



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA CLÍNICA

MARIA DE FÁTIMA GOMES DA SILVA

FISIOPATOLOGIA DAS ÚLCERAS DIABÉTICAS

FORTALEZA/CE

2022

MARIA DE FÁTIMA GOMES DA SILVA

FISIOPATOLOGIA DAS ÚLCERAS DIABÉTICAS

Dissertação apresentada ao Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre. Área de concentração: Farmacologia Clínica.

Orientadora: Prof. Dra. Marisa Jadna Silva Frederico.

Coorientador: Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho.

FORTALEZA/CE

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

S581f Silva, Maria de Fátima Gomes da.
Fisiopatologia das úlceras diabéticas / Maria de Fátima Gomes da Silva. – 2022.
38 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica, Fortaleza, 2022.

Orientação: Prof. Dr. Marisa Jadna Silva Frederico.

Coorientação: Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho.

1. Diabetes Mellitus. 2. Fisiopatologia. 3. Complicações do Diabetes. 4. Pé Diabético. I. Título.

CDD 615.1

MARIA DE FÁTIMA GOMES DA SILVA

FISIOPATOLOGIA DAS ÚLCERAS DIABÉTICAS

Dissertação apresentada ao Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre. Área de concentração: Farmacologia Clínica.

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. PhD. Gislei Frota Aragão
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dra. Daniele de Oliveira Bezerra de Sousa
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dra. Marisa Jadna Silva Frederico
Universidade Federal do Ceará (UFC)

RESUMO

Para o ano de 2045, estima-se que 693 milhões de pessoas estejam com diabetes em todo mundo. O diabetes se tornou um sério problema de saúde pública. Entre as complicações mais comuns estão, as úlceras nos pés que afetam mais de 30% da população diabética com mais de 40 anos. Até o momento, não existe um conjunto de medidas eficazes para a resolução completa das úlceras e, em muitos casos, pode haver amputação de membros inferiores, interferindo gravemente na qualidade de vida desses pacientes. Aqui neste trabalho buscamos esclarecer a etiologia, distribuição geográfica, e fisiopatologia destas úlceras, detalhando o processo de evolução e cicatrização com ênfase no processo inflamatório. Além disso, a classificação correta para diagnóstico, prognóstico e resolução das úlceras foram mencionados. Desta forma, o trabalho traz uma contribuição para este problema que afeta gravemente a qualidade de vida dos pacientes diabéticos.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus; Fisiopatologia; Complicações do Diabetes; Pé Diabético.

ABSTRACT

For the year 2045, an estimated 693 million people will have diabetes worldwide. Diabetes has become a serious public health problem. Among the most common complications are foot ulcers that affect more than 30% of the diabetic population over 40 years of age. So far, there is no set of effective measures for the complete resolution of ulcers and, in many cases, there may be lower limb amputation, seriously interfering with the quality of life of these patients. Here in this work we seek to clarify the etiology, geographic distribution, and pathophysiology of these ulcers, detailing the evolution and healing process with an emphasis on the inflammatory process. Furthermore, the correct classification for diagnosis, prognosis and resolution of ulcers was mentioned. Thus, the work makes a contribution to this problem that seriously affects the quality of life of diabetic patients.

Keywords: diabetes mellitus; pathophysiology; diabetes complications; diabetic foot.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- fluxograma da metodologia	11
-------------------------------------------	----

Sumário

1.0 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA	9
2.0 MATERIAIS E MÉTODOS.....	10
3.0 RESULTADOS – CAPÍTULO DE LIVRO EM ANEXO	12
4. CONCLUSÃO	13
REFERÊNCIAS	14
ANEXO I – CAPÍTULO DE LIVRO.....	15
ANEXO II - CARTA DE ACEITE.....	38

1.0 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

No ano de 2019 foram diagnosticados 463 milhões de pessoas (entre 18 e 99 anos) portadores de diabetes em todo o mundo. Até 2030 podemos ter em torno de 578 milhões de diabéticos. Há indícios de que metade de todas as pessoas (50,1%) que vivem com diabetes não sejam diagnosticadas (SAEEDI et al., 2019).

A International Diabetes Federation (2017), considera o diabetes um problema de saúde pública em todos os países. Se os números cotinuarem nessa mesma proporção, espera-se para 2045 que mais de 628,6 milhões de pessoas desenvolvam essa doença. Os países de maior incidência, são os em desenvolvimeto, correspondendo a cerca de 79% dos casos, ainda é previsto um aumento nessa porcentagem para as próximas décadas.

O diabetes é a principal causa de doença renal terminal, cegueira no adulto e amputações de extremidades inferiores não-traumáticas resultantes da aterosclerose. As úlceras do pé são as complicações mais prevalentes e afetam mais de 30% da população diabética com mais de 40 anos de idade (ERTUĞRUL et al., 2020).

O tratamento consiste desde repasse de informações aos familiares e paciente até interversões cirúrgicas, é importante que o controle metabólico seja alcançado, bem como a limpeza da região e aumento de fluxo sanguíneo (DUARTE & GONÇALVES, 2011).

Diante da grande incidência e da eficácia limitada dos tratamentos, torna-se importante aprofundar-se nesse assunto, para que futuramente medidas mais eficazes possam ser desenvolvidas, visando melhora da condição de saúde dos pacientes afetados e consequente melhorando sua qualidade de vida. Desde modo, a pesquisa teve como objetivo elencar a fisiopatologia das úlceras diabéticas.

2.0 MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi realizado através de uma revisão integrativa de literatura, em busca na base de dados PubMed, utilizando os descritores: Diabetes; Fisiopatologia; Complicações do Diabetes; Pé Diabético. Também foram utilizados operadores booleanos “AND” e “OR”, resultando nas seguintes combinações: Diabetes Mellitus AND Fisiopatologia; Complicações do Diabetes AND Pé Diabético.

Os artigos foram selecionados obedecendo os critérios de inclusão, nos quais tinham que ser de um período de 10 anos, de 2011 a 2021, com texto completo disponível e gratuito e estudos que continham os descritores completos ou em parte no título do trabalho. Os artigos cujos resumos não condiziam com a temática do estudo, foram excluídos da pesquisa.

A coleta de dados foi realizada em algumas etapas. Inicialmente os artigos foram escolhidos com base na leitura do título, em seguida pela leitura dos resumos e, por último, pela leitura completa dos artigos selecionados. Os resumos que não tinham dados suficientes para analisar as informações requeridas foram lidos na íntegra (figura 1).

Os dados encontrados serão publicados em um capítulo de livro pela Editora Reflexão Acadêmica de Curitiba/Brasil, com registro DOI e o registro ISBN na Câmara Brasileira do Livro.

