

TRATAMENTO DE ÚLCERAS VASCULARES EM PACIENTES DIABÉTICOS

TREATMENT OF VASCULAR ULCERS IN DIABETIC PATIENTS

ANA RITA DE OLIVEIRA **PASSOS**^{1*}, MARINA LEITE **GONÇALVES**¹, THIAGO VITOR DE MELO **FERREIRA**¹, ANA CÉLIA HOLLANDA CAVALCANTI **GUIMARÃES**¹, PATRÍCIA MORAIS DE **CARVALHO**¹, GUSTAVO HENRIQUE DE OLIVEIRA **BARBOSA**¹, LIDIANE BARBOSA **ALCÂNTARA**¹, MARIA CLÁUDIA GONÇALVES **PIRES**¹, MAGNO FREIRE DE **SOUZA**¹, LORENA BRETAS **TAVARES**¹, LORY ARANTES **WERNECK**¹, LISSA CARVALHO **WERNEQUE**¹, PRISCILLA EL HUAICH SIRIO **ZANON**¹, IZABELA DA SILVA **MELO**¹, TAISSA KFURI ARAÚJO **MAFRA**¹, LUIZ FLÁVIO **FERREIRA FILHO**¹, DOMINGOS SÁVIO GUIMARÃES DA **SILVA JÚNIOR**¹, CECÍLIA SILVA DE PAULA **FARIA**¹, LÍVIA SILVA DE PAULA **FARIA**², ÍCARO CARVALHO **WERNEQUE**³, JULIANA RAYANE **FREIRE**⁴, LAISS ALBINO DE ALMEIDA **GONÇALVES**⁵

1. Acadêmico (a) de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior (IMES); 2. Acadêmica de Medicina do Centro Universitário de Volta Redonda (UniFOA); 3. Acadêmico de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos; 4. Médica Generalista na prefeitura de Belo Horizonte; 5. Médica Generalista na prefeitura de Setubinha.

* IMES – Rua João Patrício Araújo, 179, Veneza I, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35164-251. anaritaoliveirapassos@gmail.com

Recebido em 10/09/2018. Aceito para publicação em 02/10/2018

RESUMO

O Diabetes mellitus é um problema de saúde pública mundial, estima-se que o risco de complicações microvasculares em diabéticos é cerca de 10 a 20 vezes maior que nos indivíduos sem diabetes e que o risco relativo de complicações macrovasculares é maior de 2 a 4 vezes do que indivíduos sem a doença. A infecção do pé está relacionada a duração da doença e o manejo das úlceras diabéticas requer uma compreensão da fisiopatologia, junto de uma abordagem multimodal para o controle da infecção e cuidados. Com isso é importante definir o tratamento na atualidade mais adequado.

PALAVRAS-CHAVE: Diabetes Mellitus, Pé Diabético, Úlcera, Antibacterianos.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a worldwide public health problem, it is estimated that the risk of microvascular complications in diabetics is about 10 to 20 times higher than in subjects without diabetes and the relative risk of macrovascular complications is greater than 2 to 4 times than individuals without the disease. Foot infection is related to the duration of the disease and the management of diabetic ulcers requires an understanding of the pathophysiology, together with a multimodal approach to infection control and care. With this it is important to define the treatment in the most appropriate nowadays.

KEYWORDS: Diabetes Mellitus, Diabetic Foot, Ulcer, Anti-Bacterial Agents.

1. INTRODUÇÃO

O Diabetes mellitus (DM) representa um grupo de doenças metabólicas crônicas com hiperglicemia, devido a defeitos na secreção de insulina e/ou ação¹. O Diabetes mellitus é um problema de saúde

pública mundial. É estimado que 8,8% da população mundial de 20 a 79 anos vive com diabetes, sendo que 75% dos casos estão em países em desenvolvimento². A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que o terceiro fator da causa de mortalidade prematura é a glicemia elevada, superada apenas pelo aumento da pressão arterial e tabagismo³.

No Brasil, as Doenças Crônicas Não Transmissíveis são responsáveis por três quartos (72%) de todas as mortes com causa conhecida. Em 2013, indicava prevalência de 6,2 na população adulta, sendo 9,1 milhões de pessoas diagnosticadas. É estimado que o número de pessoas com diabetes vai aumentar de 14,3 milhões em 2015 para 23,3 milhões em 2014, um aumento de 63%, deixando o Brasil em quarto lugar entre os países do ranking de maior número de casos de diabetes⁴.

No ano de 2012, de acordo com o DATASUS, tínhamos 3.828 diabéticos cadastrados em Minas gerais, sendo que desses 96 tiveram registro de pé diabético e 28 de amputações⁵.

As complicações podem ser agudas ou crônicas, sendo a hiperglicemia o fator primário de ambas. A complicações crônicas podem ser microvasculares (nefropatia, retinopatia e neuropatia diabética) e macrovasculares resultantes de alterações de grandes vasos, podendo gerar acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio e doença vascular periférica⁶.

Estima-se que o risco de complicações microvasculares em diabéticos é cerca de 10 a 20 vezes maior que nos indivíduos sem diabetes, e que o risco relativo de complicações macrovasculares é maior de 2 a 4 vezes do que indivíduos sem a doença³.

O pé diabético é definido como “infecção, ulceração e/ou destruição de tecidos moles associadas a alterações neurológicas e vários graus de doença

arterial periférica (DAP) nos membros inferiores⁷. A infecção do pé está relacionada a duração da doença. Essas infecções geralmente iniciam com uma quebra da proteção do envelope cutâneo, tipicamente um local de trauma ou ulceração, sendo que a neuropatia periférica (principalmente a sensorial) é o principal fator desencadeante da lesão na pele, essas feridas abertas se tornam colonizadas, geralmente por flora cutânea, e em muitos casos infectados. A doença arterial é comum, mas raramente é a causa principal das feridas, entretanto, a presença da isquemia aumenta o risco de infecção e afeta o desfecho da infecção. As feridas do pé em pacientes diabéticos muitas vezes tornam crônicas devido a hiperglicemia reduzida, produtos finais da glicação avançada, inflamação persistente e apoptose⁸.

Com o aumento da prevalência da diabetes também aumentou as complicações nos pés e infecções. Sendo que o desenvolvimento de uma infecção no pé está relacionado a um maior desconforto, morbidade, além da redução da qualidade de vida física e mental⁸.

O manejo das úlceras diabéticas requer uma compreensão da fisiopatologia, junto de uma abordagem multimodal para o controle da infecção e cuidados⁹. Com isso, justifica-se esse estudo devido ao aumento da prevalência de pacientes diabéticos, suas complicações e a dificuldade de tratamento dessas lesões com o intuito de definir o tratamento na atualidade mais adequado.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O método desta pesquisa seguiu as recomendações para a realização de revisões sistemáticas. A seleção da bibliografia realizada em Livros especializados e em bancos de dados da Ciências em Saúde como: LILACS, IBICS, MEDLINE, COCHRANE, SciELO entre outros.

A busca foi limitada aos idiomas Inglês e Português, em qualquer período de publicação, preferencialmente após 2014. Apenas artigos disponíveis na íntegra foram selecionados. A lista final de termos de pesquisa incluiu as seguintes palavras-chave ou combinações de palavras-chave: *Diabetes Mellitus; Pé Diabético; Úlcera; Antibacterianos; Diabetes Mellitus; Diabetic Foot; Ulcer; Anti-Bacterial Agents*.

3. DESENVOLVIMENTO

Fisiopatologia

A neuropatia representa uma das maiores complicações da diabetes, apearar de serem bastante comuns. No final do século XVIII foi descrita pela primeira vez, por Rollo, entretanto só no século XIX foi elucidada como uma consequência da diabetes, em vez de causa, como achavam anteriormente¹⁰.

A neuropatia atinge nervos sensitivos, autônomos e motores. Os nervos sensitivos com o seu funcionamento anormal geram dor, perda de sensibilidade protetora e dormência nos membros

inferiores. A neuropatia motora deficiente pode resultar em atrofia dos músculos, causando desequilíbrio entre os grupos musculares, e consequentemente, deformidades do pé. Os nervos autônomos ao serem atingidos há diminuição da função sudomotora e aumento do fluxo sanguíneo nas solas dos pés¹¹.

