

TERAPIAS INOVADORAS PARA REPARO TECIDUAL EM PESSOAS COM PÉ DIABÉTICO

INNOVATIVE THERAPIES FOR TISSUE REPAIR IN PEOPLE WITH DIABETIC FEET

TERAPIAS INNOVADORAS PARA LA REPARACIÓN DE TEJIDOS EN PERSONAS CON PIE DIABÉTICO

¹Adriane Duarte Cabral²Alice Amorim Said³Andreina Kaline Fassabe dos Santos⁴Raquel Santiago Lima⁵Maria Girlane Sousa Albuquerque Brandão

¹Centro Universitário do Norte, Manaus - AM, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8721-739X>

²Centro Universitário do Norte, Manaus - AM, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4893-0496>

³Centro Universitário do Norte, Manaus - AM, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1659-5358>

⁴Centro Universitário do Norte, Manaus - AM, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8216-1961>

⁵Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto - SP, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9925-4750>

Autor correspondente

Maria Girlane Sousa Albuquerque Brandão

Rua Doutor João Alencar de Melo, Bairro Jerônimo de Medeiros Prado, Avenida da Universidade, CEP – 62044-190. Telefone: +55(88) 998516914. E-mail: girlanealbuquerque@usp.br

RESUMO

Objetivo: Identificar as terapias inovadoras para reparo tecidual em pessoas com pé diabético. **Método:** Revisão integrativa, conduzida nas bases de dados/portais: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Base de Dados de Enfermagem (BDENF) via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), SCOPUS e PubMed. Foram utilizadas estratégias de buscas, com utilização de descritores do Descritores em Ciências da Saúde (DeSC) e *Medical Subject Headings* (MeSH), em associação com os operadores booleanos AND e OR. As buscas foram efetuadas em fevereiro de 2022. A triagem e seleção dos artigos contou com auxílio do software Rayyan. Os principais resultados do estudo foram distribuídos em quadros e descritos de forma narrativa. **Resultados:** Foram incluídos 18 artigos, que evidenciaram 13 terapias inovadoras, sendo duas terapias de origem vegetal: extrato de kiwi e biomembrana de proteínas do látex de *Calotropis procera*; seis terapias advindas de tecidos humanos: cimento ósseo carregado com antibiótico, plasma autólogo rico em plaquetas, membrana amniótica, derivados do cordão umbilical, enxerto de pele e células mesenquimais derivadas de placenta humana; e cinco terapias permeadas por tecnologias duras: terapia por pressão negativa, ozonioterapia, heberprot-P®, oxigenoterapia hiperbárica e laserterapia. Foram identificados diversos benefícios no uso dessas terapias, como melhor taxa de cicatrização, redução da taxa de amputação e no tamanho das úlceras. **Conclusão:** Diversas terapias podem ser utilizadas para tratamento do pé diabético em associação com o tratamento padrão, coadjuvando as chances de cicatrização total, menor risco de amputações, melhora da marcha e qualidade de vida das pessoas com diabetes mellitus e úlceras nos pés. **Palavras-chave:** Diabetes Mellitus; Pé Diabético; Terapêutica; Estomatoterapia; Enfermagem.

ABSTRACT

Objective: To identify innovative therapies for tissue repair in people with diabetic feet. **Method:** Integrative review, conducted in the databases/portals: Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences (LILACS) and Nursing Database (BDENF) via the Virtual Health Library (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), SCOPUS, and PubMed. Search strategies were used, using descriptors from the Descriptors in Health Sciences (DeSC) and Medical Subject Headings (MeSH), in association with the Boolean operators AND/OR. The searches were carried out in February 2022. The screening and selection of articles were aided by the Rayyan software. The main results of the study were distributed in tables and described in a narrative way. **Results:** Eighteen articles were included, which showed 13 innovative therapies, two of which were of plant origin: kiwi extract and *Calotropis procera* latex protein biomembrane; six therapies derived from human tissues: bone cement loaded with antibiotics, autologous platelet-rich plasma, amniotic membrane, umbilical cord derivatives, skin graft and mesenchymal cells derived from the human placenta; and five therapies permeated by hard technologies: negative pressure therapy, ozone therapy, heberprot-P®, hyperbaric oxygen therapy, and laser therapy. Several benefits were identified in the use of these therapies, such as better healing rate, reduced amputation rate, and ulcer size. **Conclusion:** Several therapies can be used to treat diabetic feet in association with standard treatment, helping the chances of total healing, lower risk of amputations, improved gait, and quality of life for people with diabetes mellitus and foot ulcers.