Fluxograma da Metodologia

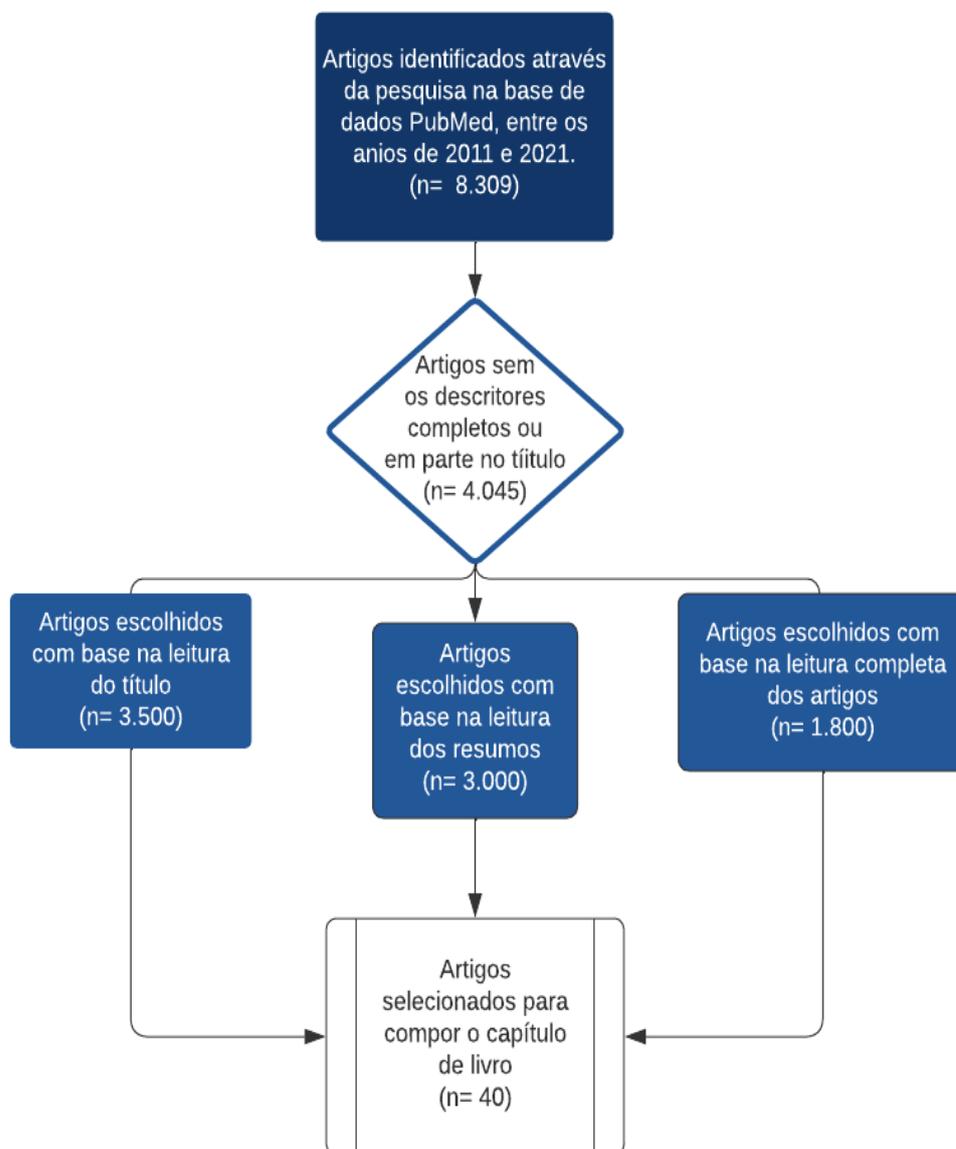


Figura 1: fluxograma da metodologia.

3.0 RESULTADOS – CAPÍTULO DE LIVRO EM ANEXO

O capítulo de livro será publicado pela Editora Reflexão Acadêmica de Curitiba/Brasil. A princípio terá o título: Ciências da Saúde: conceitos e tendências (vol. 2). O capítulo referente a este trabalho foi submetido e encontra-se em anexo. O livro e cada capítulo receberá um registro DOI e o registro ISBN na Câmara Brasileira do Livro. A publicação no site da editora será por tempo indeterminado e o download gratuito disponibilizado nas seguintes plataformas: Gooreads da Amazon, Open Library e EduCapes. Desta forma, terá livre acesso a todos por tempo indeterminado.

4.0 CONCLUSÃO

Diante dos resultados obtidos, percebemos a importância que se deve dar ao tratamento adequando das úlceras de membros inferiores dos pacientes diabéticos. O agravamento da ferida pode resultar em amputação dos membros inferiores e/ou afetar gravemente a qualidade de vida destes pacientes. Literatura sobre a patologia e os passos para classificação e diagnósticos destas feridas são essenciais para buscar soluções efetivas para a uma rápida resolução e cicatrização. Por outro lado, ainda não existem um conjunto de medidas eficazes para o tratamento destas feridas, o que aumenta ainda mais a importância deste trabalho e alerta para o desenvolvimento de produtos que possam reverter o quadro das feridas nos membros inferiores destes pacientes.

REFERÊNCIAS

DUARTE, Nádia; GONÇALVES, Ana. Pé diabético. **Angiologia e cirurgia vascular**, v. 7, n. 2, p. 65-79, 2011.

ERTUĞRUL, B.; UÇKAY, I.; SCHÖNI, M.; PETER-RIESCH, B.; LIPSKY, B. A. Management of diabetic foot infections in the light of recent literature and new international guidelines. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, v. 18, n. 4, p. 293–305, abr. 2020. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1730177>.

International Diabetes Federation. IDF Atlas. 8th. ed. Bruxelas: International Diabetes Federation; 2017.

SAEEDI, P. et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 157, p. 107843, 2019.

ANEXO 1 – CAPÍTULO DE LIVRO**Fisiopatologia das úlceras diabéticas**

Maria de Fátima Gomes da Silva, Manoel Odorico de Moraes Filho, Marisa Jadna Silva
Frederico Canuto*

*Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica – UNIFAC, Faculdade de Medicina da
Universidade Federal do Ceará, Departamento de Farmacologia e Fisiologia, Núcleo de
Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 -
Rodolfo Teófilo, Fortaleza - CE, 60430-275.*

* Correspondência para: Profa. Dra. Marisa Jadna Silva Frederico, Departamento de Farmacologia e Fisiologia, Faculdade de Medicina, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos - NPDM. Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 -, Campus Porangabussu, Bairro Rodolfo Teófilo, CEP: 60430-275, Fortaleza, CE, Brasil. Email: marisafrederico@ufc.br, Tel.: + 55-85.99803-24.76.

Sumário

RESUMO	17
1.1. DIABETES E COMPLICAÇÕES	20
1.2. DISTRIBUIÇÃO ETÁRIA PARA ÚLCERAS DIABÉTICAS	20
1.3. ETIOLOGIA DA ÚLCERA DIABÉTICA	21
1.4. PATOFISIOLOGIA DA ÚLCERA DIABÉTICA	21
1.4.1. <i>Aterosclerose relacionada a diabetes</i>	23
1.4.2. <i>Neuropatia periférica diabética</i>	23
1.4.3. <i>Pé de Charcot</i>	25
1.4.4. <i>Osteomelite</i>	26
1.5. CLASSIFICAÇÃO DE ÚLCERAS DO PÉ DIABÉTICO	26
1.6. CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS	27
1.7. OBJETIVO DE UM CONJUNTO DE MEDIDAS PARA RESOLUÇÃO DAS ÚLCERAS DIABÉTICAS	29

RESUMO

Para o ano de 2045, estima-se que 693 milhões de pessoas estejam com diabetes em todo o mundo. O diabetes se tornou um sério problema de saúde pública. Entre as complicações mais comuns estão as úlceras nos pés que afetam mais de 30% da população diabética com mais de 40 anos. Até o momento, não existe um conjunto de medidas eficazes para a resolução completa das úlceras e, em muitos casos, pode haver amputação de membros inferiores, interferindo gravemente na qualidade de vida desses pacientes. Este capítulo objetivou esclarecer a etiologia, distribuição geográfica, e fisiopatologia das úlceras diabéticas, detalhando o processo de evolução e cicatrização com ênfase no processo inflamatório. Além disso, a classificação correta para diagnóstico, prognóstico e resolução das úlceras foram mencionados. Desta forma, o trabalho terá uma ampla contribuição para este problema que afeta gravemente a qualidade de vida dos pacientes diabéticos.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus; Fisiopatologia; Complicações do Diabetes; Pé Diabético.