Existem diversos mecanismos propostos para explicarem a gênese das alterações vasculares devido à exposição a longo prazo desses vasos a hiperglicemia¹². Entre eles, o aumento da atividade da via dos polióis e do sorbitol e a hiperatividade da proteína cinase C na presença de hiperglicemia, os quais estão relacionados estreitamente com o estresse oxidativo. Com isso tudo, há também o aumento da acumulação dos produtos finais da glicosilação avançada (AGEs)¹³.

Os produtos finais da glicosilação avançada (advanced glycation end-products – AGEs) tem várias funções na inflamação, aterosclerose e distúrbios neurais degenerativos. Como a diminuição da elasticidade dos vasos devido ao acúmulo de AGEs na matriz extracelular; ativação da via do fator nuclear $\kappa\beta$ (nuclear factor-kappa beta, NF- $\kappa\beta$), ligação a receptores de AGEs (RAGEs) em diferentes tipos celulares, modulação da expressão gênica em células endoteliais, músculo liso e macrófagos, formação de AGEs intracelulares, que comprometem o óxido nítrico e os fatores de crescimento, o que contribui para a calcificação da camada média arterial, para o aumento da atividade osteoclástica e para a maior fragilidade óssea. Com base nisso, são amplas as possibilidades de intervenções terapêuticas de prevenção de complicações diabéticas em extremidades como os antioxidantes, antiagregantes plaquetários e anticorpos monoclonais³.

A via dos polióis, de forma resumida, acontece que em alguns tecidos indolinos-independentes como o vaso sanguíneo, aumenta a glicose intracelular na hiperglicemia, sendo que a glicose em excesso é metabolizada a sorbitol e frutose, que acumulam dentro da célula e geram aumento da osmolaridade promovendo influxo de água e consequências graves para a célula, como detalhado na Figura 1. A via do poliol também causa diminuição da produção de um potente vasodilatador endógeno produzido no endotélio vascular, a prostaciclina. Dessa forma, causa vasoconstrição que contribui para menor oxigenação dos tecidos e estimula a agregação¹².

A proteína cinase C (PKC) tem funções importantes na manutenção das funções vasculares, como a permeabilidade e contratilidade vascular, proliferação celular, síntese de matriz extracelular e transdução de sinais para citocinas e hormônios. Na presença de hiperglicemia crônica há uma atividade aumentada da PKC, o que sensibiliza as células do músculo liso vascular, induz aumento de fatores de crescimento, vasoconstrição e agregação plaquetária¹².

A hiperglicemia gera maior produção de radicais livres que pode comprometer a homeostasia fisiológica. A reação do superóxido com o óxido nítrico (NO) resulta na formação de peroxinitrito, um oxidante

volátil potente que ataca moléculas biológicas diversas gerando a iniciação da peroxidação lipídica, que nas membranas são representadas pelo comprometimento da atividade de substâncias enzimáticas, como a regulação do equilíbrio iônico, a partir de alterações da permeabilidade e funções receptoras. O catabolismo dos hidroperóxidos formam aldeídos complexos que tendem a acumular dentro das células causando mudanças estruturais e funcionais. Dessa forma, o estresse oxidativo gera efeito indesejável nas membranas celulares e oxidação das lipoproteínas de baixa densidade, que é importante no processo de aterogênese^{12,14}.

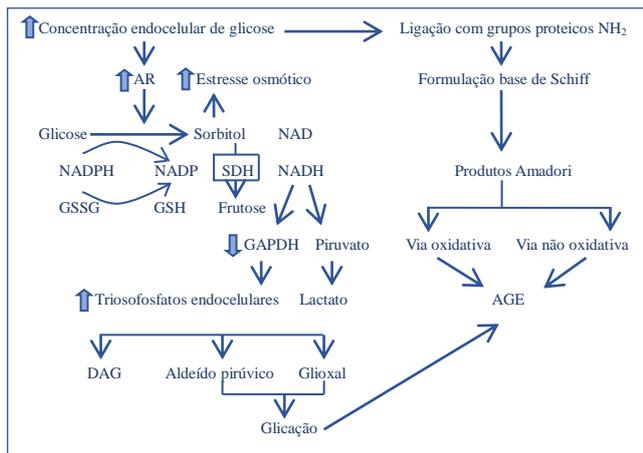


Figura 1. Via dos polióis. A elevada concentração de glicose no nível endocelular induz a síntese da enzima aldose redutase, proteína presente em tecidos em concentrações reduzidas, normalmente onipresente, reduz glicose sorbitol usando um cofator, o NADPH. Segue-se uma disponibilidade reduzida para a preservação do patrimônio intracelular da GSH (glutathiona reduzida) a níveis adequados para neutralizar os efeitos do estresse oxidativo. O sorbitol é um metabolito não pode alterar o equilíbrio celular eletrólito-água e assume relevância na patogênese de algumas complicações da doença diabética. Também tem o efeito prejudicial da redutase da aldose, que devido à oxidação da frutose, sorbitol por sorbitol desidrogenase (SDH), reação que envolve a transformação de NAD + em NADH. Aumentando da relação NADH/NAD+ determina importantes efeitos bioquímicos e metabólicos: conversão de piruvato em lactato; inibição da enzima gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase, que envolve maior disponibilidade de triosofosfatos (gliceraldeído 3-fosfato e di-hidroxiacetofosfato). O metabolismo destas moléculas deriva o metilglioxal, precursor que suporta a glicação proteica não enzimática e ativador de diacilglicerol (DAG) das isoformas da proteína-quinase C. Concentração aumentada de glicose endocelular nos tecidos independente de insulina eleva a atividade metabólica celular; qualquer segue-se que o gradiente eletroquímico aumentado no nível da membrana mitocondrial interna determinada pelos principais transporte de prótons no espaço intermembrana inibe a fluxo de elétrons ao longo dos componentes da cadeia respiratória mitocondrial com conseqüente "escape" de elétrons, redução monoelétrica de O₂ e formação de ânion superóxido (O₂⁻).

Fonte: Gallo *et al.* (2014)¹⁴.

O processo de aterosclerose é acelerado no indivíduo diabético, sendo que praticamente todos os grandes vasos estão envolvidos nesse processo, macroangiopatia, dessa forma, as manifestações clínicas são devido a estreitamento aterosclerótico e de trombose dos vasos coronarianos, cerebrais e dos membros inferiores, principalmente nos vasos infra-inguinais, como a artéria tibial e fibular. Em relação a microangiopatia, ocorre hipertrofia e proliferação da

camada íntima nas arteríolas e nos capilares há espessamento da membrana basal, conseqüentemente, a permeabilidade vascular é aumentada e a autoregulação do tônus muscular comprometida¹¹.

Como na diabetes a microangiopatia está aumentada e promove a aterosclerose gerando hipóxia e alterações nos vasa vasorum. A microangiopatia que gera a neuropatia, sendo responsável por atingir vasos que irrigam os nervos, os chamados vasa nervorum. A irrigação endoneural é diminuída pela resistência vascular aumentada na vasa nervorum, gerando hipóxia e menor atividade da bomba Sódio-Potássio-ATPase, causando queda na velocidade da condução nervosa. A via polioli fica inativada em meios normoglicêmicos, mas as altas concentrações de glicose no meio intracelular são convertidas em sorbitol no meio hiperglicêmico e hipoinsulinêmico¹¹.

O processo neuropático favorece a formação de deformidades no pé, como proeminências em metatarsos e acentuação dos arcos, acarretando aumento das pressões plantares, em metatarsos, e em regiões dorsais, dedos. A pressão plantar também está relacionada com a limitação da mobilidade articular, causada pelo comprometimento do colágeno IV e pela deposição de produtos finais da glicação avançada (AGEs), que gera hiperqueratose e calosidades, as quais são as lesões pré-ulcerativas. A disautonomia periférica gera a anidrose, que juntamente com os calos são responsáveis pelo aumento de carga, que pelo trauma repetitivo causa hemorragia subcutânea e ulceração (Figura 2)³.

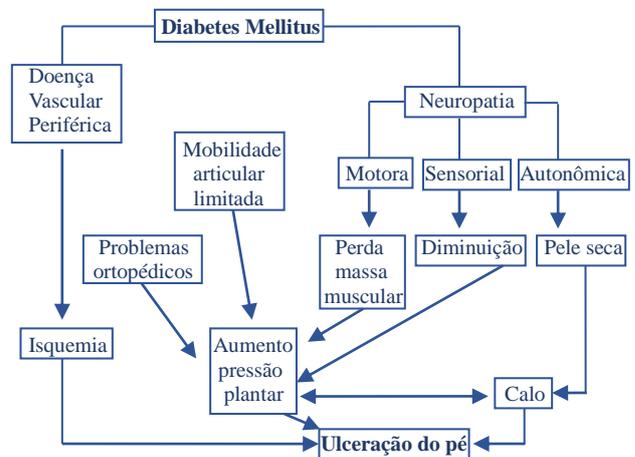


Figura 2. Fatores que contribuem para a formação da úlcera no pé diabético. Fonte: Fernandes (2010)¹⁵.

