



ciência plural

INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS NÃO FARMACOLÓGICAS PARA O TRATAMENTO DE ÚLCERAS NO PÉ DIABÉTICO: REVISÃO INTEGRATIVA

Non-pharmacological therapeutic interventions for the treatment of diabetic foot ulcers: an integrative literature review

Intervenciones terapéuticas no farmacológicas para el tratamiento de las úlceras diabéticas: revisión integral de la literatura

Wesley Vanderson Vieira Coutinho • Acadêmico do Curso de Medicina • Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) – Cajazeiras – Paraíba/Brasil • E-mail: wslvanderson@gmail.com

Rafaelle Cavalcante de Lira • Doutora em Ciências • Professora da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) • E-mail: rafaelle.cavalcante@professor.ufcg.edu.br

Elisangela Vilar de Assis • Doutora em Ciências da Saúde • Professora da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) • E-mail: ely.vilar@hotmail.com

Autor correspondente:

Wesley Vanderson Vieira Coutinho • E-mail: wslvanderson@gmail.com

Submetido: 23/11/2023
Aprovado: 06/04/2024

RESUMO

Introdução: As úlceras no pé diabético surgem da interação complexa entre neuropatia periférica e doença arterial periférica, comprometendo a cicatrização após traumas.

Objetivo: Explorar a diversidade de intervenções terapêuticas não farmacológicas que têm sido estudadas e avaliadas quanto à sua eficácia e segurança no tratamento de úlceras no pé diabético.

Metodologia: Pesquisa do tipo revisão integrativa da literatura. Para obtenção dos resultados foi realizado um levantamento nas plataformas PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde. Para elaboração dos resultados foram selecionados 21 artigos.

Resultados: As intervenções encontradas foram oxigenoterapia hiperbárica, terapia de feridas por pressão negativa, uso de matriz dérmica, plasma rico em plaquetas, plasma atmosférico frio, tratamentos com curativos especiais e uso de solas rígidas, entre outros. Mostraram uma variabilidade na taxa de cicatrização e no tempo de fechamento da ferida, bem como na melhoria da regeneração tecidual.

Conclusão: As pesquisas mostram uma diversidade de intervenções terapêuticas não farmacológicas utilizadas no tratamento de úlceras no pé diabético, ressaltando a necessidade de abordagens individualizadas e mais estudos para determinar a eficácia e segurança de cada intervenção.

Palavras-Chave: úlceras no pé diabético; intervenções terapêuticas; tratamento não farmacológico.

ABSTRACT

Introduction: Diabetic foot ulcers arise from the complex interaction between peripheral neuropathy and peripheral arterial disease, compromising wound healing after traumas.

Objective: To explore the diversity of non-pharmacological therapeutic interventions that have been studied and evaluated for their effectiveness and safety in the treatment of diabetic foot ulcers.

Methodology: An integrative literature review was conducted. The search for results was performed on the PubMed and Virtual Health Library platforms. Twenty-one articles were selected for result elaboration.

Results: The identified interventions included hyperbaric oxygen therapy, negative pressure wound therapy, use of dermal matrix, platelet-rich plasma, cold atmospheric plasma, treatments with special dressings, and the use of rigid soles, among others. They exhibited variability in the healing rate and wound closure time, as well as improvement in tissue regeneration.

Conclusion: The research demonstrates a diversity of non-pharmacological therapeutic interventions used in the treatment of diabetic foot ulcers, emphasizing the need for individualized approaches and further studies to determine the effectiveness and safety of each intervention.

Keywords: diabetic foot ulcers; therapeutic interventions; non-pharmacological treatment.

RESUMEN

Introducción: Las úlceras en el pie diabético surgen de la interacción compleja entre neuropatía periférica y enfermedad arterial periférica, comprometiendo la cicatrización después de traumas. **Objetivo:** Explorar la diversidad de intervenciones terapéuticas no farmacológicas que han sido estudiadas y evaluadas en cuanto a su eficacia y seguridad en el tratamiento de úlceras en el pie diabético. **Metodología:** Investigación del tipo revisión integrativa de la literatura. Para obtener los resultados se realizó un estudio en las plataformas PubMed y Biblioteca Virtual en Salud. Para la elaboración de los resultados se seleccionaron 21 artículos. **Resultados:** Las intervenciones encontradas fueron oxigenoterapia hiperbárica, terapia de heridas por presión negativa, uso de matriz dérmica, plasma rico en plaquetas, plasma atmosférico frío, tratamientos con curativos especiales y uso de suelas rígidas, entre otros. Mostraron una variabilidad en la tasa de cicatrización y en el tiempo de cierre de la herida, así como en la mejora de la regeneración tisular. **Conclusión:** Las investigaciones muestran una diversidad de intervenciones terapéuticas no farmacológicas utilizadas en el tratamiento de úlceras en el pie diabético, resaltando la necesidad de enfoques individualizados y más estudios para determinar la eficacia y seguridad de cada intervención.

Palabras clave: úlceras en el pie diabético; intervenciones terapéuticas; tratamiento no farmacológico.

Introdução

As úlceras no pé diabético, complicação crônica e debilitante, têm sua origem na interação crítica de dois fatores: a neuropatia periférica, que propicia o desenvolvimento da ulceração após um trauma, e a suscetibilidade dos pacientes à doença arterial periférica, que resulta em um suprimento sanguíneo insuficiente, inibindo assim o processo de cicatrização da ferida. Esses fatores são agravados pela imunossupressão característica dessa endocrinopatia, o que aumenta significativamente a probabilidade de ocorrência de infecções graves¹.

Essa lesão envolve, no mínimo, a camada superficial da pele e parte da camada subjacente, resultando em uma ruptura na barreira dérmica que expõe o tecido subcutâneo adjacente, podendo levar à deterioração devido à irrigação sanguínea inadequada. Em casos mais graves, as úlceras podem progredir além das camadas superficiais, afetando músculos e ossos e resultando em complicações adicionais².

As úlceras do pé diabético podem ser categorizadas a partir da classificação de Wagner, que leva em consideração a profundidade da lesão e a presença de infecção.

No Grau 0, a pele permanece íntegra, embora com fatores de risco. No grau I, ocorre uma ulceração superficial que atinge a epiderme e o tecido subcutâneo. No grau II, a ulceração avança para estruturas mais profundas, como tecido conjuntivo, tendões, cápsula articular, ligamentos ou ossos. No grau III, além da ulceração, há infecção ativa, como abscesso, celulite ou até osteomielite. Por fim, no grau IV, ocorre a gangrena na região anterior do pé³.