ABREVIATURAS E SIGLAS

AGES	produtos finais de glicação avançada
DM	diabetes mellitus
IL-6	interleucina-6
LDL	lipoproteína de baixa densidade
MAPK	proteínas quinases ativadas por mitógeno
NGF	fator de crescimento do nervo
PAI	fator inibidor do ativador do plasminogênio
PKC	proteína quinase C
TNF- α	fator de necrose tumoral - α
TRPs	receptores de potencial transitório
VLDL	lipoproteína de densidade muito baixa

Lista de Figuras

Figura 1- Conjunto de fatores que predisõem a formação de úlceras diabéticas	21
------------------------------------------------------------------------------------	----

1.1. Diabetes e complicações

No ano de 2019 foram diagnosticados 463 milhões de pessoas (entre 18 e 99 anos) portadores de diabetes em todo o mundo. Há uma estimativa para 2030 que em torno de 578 milhões de pessoas serão diabéticas, com indícios de que metade de todas as pessoas (50,1%) que vivem com diabetes não sejam diagnosticadas (OGURTSOVA *et al.*, 2017; SAEEDI *et al.*, 2019).

O diabetes é a principal causa de doença renal terminal, cegueira no adulto e amputações de extremidades inferiores não-traumáticas resultantes da aterosclerose. As úlceras do pé são as complicações mais prevalentes e afetam mais de 30% da população diabética com mais de 40 anos de idade (ERTUĞRUL *et al.*, 2020).

Uma vez que a pele esteja ulcerada, está suscetível a se infectar, e se tornar um problema médico urgente. Apenas dois terços das úlceras nos pés curam e até 28% podem resultar em alguma forma de amputação dos membros inferiores. Oito em cada dez amputações não traumáticas de membros são atribuíveis a diabetes, das quais 85% são devidas a úlceras dos pés diabéticos (FORSYTHE *et al.*, 2020). A mortalidade após amputação unilateral do membro inferior teve uma estimativa em torno de 39% -80% em 5 anos, o que é semelhante ou pior do que muitos tipos comuns de câncer. Todos os anos, mais de 1 milhão de pessoas com diabetes perdem pelo menos uma parte dos membros inferiores como consequência das complicações diabéticas. Isso se traduz na estimativa de que a cada 20 segundos um membro inferior é perdido por causa do diabetes em algum lugar do mundo (SHATNAWI *et al.*, 2018).

1.2. Distribuição etária para úlceras diabéticas

O diabetes mellitus (DM) ocorre em 3-6% dos americanos. No Brasil, uma pesquisa do Governo Federal, a Vigitel, realizada em maiores de 18 anos, nas 26 capitais e no Distrito Federal mostrou que, no período entre 2006 e 2019, a prevalência do diabetes passou de 5,5% para 7,4% da população (<https://www.unasus.gov.br/noticia/diabetes-hipertensao-e-obesidade-avancam-entre-os-brasileiros>). Destes, 10% têm diabetes mellitus tipo I (DM1) e geralmente são diagnosticados quando têm menos de 40 anos. Entre os adultos, a prevalência do diabetes é cerca de 10%, sendo que destes, 90% têm diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (OGURTSOVA *et al.*, 2017; SAEEDI *et al.*, 2019). A neuropatia diabética tende a ocorrer cerca de 10 anos após o início do diabetes e, portanto, a deformidade e a úlceração do pé diabético ocorrem algum tempo depois (SHATNAWI *et al.*, 2018).

1.3. Etiologia da úlcera diabética

A etiologia das úlceras diabéticas incluem: neuropatia, doença arterial (DORIA *et-al.*, 2018), pressão e deformidades dos pés (JEFFCOATE, 2015). A neuropatia periférica diabética está presente em 60% das pessoas diabéticas e em 80% das pessoas diabéticas com úlceras nos pés. Dentre todas as causas, a neuropatia periférica confere o maior risco de ulceração nos pés. A doença microvascular e controle glicêmico inadequado também contribuem para formação de úlceras (WUKICH; RASPOVIC, 2016).

A nefropatia diabética é um marcador de doença vascular generalizada e pode também contribuir para a formação de úlceras. Além deste, outras causas não clássicas, mas igualmente importantes que podem preceder a amputação de membros inferiores são: traumas, infecções e a limitação da mobilidade articular (HUSAKOVA *et al.*, 2022).

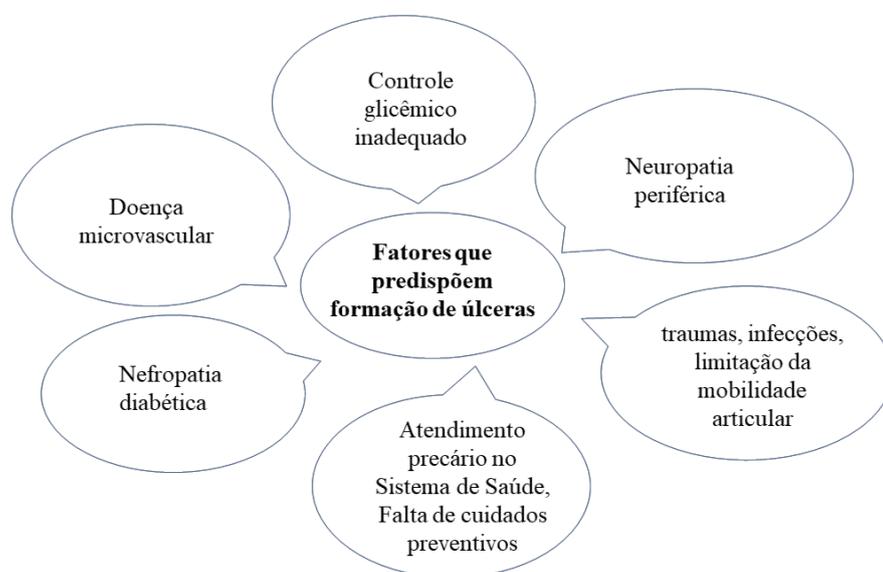


Figura 1. Conjunto de fatores que predisõem a formação de úlceras diabéticas.

1.4. Patofisiologia da úlcera diabética

A redução crônica e obstrutiva do fluxo arterial decorrente da aterosclerose é a forma mais comum do início da doença vascular em pacientes com diabetes. Consiste na redução progressiva do fluxo sanguíneo nas artérias dos membros inferiores devido ao estreitamento progressivo no lúmen produzido por placas ateroscleróticas (GHERMAN *et al.*, 2018).

O aumento da permeabilidade vascular para moléculas, como albumina, fibrinogênio e lipoproteína aterogênica, pode representar uma alteração primária como a macroangiopatia e um sinal precoce de progressão de esclerose da parede vascular em diabéticos. A macroangiopatia diabética também é caracterizada como o resultado da progressão acelerada

da aterosclerose, estimulada pelo aumento: 1) da adesão e agregação plaquetária; 2) dos níveis de produtos de oxidação das lipoproteínas; 3) do fator inibidor do ativador do plasminogênio (PAI) e 4) da permeabilidade vascular, sendo todos potencializados pela hiperglicemia. Essas mudanças também parecem estar relacionadas com a perda de glicosaminoglicanos na parede vascular (SERBAN *et al.*, 2021)

A úlcera do pé diabético ocorre no ambiente natural de evolução da doença como uma complicação tardia. Estas úlceras possuem baixa taxa de proliferação celular e os fibroblastos apresentam anormalidades morfológicas em comparação a outros tipos de úlceras, que possuem pouca ou nenhuma conexão com as concentrações glicêmicas.

Como já citado, a neuropatia é um dos principais determinantes da úlcera do pé. A perda da sensibilidade faz com que o indivíduo perca uma barreira protetora contra a alta pressão aplicada sobre o pé. Associado a este fato, mudanças arquitetônicas do pé devido à neuropatia motora expõem as superfícies de maior tensão, impondo uma sobrecarga ainda maior ao pé já afetado (MENDOZA-MARÍ *et al.*, 2022) A partir disso, inicia-se a hiperqueratose, que é o espessamento do estrato córneo local, onde as lesões podem se tornarem mais profundas e susceptíveis a infecções; e que por fim, podem produzir uma úlcera real. Estas lesões se tornam abertas e expostas, o que facilita ainda mais processos infecciosos. Além disto, os processos de cicatrização destas feridas estão prejudicados em diferentes estágios, o que afeta gravemente a qualidade de vida dos pacientes (GHERMAN *et al.*, 2018).