Os pés com neuropatia podem ser afetados por uma desorganização óssea através do aparecimento da neuropatia de Charcot. O pé de Charcot é caracterizado por um processo destrutivo não infeccioso dos ossos e das articulações, gerado neuropatia periférica associada à fratura e/ou luxação¹¹.

Em relação a Doença Arterial Periférica afeta 50% dos pacientes diabéticos e é predominantemente infrainguinal, afeta de cinco a dez vezes mais o diabético do que o indivíduo que não possui essa

doença. Geralmente são assintomáticos ou possuem sintomas atípicos, de 25 a 50%, a claudicação intermitente está presente em 30% e apenas 20% evoluem para formas mais graves, como a Doença Arterial Obstrutiva Periférica (DAOP) e a isquemia crítica³.

A cicatrização da ferida, de forma resumida, é composta de três fases, a inflamatória em que ocorre a vasoconstrição e fechamento dos vasos e seguindo para vasodilatação; a fase proliferativa em que há a reparação do tecido conjuntivo e epitelial e por fim, a fase de maturação em que ocorre a remodelação do colágeno, a regressão endotelial¹⁶.

A úlcera no diabético é mais preocupante devido a uma dificuldade dessa cicatrização causada pela deficiência do organismo em fornecer nutrientes e oxigênio ao leito da ferida, que ainda favorece a infecção pelo prejuízo da ação do antibiótico devido a isquemia, a diminuição da expressão de fatores de crescimento e de seus receptores, a migração de queratinócitos e reepitalização anômala, resposta inflamatória exagerada, inibindo a progressão para a cura e a deposição de colágeno insuficiente que favorece a formação de uma matriz desorganizada e imatura^{12,17}.

Tratamento da ulceração

O sistema de Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) tem o intuito de classificar a qualidade das evidências em revisões sistemáticas e força de classificação das recomendações das diretrizes. As quais são utilizadas para auxiliar as decisões do médico e do paciente sobre cuidados da saúde apropriados para devidas circunstâncias clínicas¹⁸. Atualmente esse sistema é utilizado por mais de 80 instituições internacionais, como a Organização Mundial de Saúde (OMS), o Centers for Disease Control and Prevention (CDC), a colaboração Cochrane, o National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), entre outros¹⁹.

De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (2017) o protocolo a ser realizado para a definição do tratamento da úlcera é primeiramente classificar a lesão entre neuropática, neuroisquêmica ou isquêmica, com base na anamnese e exame clínico. Posteriormente deve-se realizar o diagnóstico clínico da infecção, de acordo com base nos sinais ou sintomas de inflamação (GRADE: Forte/Baixa). Para finalizar, usa-se as classificações da Infectious Disease Society of America (IDSA) e do International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF), (GRADE: Forte/Moderada), para avaliar a gravidade de qualquer infecção confirmada. Não deve ser esquecido o exame para descartar a osteomielite nos casos suspeitos³.

Independentemente de qualquer classificação, o sucesso do tratamento também requer medidas como a interrupção do tabagismo, o controle glicêmico, uso de calçados apropriados, cuidado com os pés e é fundamental a educação do paciente sobre a doença e seus cuidados¹¹. Ao definir o tratamento adequado para

o paciente deve-se avaliar o uso de remédios tradicionais, o histórico do uso de antibióticos, além de considerar os patógenos locais e o perfil de suscetibilidade⁸.

Classificação da lesão

A Sociedade Brasileira de Diabetes (2017) utiliza a classificação de úlceras do Sistema da Universidade do Texas (Tabela 1).

Tabela 1. Classificação de úlceras do pé de acordo com o Sistema da Universidade do Texas.

GRAU	DESCRIÇÃO	ESTÁGIO
0	Lesão pré ou pós ulcerativa	A-D
1	Superficial	A-D
2	Atinge o tendão ou a cápsula	A-D
3	Atinge o osso	A-D

ESTÁGIOS: **A** = sem infecção ou isquemia; **B** = infecção; **C** = isquemia; **D** = infecção + isquemia.

Fonte: Sociedade Brasileira de Diabetes (2017)³.

Diagnóstico clínico de infecção e avaliação de gravidade

A presença de microrganismos em ferida não pode ser definida como uma infecção, tendo em vista que todas as feridas da pele abrigam microrganismos. Dessa forma, alguns autores descrevem o diagnóstico de ferida infectada como a presença de um elevado número de bactérias (maior que 105 unidades formadoras de colônias), entretanto não há dados suficientes que comprovam isso, além de que é um método quantitativo de difícil de acesso. Com isso, orientam-se o diagnóstico clínico, com o uso de culturas para determinar os organismos causadores e suas sensibilidades antibióticas⁸.

Foi desenvolvido pela Infectious Diseases Society of America (IDSA) e pelo International Working Group of the Diabetic Foot (IWGDF) o sistema de classificação de PEDIS (Tabela 2) para categorizar e definir objetivamente a úlcera de pé diabético, facilitando assim a comunicação entre os prestadores de cuidados a saúde, previsão de custos de assistência médica⁸.

O paciente diabético com uma ferida no pé ou outro membro deve ser avaliado como um todo, tanto seu estado cognitivo, metabólico e fluido. No membro afetado deve-se verificar a presença de neuropatia, isquemia. O diagnóstico clínico tem como base a presença de pelo menos dois achados locais de inflamação, as quais podem apresentar características secundárias como a presença de necrose, secreções não purulentas, tecido de granulação friável ou descolorido, odor fétido e falha na cicatrização de uma ferida com o tratamento adequado. Devido a neuropatia periférica e isquemia, esses sinais inflamatórios sistêmicos podem estar diminuídos, devendo ter mais atenção na avaliação. Dessa forma, o diagnóstico deve ser investigado metodicamente e agressivamente já que a infecção pode piorar rapidamente. Tanto na apresentação inicial quanto no acompanhamento, as feridas devem ser cuidadosamente palpadas, sondadas

e investigadas. Para a definição da extensão do acometimento de tecidos moles e envolvimento ósseo podem ser úteis o uso de exames de imagem e laboratoriais⁸.

Tabela 2. Classificação clínica da infecção no pé diabético de PEDIS.

Manifestações clínicas de infecção	Grau de infecção	Grau de PEDIS
Ferida sem secreção purulenta ou qualquer manifestação de inflamação.	Não infectada	1
Presença de ≥ 2 manifestações de inflamação (pus, ou eritema, dor, sensibilidade, calor, ou endurecimento), mas qualquer celulites/eritema com extensão ≤ 2 cm ao redor da úlcera, e infecção é limitada a pele ou tecidos subcutâneos superficiais, sem outra complicação local ou doença sistêmica.	Leve	2
Infecções (como acima) em pacientes que estão sistematicamente bem e estáveis metabolicamente, mas o qual tem ≥ 1 das características seguintes: celulites estendendo 2 cm, estrias linfáticas, espalhasda a baixo da fascia superficial, abscesso de tecido profundo, gangrena e envolvimento de músculo, tendões, articulação ou osso.	Moderada	3
Infecção em paciente com toxicidade sistêmica ou instabilidade metabólica (como febre, calafrios, taquicardia, hipotensão, confusão, vômitos, leucocitose, acidose, hiperglicemia grave, ou azotemia).	Grave	4

Grau de PEDIS: Perfusão (=Perfusion), Extensão/tamanho (=Extent/size), Profundidade/perda de tecido (=Depth/tissue loss), Infecção (=Infection) e Sensação/neuropatia (=Sensation/neuropathy). **Fonte:** Adaptado de Lipsky *et al.* (2016)⁸.

De acordo com a classificação e gravidade da infecção, a IWGDF sugere um algoritmo para abordagem dos pacientes (Figura 3)⁸.