Keywords: Diabetes Mellitus; Diabetic Foot; Therapeutics; Enterostomal Therapy; Nurse.

RESUMEN

Objetivo: Identificar terapias innovadoras para la reparación de tejidos en personas con pie diabético. **Método:** Revisión integradora, realizada en las bases de datos/portales: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS) y Base de Datos de Enfermería (BDENF) a través de la Biblioteca Virtual en Salud (BVS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), SCOPUS y PubMed. Se utilizaron estrategias de búsqueda, utilizando descriptores de Descriptors in Health Sciences (DeSC) y *Medical Subject Headings* (MeSH), en asociación con los operadores booleanos AND y OR. Las búsquedas se realizaron en febrero de 2022. El software Rayyan ayudó a la selección y selección de artículos. Los principales resultados del estudio se distribuyeron en tablas y se describieron de forma narrativa. **Resultados:** Se incluyeron dieciocho artículos, que mostraron 13 terapias innovadoras, dos de las cuales fueron de origen vegetal: extracto de kiwi y biomembrana de proteína de látex de *Calotropis procera*; seis terapias derivadas de tejidos humanos: cemento óseo cargado con antibióticos, plasma autólogo rico en plaquetas, membrana amniótica, derivados de cordón umbilical, injerto de piel y células mesenquimales derivadas de placenta humana; y cinco terapias permeadas por tecnologías duras: terapia de presión negativa, ozonoterapia, heberprot-P®, oxigenoterapia hiperbárica y láserterapia. Se identificaron varios beneficios en el uso de estas terapias, como una mejor tasa de cicatrización, una tasa de amputación y un tamaño de úlcera reducidos. **Conclusión:** Varias terapias pueden ser utilizadas para tratar el pie diabético en asociación con el tratamiento estándar, lo que ayuda a las posibilidades de curación total, menor riesgo de amputaciones, mejora de la marcha y calidad de vida de las personas con diabetes mellitus y úlceras en los pies.

Palabras clave: Diabetes Mellitus; Pie Diabético; Terapéutica; Estomatoterapia; Enfermería

INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica silenciosa de importância mundial e considerada um grave problema de saúde pública, por promover diversas complicações preocupantes, como o pé diabético⁽¹⁾, que se caracteriza por uma úlcera nos membros inferiores agravada por uma infecção. O pé diabético se origina de problemas relacionados às diversas áreas suscetíveis da doença, como nervos, pele, vasos e sistema músculo esquelético dos pés⁽²⁾. As úlceras do pé diabético promovem alto custo para os pacientes, familiares/cuidadores e Sistema Único de Saúde (SUS), visto que a má vascularização, a inibição da geração de fatores de crescimento e migração celular, entre outros fatores, influenciam sua cronicidade e promovem longo tempo de tratamento, que culminam em altos gastos ambulatoriais e hospitalares⁽³⁾. Assim, os custos com o tratamento do pé diabético é expressivo, consumindo de 20% a 40% da renda destinada pelo SUS ao controle da doença. As pessoas com DM e pé ulcerado apresentam tratamento cinco vezes mais caro que aquelas com a doença e sem úlceras, além de maior risco de hospitalização prolongada⁽⁴⁾. A etiologia dessas lesões é multifatorial e inclui neuropatia, doença vascular periférica, imunodeficiência e descontrole da glicemia, em que o envelhecimento e obesidade são fatores que contribuem para o pé diabético, dado que, durante essas condições, as fases de cicatrização da ferida têm resposta inflamatória que reduz o colágeno, deixando-o menos

maleável, promovendo atraso no reparo tecidual e amputações. Destaca-se que cerca de 50% das amputações nos membros inferiores são por causas não traumáticas^(4,5).