As úlceras diabéticas apresentam uma reação inflamatória difusa. As células inflamatórias tais como leucócitos, linfócitos, macrófagos estão dispersas em toda a superfície da ferida, formando aglomerados nodulares, principalmente ao redor das arteríolas, frequentemente infiltrando a camada muscular e as áreas perivasculares, com uma imagem histológica altamente semelhante a uma poliarterite nodosa (vasculite sistêmica necrosante) que tipicamente afeta artérias musculares de tamanho médio resultando em isquemia tecidual secundária (YANG *et al.*, 2020). Neste processo são observados vasos, tendões e glândulas sudoríparas que foram profundamente modificados ou mesmo fragmentados. A hiperqueratose diminui a visibilidade dos novos vasos e do novo tecido de granulação. Por outro lado, a acantose, que é uma hipertrofia ou espessamento da camada espinhosa da epiderme, é vista na superfície da úlcera. Portanto, a camada dérmica é hipertrófica, com alta taxa de fibrose, interferindo na estrutura normal da matriz extracelular (PRIMADHI; HERMAN, 2021).

1.4.1. Aterosclerose relacionada o diabetes

A aterosclerose é um processo iminente para todas as pessoas, no entanto, em pacientes com DM, o processo é altamente acelerado e difuso. No geral, estes pacientes apresentam espessamento das membranas basais capilares, hialinose arteriolar e proliferação endotelial, fatores que contribuem para o desenvolvimento da aterosclerose. A aterosclerose macrovascular em pacientes com diabetes geralmente afeta a porção distal do membro inferior e as artérias infrageniculares (DORIA *et al.*, 2018).

Na diabetes também ocorrem lesões microvasculares que, com o tempo, levam a doenças tais como a retinopatia ou a nefropatia. A microangiopatia diabética do ponto de vista histológico apresenta depósitos de material hialino, envolvendo as arteríolas e capilares dos membros inferiores. Devido a estes depósitos serem encontrados na pele e músculos das pernas examinados em membros amputados, surgiram as chamadas lesões de vasos pequenos ou microangiopatia diabética periférica.

Uma das razões pelas quais o funcionamento das artérias está prejudicado no paciente diabético é a diminuição dos efeitos cardiovasculares protetores dos estrogênios que estão em baixas concentrações, neste paciente. O risco de doenças cardiovasculares é duas vezes maior em pacientes do sexo masculino com diabetes do que na população geral e três vezes maior em pacientes do sexo feminino. Este fato explica o alto número de mulheres com diabetes que precisam submeter-se a amputações de membros inferiores durante a evolução da doença (JEFFCOATE, 2015).

As anormalidades metabólicas contribuem para a doença arterial, incluindo concentrações elevadas de lipoproteína de densidade baixa (LDL), lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) e fator de *Von Willebrand*. A inibição da síntese de prostaciclina, níveis elevados de fibrinogênio plasmático e aumento da adesividade plaquetária também compõem o quadro de anormalidades metabólicas da diabetes que aceleram o desenvolvimento da aterosclerose (NIKOLOUDI *et al.*, 2018).

1.4.2. Neuropatia periférica diabética

É caracterizada por dor, parestesia e perda sensorial. Pacientes acometidos possuem diminuição da qualidade de vida. É definida como uma polineuropatia sensorimotora simétrica e dependente do comprimento atribuível a alterações metabólicas e microvasculares resultantes de variáveis tais como a hiperglicemia crônica e risco cardiovascular (TESFAYE, 2011).

Sintomas dolorosos, tais como, queimação (“tipo de choque elétrico”), formigamento (“alfinetes e agulhas” ou parestesia), ou lancetamento (perfuração) estão presentes em cerca de

um terço dos pacientes com neuropatia periférica diabética e em torno de 20% de todos os pacientes diabético. Começa nos dedos dos pés e gradualmente se move no sentido proximal. Quando a neuropatia periférica diabética se estabelece nos membros inferiores, começa a afetar progressivamente os membros superiores, com a perda sensitiva. Déficits motores significativos são comuns nos estágios iniciais da neuropatia periférica diabética. Esses sintomas geralmente pioram à noite e perturbam o sono. A primeira indicação subclínica deste quadro seria uma anormalidade nos testes de condução nervosa que pode ser medida de maneira quantitativa (TESFAYE *et al.*, 2011). O paciente normalmente não se queixa de fraqueza, mas quando os sintomas estão presentes, eles tendem a ser de natureza sensorial. A fraqueza muscular sintomática tende a se desenvolver tardiamente no curso da doença (JENSEN; FINNERUP, 2021).

A patogênese da neuropatia periférica diabética é o resultado de diversos déficits bioquímicos. A hiperglicemia inicialmente é responsável pelo início de diversos eventos metabólicos, subjacentes à neuropatia periférica diabética. Uma combinação de lesão axonal direta devido às conseqüências metabólicas da hiperglicemia com a resistência à insulina e a adiposidade tóxica, levam a lesão endotelial e as disfunções microvasculares que resultam em isquemia nervosa. Além disso, diminuem a produção de óxido nítrico e fator de relaxamento derivado do endotélio, resultando em reatividade microvascular e microangiopatia estrutural, que contribui para o agravamento da neuropatia periférica diabética (JOKSIMOVIC; JEVTOVIC-TODOROVIC; TODOROVIC, 2022).

A hiperglicemia ativa várias vias bioquímicas que incluem a via do poliol, o aumento dos produtos finais de glicação avançada (AGEs) e de seus receptores, a ativação da proteína quinase C (PKC) ou das proteínas quinases ativadas por mitógeno (MAPK). Além disso, a hipóxia elevam as citocinas, tais como o fator de necrose tumoral (TNF)- α e a interleucina-6 (IL-6), bem como, diminuem o fator de crescimento do nervo (NGF) desempenhando um papel etiológico significativo na neuropatia periférica diabética (TULETA; FRANGOIANNIS, 2021).

A neuropatia periférica diabética surge de uma combinação de déficits microvasculares e neuronais. O estresse oxidativo pode contribuir significativamente para esses déficits como resultado direto da hiperglicemia prolongada. Alguns receptores da família dos receptores de potencial transitório (TRPs) estão envolvidos na patogênese da neuropatia periférica diabética devido à ativação sustentada por compostos reativos tais como os AGEs, produtos da via dos poliois, PKC e hexosamina, que são gerados constantemente no DM. Essas vias sempre desencadeiam danos por meio da expressão de proteínas inflamatórias que levam à função

neural comprometida e progressivamente acarretam a apoptose de neurônios. Além disso, as células gliais e de Schwann do sistema nervoso periférico são acometidas neste processo (KOIVISTO *et al.*, 2012. JOKSIMOVIC; JEVTOVIC-TODOROVIC; TODOROVIC, 2022).

O desequilíbrio redox causado pela elevação crônica da concentração de glicose no plasma no diabetes provoca o estresse oxidativo e, juntos, levam à oxidação e glicação de proteínas e a dislipidemia. No DM1 e DM2, a dislipidemia desempenha um papel significativo na manifestação e desenvolvimento da aterosclerose prematura, levando à diminuição do fluxo sanguíneo, o que prejudica a perfusão e a disfunção nervosa (HÉBERT *et al.*, 2017).

No início do quadro de hiperglicemia são detectados sinais como a lentidão da velocidade de condução nervosa sensitiva e motora, hiperalgesia e alodinia. Conforme a doença progride, sinais de axonopatia, desmielinização, degeneração nervosa e hipoalgesia podem ser detectados. A hiperalgesia térmica aparece progressivamente durante o curso da doença, danificando pequenas fibras mielinizadas A- δ e não-mielinizadas e, finalmente, resulta em perda profunda da fibra C. A patologia da neuropatia periférica diabética é caracterizada pela perda progressiva de fibras nervosas que dá origem a sinais e sintomas clínicos tais como: dor, dormência dos membros inferiores e perda de sensibilidade (RAPUTOVA *et al.*, 2017).