Osteomielite

A Sociedade Brasileira de Diabetes (2017) e a IWGDF (2016) para descartar osteomielite em úlcera profunda recomenda: Prova óssea (positiva se tiver toque do osso com a espátula de metal); Proteína C Reativa (PCR elevada); Marcadores inflamatórios (Velocidade de hemossedimentação – VHS acima de 70 mm); Radiografia de pé; Ressonância Magnética (RMN) ou Cintilografia com presença de leucócitos marcados em caso de dúvida na imagem radiológica. A cultura do fragmento da lesão deve ser conduzida em até 24 horas, realizada após a limpeza cirúrgica, sem o uso de swab^{3,8}.

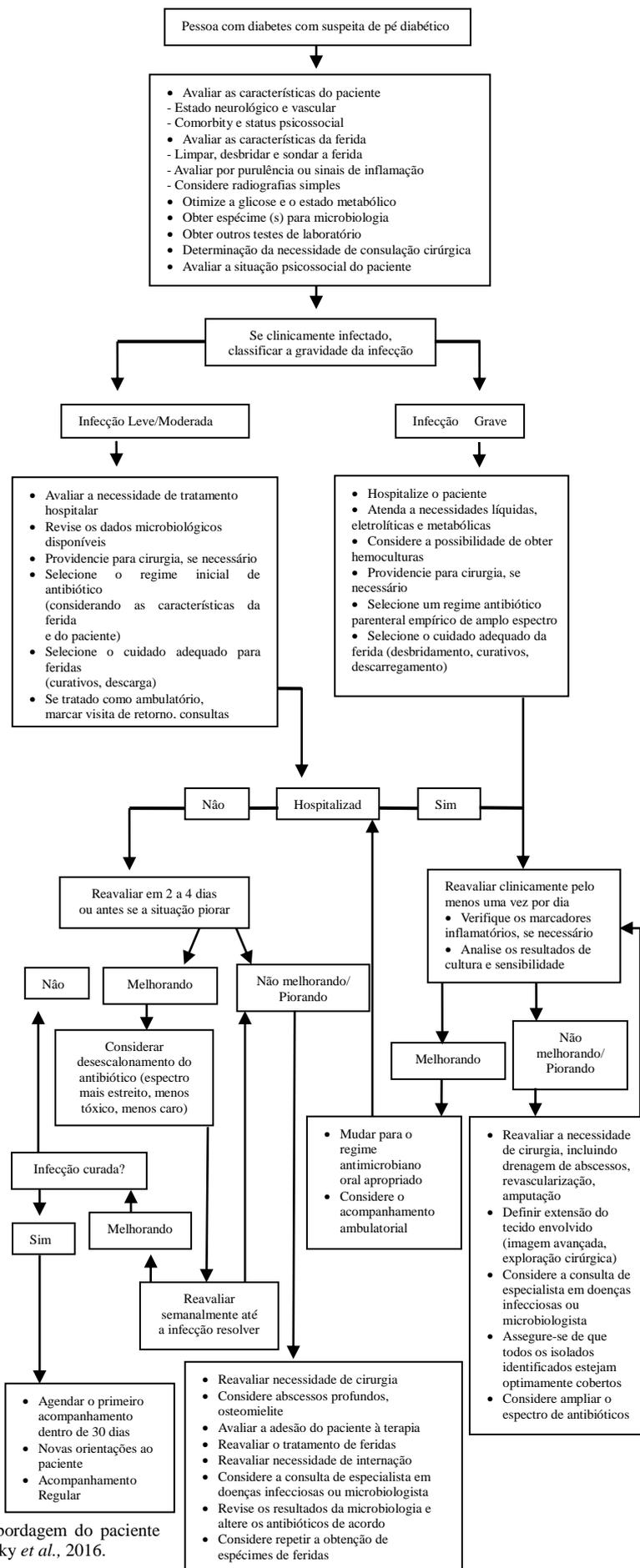


Figura 3. Visão geral do algoritmo da abordagem do paciente com diabetes e infecção no pé. **Fonte:** Lipsky *et al.*, 2016.

Avaliação da Doença Arterial Periférica (DAP)

Orienta-se a realização da palpação dos pulsos, a avaliação do Doppler manual (transdutor 8 a 10 MHz) e o ITB (menor que 0,9), os quais são úteis em pacientes assintomáticos e sem polineuropatia diabética (PND). Sendo que o ITB consiste na relação da maior pressão sistólica das artérias distais de ambos os pés (tibiais posteriores e pediosa) pelo maior valor das artérias braquiais bilaterais. Também são indicados outros métodos diagnósticos como o Índice digital-braço (IDB), registro trifásico de onda de pulso pedal, medida da pressão parcial transcutânea de oxigênio e a oximetria de pulso³.

Entretanto, o IWGDF orienta em indivíduos diabéticos a realização de mais de um teste para detecção da DAP e com base no sistema de GRADE (Tabela 3)⁸.

Tabela 3 – Sistema GRADE para recomendações e prognóstico de DAP.

DIAGNÓSTICO	Grau De Recomendação Qualidade De Evidência
Examinar o paciente anualmente, para verificar DAP, com base em história clínica e palpação dos pulsos distais.	FORTE BAIXA
Avaliar DAP na presença de úlcera em extremidades: determinar o ITB por pressões sistólicas do tornozelo (tibiais anteriores e posteriores) e efetuar a relação dos valores mais altos do membro inferior com o valor mais elevado da artéria braquial.	FORTE BAIXA
Realizar testes não invasivos para excluir DAP: nenhum deles é considerado ótimo, mas ITB > 0,9 e <1,3, IDB ≥ 0,75 e fluxo trifásico das artérias pedais ao Doppler excluem DAP.	FORTE BAIXA
PROGNÓSTICO	Grau De Recomendação Qualidade De Evidência
Potencial de cicatrização pode ser verificado com um dos seguintes testes (25% de possibilidade): pressão de perfusão de pele > 40 mmHg; IDB ≥ 30 mmHg ou pressão transcutânea de O ₂ (TcPO ₂ e PtCO ₂) ≥ 30 mmHg.	FORTE BAIXA
Considerar exames de imagem (angiotomografia e arteriografia) e revascularização diante de pressão digital < 30 mmHg ou TcPO ₂ (PtCO ₂) < 25 mmHg.	FORTE BAIXA
Considerar exames de imagem (angiotomografia e arteriografia) em todos os pacientes que não apresentarem evolução positiva da ulceração após 6 semanas de manuseio adequado.	FORTE BAIXA
Microangiopatia diabética não deveria ser considerada a causa da má cicatrização diante de ulceração	FORTE BAIXA
Úlcera sem cicatrização e pressão do tornozelo < 50 mmHg ou ITB < 0,5 requerem exame de imagem e revascularização urgentes.	FORTE BAIXA

DAP: doença arterial periférica; ITB: Índice tornozelo-braço; TcPO₂: Tensão transcutânea de oxigênio; PtCO₂: pressão parcial transcutânea de oxigênio. **Fonte:** Sociedade Brasileira de Diabetes (2017)³.

De acordo com o GRADE, a recomendação é baseada na qualidade, equilíbrio entre benefícios e danos, valores e preferências dos pacientes e custos, podendo ser classificada como forte ou fraca. Já a qualidade de evidência é baseada na dimensão do efeito e opinião de especialistas e no risco de viés nos estudos⁸.

4. DISCUSSÃO

Preparação da ferida

Inicialmente para um tratamento eficaz é necessário

a preparação do leito da ferida, com o intuito de retirar os fatores que dificultam o processo de cicatrização e otimizar a reparação tecidual²⁰. Para isso foi desenvolvido o método TIME, em 2003 pela European Wound Management Association (EWMA), em que “T” refere a gestão do tecido não viável, “I” ao controle da inflamação e infecção, “M” ao controle do exsudato e “E” à estimulação do epitélio, margens²¹.

A terapia tópica adequada é essencial para dar suporte e viabilizar o processo fisiológico. Entre os diversos princípios dessa terapia estão a remoção de corpos estranhos, de necrose do leito da ferida e de agentes inflamatórios. Já que a presença de necrose atua como uma barreira física para granulação e epitelização, além de favorecer o crescimento bacteriano. Existem vários métodos de desbridamento sendo que é necessária uma avaliação de cada tipo em relação as vantagens, desvantagens, indicações e contraindicações para que seja realizada a escolha mais adequada de acordo com as características da ferida. Os principais tipos de desbridamento são os mecânicos/cirúrgicos, autolítico e químico²⁰.