No Brasil, no intervalo temporal de 2010 a 2020, foram registradas mais de 240 mil internações relacionadas a amputação/desarticulação de membros inferiores devido ao DM, sendo que as regiões nordeste e sudeste tem maior prevalência de internação hospitalar e amputação⁽⁵⁾. Atualmente, o padrão de tratamento convencional do pé diabético consiste na limpeza da lesão, desbridamento de tecidos desvitalizados, manejo da circulação, aplicação de coberturas tópicas e controle da infecção⁽⁶⁾. Contudo, em pessoas com DM, geralmente o tratamento convencional não é suficiente para atingir a cicatrização em tempo satisfatório, o que requer a utilização de novas terapias adjuvantes para acelerar o reparo tecidual e prevenir amputações⁽⁷⁾. Para difundir a utilização de outros padrões de tratamento, são necessários novos estudos, que retratem acerca das terapias adjuvantes inovadoras para tratamento de pessoas com pé diabético, que empreguem mecanismo de ação fundamentalmente diferente e possam promover a melhora na taxa de cicatrização, contribuindo com o reparo tecidual em menor período de tempo. Até o momento, não houve evidência de estudo de revisão acerca das principais terapias inovadoras disponíveis na literatura para tratamento de pessoas com pé diabético. Assim, justifica-se a pesquisa pela ocorrência elevada de

pé diabético, que culminam em amputações de membros inferiores, destacando a necessidade de buscar acompanhar e tratar casos de pé diabético com outras terapias em associação com o tratamento padrão, no intuito de favorecer o progresso cicatricial⁽⁸⁾. Os resultados do estudo poderão contribuir com a ampliação do conhecimento acerca das novas terapias adjuvantes para tratamento de pessoas com pé diabético, e instigar que os profissionais de saúde, em especial os enfermeiros, por ser responsável primário pelos cuidados às pessoas com integridade da pele prejudicada, busquem habilitar-se para o uso dessas terapias, e conseqüentemente, melhorem os cuidados prestados aos pacientes, com foco na redução de agravos, como as amputações de membros inferiores e melhorias na qualidade de vida. Este estudo teve como objetivo identificar as terapias inovadoras para reparo tecidual em pessoas com pé diabético.

MÉTODOS

Trata-se de estudo de revisão integrativa, conduzido em fontes secundárias de dados nacionais e internacionais. Uma revisão integrativa conduzida com rigor metodológico consegue fornecer uma visão abrangente sobre o estado da arte acerca de uma temática e sintetiza estudos publicados anteriormente, fortalecendo a base do conhecimento e norteia a tomada de decisões pautadas nas melhores evidências científicas⁽⁹⁾. A revisão integrativa seguiu seis etapas: 1) elaboração da questão da revisão; 2)

busca e seleção dos estudos primários; 3) extração de dados dos estudos; 4) avaliação crítica dos estudos primários incluídos na revisão; 5) síntese dos resultados da revisão e 6) apresentação do método⁽¹⁰⁾. Para condução da revisão, construiu-se uma questão de pesquisa, com uso da estratégia PICO, em que **P** refere à População, Paciente ou Problema (Pessoas com pé diabético), **I** se refere à intervenção de interesse (Terapias inovadoras) e **O** refere-se ao desfecho (Reparo tecidual). Destaca-se que o elemento **C** de comparação não foi utilizado devido ao caráter da revisão⁽¹¹⁾. Diante disso, a questão norteadora deste estudo, traçada sobre o acrônimo PICO, é: “Quais as terapias inovadoras disponíveis na literatura para reparo tecidual em pessoas com pé diabético?”. Para buscar os artigos científicos acerca da temática foram utilizadas as seguintes bases de dados/portal: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Base de Dados de Enfermagem (BDENF) via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), SCOPUS e PubMed, sendo as duas últimas acessadas por meio do Portal de Periódicos Capes, com uso do recurso da Comunidade Acadêmica Federada (CAFe) da Universidade de São Paulo (USP). Foram utilizadas estratégias de buscas, com utilização de descritores do Descritores em Ciências da Saúde (DeSC) e *Medical Subject Headings* (MeSH), em associação com os operadores booleanos AND e OR. Para a LILACS, BDENF e SciELO utilizou-se a estratégia “*Pé diabético*”