Os motivos da perda de sensibilidade no pé são, o estresse repetitivo com as lesões e as fraturas não percebidas, que resultam em deformidades estruturais do pé, como joanetes, ou deformidades metatarsais; ou no pé de *Charcot* com uma eventual lesão tecidual. Uma úlcera neuropática não tratada adequadamente pode se tornar uma úlcera crônica, que por sua vez, não cicatriza. Esta mesma úlcera não cicatrizada por muitos meses, possui alta probabilidade de levar à osteomielite, para a qual o tratamento com antibióticos é pouco acessível, e que, geralmente requer um procedimento cirúrgico. Esses fatores, combinados com o fluxo arterial inadequado, conferem um alto risco de perda de membro ao paciente diabético (WUKICH; RASPOVIC; SUDER, 2018).

1.4.3. Pé de Charcot

O pé de *Charcot* (osteoartropatia aguda de *Charcot* ou osteoartropatia neuropática) é a complicação mais desastrosa do pé diabético e afeta cerca de 2% das pessoas diabéticas. Está caracterizada como a consequência final da intervenção tardia durante o processo inicial da inflamação óssea no pé neuropático em pessoas com diabetes.

O processo é crônico, de caráter progressivo, onde ocorre a destruição completa de uma articulação de suporte de peso, marcada por destruição e reabsorção óssea e uma eventual deformidade. Envolve a neuropatia sensorial dos pés e pode levar a episódios de trauma não

reconhecidos devido a calçados mal ajustados. Associada a neuropatia motora, causa fraqueza muscular intrínseca. Múltiplas fraturas são despercebidas até que as deformidades ósseas e articulares se tornem visualmente observáveis. O resultado é a degeneração completa dos ossos e articulações do pé, quando esta condição não é reconhecida nos estágios iniciais da doença (LANTING *et al.*, 2022).

O pé de *Charcot* também pode afetar o tornozelo, causando deslocamento do encaixe do tornozelo e ulceração, o que pode levar à necessidade de amputação. Neste sentido, um dos desafios dos tratamentos atuais é a possível regressão aos estágios iniciais do desenvolvimento do pé diabético, onde seria possível diminuir fortemente o processo inflamatório, e consequentemente impedir a progressão e reduzir o risco de desenvolver uma grave deformidade do pé (MENDOZA-MARÍ *et al.*, 2022).

1.4.4 Osteomielite

Osteomielite é doença infecciosa grave, aguda ou crônica, causada pelo *Staphylococcus aureus*, que atinge ossos longos como o fêmur, a tíbia ou úmero. No entanto, esta condição é muito comum em infecções no pé diabético, sendo que os tratamentos médicos não são satisfatórios. O patógeno geralmente passa a barreira da camada epidérmica através das lesões diabéticas, como as feridas abertas ou úlceras e se espalha a partir do tecido ao osso. Devido o diabetes, os tecidos possuem resposta imunitária e defesa local limitados. Para o tratamento, muitas vezes, a amputação do membro afetado é a única solução para o problema. Deste modo, a osteomielite desempenha um papel importante na prevalência de amputações em pacientes com diabetes (NIKOLOUDI *et al.*, 2018).

1.5. Classificação de úlceras do pé diabético

Existem vários fatores patogênicos que podem estar envolvidos no desenvolvimento de uma úlcera no pé de um paciente com diabetes, tais como, neuropatia periférica, doença vascular periférica, infecção, entre outros.

Isso leva a apresentações clínicas diferentes em cada e a contribuição variável de fatores patogênicos que pode levar a resultados diferentes observados dentro e entre países e populações. Deste modo, é de crucial importância a classificação das úlceras de acordo com os fatores de severidade e grau para prognóstico. Estes sistemas de pontuação foram introduzidos para localização do estágio da úlcera, gravidade, decisão terapêutica, prognóstico, possíveis fins de cura e pesquisa. Dentre os sistemas de classificação vigentes, os graus de

Wagner fornecem uma ferramenta útil para intervenções terapêuticas. Esta graduação baseia-se em três fatores: profundidade, infecção grave e gangrena. Os graus de *Wagner* variam de 0 a 5, onde 0 significa ferida cicatrizada ou pré-ulcerativa; 1, úlcera superficial sem penetrar em camadas mais profundas; 2, úlcera mais profunda e atinge tendão, osso ou cápsula articular; 3, formação de abscesso, e osteomielite; 4, gangrena parcial do pé e 5, gangrena extensa (pé inteiro). Vide tabela I (SANTEMA; POYCK; UBBINK, 2016).

Tabela 1. Sistema de Classificação de *Wagner*.

Grau da Lesão	Manifestação
0	Ferida cicatrizada ou pré-ulcerativa.
1	Úlcera superficial sem penetrar em camadas mais profundas.
2	Profundidade da úlcera, podendo atingir o tendão, o osso ou a cápsula articular.
3	Formação de abscesso, osteomielite.
4	Gangrena parcial do pé.
5	Gangrena extensa (pé inteiro).

Fonte: adaptado de (SANTEMA; POYCK; UBBINK, 2016).

1.6. Cicatrização de feridas

A cicatrização de feridas é um processo multifacetado e dinâmico que resulta na restauração da integridade anatômica e funcional. O principal objetivo do tratamento de feridas é a resolução rápida e completa sem disseminar uma infecção ou sepse. Com base no potencial de cura, as feridas são classificadas em duas formas, ou seja, crônica e aguda. As feridas crônicas incluem lesões nos tecidos que não cicatrizam em um conjunto organizado de estágios e levam mais de 12 semanas para cicatrizar (PATEL *et al.*, 2019).

Normalmente, o processo de cicatrização começa com a hemostase que verifica a perda de sangue e a invasão de microorganismos para a área ferida. Após o ferimento inicial, os vasos

sanguíneos no leito da ferida se contraem e um coágulo é formado. Esta fase é rapidamente seguida e sobreposta por uma fase inflamatória, onde os vasos sanguíneos se dilatam para permitir as células essenciais; anticorpos, glóbulos brancos, fatores de crescimento, enzimas e nutrientes para atingir a área da ferida. Isto leva a um aumento dos níveis de exsudado, pelo que a pele circundante deve ser monitorizada quanto a sinais de maceração. É nesse estágio que os sinais característicos de inflamação podem ser vistos; eritema, calor, edema, dor e distúrbio funcional. As células predominantes em ação são fagocíticas tais como os neutrófilos e macrófagos, respondem de maneira a provocar a autólise do tecido necrótico. A fase proliferativa se sobrepõe à fase inflamatória. A ferida passa a ser reconstruída com novo tecido de granulação que é composto de colágeno e matriz extracelular e no qual uma nova rede de vasos sanguíneos se desenvolve, em um processo denominado angiogênese. O tecido de granulação saudável passa a depender do fibroblasto que recebe oxigênio e nutrientes suficientes fornecidos pelos vasos sanguíneos. Este tecido apresenta-se granular e irregular na textura; não sangra facilmente e tem cor rosa avermelhada. A cor e a condição do tecido de granulação são frequentemente um indicador de como a ferida está cicatrizando. O tecido de granulação escuro pode ser indicativo de má perfusão, isquemia ou infecção. Após, ocorre um processo conhecido como "epitelização" onde as células epiteliais se sobrepõem ao tecido de granulação reduzindo o suprimento de sangue para a área danificada. A maturação é a fase final e ocorre quando a ferida é fechada onde haverá um aumento da resistência à tração da matriz extracelular. Ocorre a remodelação do colágeno tipo I. A atividade celular e a quantidade de vasos sanguíneos na área lesada diminuem. É importante lembrar que a cicatrização de feridas não é linear e, muitas vezes, as feridas progredem tanto para frente quanto para trás através das fases, dependendo das forças intrínsecas e extrínsecas em ação no paciente (AITCHESON *et al.*, 2021).