O mecânico pode ser realizado através de instrumentos cirúrgicos ou por curativos, úmidos ou secos²⁰. Normalmente indicadas em feridas de dimensões maiores²². Em relação ao uso de solução de limpeza, a salina (soro fisiológico 0,9%) é a mais utilizada de acordo com a literatura, pelo fato de ser isotônica, ter o mesmo pH do plasma, não interferir no processo de cicatrização normal e não ser alérgica. São descritos o uso de alguns antissépticos como permanganato de potássio, clorexidina, ácido acético, iodo e solução de Dakin. Alguns estudos que desaconselham o uso de antissépticos bactericidas ou bacteriostáticos por afetar negativamente o tecido de reparação, podem causar alguma toxicidade para o tecido de granulação, atrasar a produção de colágeno e prolongar a resposta inflamatória aguda^{20,22}. Entretanto, há evidências de bons resultados com o uso de polihexanida, devido ao seu amplo espectro antimicrobiano, capacidade de ligar-se a matriz orgânica, boa tolerabilidade de células e tecidos, com baixo risco de sensibilização de contato, efeito promotor de cicatrização e ausência de relatos de resistência a microrganismos. Também foram encontrados bons resultados associados ao uso do surfactante betaína (autolítico) promovendo aceleração da cicatrização, preparação do leito da ferida e redução dos sinais inflamatórios²⁰. Não foram encontrados estudos randomizados que comparavam o uso de solução fisiológica e antissépticos para evidência.

Também recomendam não esfregar a ferida sendo que o ato não remove os microrganismos, mas os redistribui, sendo o mais indicado a lavagem por irrigação com pressão adequada²².

O autolítico através de curativos oclusivos pela ação de enzimas do exsudato, que mantém o leito úmido, ativando células fagocíticas e enzimas proteolíticas do próprio indivíduo. É um método mais seletivo e é mais utilizado em feridas crônicas sendo

indicada apenas em feridas úmidas. A quantidade de exsudato é importante, sendo que o excesso deve ser evitado, assim como o ressecamento, já que favorece a formação de tecidos desvitalizados. Nas feridas com excesso de exsudato estão indicados curativos de espuma, carvão com prata, hidropolímeros, hidrofibras, carvão e alginato. E nas feridas com quantidades de leve a moderada são indicados os hidrogéis e hidrocolóides^{20,22}. Há descrição de bons resultados da associação do hidrogéis com agentes bioativos como os hidrogéis de goma gelana esponjoso alterado (modificado com divinil sulfona com rearranjo microestrutural), descrito por Silva (2016)²³. Em um estudo realizado por Araújo (2017)²⁰ comparou o uso de hidrogel de nanopartículas de prata (HNPAg) com o curativo de alginato de cálcio com prata e espuma de poliuretano com prata, e concluiu uma maior taxa de cicatrização com o uso de hidrogel de nanopartículas de prata (HNPAg) e menor custo. Como já descrito, tem sido muito usado a solução de polihexanida associada a betáina, entretanto deve ser ressaltado a alto preço. Mas os hidrocolóides não são indicados em feridas colonizadas ou infectadas e feridas com tecido de desvitalizado ou necrose. E o hidrogel não são indicados em pele íntegra^{24,25}.

O químico é pela aplicação de enzimas, como a collagenase, papaína e fibrinolisin²⁰. Agem acelerando os processos catabólicos da degradação e digestão enzimática da rede de fibrina, que facilita a proliferação e regeneração celular¹⁶. A collagenase age seletivamente degradando o colágeno²⁶. A papaína é uma enzima de origem vegetal extraída do látex do mamão (*Carica papaya*) e tem um poder de acelerar o crescimento tecidual, debridar e limpar os tecidos necrosados, desvitalizados e infectados, além de possuir baixo custo e pouca agressividade ao tecido normal também ajuda na penetração e derregulação dos biofilmes²⁷. As fibrinolisin²⁶ são emolientes de origem bovina²⁶. Entretanto vale ressaltar que não são indicadas em feridas com cicatrização de primeira intenção nem em uso associado com antibiótico de uso tópico^{24,26}.

A prata e o mel são descritos como substâncias com atividade bactericida de largo espectro. O mel tem alta osmolaridade, capacidade de diminuir o aporte de água das bactérias, inibe a mitose celular, baixo pH e elevado teor de glicose que estimulam a ação dos macrófagos, também promove um ambiente úmido e reduz o odor^{21,22}. Há vários estudos que demonstram suas evidências no tratamento de feridas, como no estudo randomizado de Kamaratos *et al.* (2014)²⁸ que acompanhou 63 pacientes em tratamento de pé diabético e o estudo de Moghazy *et al.* (2010)²⁹ realizado com 30 pacientes com ferida de pé diabético.

A prata exerce atividade antimicrobiana e tem a capacidade de prevenir a formação de biofilme. É relatado que possui baixa toxicidade para as feridas mas orientam a interrupção quando o equilíbrio bacteriano é reestabelecido²². A prata é utilizada com diversas associações, entre elas o Alginato de Prata que

tem demonstrado bons resultados no processo de cicatrização, como no estudo de Trial *et al.* (2010)³⁰ que comparou o resultado do tratamento do Alginato de prata iônica (Askina Calgitrol Ag) com o de alginato sem prata (Algosteril) e concluiu sucesso em ambos os tratamentos, entretanto melhor estado bacteriológico das feridas no tratamento com Alginato de prata. Outra associação descrita na literatura é o carvão ativado com prata. O é tipicamente feito de fontes naturais como madeiras, coco, arroz e são altamente porosos, que dá a capacidade de adsorção do exsudato e gases. A prata é uma boa associação devido a sua ação bactericida. Geralmente são indicados para feridas fétidas, infectadas e exsudativas e sendo contraindicadas em feridas limpas^{24,31}.

A Aloe Vera (Babosa) é descrita na literatura como uma planta com atividades antioxidantes e anti-inflamatórias. Seu uso geralmente é feito na forma in natura, cataplasma ou decocção. Vários estudos evidenciam suas propriedades farmacológicas no tratamento de feridas agudas e crônicas^{32,33}.

Os ácidos Graxos Essenciais (AGE) são derivados de óleos vegetais poliinsaturados compostos principalmente de ácido linoleico, Vitamina A, E, ácido cáprico e a lecitina de soja. São capazes de manter a integridade da pele e a barreira de água, promove a quimiotaxia e angiogênese. Tem sido usado com êxito em feridas abertas e indicado como acelerador cicatricial^{24,34,35}.

O Alginato de cálcio é um polissacarídeo derivado de algumas algas marinhas, tem a capacidade em meio líquido de realizar troca iônica entre os íons de cálcio do curativo e os íons de sódio da ferida, formando um gel suave que mantém um meio úmido ideal para a cicatrização. São contraindicadas em lesões superficiais com pouca ou nenhuma exsudação (Tabela 4)^{24,35}.

Também há muitos estudos descrevendo o tratamento de feridas com o uso de pressão negativa. A qual causa retração da ferida, potencialização da formação do tecido de granulação através da manutenção de um meio úmido, desbridamento mecânico por meio de sucção, remoção contínua de exsudato, redução de pressão de edema intersticial que promove aumento da microcirculação. Alguns tratamentos ainda associam a instilação, que permite a introdução de uma solução no leito da ferida durante a terapia, o qual lava e irriga a ferida. São indicados para feridas complexas e tema limitação da ferida ter de ser completamente desbridada de tecido necrótico antes do início da terapia³⁶. Estudo de Kim *et al.* (2014)³⁶ comparou o tratamento com e sem instilação em 142 pacientes e concluiu que o com instilação é mais benéfica.

A Elicina é uma secreção do caramujo de ação cicatrizante que mantém o meio úmido, facilita a neoangiogênese e formação de tecidos de cicatrização, entretanto requerem maiores estudos para comprovar sua eficiência em feridas mais profundas³⁵.

Tabela 4. Alguns tipos de desbridamento de feridas mais tradicionais.