Uma revisão sistemática recente realizada por Zhang *et al.* (2017) incluiu mais de 800.000 participantes de 67 estudos ao longo das últimas três décadas, revelando uma prevalência mundial de ulceração do pé diabético de aproximadamente 6,3%, sendo mais comum em homens e em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Além disso, a pesquisa mostrou que os pacientes com essa condição tendiam a ser mais velhos, ter um maior tempo de diabetes, menor índice de massa corporal, maior taxa de tabagismo, hipertensão e retinopatia diabética em comparação com aqueles que não desenvolveram a ulceração⁴.

O tratamento padrão atual para úlcera do pé diabético envolve desbridamento cirúrgico do tecido necrótico e ósseo, controle ou prevenção de infecções por meio de antibióticos e retirada da carga de apoio⁵. Apesar dessas abordagens, conforme descrito por Fife, Eckert e Carter (2018), a taxa de cicatrização de feridas com o tratamento padrão é baixa, com apenas 30% das úlceras de pé diabético cicatrizando em 12 semanas e uma taxa geral de cicatrização de 45%, independentemente do período de tempo.

Quando as feridas no pé diabético atingem um estágio grave e não respondem aos tratamentos convencionais, a amputação pode se tornar necessária. Apesar de ser uma medida extrema, essa intervenção é realizada com o objetivo de melhorar a qualidade de vida do paciente, principalmente ao aliviar a dor, prevenir infecções graves e evitar complicações secundárias⁶.

Conforme observado, o pé diabético é uma complicação debilitante caracterizado pela presença de úlceras que podem levar a complicações graves e até mesmo amputações. Com isso, essa revisão integrativa de literatura busca explorar a diversidade de intervenções terapêuticas não farmacológicas que têm sido estudadas

e avaliadas quanto à sua eficácia e segurança no tratamento de úlceras no pé diabético. Tendo isso em vista, o foco será nas abordagens emergentes, excluindo os tratamentos padrão em monoterapia, a fim de fornecer uma visão atualizada das opções terapêuticas disponíveis.

Metodologia

O artigo é uma revisão integrativa de literatura, buscando integrar e sintetizar estudos com diferentes metodologias e perspectivas teóricas. O processo envolve seis etapas: formulação da pergunta de pesquisa, busca minuciosa da literatura, seleção dos estudos com critérios pré-definidos, avaliação da qualidade metodológica, síntese dos dados relevantes e apresentação objetiva dos resultados⁷.

A pesquisa em questão é caracterizada como qualitativa, uma vez que a coleta e análise de dados são realizadas de forma descritiva e interpretativa, visando compreender os fenômenos em estudo e não a mensuração quantitativa. Além disso, ela é classificada como exploratória, pois tem o objetivo de aprofundar e aprimorar o conhecimento sobre intervenções terapêuticas não farmacológicas para úlceras no pé diabético⁸.

Para a elaboração desta revisão de literatura, partiu-se da seguinte pergunta norteadora: “quais são as intervenções terapêuticas não farmacológicas eficazes no tratamento de úlceras no pé diabético?”. Esse questionamento foi desenvolvido com base na estrutura PICO, acrônimo para os elementos Paciente, Intervenção, Comparação e “Outcomes” (desfecho)⁹.

Nesta pesquisa, a população de interesse (P) são pacientes com úlceras no pé diabético. A intervenção (I) investigada consiste em intervenções terapêuticas não farmacológicas para o tratamento dessas úlceras. O desfecho (O) de interesse inclui a eficácia no tratamento das úlceras no pé diabético, como a cicatrização das feridas, a redução do tamanho das úlceras, a prevenção de complicações e/ou a melhoria da qualidade de vida. Vale ressaltar que, devido ao método de revisão adotado, não será realizada uma comparação (C) direta com outras intervenções.

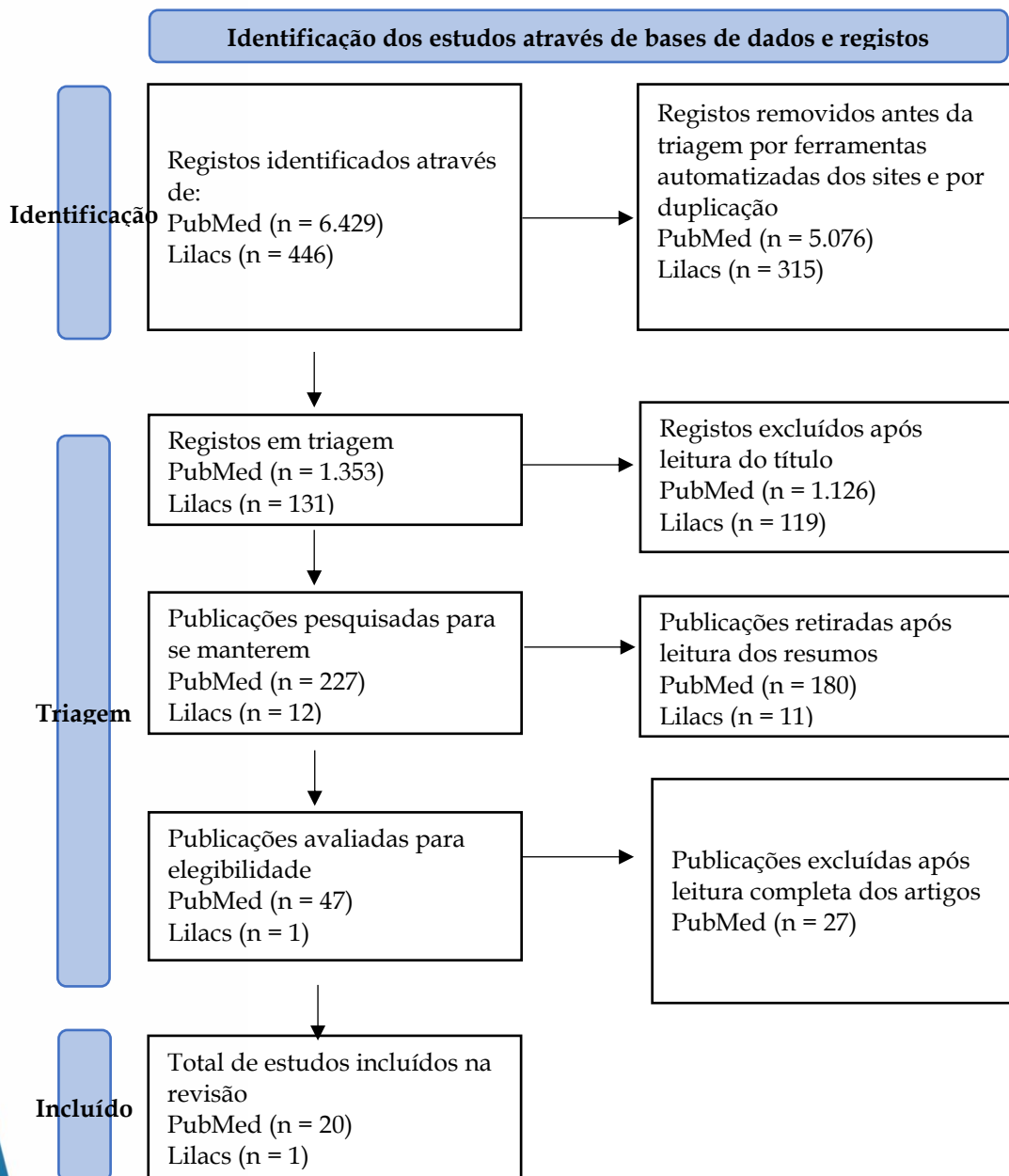
Para iniciar a coleta de dados, foram selecionados os seguintes descritores em inglês com base no MeSH (Medical Subject Headings) e combinados utilizando operadores booleanos na fórmula de pesquisa: ("therapeutics" OR "therapeutic" OR "therapy" OR "treatments") AND ("diabetic foot" OR "foot, diabetic") OR "diabetic feet") AND ("ulcer" OR "ulcers" OR "ulceration"). Após a elaboração da fórmula de pesquisa, foi realizado um levantamento nas plataformas PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Na BVS, optou-se por filtrar os artigos da base de dados LILACS.