No diabetes, cada fase da cicatrização de feridas (hemostasia, inflamação, proliferação e remodelação), encontra-se atrasada. As úlceras diabéticas exibem uma fase inflamatória persistente associada a um impedimento na formação de tecido de granulação maduro e uma redução na resistência à tração da ferida. Isso pode ser devido ao dano vascular resultando em isquemia (BUS *et al.*, 2020; SCHAPER *et al.*, 2020). Além deste, temos o quadro de neuropatia periférica que leva a disfunção sensorial, motora e autonômica, contribuindo para a cicatrização tardia da ferida. Na neuropatia sensorial, a sensação de dor é perdida ou ausente, criando a ameaça mais importante para o crescimento de feridas diabéticas. A glicação anormal das proteínas das células nervosas e o aumento da ativação da proteína quinase C devido à hiperglicemia e do estresse oxidativo, levam à disfunção e isquemia do nervo (PATEL *et al.*,

2019). Deste modo, a falta de sensibilidade protetora nas feridas diabéticas leva à progressão despercebida das feridas para um pior prognóstico.

O desbridamento é a remoção de tecido desvitalizado. Este pode ser realizado utilizando diversos métodos, entre eles, a remoção cirúrgica, curativos autolíticos (alginato de cálcio, hidrogel) ou métodos enzimáticos (colagenase). Os biofilmes podem ser definidos de forma simples e ampla como comunidades de microrganismos que estão fixados em uma superfície. Geralmente apresentam-se em feridas crônicas, não respondem a terapias antimicrobianas e prejudicam o processo de cicatrização. Neste sentido, resistência aos antibióticos no ambiente hospitalar e na comunidade contribuem para ausência de resposta aos antimicrobianos. O uso criterioso de antibióticos deve ser realizado, já que a maioria das feridas abertas não necessita seu uso, a não ser que haja sinais de infecção como febre, hiperemia, piora do odor e da secreção (NEGUT; GRUMEZESCU; GRUMEZESCU, 2018).

As feridas superficiais ou de espessura parcial cicatrizam principalmente por epitelização. As feridas profundas ou de espessura total cicatrizam principalmente por contração, sendo preenchidas com tecido de granulação e através da migração epitelial da extremidade da ferida. O desejável é que ambos os processos de epitelização ou contração na cicatrização sejam realizados com menor tempo possível para evitar potenciais infecções e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Para feridas crônicas e complexas, que é o caso das úlceras diabéticas, medidas agressivas são necessárias para alcançar a cicatrização completa. Vários centros médicos especializados estão utilizando aplicação de enxertos de pele de forma precoce para atingir tais objetivos (EVERTS *et al.*, 2017).

1.7. Objetivo de um conjunto de medidas para resolução das úlceras diabéticas

O objetivo do tratamento da úlcera é atingir uma rápida resolução para evitar consequências graves, como amputação e redução da qualidade de vida. O tratamento deve ocorrer em uma abordagem gradual. O primeiro passo e mais urgente é tratar qualquer infecção. O manejo das úlceras do pé diabético requer o descarregamento da ferida usando calçado terapêutico apropriado, soro fisiológico ou curativo semelhante para proporcionar um ambiente úmido para a ferida, o desbridamento quando necessário, a antibioticoterapia se houver osteomielite ou celulite, controle ótimo da glicemia e avaliação e correção da insuficiência arterial periférica (BUS *et al.*, 2020).

Agradecimentos

Agradecimento ao Programa de Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não existir conflitos de interesse.

Biographic Sketch

Manoel Odorico de Moraes Filho



Professor Titular da Universidade Federal do Ceará - UFC

Coordenador do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos – NPDM, Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Rodolfo Teófilo, Fortaleza - CE, 60430-275.

Graduado em Medicina pela Universidade Federal do Ceará (1976), Mestre em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará (1981) e doutor em Oncologia pela Universidade de Oxford - Inglaterra (1989). Bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq - Nível 1A.

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional da UFC. Orientador nos Programas de Pós-Graduação em Medicina Translacional, Farmacologia, Farmacologia Clínica e Cirurgia da UFC. Membro Titular Colaborador do Colégio Brasileiro de Cirurgiões (2002). Doutor Honoris Causa pela Universidade do Norte do Paraná (2006). Membro Efetivo do Conselho Estadual de Ciência e Tecnologia do Estado do Ceará (2008 atual). Comendador da Ordem Nacional do Mérito Científico (2010). Membro titular da Academia Cearense de Medicina (2012). Membro titular da Academia Cearense de Ciências (2017). Membro titular da Academia de Ciências Farmacêuticas do Brasil/Academia Nacional de Farmácia (2018). Membro titular da Academia Brasileira de Ciências (2019). Agraciado com a medalha do Mérito Acadêmico Ícaro de Souza Moreira - FCPC/UFC (2017). Recebeu a láurea João Florentino Meira de Vasconcellos de inovação Farmacêutica da Academia Nacional de Farmácia (2017). Outorgado com a Medalha de Honra ao Mérito do Conselho Regional de Medicina do Ceará - CREMEC (2017). Recebeu a Comenda Sindical de 2017 do Sindicato dos Médicos do Ceará. Recebeu a Homenagem da Assembleia Legislativa do Ceará (2018). Agraciado com o Troféu Sereia de Ouro de 2018 pelo Sistema Verdes Mares de Comunicações do Grupo Edson Queiroz. É pesquisador na área de Farmacologia, com ênfase em Oncologia, atuando principalmente nos seguintes temas: pesquisa clínica, prospecção de moléculas com atividade antitumoral, produtos naturais, oncologia experimental, biodisponibilidade/bioequivalência, fitoterápicos e farmacologia clínica. Exerceu os cargos de chefe do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da UFC (1983-1984 e 2000-2003), Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da UFC (1991-1995) e Pró-Reitor de Pesquisa e Pós-Graduação da Universidade Federal do Ceará (2003-2007). Implantou o Programa Especial de Treinamento (PET) na Faculdade de Medicina da UFC. Idealizou, implantou e coordena o Laboratório de Oncologia Experimental (LOE) do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos da UFC (1989). Idealizou, implantou e coordena o Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos da UFC (2013). Publicou 365 artigos científicos completos em periódicos especializados e 15 capítulos de livros e 02 livros publicados. Orientou mais de uma centena de estudantes de iniciação científica, formou 62 mestres, 31 doutores e 10 pós-doutores.

MONTE, THAIS MIGUEL; LIMA JÚNIOR, EDMAR MACIEL; DE MORAES FILHO, MANOEL ODORICO; PAIER, CARLOS ROBERTO KOSCKY; Rodrigues, Felipe Augusto Rocha; ALVES, ANA PAULA NEGREIROS NUNES; MATHOR, MÔNICA BEATRIZ;

RAPOSO-AMARAL, CASSIO EDUARDO. Apert Hand Reconstruction With Tilapia Skin. JOURNAL OF CRANIOFACIAL SURGERY, v. Publish Ahead of Print, p. xx-xxx, 2022.

LIMA JÚNIOR, EDMAR MACIEL; DE MORAES FILHO, MANOEL ODORICO; COSTA, BRUNO ALMEIDA; FECHINE, FRANCISCO VAGNALDO; ROCHA, MARINA BECKER SALES; VALE, MARIANA LIMA; DIÓGENES, ANA KELLY DE LOYOLA; UCHÔA, ALEX MARQUES DO NASCIMENTO; SILVA JÚNIOR, FRANCISCO RAIMUNDO; MARTINS, CAMILA BARROSO; BANDEIRA, TEREZA DE JESUS PINHEIRO GOMES; Rodrigues, Felipe Augusto Rocha; PAIER, CARLOS ROBERTO KOSCKY; DE MORAES, MARIA ELISABETE AMARAL. A Randomized Comparison Study of Lyophilized Nile Tilapia Skin and Silver-Impregnated Sodium Carboxymethylcellulose for the Treatment of Superficial Partial-Thickness Burns. Journal of Burn Care & Research, v. 42, p. 41-48, 2021.

