------------	---	---	--

d) Episódios de desorientação ou confusão durante o sono:

<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> Menos de 1x/semana	<input type="checkbox"/> 1 ou 2x/semana	<input type="checkbox"/> 3x/semana ou mais
--------------------------------	---	---	--

e) Outros sintomas na cama enquanto dorme, por favor, descreva:

Anexo 8

CARTA DE AUTORIZAÇÃO

Ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Santa Casa de Misericórdia de São Carlos,

Prezado Comitê de Ética em Pesquisa da Santa Casa, na função de representante legal do Laboratório Médico Dr. Maricondi LTDA, informo que o projeto de pesquisa intitulado *Avaliação da Integridade Neurológica Periférica e Tratamento Sinérgico de Fotobiomodulação e Ultrassom-terapêutico em pacientes com Diabetes Mellitus (Tipo II): Estudo Clínico* apresentada pela pesquisadora, Juliana da Silva Amaral Bruno e que tem como objetivo principal *é avaliar integridade neurológica periférica em pacientes diabéticos (tipo II) com o dispositivo DPN Check, e verificar a eficácia das estimulações de fotobiomodulação e ultrassônica de baixa intensidade, sinérgicamente aplicados no nervo sural para a redução da neuropatia diabética* foi analisado e autorizada sua realização apenas após a apresentação do parecer favorável emitido pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Santa Casa de Misericórdia de São Carlos. Solicito a apresentação do Parecer de Aprovação do CEP-Santa Casa antes de iniciar a coleta de dados nesta Instituição.

“Declaro conhecer a Resolução CNS 466/12. Esta instituição está ciente de suas responsabilidades como instituição coparticipante do presente projeto de pesquisa e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos sujeitos de pesquisa nela recrutados, dispondo de infraestrutura necessária para a garantia de tal segurança e bem-estar.

São Carlos, 25 de julho de 2023



Caio Conrado

Gerente de Negócios

(16) 99177.3637

Laboratório Médico Dr. Maricondi
Endereço: R. Major José Inácio, 2392. Centro.
E-mail: caio.conrado@labmaricondi.com.br
Cidade: São Carlos/SP CEP: 13560-161 Fone: (16) 2107-0123
CNPJ: 45.362.324.0001-08/ Insc. Estadual: 637.617.768.118

Laboratório parceiro

O Laboratório Maricondi se responsabiliza pela coleta de sangue dos participantes do projeto de doutorado, intitulado “Avaliação da Integridade Neurológica Periférica e Tratamento Sinérgico de Fotobiomodulação e Ultrassom Terapêutico em Pacientes com Diabetes Mellitus (Tipo II): Estudo Clínico”, apresentado (a) pelo (a) pesquisador (a) Juliana da Silva Amaral Bruno. Desta forma, abaixo estão os exames e valores solicitados.

<u>Procedimento</u>	<u>Cod. Serviço</u>	<u>Qtdd</u>	<u>Preço Unit.</u>	<u>Total</u>	<u>Pacote</u>	<u>Observação</u>
HEMOGRAMA	40304361	1	24.00	24.00		
GLICOSE	40302040	1	5.00	5.00		
HEMOGLOBINA GLICADA	40302075	1	15.00	15.00		
VITAMINA B12	40316572	1	27.00	27.00		
PROTEINA C REATIVA	40308383	1	15.00	15.00		
Total						86.00



Caio Conrado

Gerente de Negócios

+55 16 9 9177 3637

+55 16 2107 0123

caio.conrado@labmaricondi.com.br

www.labmaricondi.com.br

ANEXO 09

Pesquisar e-mail

Ativo

ufir

82 de 1.732

Journal of Diabetes Investigation - Manuscript ID JDI-OAR-2025-0565 [email ref: SE-6-
a] Externa Caixa de entrada x

Journal of Diabetes Investigation <onbehalfof@manuscriptcentral.com> 20 de jun. de 2025, 23:54 ☆ ↶ ⋮
para mim, anacarolfer2000, cleber.ferraresi, vander

Traduza para o português X

20-Jun-2025

Dear Dr. Bruno:

Your manuscript entitled "EVALUATION METHODS FOR DIAGNOSING EARLY PERIPHERAL NEUROPATHY FOR DIABETIC PATIENTS: A COMPARATIVE CROSS-SECTIONAL STUDY" by Bruno, Juliana da Silva Amaral; Fernandes, Ana Carolina; Ferraresi, Cleber; Bagnato, Vanderlei Salvador, has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in Journal of Diabetes Investigation.

Co-authors: Please contact the Editorial Office as soon as possible if you disagree with being listed as a co-author for this manuscript.

Your manuscript ID is JDI-OAR-2025-0565.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to ScholarOne Manuscripts at <https://mc.manuscriptcentral.com/jdiabetesinv> and edit your user information as appropriate.

Our journal is currently transitioning to Wiley's Research Exchange submission portal.
If you submitted this manuscript through our Research Exchange site, you can view the status of your manuscript by logging into the submission site at

Pesquisar e-mail

Ativo

ufir

82 de 1.732

Our journal is currently transitioning to Wiley's Research Exchange submission portal.
If you submitted this manuscript through our Research Exchange site, you can view the status of your manuscript by logging into the submission site at wiley.atyponrex.com/journal/JDI
If you submitted this manuscript through ScholarOne, you can view the status of your manuscript by checking your Author Center after logging in to <https://mc.manuscriptcentral.com/jdiabetesinv>

Payment of your Open Access Article Publication Charge (APC):

All articles published in Journal of Diabetes Investigation are fully open access: immediately and freely available to read, download and share. Journal of Diabetes Investigation charges an article publication charge (APC).

Before we can publish your article, your payment must be completed. The corresponding author for this manuscript will have already received a quote email shortly after original submission with the estimated Article Publication Charge; please let us know if this has not been received. If you are unsure about the amount of Article Publication Charge you would be asked to pay in the event of your paper being accepted, we recommend that you visit the link below: https://onlinelibrary.wiley.com/page/journal/20401124/homepage/article_publication_charges.htm

Once your accepted paper is in production, the corresponding author will receive an e-mail inviting them to register with or log in to Wiley Author Services (www.wileyauthors.com) where the publication fee can be paid by credit card, or an invoice or proforma can be requested. The option to pay via credit card and claim reimbursement from your institution may help to avoid delays with payment processing.

If both the First Author and the Corresponding Author are AASD members and wish to request a discount, please make sure you must supply your membership detail and the society discount code at the time of submission. To qualify for the discount, please supply your membership number and the discount code by email to the Editorial Office before your manuscript is accepted for publication. Effective from 1 January 2017, Journal of Diabetes Investigation will not apply discount to an author becoming a member of AASD after acceptance for publication.

Thank you for submitting your manuscript to Journal of Diabetes Investigation.