Para a seleção dos artigos, foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão foram: selecionar artigos que estivessem disponíveis gratuitamente e em formato completo, publicados nos idiomas inglês, português ou espanhol, e que tivessem sido publicados entre maio de 2018 e maio de 2023. Por outro lado, os critérios de exclusão consistiram em não considerar artigos que não abordassem diretamente a pergunta de pesquisa, artigos de revisão de literatura (exceto se incluíssem uma metanálise), monografias, dissertações e teses, além de eliminar artigos duplicados. Esses critérios foram aplicados para garantir a relevância e adequação dos artigos selecionados para a revisão.

Posteriormente, ao realizar a busca utilizando a fórmula estabelecida, foram identificados 6.875 artigos. Desses, 6.429 artigos foram encontrados na base de dados PubMed e 446 artigos na base de dados LILACS (por meio da BVS - Biblioteca Virtual em Saúde).

As etapas envolvidas nesse processo seguem no fluxograma 1 baseado na metodologia PRISMA¹⁰.

Fluxograma 1 - Fluxograma do processo de seleção dos artigos aptos à revisão, Cajazeiras, Paraíba, 2024.



Fonte: Dados da pesquisa, 2023.

Resultados

Após a leitura minuciosa dos artigos, constatou-se que apenas 21 deles atenderam aos objetivos desta pesquisa e aos critérios de inclusão.

Portanto, os resultados desta revisão integrativa abrangem uma variedade de intervenções terapêuticas investigadas em diferentes estudos e ensaios clínicos. Os artigos selecionados abordam pesquisas sobre oxigenoterapia hiperbárica, terapia

tópica com oxigênio, curativos úmidos, enxertos de derme humana, matriz dérmica acelular, terapia de plasma atmosférico frio, terapia de feridas por pressão negativa, membrana amniótica, cordão umbilical humano desidratado, enxerto de pele de peixe acelular, curativos com nanopartículas de óxido de zinco, terapia de ozônio, terapia de ultrassom aéreo de baixa frequência e espuma de feltro.

Esses estudos, reunidos nesta pesquisa, abordam as intervenções não farmacológicas disponíveis, contribuindo, assim, para o avanço e conhecimento de manejos alternativos no tratamento de úlceras do pé diabético.

Como forma de apresentar os artigos selecionados, eles foram classificados de A1 até A21 com base no ano de publicação em ordem cronológica. O quadro 1 apresenta informações adicionais e detalhadas sobre os autores, títulos, objetivos, metodologia dos estudos e bases de dados dos trabalhos selecionados para esta pesquisa.

Quadro 1 - Apresentação dos artigos selecionados conforme autores/ano de publicação, título, objetivos, metodologia e bases de dados. Cajazeiras, Paraíba, 2024.

CÓDIGO	AUTORES	TÍTULO	OBJETIVO	TIPO DE ESTUDO	BASE DE DADOS
A1	Zelen et al. (2018)	An aseptically processed, acellular, reticular, allogenic human dermis improves healing in diabetic foot ulcers: A prospective, randomised, controlled, multicentre follow-up trial	Analisar a eficácia do enxerto alogênico de derme humana na úlcera de pé diabético	Ensaio clínico randomizado	PubMed
A2	Didomenico et al. (2018)	Use of an aseptically processed, dehydrated human amnion and chorion membrane improves	Avaliar a porcentagem de feridas cicatrizadas em 6 semanas para fechamento de feridas cicatrizadas com	Ensaio clínico randomizado	PubMed

		likelihood and rate of healing in chronic diabetic foot ulcers: A prospective, randomised, multi-centre clinical trial in 80 patients	aloeuxerto de âmnio e córion humano desidratado		
A3	Nar et al. (2019)	Use of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) in chronic diabetic wound-A randomised trial	Investigar o efeito da oxigenoterapia hiperbárica comparado com tratamento padrão	Ensaio clínico randomizado	PubMed
A4	Cazzell et al. (2019)	A Prospective, Multicenter, Single-Arm Clinical Trial for Treatment of Complex Diabetic Foot Ulcers with Deep Exposure Using Acellular Dermal Matrix	Avaliar a eficácia e a segurança de um aloenxerto de matriz dérmica acelular no tratamento de úlceras diabéticas grandes e complexas	Estudo multicêntrico prospectivo	PubMed
A5	Tettelbach et al. (2019)	A multicentre prospective randomised controlled comparative parallel study of dehydrated human umbilical cord (EpiCord) allograft for the treatment of diabetic foot ulcers	Determinar a segurança e a eficácia do aloenxerto de cordão umbilical humano desidratado em comparação com curativos de alginato para o tratamento de úlceras crônicas do pé diabético que não cicatrizam	Ensaio clínico randomizado	PubMed
A6	Marston et al. (2019)	An open-label trial of cryopreserved human umbilical cord in the treatment of complex diabetic	Estimar a eficácia do cordão umbilical humano criopreservado mais tratamento padrão (SC) em alcançar o	Estudo aberto multicêntrico	PubMed