DIAS, M. T. P. M. ; BILHAR, A. P. M. ; RIOS, L. C. ; COSTA, B. A. ; LIMA JUNIOR, E. M. ; ALVES, A. P. N. N. ; BRUNO, Z. V. ; de Moraes, M.O. ; BEZERRA, L. R. P. S. . NEOVAGINOPLASTY USING NILE TILÁPIA FISH SKIN AS A NEW BIOLOGIC GRAFT IN PATIENTS WITH MAYER-ROKITANSKY-KUSTER-HAUSER SYNDROME. Journal of Minimally Invasive Gynecology, v. 2020, p. 966-972, 2021.

Marisa Jadna Silva Frederico



Professora Adjunta na Universidade Federal do Ceará - UFC.

Coordenadora do Laboratório de Farmacologia Bioquímica que pertence ao Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos – NPDM, Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Rodolfo Teófilo, Fortaleza - CE, 60430-275.

Graduada em Farmácia/Análises Clínicas pela Universidade do Sul de Santa Catarina - UNISUL (2005), mestre em Ciências da Saúde pela Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC (2010) e doutora em Bioquímica na Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC (2014). Pós-doutora em Inovação e Desenvolvimento de Medicamentos - CIEnP (2015) e pós-doutora PNPD - UFSC do Programa de Pós Graduação em Bioquímica (2015-2018).

Atua em linhas de pesquisa para avaliar o efeito de novos tratamentos em úlceras crônicas, e novos tratamentos farmacológicos para o diabetes e a obesidade

PIRES MENDES, CAMILA; POSTAL, BÁRBARA GRAZIELA ; SILVA FREDERICO, MARISA JÁDNA ; GONÇALVES MARQUES ELIAS, RUI ; AICELES DE MEDEIROS PINTO, VERONICA ; DA FONTE RAMOS, CRISTIANE ; DEVANTIER NEUENFELDT, PATRÍCIA ; NUNES, RICARDO JOSÉ ; MENA BARRETO SILVA, FÁTIMA REGINA . Synthesis of a novel glibenclamide-pioglitazone hybrid compound and its effects on glucose homeostasis in normal and insulin-resistant rats. BIOORGANIC CHEMISTRY, v. 114, p. 105157, 2021.

Maria de Fátima Gomes da Silva

Mestranda em Farmacologia Clínica (Programa de Pós-Graduação em Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará – UFC).

Graduada em Fisioterapia pelo Centro Universitário INTA - UNINTA em 2017.2, Pós Graduada Lato Sensu em Fisioterapia Traumato-Ortopedia, Biomecânica e Desportiva pelo o Centro Universitário INTA – UNINTA.

Atua em linha de pesquisa para avaliar o efeito de novos tratamentos em úlceras diabéticas.

REFERÊNCIAS

AITCHESON, S. M.; FRENTIU, F. D.; HURN, S. E.; EDWARDS, K.; MURRAY, R. Z. Skin Wound Healing: Normal Macrophage Function and Macrophage Dysfunction in Diabetic Wounds. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 26, n. 16, p. 4917, 13 ago. 2021. <https://doi.org/10.3390/molecules26164917>.

BUS, S. A.; LAVERY, L. A.; MONTEIRO-SOARES, M.; RASMUSSEN, A.; RASPOVIC, A.; SACCO, I. C. N.; VAN NETTEN, J. J.; INTERNATIONAL WORKING GROUP ON THE DIABETIC FOOT. Guidelines on the prevention of foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, v. 36 Suppl 1, p. e3269, mar. 2020. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3269>.

DORIA, M.; VIADÉ, J.; PALOMERA, E.; PÉREZ, R.; LLADÓ, M.; COSTA, E.; HUGUET, T.; REVERTER, J. L.; SERRA-PRAT, M.; FRANCH-NADAL, J.; MAURICIO, D. Short-term foot complications in Charcot neuroarthropathy: A retrospective study in tertiary care centres in Spain. **Endocrinol Diabetes Nutr**, v. 65, n. 9, p. 479–485, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.06.004>.

ERTUĞRUL, B.; UÇKAY, I.; SCHÖNI, M.; PETER-RIESCH, B.; LIPSKY, B. A. Management of diabetic foot infections in the light of recent literature and new international guidelines. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, v. 18, n. 4, p. 293–305, abr. 2020. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1730177>.

EVERTS, P. A.; WARBOUT, M.; DE VETH, D.; CIRKEL, M.; SPRUIJT, N. E.; BUTH, J. Use of epidermal skin grafts in chronic wounds: a case series. **Int Wound J**, v. 14, n. 6, p. 1213–1218, 2017. <https://doi.org/10.1111/iwj.12787>.

FORSYTHE, R. O.; APELQVIST, J.; BOYKO, E. J.; FITRIDGE, R.; HONG, J. P.; KATSANOS, K.; MILLS, J. L.; NIKOL, S.; REEKERS, J.; VENERMO, M.; ZIERLER, R. E.; SCHAPER, N. C.; HINCHLIFFE, R. J. Performance of prognostic markers in the prediction of wound healing or amputation among patients with foot ulcers in diabetes: A systematic review. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, v. 36 Suppl 1, p. e3278, mar. 2020. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3278>.

GHERMAN, D.; DUMITRESCU, C. I.; CIOCAN, A.; MELINCOVICI, C. S. Histopathological changes in major amputations due to diabetic foot - a review. **Rom J Morphol Embryol**, v. 59, n. 3, p. 699–702, 2018. .

HÉBERT, H. L.; VELUCHAMY, A.; TORRANCE, N.; SMITH, B. H. Risk factors for neuropathic pain in diabetes mellitus. **Pain**, v. 158, n. 4, p. 560–568, 2017. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000785>.

HUSAKOVA, J.; BEM, R.; FEJFAROVA, V.; JIRKOVSKA, A.; WOSKOVA, V.; JAROSIKOVA, R.; LOVASOVA, V.; JUDE, E. B.; DUBSKY, M. Factors Influencing the Risk of Major Amputation in Patients with Diabetic Foot Ulcers Treated by Autologous Cell Therapy. **Journal of Diabetes Research**, v. 2022, p. 3954740, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/3954740>.

JEFFCOATE, W. J. Charcot foot syndrome. **Diabet Med**, v. 32, n. 6, p. 760–70, 2015. <https://doi.org/10.1111/dme.12754>.

JENSEN, T. S.; FINNERUP, N. B. Distal symmetric polyneuropathy in diabetes: a progressive disorder? **Brain: A Journal of Neurology**, v. 144, n. 10, p. 2912–2914, 29 nov. 2021. <https://doi.org/10.1093/brain/awab355>.

JOKSIMOVIC, S. L.; JEVTOVIC-TODOROVIC, V.; TODOROVIC, S. M. The Mechanisms of Plasticity of Nociceptive Ion Channels in Painful Diabetic Neuropathy. **Frontiers in Pain Research (Lausanne, Switzerland)**, v. 3, p. 869735, 2022. <https://doi.org/10.3389/fpain.2022.869735>.

KOIVISTO, A.; HUKKANEN, M.; SAARNILEHTO, M.; CHAPMAN, H.; KUOKKANEN, K.; WEI, H.; VIISANEN, H.; AKERMAN, K. E.; LINDSTEDT, K.; PERTOVAARA, A. Inhibiting TRPA1 ion channel reduces loss of cutaneous nerve fiber function in diabetic animals: sustained activation of the TRPA1 channel contributes to the pathogenesis of peripheral diabetic neuropathy. **Pharmacol Res**, v. 65, n. 1, p. 149–58, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2011.10.006>.