Tipos	Componentes	Indicação	Observação
Hidrocolóide	Pectinas, carboximetilcelulose sódica e gelatina revestida por camada de poliuretano, partícula de alginato de cálcio.	Feridas com pouco a moderado exsudato.	Pode ser associado ao hidrocolóide em pó ou em pasta em úlceras com profundidade, para aumentar capacidade de absorção
Alginato de cálcio	Fibras naturais de alginato de cálcio e sódio, derivados de algas marinhas marrons.	Feridas com moderado a muito exsudato.	Auxilia o desbridamento autolítico, faz hemostase.
Hidrogel	Carboximetilcelulose e propilenoglicol, partícula de alginato de cálcio	Feridas com necrose	Desbridamento autolítico
Espuma de poliuretano com prata	Almofada de espuma de camadas sobrepostas de não tecido e hidropolímero, revestida por poliuretano e prata	Feridas com moderada a alta exsudação infectada e/ou estagnadas	Absorve o exsudado, trata a infecção e estimula o desbridamento autolítico
Carvão ativado	Partículas de carvão impregnadas com íons de prata.	Feridas infectadas ou não que drena moderado ou abundante exsudato.	Não deve ser recortado. Têm ação bactericida da prata e elimina odores desagradáveis, pois tem capacidade de 31 filtrá-los.

Fonte: Maeda (2014)³⁷.

Antimicrobianos

As bactérias em feridas crônicas podem formar os biofilmes que são estruturas complexas formadas por comunidades de microrganismos envoltos por matriz de polissacarídeos extracelular. Sendo que bactérias que são envoltas por biofilmes são mais protegidas e mais resistentes a defesas do organismo, antissépticos e antibióticos tópicos e sistêmicos. Apesar dos antibióticos serem considerados ineficazes contra biofilmes de feridas se utilizados isoladamente, podem ajudar associados a outros métodos de desbridamento^{20,21}.

De acordo com a Wounds International (2011)³⁸ a antibiótico terapia deve ser instituída de acordo com o estágio de evolução da ferida. No estágio 1 (ausência de sinais de infecção) não é recomendada a intervenção com antimicrobiano. No estágio 2 (alguns sinais de infecção) orienta-se evitar o desenvolvimento de infecção devido ao meio propício, úmido. Considerar a aplicação de um agente antimicrobiano tópico. Nos estágios 3 (sinais evidentes de infecção local) e 4 (sinais evidentes de infecção local e sistêmicos), as feridas exigem o uso adequado de antibióticos sistêmicos em combinação com agentes antimicrobianos tópicos (Figura 4)³⁹.

A Sociedade Brasileira de Diabetes (2017)³ também orienta a terapia antibiótica de acordo com o grau de infecção das úlceras, como demonstrado na Tabela 5. Sendo indicada em infecções leves o uso de Penicilinas semissintéticas ou cefalosporinas de primeira geração. Nas infecções moderadas, o uso de antibiótico de amplo espectro em caso de urgência e intervenção empírica, carbapenens ou penicilina/inibidores da penicilinase, ou ainda, combinação de fluoroquinolona com clindamicina. No caso de história previa ou

suspeita de estafilococo metilino resistente (MRSA), considerar o uso empírico de oxazolidinonas ou glicopeptídeos. Avaliar intervenção cirúrgica. Em infecções graves, avaliar a mesma conduta da moderada, sendo mandatória a hospitalização e administração endovenosa da antibioticoterapia.

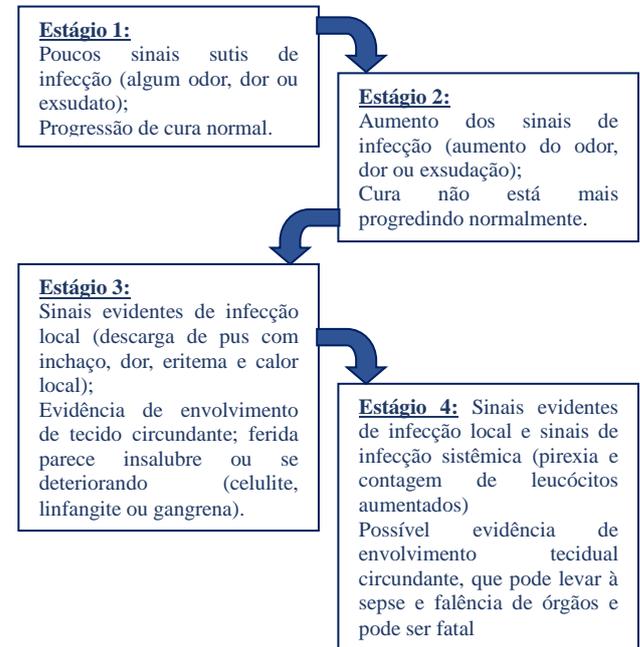


Figura 4. Orientação da intervenção com antibióticos de acordo com a Wounds International. Fonte: Vowden; Cooper (2006)³⁹.

Os Carbapenens ou Penicilinas são indicados em infecções moderadas pela Sociedade Brasileira de Diabetes (2017)³, tendo isso em vista, Olid *et al.* (2015)⁴⁰ realizou uma revisão sistemática que avaliava comparativamente o uso de antibióticos sistêmicos e foi concluído em relação a esses antibióticos a superioridade dos Carbapenens devido a menor produção de efeitos adversos, dentre eles a diarreia. Outros antibióticos também demonstraram superioridade em relação a penicilinas pelo mesmo motivo, como a Daptomicina e a Linezolida (comparada especificamente com a Ampicilina-Sulbactam). E superior ao Ertapenem (associado ou não a Vancomicina) foi o uso da Tigeciclina. Estudo de Xu *et al.* (2016)⁴¹ também avaliou o tratamento com Ertapenem comparado ao com Piperacilina/Tazobactam e apesar da erradicação microbiológica de patógenos e eventos adversos ter sido semelhante entre os grupos, o tratamento com Ertapenem resultou em uma taxa marcadamente mais baixa de resolução clínica em infecções graves.

Em relação as bactérias multirresistentes, como o *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina (MRSA), *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, entre outras, são de difícil erradicação e tecnologias tem surgido para o combate dessas bactérias. Como o uso de nanobiotecnologia para produção do fitonocompósito sintético verde de ZnO do extrato aquoso de folhas de *Strychnos nuxvomica* demonstrou actividade antibacteriana

significativa e notáveis propriedades bactericidas contra bactérias multirresistentes isoladas a partir de úlcera de pé diabético, entretanto é orientado mais estudos para entender o mecanismo de atividade bactericida e possível toxicidade⁴².

Tabela 5. Orientação da intervenção com antibióticos de acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes.

TIPO DE INFECÇÃO	TRATAMENTO	DURAÇÃO DO TRATAMENTO
Úlceras não infectadas	Não requerem terapia antibiótica	
INFECÇÃO LEVE	Penicilinas semi-sintéticas (dicloxacilina, cloxacilina, flucloxacilina) ou cefalosporinas de 1ª geração (cefalexina). Tratar ambulatorialmente exceto se contra-indicado.	Geralmente 1 a 2 semanas.
INFECÇÃO MODERADA	Cobertura de amplo espectro caso seja necessário antibioticoterapia empírica de urgência. As escolhas mais apropriadas incluem a classe dos carbapenems (ertapenem, imipenem) ou uma penicilina/imbidores da penicilinase (piperacilina-tazobactam, ampicilina-sulbactam ou amoxicilina clavulanato). Combinações de fluoroquinolona (ciprofloxacina ou levofloxacina) com clindamicina. Se houver história prévia ou forte suspeita de infecção por estafilococo meticilino-resistente (MRSA), considerar o uso empírico da classe das oxazolidinonas (linezolida) ou a classe dos glicopeptídeos (vancomicina). Hospitalização pode ser necessária para intervenção cirúrgica.	Dois a quatro semanas, na ausência de envolvimento ósseo.
INFECÇÃO GRAVE	Conduta similar à exposta acima, mas requer tratamento urgente com hospitalização inicial e antibióticos por via endovenosa.	Dois a quatro semanas dependendo da natureza de qualquer cirurgia e da presença de bacteremia.
OSTEOMIELOTE		Todo o osso envolvido é removido (cirurgia ablativa); tratamento baseado no envolvimento de tecidos moles; e se não houver infecção, recomenda-se profilaxia por até 72 horas; se houver infecção, tratamento por duas semanas. Osso remanescente infectado mas viável: tratamento por 4 a 6 semanas. Osso remanescente inviável: mínimo de 6 a 12 semanas (esquemas antibióticos de longo prazo são utilizados algumas vezes para suprimir a infecção, ao invés de tentar curá-la).

Fonte: Sociedade Brasileira de Diabetes (2017)³.

Para essas bactérias, a Sociedade Brasileira de Diabetes (2017)³ indica o uso de oxazolidinonas ou glicopeptídeos. Estudo realizado por Lipsky *et al.* (2015)⁸ avaliou o tratamento de 201 pacientes com Ceftarolina Fosamil intravenosa e foi considerado alto sucesso clínico no tratamento de infecções do pé diabético incluindo pacientes com *Staphylococcus aureus* resistente à metilina.