		foot ulcers complicated by osteomyelitis	fechamento completo da ferida de DFU complexo não cicatrizante		
A7	López-Moral et al. (2019)	Clinical efficacy of therapeutic footwear with a rigid rocker sole in the prevention of recurrence in patients with diabetes mellitus and diabetic polyneuropathy: A randomized clinical trial	Analisar a eficácia de uma sola de balanço rígida para reduzir a taxa de recorrência de úlceras plantares em pacientes com pé diabético.	Ensaio clínico randomizado	PubMed
A8	Izadi et al. (2019)	Efficacy of comprehensive ozone therapy in diabetic foot ulcer healing	Comparar os resultados de pacientes com úlceras de pé diabético tratados com terapia de ozônio completa em adição aos cuidados regulares, em comparação com pacientes que receberam apenas os cuidados rotineiros para pés diabéticos.	Ensaio clínico randomizado	PubMed
A9	Rastogi, Bhansali e Ramachandran (2019)	Efficacy and Safety of Low-Frequency, Noncontact Airborne Ultrasound Therapy (Glybetac) For Neuropathic Diabetic Foot Ulcers: A Randomized, Double-Blind,	Comparar a eficácia da terapia de ultrassom aéreo de baixa frequência sem contato com a terapia simulada adicionada ao padrão em pacientes com úlceras do pé diabético clinicamente infectada ou não,	Ensaio clínico randomizado	PubMed

		Sham-Control Study	graus 2 e 3 de Wagner		
A10	Frykberg et al. (2020)	A multinational, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy of cyclical topical wound oxygen (TWO2) therapy in the treatment of chronic diabetic foot ulcers: the TWO2 study	Avaliar a eficácia da terapia com oxigênio tópico para feridas de pressão cíclica multimodal na cicatrização de úlceras refratárias do pé diabético que não cicatrizaram apenas com o tratamento padrão	Ensaio clínico randomizado	PubMed
A11	Stratmann et al. (2020)	Effect of Cold Atmospheric Plasma Therapy vs Standard Therapy Placebo on Wound Healing in Patients With Diabetic Foot Ulcers: A Randomized Clinical Trial	Determinar se a aplicação de plasma atmosférico frio acelera a cicatrização de feridas em úlceras de pé diabético em comparação com a terapia padrão.	Ensaio clínico randomizado	PubMed
A12	Mirpour et al. (2020)	Cold atmospheric plasma as an effective method to treat diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial	Investigar a segurança, eficácia e aplicabilidade do tratamento de plasma atmosférico frio para úlceras de pé diabético	Ensaio clínico randomizado	PubMed
A13	Serena et al. (2020)	A randomized controlled clinical trial of a hypothermically stored amniotic membrane for use in diabetic foot ulcers	Determinar a eficácia da membrana amniótica armazenada hipotermicamente e comparada com o padrão de tratamento em	Ensaio clínico randomizado	PubMed

			úlceras de pé diabético		
A14	Meneses et al. (2020)	Efeitos da espuma de feltro no tratamento do pé diabético: revisão sistemática com metanálise	Avaliar os efeitos da espuma de feltro no tratamento da úlcera plantar do pé diabético.	Revisão sistemática com metanálise	LILACS
A15	He et al. (2021)	Therapeutic effect of continuous diffusion of oxygen therapy combined with traditional moist wound dressing therapy in the treatment of diabetic foot ulcers	Investigar o efeito terapêutico da difusão contínua de oxigênio combinada com curativo úmido tradicional	Ensaio clínico randomizado	PubMed
A16	Hahn, Lee D. e Lee I. (2021)	Ready-to-Use Micronized Human Acellular Dermal Matrix to Accelerate Wound Healing in Diabetic Foot Ulcers: A Prospective Randomized Pilot Study	Examinar e relatar os resultados clínicos de uma matriz dérmica micronizada pronta para uso para úlceras de pé diabético (DFUs) e compará-la com o tratamento de feridas por pressão negativa	Ensaio clínico randomizado	PubMed
A17	Maranna et al. (2021)	Negative pressure wound therapy in grade 1 and 2 diabetic foot ulcers: A randomized controlled study	Comparar a terapia de feridas por pressão negativa e curativos salinos convencionais na cicatrização de úlceras de pé diabético	Ensaio clínico randomizado	PubMed
A18	Seidel e Lefering (2022)	NPWT resource use compared with standard moist wound care in diabetic foot wounds: DiaFu	Comparar a utilização de recursos da terapia de feridas por pressão negativa e	Ensaio clínico randomizado	PubMed

		randomized clinical trial results	tratamento padrão de feridas úmidas para feridas de pé diabético após amputação, desbridamento cirúrgico ou limpeza de feridas.		
A19	Loera-Valencia et al. (2022)	Evaluation of the therapeutic efficacy of dressings with ZnO nanoparticles in the treatment of diabetic foot ulcers	Avaliar a eficácia do uso de curativos de alginato de cálcio com nanopartículas de óxido de zinco no tratamento de úlceras de pé diabético	Ensaio clínico randomizado	PubMed
A20	Gong et al. (2023)	Effect of platelet-rich plasma vs standard management for the treatment of diabetic foot ulcer wounds: A meta-analysis	Avaliar o efeito do plasma rico em plaquetas versus o tratamento padrão para o tratamento de úlceras de pé diabético	Metanálise	PubMed
A21	Lantis et al. (2023)	Final efficacy and cost analysis of a fish skin graft vs standard of care in the management of chronic diabetic foot ulcers: a prospective, multicenter, randomized controlled clinical trial	Avaliar o uso de enxerto de pele de peixe acelular rico em ômega-3 em comparação com tratamento padrão em úlceras de pé diabético	Ensaio clínico randomizado	PubMed

Fonte: Dados da pesquisa, 2023.