LANTING, S. M.; CHAN, T. L.; CASEY, S. L.; PETERSON, B. J.; CHUTER, V. H. Cutaneous microvascular reactivity in Charcot neuroarthropathy: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Foot and Ankle Research**, v. 15, n. 1, p. 17, 1 mar. 2022. <https://doi.org/10.1186/s13047-022-00522-x>.

MENDOZA-MARÍ, Y.; GARCÍA-OJALVO, A.; FERNÁNDEZ-MAYOLA, M.; RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ, N.; MARTINEZ-JIMENEZ, I.; BERLANGA-ACOSTA, J. Epidermal growth factor effect on lipopolysaccharide-induced inflammation in fibroblasts derived from diabetic foot ulcer. **Scars, Burns & Healing**, v. 8, p. 20595131211067380, dez. 2022. <https://doi.org/10.1177/20595131211067380>.

NEGUT, I.; GRUMEZESCU, V.; GRUMEZESCU, A. M. Treatment Strategies for Infected Wounds. **Molecules**, v. 23, n. 9, 2018. DOI 10.3390/molecules23092392. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30231567>.

NIKOLOUDI, M.; ELEFThERIADOU, I.; TENTOLOURIS, A.; KOSTA, O. A.; TENTOLOURIS, N. Diabetic Foot Infections: Update on Management. **Curr Infect Dis Rep**, v. 20, n. 10, p. 40, 2018. <https://doi.org/10.1007/s11908-018-0645-6>.

OGURTSOVA, K.; DA ROCHA FERNANDES, J. D.; HUANG, Y.; LINNENKAMP, U.; GUARIGUATA, L.; CHO, N. H.; CAVAN, D.; SHAW, J. E.; MAKAROFF, L. E. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 128, p. 40–50, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.024>.

PATEL, S.; SRIVASTAVA, S.; SINGH, M. R.; SINGH, D. Mechanistic insight into diabetic wounds: Pathogenesis, molecular targets and treatment strategies to pace wound healing. **Biomed Pharmacother**, v. 112, p. 108615, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108615>.

PRIMADHI, R. A.; HERMAN, H. Diabetic foot: Which one comes first, the ulcer or the contracture? **World Journal of Orthopedics**, v. 12, n. 2, p. 61–68, 18 fev. 2021. <https://doi.org/10.5312/wjo.v12.i2.61>.

RAPUTOVA, J.; SROTOVA, I.; VLCKOVA, E.; SOMMER, C.; ÜÇEYLER, N.; BIRKLEIN, F.; RITTNER, H. L.; REBHORN, C.; ADAMOVA, B.; KOVALOVA, I.; KRALICKOVA NEKVAPILOVA, E.; FORER, L.; BELOBRADKOVA, J.; OLSOVSKY, J.; WEBER, P.; DUSEK, L.; JARKOVSKY, J.; BEDNARIK, J. Sensory phenotype and risk factors for painful diabetic neuropathy: a cross-sectional observational study. **Pain**, v. 158, n. 12, p. 2340–2353, 2017. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001034>.

SAEEDI, P.; PETERSOHN, I.; SALPEA, P.; MALANDA, B.; KARURANGA, S.; UNWIN, N.; COLAGIURI, S.; GUARIGUATA, L.; MOTALA, A. A.; OGURTSOVA, K.; SHAW, J. E.; BRIGHT, D.; WILLIAMS, R. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 157, p. 107843, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>.

SANTEMA, T. B.; POYCK, P. P.; UBBINK, D. T. Skin grafting and tissue replacement for treating foot ulcers in people with diabetes. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 2, 2016. DOI 10.1002/14651858.CD011255.pub2. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011255.pub2/full>. Acesso em: 2 jul. 2020.

SERBAN, D.; PAPANAS, N.; DASCALU, A. M.; KEMPLER, P.; RAZ, I.; RIZVI, A. A.; RIZZO, M.; TUDOR, C.; SILVIU TUDOSIE, M.; TANASESCU, D.; PANTEA STOIAN, A.; GOVERI, E.; OVIDIU COSTEA, D. Significance of Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) and Platelet Lymphocyte Ratio (PLR) in Diabetic Foot Ulcer and Potential New Therapeutic Targets. **The International Journal of Lower Extremity Wounds**, , p. 15347346211057742, 18 nov. 2021. <https://doi.org/10.1177/15347346211057742>.

SHATNAWI, N. J.; AL-ZOUBI, N. A.; HAWAMDEH, H.; KHADER, Y. S.; OMARI, A. E.-K.; KHAMMASH, M. R. Redefined clinical spectra of diabetic foot syndrome. **Vascular Health and Risk Management**, v. 14, p. 291–298, 2018. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S169502>.

TESFAYE, S. Recent advances in the management of diabetic distal symmetrical polyneuropathy. **J Diabetes Investig**, v. 2, n. 1, p. 33–42, 2011. <https://doi.org/10.1111/j.2040-1124.2010.00083.x>.

TULETA, I.; FRANGOIANNIS, N. G. Diabetic fibrosis. **Biochimica Et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease**, v. 1867, n. 4, p. 166044, 1 abr. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.166044>.

WUKICH, D. K.; RASPOVIC, K. M. What Role Does Function Play in Deciding on Limb Salvage versus Amputation in Patients With Diabetes? **Plast Reconstr Surg**, v. 138, n. 3 Suppl, p. 188S–95S, 2016. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000002713>.

WUKICH, D. K.; RASPOVIC, K. M.; SUDER, N. C. Patients With Diabetic Foot Disease Fear Major Lower-Extremity Amputation More Than Death. **Foot Ankle Spec**, v. 11, n. 1, p. 17–21, 2018. <https://doi.org/10.1177/1938640017694722>.

YANG, S.; GU, Z.; LU, C.; ZHANG, T.; GUO, X.; XUE, G.; ZHANG, L. Neutrophil Extracellular Traps Are Markers of Wound Healing Impairment in Patients with Diabetic Foot

Ulcers Treated in a Multidisciplinary Setting. **Advances in Wound Care**, v. 9, n. 1, p. 16–27, 1 jan. 2020. <https://doi.org/10.1089/wound.2019.0943>.

ANEXO II – CARTA DE ACEITE



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIA BIOLÓGICAS/DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA
LABORATÓRIO DE HORMÔNIOS & TRANSDUÇÃO DE SINAIS
LABORATÓRIO DE ELETROFISIOLOGIA & PATCH CLAMP
mena.barreto@ufsc.br/fatimareginamenasilva@gmail.com

Florianópolis, 17 de junho de 2022.

DECLARAÇÃO

Declaro para os devidos fins que o trabalho dos autores Maria de Fátima Gomes da Silva, Manoel Odorico de Moraes Filho e Marisa Jadna Silva Frederico Canuto, intitulado: Fisiopatologia das úlceras diabéticas foi revisado e aceito para publicação como um capítulo do livro **Ciências da Saúde: conceitos e tendências** que está sendo editado por mim (Profa. Fátima Regina Mena Barreto Silva, Ph.D) a convite da Editora Reflexão Acadêmica (DOI: 10.51497). Este capítulo fará parte do volume I da série que está sendo organizada neste tema Ciências da Saúde.

Atenciosamente,



Documento assinado digitalmente
Fátima Regina Mena Barreto Silva
Data: 17/06/2022 10:47:29-0300
CPF: 384.986.510-93
Verifique as assinaturas em <https://vufsc.br>

Profa. Fátima Regina Mena Barreto Silva, Ph.D
Professora Titular Departamento de Bioquímica – UFSC.
UFSC/ Fone: (48) 3721.6159 – Florianópolis, SC, Brasil.