Estudo de Gyssens *et al.* (2011)⁴³ avaliou o uso de monoterapia de Moxifloxacina oral comparado ao uso de Piperacilina/Tazobactam (TZP) intravenosa três vezes ao dia seguida por Amoxicilina/Ácido Clavulânico oral (AMC) duas vezes ao dia e concluiu que os tratamentos são bacteriologicamente semelhantes. Estudo de Majcher-Peszynska J *et al.* (2011)⁴⁴ avaliou o tratamento de pacientes com úlceras do pé diabético classificados pelo menos em B2 de Texas tratados com 400 mg de moxifloxacina por via intravenosa ou por via oral uma vez por dia, ambos não tiveram diferenças no parâmetro clínico, mas na concentração plasmática máxima e no tempo para atingir essa concentração.

Alguns estudos avaliaram além de infecções bacterianas, a presença de infecções fúngicas em tecidos profundos de feridas do pé diabético e o uso de fluconazol 150 mg por dia acrescido ao tratamento padrão apresentaram cura mais rápida em relação ao grupo com tratamento padrão isolado, mas sem diferença no resultado clínico de cura⁴⁵.

Importante ressaltar estudo de Luiz *et al.* (2017)⁴⁶ que avaliou a eficiência da antibioticoterapia oral na resolução da infecção em doentes com pé diabético e os fatores preditivos de falência terapêutica. A via de administração oral foi efetiva no tratamento de infecções leves e em infecções moderadas foram identificados fatores preditivos de falência o sexo masculino e a presença de pé neuroisquêmico.

A prescrição da antibioticoterapia deve, sempre que possível, basear na sensibilidade e resistência da microbiota do local físico (hospitais, clínicas de diálise, instituições de longa permanência para idosos, entre outros), apesar de ainda não haver um consenso sobre o tempo de tratamento e a via de administração, é indicado 1 semana (Leve | Grau 2) ou 2 semanas (Moderada | Grau 3 ou Grave | Grau 4)³.

O tratamento ideal geralmente requer uma abordagem multidisciplinar, que além do desbridamento e antibioticoterapia, requer controle glicêmico, descarga de pressão, as vezes cirurgia e medidas adjuvantes. Muito importante que não há razão para prescrição de antibioticoterapia em feridas não infectadas com intuito de profilaxia e nem com intuito de melhorar a cicatrização. O uso excessivo de antibióticos tem efeitos negativos para o paciente e para o sistema de saúde^{47,48}.

A fim de restaurar a circulação arterial, deve-se considerar a imagem vascular e revascularização na presença de DAP e úlcera por mais de 6 semanas sem melhora, independente dos testes prévios³.

Meios de descarga do peso (*offloading*) devem ser oferecidos durante a internação hospitalar e no seguimento ambulatorial, respeitando as condições de mobilidade. Sendo que o gesso de contato total é padrão ouro na úlcera do pé diabético neuropática, e na impossibilidade deve ser oferecido descarga com bota removível³.

Osteomielite

Ainda não há consenso sobre a antibioticoterapia a ser utilizada, mas é certo que se deve basear na sensibilidade e resistência da microbiota local³.

Há uma grande diversidade microbiana da osteomielite do pé diabético, sendo que estudo de Asten *et al.* (2016)⁴⁹ avaliou lesões moderada a grave e em sua maioria encontrou *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Streptococcus* e *Propionibacterium spp.*, além de gêneros mistos.

Em relação ao tratamento cirúrgico, estudo comparativo entre o uso de antibióticos e a realização de cirurgia conservadora, realizado por Lázaro-Martinez, Aragón-Sánchez e García-Morales (2014)⁵⁰ concluiu que desfechos semelhantes foram encontrados em relação a taxas de cicatrização, tempo de cicatrização e complicações a curto prazo em pacientes com úlceras neuropáticas do ante pé complicadas por osteomielite sem isquemia ou infecções necrosantes dos tecidos moles. Dessa forma o diagnóstico é considerável difícil e o tratamento complexo. A Sociedade Brasileira de Diabetes (2017)³ orienta a avaliação criteriosa de ressecção cirúrgica de ossos infectados ou necróticos além da terapia antimicrobiana. Sendo indicado, em alguns casos, a terapia antimicrobiana supressiva. Em relação a duração do tratamento, depende do osso, se for realizada a cirurgia ablativa o tempo de antibioticoterapia depende do envolvimento dos tecidos moles, na ausência de infecção, profilaxia por 72 horas, na presença de infecção, tratamento por duas semanas. Se há osso remanescente infectado, orienta-se tratamento por 4 a 6 semanas se o osso estiver viável, se inviável, mínimo de 6 a 12 semanas. A International Working Group on the Diabetic Foot é mais vaga em relação ao tempo de tratamento, considerando 6 semanas na ausência de ablação e presença de infecção, e 12 semanas no caso de ablação⁸.

Estudo de Lázaro-Martinez; Aragón-Sánchez e García-Morales (2014)⁵⁰ realizou um estudo randomizado em pacientes com úlcera neuropática complicada por osteomielite sem isquemia ou infecções necrosantes comparando o tratamento antibiótico isolado com o tratamento cirúrgico conservador e concluiu desfechos semelhantes entre os dois tipos de tratamentos, de acordo com as variáveis de taxas de cura, tempo de cicatrização e complicações em curto prazo.

5. CONCLUSÃO

O tratamento ideal geralmente requer uma abordagem multidisciplinar, que além do desbridamento e antibioticoterapia, requer controle glicêmico, descarga de pressão, as vezes cirurgia e medidas adjuvantes. É necessário a preparação do leito da ferida para o processo de cicatrização e para isso existem vários métodos de desbridamento sendo específica a indicação de acordo com as características da ferida.

A antibioticoterapia deve ser instituída de acordo com o estágio de evolução e infecção da ferida. Os Carbapenems, Daptomicina e a Linezolida apresentaram menores efeitos adversos em relação a Penicilinas. A Tigeciclina teve resultados superiores em relação ao Ertapenem. E em infecções graves a piperacilina/tazobactam foi superior em relação ao Ertapenem. Para as MRSA acrescenta-se a alternativa de tratamento com Ceftarolina Fosamil, moxifloxacina. E na presença de infecção fúngica associada, o uso de fluconazol 150 mg por dia acrescido a antibioticoterapia padrão

A prescrição da antibioticoterapia deve, sempre que possível, basear na sensibilidade e resistência da microbiota do local físico (hospitais, clínicas de dialise, instituições de longa permanência para idosos, entre outros). Muito importante que não há razão para prescrição de antibioticoterapia em feridas não infectadas com intuito de profilaxia e nem com intuito de melhorar a cicatrização.

No caso de osteomielite o diagnóstico é considerável difícil e o tratamento complexo, sendo indicado a avaliação criteriosa de ressecção cirúrgica de ossos infectados ou necróticos além da terapia antimicrobiana.

Muitos estudos têm evidência baixa, com limitações no desenho, não permitindo conclusões confiáveis. Também dificulta a comparação dos trabalhos a metodologia sem o uso de critérios padronizados da gravidade e duração dos tratamentos. Há muitas opções de terapias que demonstram eficácia no tratamento de feridas, entretanto são necessários maiores estudos de evidência que os comparem para identificarmos a superioridade entre eles.