Os resultados obtidos mostraram uma variabilidade na taxa de cicatrização e no tempo de fechamento da ferida, bem como na melhoria da regeneração tecidual. Além disso, alguns estudos investigaram a segurança, a tolerabilidade e o impacto dessas intervenções terapêuticas na prevenção de complicações, como infecções secundárias e amputações.

No quadro 2, é apresentado um resumo detalhado dos principais resultados encontrados em cada artigo desta revisão integrativa.

Quadro 2 - Apresentação dos resultados encontrados conforme pesquisas selecionadas. Cajazeiras, Paraíba, 2024.

CÓDIGO	PRINCIPAIS RESULTADOS
A1	O principal resultado desta pesquisa foi que o uso de matriz dérmica acelular humana em combinação com o cuidado padrão obteve uma taxa significativamente maior de cicatrização de úlceras de pé diabético em comparação com o cuidado padrão.
A2	O principal resultado foi que o uso do aloenxerto de âmnio e córion humano desidratado processado assepticamente em combinação com o tratamento padrão resultou em uma taxa significativamente maior de cicatrização total das úlceras de pé diabético em comparação com o tratamento padrão isolado.
A3	O principal resultado deste estudo foi que a terapia hiperbárica de oxigênio demonstrou ser eficaz na cicatrização de úlceras de pé diabético.
A4	O principal resultado deste estudo foi que o uso de matriz dérmica acelular humana resultou em uma taxa significativa de cicatrização de úlceras de pé diabético.
A5	O principal resultado deste estudo foi que o aloenxerto de cordão umbilical humano desidratado (EpiCord) foi mais eficaz do que os curativos de alginato no tratamento de úlceras de pé diabético crônicas que não cicatrizam.
A6	O principal resultado deste estudo foi que o uso do cordão umbilical humano criopreservado (TTAX01) foi seguro e eficaz no tratamento de úlceras do pé diabético que se estendem ao músculo, fáscia ou osso com osteomielite subjacente.
A7	O principal resultado deste estudo foi que o uso de uma sola de balanço rígida em comparação com uma sola de balanço semirrígida reduziu significativamente o risco de recorrência de úlceras plantares em pacientes com história prévia de úlceras nos metatarsos.
A8	O principal resultado obtido no uso da ozonioterapia foi uma aceleração significativa no tempo médio de cicatrização das úlceras de pé diabético.
A9	O principal resultado obtido neste estudo foi a eficácia do tratamento com ultrassom na redução da área da ferida em pacientes com úlceras de pé.
A10	O principal resultado deste estudo foi que a terapia com oxigênio tópico pressurizado cíclico (grupo TWO2) foi superior ao tratamento padrão no fechamento de úlceras de pé diabético recalcitrantes em um período de tratamento de 12 semanas.

A11	O principal resultado deste estudo foi que o tratamento com Plasma Atmosférico Frio resultou em uma redução significativa na superfície da ferida em comparação com o tratamento placebo.
A12	O principal resultado deste estudo foi que o tratamento com Plasma Atmosférico Frio acelerou a cicatrização de feridas em úlceras de pé diabético.
A13	O principal resultado deste estudo foi que o uso da membrana amniótica armazenada hipotermicamente (HSAM) em combinação com o tratamento padrão resultou em uma taxa significativamente maior de fechamento de úlceras de pé diabético (DFUs) em comparação com o tratamento padrão sozinho.
A14	O principal resultado obtido dessa pesquisa é a redução significativa da pressão plantar quando o feltro é utilizado.
A15	O principal resultado deste estudo foi que a terapia combinada de difusão contínua de oxigênio (CDO) e curativos úmidos (MWD) foi mais eficaz do que os tratamentos isolados de MWD ou CDO no tratamento de úlceras de pé diabético.
A16	O principal resultado deste estudo foi que o uso de matriz de hidrogel de adipócitos humanos desvitalizados em combinação com a terapia de pressão negativa resultou em uma maior formação de tecido de granulação em comparação com a utilização apenas da terapia de pressão negativa.
A17	O principal resultado deste estudo foi que a Terapia por Pressão negativa levou a uma redução significativa no tamanho da úlcera, uma formação mais rápida de tecido de granulação e uma duração mais curta da internação hospitalar.
A18	O principal resultado foi que o tratamento com Terapia por Pressão Negativa resultou em um tempo mais curto para concluir, verificar e manter o fechamento da ferida, bem como um tempo mais curto para o fechamento completo da ferida.
A19	O principal resultado deste estudo é que os curativos de alginato de cálcio com nanopartículas de óxido de zinco foram seguros e eficazes na promoção da cicatrização.
A20	A principal conclusão desta meta-análise é que o uso de plasma rico em plaquetas (PRP) autólogo ou alogênico resultou em uma taxa significativamente maior de cicatrização completa de úlceras do pé diabético em comparação com o controle.
A21	O principal resultado foi que o grupo trato com enxerto de pele de peixe teve uma proporção significativamente maior de úlceras cicatrizadas em comparação com o grupo do tratamento padrão.

Fonte: Dados da pesquisa, 2023

Discussão

Os resultados desta revisão de literatura indicam que as novas intervenções terapêuticas não farmacológicas são eficazes no tratamento de úlceras do pé diabético, seja ao promover cicatrização, reduzir área de ferida e/ou melhorar a qualidade de vida.

O uso de terapias baseadas em oxigênio para tratar feridas e úlceras e avaliar seus efeitos na cicatrização e na prevenção de complicações, como amputações foi investigado por três estudos. Todos eles indicam que terapias baseadas em oxigênio, como oxigenoterapia hiperbárica, oxigênio tópico e difusão contínua de oxigênio, podem ser benéficas no tratamento de feridas e úlceras, promovendo a cicatrização mais rápida e efetiva, além da prevenção de complicações graves, como a necessidade de amputação^{11, 12, 13}.

As feridas tratadas com oxigenoterapia hiperbárica experimentaram uma estimulação mais efetiva da angiogênese, o que ajudou na cicatrização da ferida. Isso por que essa terapêutica não apenas aumenta a oxigenação dos tecidos hipóxicos da ferida e melhora a capacidade de eliminação de neutrófilos, mas também melhora o metabolismo da ferida por meio da síntese de colágeno e, assim, acelerando a cicatrização da ferida¹¹.