AND (*Terapia OR Terapêutica OR Tratamento*). Para as bases de dados internacionais, utilizou-se: “*Diabetic foot*” AND *Therapeutics*. As buscas foram efetuadas em fevereiro de 2022.

Para seleção dos documentos científicos foram considerados os seguintes critérios de inclusão: artigos originais, publicados em inglês, português e espanhol, nos últimos cinco anos (2017-2022). Justifica-se o recorte temporal pelo fato de que manejar um grande volume de artigos pode introduzir vieses nas etapas seguintes de seleção e triagem⁽¹¹⁾. Excluíram-se estudos de revisão, relato de caso único, estudos com modelo animais, notas técnicas, protocolos de pesquisa, estudos *in vitro*, estudos piloto, estudos com terapia convencional, úlceras de outras etiologias, opinião de especialistas, livros, monografias, dissertações e teses. Ao aplicar as estratégias de busca nas bases de dados, os documentos científicos foram transferidos para uma pasta reservada no computador em formato de arquivo RIS. Em seguida, os arquivos foram transportados para o *software Rayyan*, uma ferramenta gratuita e online, que auxilia na triagem dos estudos de uma revisão, minimizando erros e/ou vieses na pesquisa⁽¹²⁾. Quando todos os estudos estavam disponíveis no *Rayyan*, ativou-se a opção “detectar duplicidades”, mantendo-se apenas uma versão válida de cada documento científico. Após a exclusão de duplicatas, seguiu-se com a análise dos títulos e resumos para verificar a temática e tipo de estudo de cada documento científico. Em seguida, os estudos elegíveis foram lidos na

íntegra. Os achados do estudo foram extraídos com base na análise crítica dos artigos, com auxílio de instrumento de coleta de dados próprio, contendo título, autores, ano de publicação, país de realização da pesquisa, tipo de estudo, amostra, aplicação da terapia e principais resultados, com intuito de evidenciar os benefícios das terapias para tratamento do pé diabético. Avaliou-se o nível de evidência em nível I – metanálise de pesquisas controladas e randomizadas; nível II – pesquisas experimentais; nível III – pesquisas quase-experimentais; nível IV – pesquisas com abordagem descritiva ou qualitativa; nível V – estudos do tipo relato de caso ou relato de experiência; nível VI – estudos produzidos com base no consenso e opinião de profissionais especialistas na área⁽¹³⁾. Os principais resultados do estudo foram distribuídos em quadros e descritos de forma narrativa, para melhor compreensão dos achados.