REFERÊNCIAS

- [1] Queiroz APG, Orzechowski PR, Pedrini DL, *et al.* Inter-relação entre doença periodontal, diabetes e obesidade. *Braz J Periodontol* 2011; 21(3):16-21.
- [2] International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. Brussels: International Diabetes Federation, 2015.
- [3] Sociedade Brasileira de Diabetes. *Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018*. São Paulo: CLANA, 2017.
- [4] Oliveira APDN. *Prevalência de Diabetes e de fatores de risco e proteção para saúde em indivíduos com e sem Diabetes no Brasil*. [dissertação] Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2016.
- [5] Brasil. Ministério da Saúde. *DATASUS*. Sistema de cadastramento e acompanhamento de hipertensos e diabéticos - Minas Gerais. 2018. [acesso 28 mar. 2018] Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthohtm.exe?hiperdia/cnv/hdMG.def>.
- [6] Lima IG, Costa JFL, Oliveira AF, *et al.* Educar para prevenir: A importância da informação no cuidado do pé diabético. *Revista Conexão UEPG* 2017; 13(1):186-195.
- [7] Bakker K, Apelqvist J, Lipsky BA, *et al.* The 2015 IWGDF guidance documents on prevention and management of foot problems in diabetes: development of an evidence-based global

- consensus. Diabetes/metabolism research and reviews 2016; 32:2-6.
- [8] Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, Diggle M, *et al.* IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. Diabetes/metabolism research and reviews 2016; 32:45-74.
- [9] Ilonzo N, Patel M. Managing the Diabetic Foot Ulcer: How Best Practices Fit the Real 2018 United States. Surgical technology international 2018; 31.
- [10] Fregonesi CEPT, Faria CRS, Molinari SL, *et al.* Etiopatogenia da neuropatia diabética. Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR 2004; 8(2).
- [11] Carvalho VF, Coltro PS, Ferreira MC. Feridas em pacientes diabéticos. Revista de Medicina 2010, 89(3-4):164-169.
- [12] Seara TL, Braga SG, Franco PHC, *et al.* Alterações vasculares que predisõem o desenvolvimento da gangrena no pé diabético. Revista Eletrônica Parlatorium 2015; 9(2):41-55.
- [13] Diegues ACB. Diabetes e o processo de envelhecimento. [dissertação] Coimbra: Universidade de Coimbra; 2014.
- [14] Gallo F, Salani B, Mazzucchelli C, *et al.* Fisiopatologia clinica del piede diabetico. G It Diabetol Metab 2014; 34:22-31.
- [15] Fernandes MRS. O Zinco e as úlceras do Pé Diabético.[dissertação] Porto: Universidade do Porto; 2010.
- [16] Pereira NCA, Martins LMP. Monitorando a Cicatrização da Ferida Diabética dos Portadores de Diabetes Mellitus Tipo II. 3º *Anais do Semex*; 2010; Dourados. Mato Grosso do Sul: UEMS; 2010.
- [17] Giestas A, Martins J, Pinto S, *et al.* Aplicação de Factores de Crescimento Autólogos em Úlceras de Pé Diabético. Revista Portuguesa de Diabetes 2010; 5(1):34-36.
- [18] Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, *et al.* GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. Journal of clinical epidemiology 2011; 64(4):380-382.
- [19] Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE – manual de gradação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília; 2014.
- [20] Araújo JG. Eficácia do curativo de hidrogel com nanopartículas de prata na cicatrização de feridas crônicas: estudo clínico randomizado. [dissertação] Uberlândia: Universidade federal de Uberlândia; 2017.
- [21] Cruz RAO, Acioly CMC, Nóbrega VKM, *et al.* Feridas complexas e o biofilme: atualização de saberes e práticas para enfermagem. Revista Rede de Cuidados em Saúde 2016; 10(3).
- [22] Pinto GPNM. Biofilmes e feridas crônicas. [dissertação] Porto: Universidade Fernando Pessoa, Faculdade Ciências da Saúde; 2016.
- [23] Silva LP. Advance gellam gum-based hydrogels for the treatment of diabetic foot ulcerations. [tese] Braga: Universidade do Minho; 2016.
- [24] Franco D, Gonçalves LF. Feridas cutâneas: a escolha do curativo adequado. Rev Col Bras Cir 2008; 35(3):203-6.
- [25] Mörschbacher PD. Adjuvantes para cicatrização cutânea. Veterinária em Foco 2012; 9(2).
- [26] Oda RM. Manual de Normas, Rotinas e Técnicas de curativos. Bauru: Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato, 2004.
- [27] Carvalho FIC. Uso de papaína no tratamento de lesões ulcerativas de pacientes portadores de pé diabético: relato de cinco casos. Revista Paraense de Medicina 2010, 24(2), 65.
- [28] Kamaratos AV, Tzirogiannis KN, Iraklianos SA, *et al.* Manuka honey-impregnated dressings in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers. International wound journal 2014; 11(3):259-263.
- [29] Moghazy AM, Shams ME, Adly OA, *et al.* The clinical and cost effectiveness of bee honey dressing in the treatment of diabetic foot ulcers. Diabetes research and clinical practice 2010; 89(3):276-281.
- [30] Trial C, Darbas H, Lavigne JP, *et al.* Assessment of the antimicrobial effectiveness of a new silver alginate wound dressing: a RCT. Journal of Wound Care 2010; 19(1):20-26.
- [31] Colenci R. Biomembrana de celulose versus curativo com colagenase no tratamento de úlceras venosas crônicas: ensaio clínico randomizado, aberto e controlado. [tese] Botucatu: Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho; 2017.
- [32] Rahmani AH, Aldebasi YH, Srikar S, *et al.* Aloe vera: Potential candidate in health management via modulation of biological activities. Pharmacognosy reviews 2015; 9(18):120.
- [33] Santos EO. Aloe Vera e o cuidado com feridas: Uma revisão sistemática. [dissertação] Campina Grande: Universidade Estadual do Paraíba; 2017.
- [34] Ferreira AM, Souza BMV, Rigotti MA, *et al.* Utilização dos ácidos graxos no tratamento de feridas: uma revisão integrativa da literatura nacional. Revista da Escola de Enfermagem da USP 2012; 46(3):752-760.
- [35] Mörschbacher PD. Adjuvantes para cicatrização cutânea. *Veterinária em Foco* 2012; 9(2).
- [36] Kim PJ, Attinger CE, Steinberg JS, *et al.* The impact of negative-pressure wound therapy with instillation compared with standard negative-pressure wound therapy: a retrospective, historical, cohort, controlled study. Plastic and reconstructive surgery 2014; 133(3):709-716.
- [37] Maeda TC. Proposta de protocolo para úlceras vasculogênicas. [dissertação] Veríssimo: Universidade Federal de Minas Gerais; 2014.
- [38] Wounds International. Best Practice Guidelines: Wound Management in Diabetic Foot Ulcers. 2011. [acesso 3 mar. 2018] Disponível em: <https://www.woundsinternational.com>.
- [39] Vowden P, Cooper RA. An integrated approach to managing wound infection. Position documents—Management of wound infection of European Wound Management Association (EWMA) 2006; 2-6.
- [40] Olid AS, Solà I, Barajas-Nava LA, *et al.* Systemic antibiotics for treating diabetic foot infections. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015; (9).
- [41] Xu ZR, Ran XW, Xian Y, *et al.* Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections in China: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, active-controlled, non-inferiority trial. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2016; 71(6):1688-1696.
- [42] Steffy K, Shanthi G, Maroky AS, *et al.* Synthesis and characterization of ZnO phytonanocomposite using *Strychnos nux-vomica* L.(Loganiaceae) and antimicrobial activity against multidrug-resistant bacterial strains from diabetic foot ulcer. Journal of Advanced Research 2018; 9:69-77.
- [43] Gyssens IC, Dryden M, Kujath P, *et al.* A randomized

- trial of the efficacy and safety of sequential intravenous/oral moxifloxacin monotherapy versus intravenous piperacillin/tazobactam followed by oral amoxicillin/clavulanate for complicated skin and skin structure infections. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 2011; 66(11):2632-2642.
- [44] Majcher-Peszynska J, Sass M, Schipper S, *et al.* Pharmacokinetics and penetration of moxifloxacin into infected diabetic foot tissue in a large diabetic patient cohort. *European journal of clinical pharmacology* 2011; 67(2):135-142.
- [45] Chellan G, Neethu K, Varma AK, *et al.* Targeted treatment of invasive fungal infections accelerates healing of foot wounds in patients with type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* 2012; 29(9):e255-e262.
- [46] Luiz HV, Carvalho AC, Freitas C, *et al.* Fatores associados à falência da antibioterapia oral em doentes com Pé Diabético infectado: estudo de caso-controlo. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo* 2017; 12(2):169-176.
- [47] Abbas M, Uckay I, Lipsky BA. In diabetic foot infections antibiotics are to treat infection, not to heal wounds. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2015; 16(6):821-832.
- [48] Game FL, Apelqvist J, Attinger C, *et al.* IWGDF guidance on use of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews* 2016; 32:75-83.
- [49] Asten SAV, La Fontaine J, Peters EJG, *et al.* The microbiome of diabetic foot osteomyelitis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2016; 35(2):293-298.
- [50] Lázaro-Martínez JL, Aragón-Sánchez J, García-Morales E. Antibiotics versus conservative surgery for treating diabetic foot osteomyelitis. A randomized comparative trial. *Diabetes Care* 2013.