O uso de oxigênio tópico em combinação com o tratamento padrão resultou em uma taxa de cicatrização completa de 41,7% em comparação com 13,5% no grupo que recebeu apenas o tratamento padrão por 12 semanas. Além disso, o grupo que recebeu manejo com oxigênio apresentou uma redução média absoluta da área da úlcera de 1,97 cm², enquanto no outro a redução foi de 0,40 cm² durante o mesmo intervalo de tempo. Os pacientes que receberam o tratamento inovador também apresentaram melhora significativa na qualidade de vida¹².

Além disso, o efeito terapêutico da difusão contínua de oxigênio combinada com curativo úmido tradicional demonstraram que a combinação dessas duas terapêuticas resultou em uma cicatrização mais rápida das úlceras de pé diabético em comparação com os grupos que receberam apenas o curativo úmido tradicional ou apenas a difusão contínua de oxigênio. Além disso, o tratamento combinado mostrou um efeito positivo na prevenção de amputações em comparação com os grupos que receberam apenas o curativo úmido tradicional ou apenas a difusão contínua de oxigênio¹³.

Com outro tipo de intervenção terapêutica, alguns estudos avaliaram o efeito de diferentes tipos de matriz dérmica acelular (ADM) no tratamento de úlceras de pé diabético. Ambos demonstram que o uso de ADM, seja a matriz dérmica reticular

humana (HR-ADM) ou a aloenxerto de matriz dérmica acelular (D-ADM), em conjunto com o tratamento padrão, resulta em benefícios significativos na cicatrização de úlceras de pé diabético em comparação com o tratamento padrão isolado. Essas terapias aparentaram ser promissoras na taxa de cicatrização e na redução da necessidade de amputações em pacientes com úlceras diabéticas difíceis de serem tratadas^{14, 15}.

A matriz dérmica reticular humana (HR-ADM) em conjunto com o tratamento padrão apresentou uma taxa de cicatrização significativamente maior em comparação com o grupo que recebeu apenas o tratamento padrão¹⁴. Por outro lado, no uso aloenxerto de matriz dérmica acelular (D-ADM todos os participantes alcançaram 100% de granulação em até 16 semanas, bem como uma redução significativa da ferida. Além disso, a taxa de amputação para as úlceras não infectadas foi baixa, representando apenas 1,6% dos casos¹⁵.

Na análise da eficácia da terapia de feridas por pressão negativa (NPWT) em comparação com o manejo tradicional, como curativo salino ou tratamento padrão de feridas úmidas, concluiu-se que a NPWT é eficaz na melhora de úlceras de pé diabético, uma vez que proporciona resultados superiores em termos de redução no tamanho da úlcera, formação de tecido de granulação, tempo de cicatrização, taxa de cicatrização completa da ferida e redução de procedimentos invasivos^{16,17}.

Quando se compara a monoterapia de NPWT com o tratamento associado à matriz dérmica, esse último grupo apresentou uma proporção significativamente maior de feridas fechadas ou com tecido de granulação em comparação com o grupo tratado apenas com pressão negativa em um período de 120 dias. Todas as feridas do grupo experimental apresentaram formação de tecido de granulação, enquanto 64,3% das feridas do grupo controle mostraram essa característica¹⁸.

Os estudos que avaliaram o uso de plasma atmosférico frio (CAP) como intervenção terapêutica concordam que ele é uma opção terapêutica eficaz para acelerar a cicatrização de feridas em úlceras de pé diabético. Com isso, foi demonstrado resultados positivos, incluindo uma redução significativa no tamanho

da ferida e benefícios adicionais, como a redução da carga bacteriana e a regeneração do tecido danificado^{19,20}.

No que se refere ao o uso de aloenxertos derivados do âmnio e córion humano, as pesquisas concordam que esse manejo é benéfico no tratamento de úlceras de pé diabético, mostrando que as intervenções apresentaram resultados superiores em relação ao tratamento padrão, sendo eficazes na aceleração do processo de cicatrização e na redução do tempo necessário para a cicatrização completa da ferida. Todavia, eventos adversos foram relatados, porém os benefícios observados superaram os riscos associados ao uso dessas terapias^{21,22}.

No tratamento com aloenxerto de cordão umbilical humano, seja desidratado (EpiCord) ou criopreservado (TTAX01), ambos manejos foram benéficos. O primeiro resultando em uma taxa de cicatrização mais rápida e mais completa em comparação com o tratamento padrão de curativos de alginato. Do mesmo modo, o último mostrando que o TTAX01 é eficaz na promoção da cicatrização de úlceras complexas com osteomielite, com uma taxa de cicatrização superior aos tratamentos convencionais^{23,24}.

Quando se compara o uso de uma sola de balanço rígida com uma sola semirrígida para a redução da recorrência de úlceras plantares em pacientes com histórico progresso dessa complicação, os resultados indicaram que o grupo que utilizou a sola rígida teve um risco 64% menor de desenvolver reincidências em comparação com o grupo controle que utilizou a sola semirrígida²⁵.

Já o uso de plasma rico em plaquetas autólogo e alogênico no tratamento de úlceras de pé diabético, demonstrou eficácia na promoção da cicatrização completa das úlceras em comparação com o grupo padrão. Embora o perfil de segurança do plasma rico em plaquetas seja semelhante ao tratamento padrão, o uso dessa intervenção apresentou potencial para reduzir o risco de eventos adversos, indicando seu valor como terapia para o tratamento de úlceras de pé diabético²⁶.

O enxerto de pele de peixe (FSG) no tratamento de úlceras de pé diabético, comparado ao manejo padrão, demonstrou uma semelhança no tempo médio para cicatrização, porém o grupo FSG mostrou vantagens em termos de custo-benefício ao

longo de um ano, resultando em economia de custos devido ao fechamento mais rápido das úlceras²⁷.

Os curativos de alginato de cálcio com nanopartículas de ZnO, embora não tenham sido encontradas diferenças significativas em relação aos curativos sem nanopartículas, contribuíram para uma porcentagem maior de cicatrização das úlceras de pé diabético²⁸.

Em relação à ozonioterapia, ela foi eficaz na aceleração da cicatrização da úlcera do pé diabético em comparação com o tratamento padrão, bem como demonstrou reduzir a taxa de amputação, sobretudo em feridas mais graves, e contribuiu para melhorar o estado inflamatório e antioxidante dos pacientes²⁹.

Ademais, o tratamento com ultrassom terapêutico de baixa frequência demonstrou maior eficácia na redução da área da ferida e na promoção da cicatrização completa em comparação com o grupo controle. Esse resultado é atribuído à ação estimulante em várias vias de transdução de sinal mecânico³⁰.

Por último, a espuma de feltro resultou em uma significativa redução da pressão plantar, o que diminui a agressão sobre as úlceras e favorece a cicatrização. No entanto, em relação ao tempo de cicatrização, não foram encontradas diferenças significativas entre o uso da espuma de feltro e outras intervenções³¹.

Em resumo, essas pesquisas oferecem informações relevantes sobre diferentes abordagens terapêuticas no tratamento de úlceras de pé diabético, as quais mostraram resultados promissores na aceleração da cicatrização, redução da recorrência de úlceras, melhora da pressão plantar e potencial economia de custos. Essas terapias podem representar importantes opções para melhorar a qualidade de vida e a recuperação de pacientes com úlceras de pé diabético.

Conclusões

É possível perceber que as novas intervenções terapêuticas para feridas no pé diabético são eficazes. Destacando-se, principalmente, o fato de algumas terapias mostrarem efeitos positivos na prevenção de amputações, como a combinação de difusão contínua de oxigênio com curativo úmido tradicional e o uso de solas rígidas.

No entanto, apesar dos resultados encorajadores, é importante mencionar que a qualidade da evidência varia entre os estudos incluídos nesta revisão de literatura. Alguns estudos apresentaram evidências de alta qualidade, enquanto outros tiveram evidências de qualidade moderada ou baixa. Desse modo, são necessários mais estudos com amostras maiores e de longo prazo para confirmar e ampliar os achados dessa revisão de literatura.

Assim sendo, de forma geral, as novas intervenções terapêuticas não farmacológicas apresentam um grande potencial em melhorar a cicatrização, reduzir o tamanho das úlceras e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com úlceras do pé diabético.

Referências

1. Reardon R, Simring D, Kim B, Mortensen J, Williams D, Leslie A. The diabetic foot ulcer. *Aust J Gen Pract.* 2020 May;49(5):250-255. doi: [10.31128/AJGP-11-19-5161](https://doi.org/10.31128/AJGP-11-19-5161).
2. Katherine McDermott , Michael Fang , Andrew JM Boulton , Elizabeth Selvin , Caitlin W. Hicks; Etiologia, Epidemiologia e Disparidades na Carga das Úlceras do Pé Diabético. *Cuidados com o diabetes*, 2 de janeiro de 2023; 46(1): 209–221. doi: [10.2337/dci22-0043](https://doi.org/10.2337/dci22-0043).
3. Shah P, Inturi R, Anne D, Jadhav D, Viswambharan V, Khadilkar R, Dnyanmote A, Shahi S. Wagner's Classification as a Tool for Treating Diabetic Foot Ulcers: Our Observations at a Suburban Teaching Hospital. *Cureus.* 2022 Jan 22;14(1):e21501. doi: [10.7759/cureus.21501](https://doi.org/10.7759/cureus.21501).
4. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Epidemiologia global da ulceração do pé diabético: uma revisão sistemática e meta-análise. *Annals of Medicine.* [Internet] 2017. [Acesso em 15 nov 2023]; 49(2): 106-16. doi: [10.1080/07853890.2016.1231932](https://doi.org/10.1080/07853890.2016.1231932).
5. Ferreira RC. Pé diabético: Úlceras e Infecções. *Rev. Bras. Ortop.*(Internet). 2020 (Acesso em: 15 nov 2023);55(4):389-396. doi: [10.1055/s-0039-3402462](https://doi.org/10.1055/s-0039-3402462).
6. Santos AL, Cecílio HP, Teston EF, Arruda GO, Peternella FM, Marcon SS. Complicações microvasculares em diabéticos Tipo 2 e fatores associados: inquérito telefônico de morbidade autorreferida. *Cien Saude Colet.* 2015;20(3):761-70. doi: [1413-81232015203.12182014](https://doi.org/1413-81232015203.12182014).
7. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo).* 2010; 8(1):102-106. doi: [10.1590/s1679-45082010rw1134](https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134).
8. Cardano M. Manual de pesquisa qualitativa: a contribuição da teoria da argumentação. Petrópolis: Vozes; 2017.
9. Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MRC. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Rev Latino-am*

- Enferm 2007; 15(3):508-511. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/rlae/a/CfKNnz8mvSqVjZ37Z77pFsy/?lang=en>
10. Yepes-Nuñez, J.J.; Urrútia, G.; Romero-García, M.; Alonso-Fernández, S. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *Rev. Esp. Cardiol.* 2021, 74, 790–799. doi: 10.1016/j.rec.2021.07.010
 11. Nik Hisamuddin NAR, Wan Mohd Zahiruddin WN, Mohd Yazid B, Rahmah S. Use of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) in chronic diabetic wound – a randomised trial. *Med J Malaysia.* (2019) 74(5):418–24. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31649219/>
 12. Frykberg, R. G. et al. A multinational, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy of cyclical topical wound oxygen (TWO2) therapy in the treatment of chronic diabetic foot ulcers: the TWO2 Study. *Diabetes Care* 43, 616–624 (2020). doi: 10.2337/dc19-0476.
 13. He, S., Liang, C., Yi, C., and Wu, M. (2021). Therapeutic effect of continuous diffusion of oxygen therapy combined with traditional moist wound dressing therapy in the treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 174, 108743. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108743.
 14. Zelen CM, Orgill DP, Serena TE, et al. An aseptically processed, acellular, reticular, allogenic human dermis improves healing in diabetic foot ulcers: a prospective, randomised, controlled, multicentre follow-up trial. *Int Wound J.* 2018; 15(5): 731-739. doi: 10.1111/iwj.12920.
 15. Cazzell, S.; Moyer, P.M.; Samsell, B.; Dorsch, K.; McLean, J.; Moore, M.A. A Prospective, Multicenter, Single-Arm Clinical Trial for Treatment of Complex Diabetic Foot Ulcers with Deep Exposure Using Acellular Dermal Matrix. *Adv. Ski. Wound Care* 2019, 32, 409–415. doi: 10.1097/01.ASW.0000569132.38449.c0.
 16. Marana, H.; Lal, P.; Mishra, A.; Bains, L.; Sawant, G.; Bhatia, R.; Kumar, P.; Beg, MY terapia de feridas por pressão negativa em úlceras de pé diabético de grau 1 e 2: um estudo controlado randomizado. *Diabetes Metab. Sindr. Clin. Res. Rev.* 2021, 15, 365–371. Doi: 10.1016/j.dsx.2021.01.014.
 17. Seidel, D.; Lefering, R.; Storck, M.; Lawall, H.; Wozniak, G.; Mauckner, P.; Hochlenert, D.; Wetzels-Roth, W.; Sondern, K.; Hahn, M.; e outros. Uso de recursos de NPWT comparado com tratamento padrão de feridas úmidas em feridas de pés diabéticos: resultados de ensaios clínicos randomizados DiaFu. *J. Pé Tornozelo Res.* 2022, 15, 72. Doi: 10.1186/s13047-022-00569-w.
 18. Hahn, H.M.; Lee, D.H.; Lee, I.J. Ready-to-use micronized human acellular dermal matrix to accelerate wound healing in diabetic foot ulcers: A prospective randomized pilot study. *Adv. Ski. Wound Care* 2021, 34, 1–6. Doi: 10.1097/01.ASW.0000741512.57300.6d
 19. Stratmann, B.; Costea, T.-C.; Nolte, C.; Hiller, J.; Schmidt, J.; Reindel, J.; Masur, K.; Motz, W.; Timm, J.; Kerner, W. Effect of cold atmospheric plasma therapy vs. standard therapy placebo on wound healing in patients with diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. *JAMA Netw.* Doi: 10.1001/jamannetworkopen.2020.10411

20. Mirpour, S.; Fathollah, S.; Mansouri, P.; Larijani, B.; Ghoranneviss, M.; Tehrani, M.M.; Amini, M.R. Cold atmospheric plasma as an effective method to treat diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. *Sci. Rep.* 2020, 10, 10440. [Doi: 10.1038/s41598-020-67232-x](https://doi.org/10.1038/s41598-020-67232-x)
21. DiDomenico LA, Orgill DP, Galiano RD, et al. Use of an aseptically processed, dehydrated human amnion and chorion membrane improves likelihood and rate of healing in chronic diabetic foot ulcers: a prospective, randomised, multi-centre clinical trial in 80 patients. *Int Wound J.* 2018; 15(6): 950-957. [Doi: 10.1111/iwj.12954](https://doi.org/10.1111/iwj.12954).
22. Serena TE , Yaakov R , Moore S , et al. Um ensaio clínico randomizado controlado de uma membrana amniótica armazenada hipotermicamente para uso em úlceras de pé diabético . *J Comp Ef Res .* 2019 ; 9 : 23-34. [Doi: 10.2217/cer-2019-0142](https://doi.org/10.2217/cer-2019-0142)
23. Tettelbach W, Cazzell S, Reyzelman AM, Sigal F, Caporusso JM, Agnew PS. A confirmatory study on the efficacy of dehydrated human amnion/chorion membrane dHACM allograft in the management of diabetic foot ulcers: a prospective, multicentre, randomised, controlled study of 110 patients from 14 wound clinics. *Int Wound J.* 2018; 16(1): 19-29. [Doi: 10.1111/iwj.12976](https://doi.org/10.1111/iwj.12976).
24. Marston, WA; Lantis, JC, II; Wu, SC; Nouvong, A.; Lee, TD; McCoy, ND; Slade, HB; Tseng, SC; Tseng, SC Um ensaio aberto de cordão umbilical humano criopreservado no tratamento de úlceras complexas de pé diabético complicadas por osteomielite. *Regeneração de reparo de feridas.* 2019 , 27 , 680-686. [Doi: 10.1111/wrr.12754](https://doi.org/10.1111/wrr.12754).
25. López-Moral M , Molines-Barroso RJ , Álvaro-Afonso FJ , Uccioli L , Senneville E , Lázaro-Martínez JL . Importância da rigidez da sola do calçado na melhoria dos parâmetros espaço-temporais em pacientes com diabetes e ulcerações prévias no antepé . *J Clin Med .* 2020 ; 9 (4):907. [Doi: 10.3390/jcm9040907](https://doi.org/10.3390/jcm9040907)
26. Gong, F., Zhang, Y., Gao, J., Li, X., Zhang, H., Ma, G., et al. (2022). Effect of platelet-rich plasma vs standard management for the treatment of diabetic foot ulcer wounds: A meta-analysis. *Int. Wound J.* [doi: 10.1111/iwj.13858](https://doi.org/10.1111/iwj.13858)
27. Lantis Ii, J.C.; Lullove, E.J.; Liden, B.; McEneaney, P.; Raphael, A.; Klein, R.; Winters, C.; Huynh, R.N. Final efficacy and cost analysis of a fish skin graft vs standard of care in the management of chronic diabetic foot ulcers: A prospective, multicenter, randomized controlled clinical trial. *Wounds* 2023, 35, 71-79. [Doi: 10.25270/wnds/22094](https://doi.org/10.25270/wnds/22094).
28. Loera-Valencia, R.; Neira, R.E.; Urbina, B.P.; Camacho, A.; Galindo, R.B. Evaluation of the therapeutic efficacy of dressings with ZnO nanoparticles in the treatment of diabetic foot ulcers. *Biomed. Pharmacother.* 2022, 155, 113708. DOI: [10.1016/j.biopha.2022.113708](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113708)
29. Izadi M, Kheirjou R, Mohammadpour R, et al. Efficacy of comprehensive ozone therapy in diabetic foot ulcer healing. *Diabetes Metabol Syndr.* 2019; 13(1): 822-825. [Doi: 10.1016/j.dsx.2018.11.060](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.11.060)
30. Rastogi, A.; Bhansali, A.; Ramachandran, S. Efficacy and safety of low-frequency, noncontact airborne ultrasound therapy (Glybetac) for neuropathic diabetic foot ulcers: A randomized, double-blind, sham-control study. *Int. J. Low. Extrem. Wounds* 2019, 18, 81-88. [Doi: 10.1177/1534734619832738](https://doi.org/10.1177/1534734619832738).

31. Meneses, J. C. B. C. D., Borges, J. W. P., Silva, A. R. V. D., Viana, M. C. A., Rebouças, V. D. C. F., & Alencar, A. M. P. G. (2020). Efeitos da espuma de feltro no tratamento do pé diabético: revisão sistemática com metanálise. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 54. Doi: [10.1590/S1980-220X2019026903640](https://doi.org/10.1590/S1980-220X2019026903640)