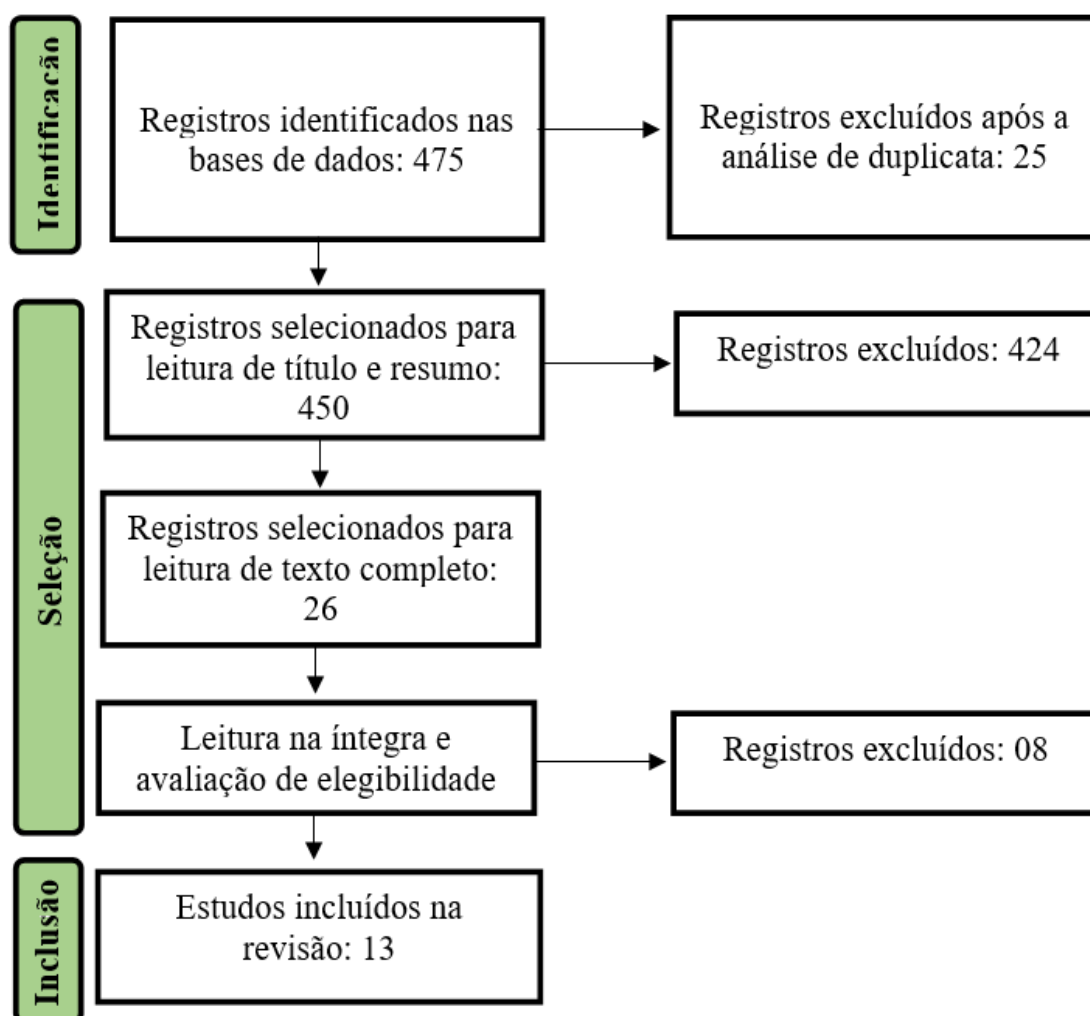
RESULTADOS

Por meio da aplicação das estratégias de busca nas bases de dados, identificaram-se 475 documentos científicos. Ao analisar a presença de duplicatas, houve a exclusão de 25 artigos. Após a leitura dos títulos e resumos foram excluídos 424 artigos que não respondiam aos critérios de elegibilidade: temática divergente (n=291), estudos de revisão (n=68), relato de caso único (n=18), modelo animal (n=8), nota técnica (n=7), protocolo de pesquisa (n=6), estudos *in vitro* (n=7), estudo piloto (n=5), terapia convencional (n=5), úlceras de outras

etiologias (n=5), opinião de especialista (n=2) e um livro. Foram selecionados para leitura na íntegra 26 artigos. Depois da leitura completa, oito artigos foram excluídos, pois, o artigo completo estava em idioma mandarim (n=4),

teve foco na retinopatia (n=1), protocolo de estudo (n=2) e um artigo com dados de 2009. Assim, 18 artigos foram considerados elegíveis para compor a amostra da revisão integrativa (Fluxograma 1).

Fluxograma 1 – Fluxograma ilustrativo do processo de triagem e seleção dos estudos, construído a partir da recomendação PRISMA (2020). Manaus, Brasil, 2022.



Fonte: As autoras

No quadro 1, apresenta-se a caracterização dos estudos. Os artigos foram publicados predominantemente em 2021 (n=4), 2020 (n=5) e 2018 (n=4), com objetivo identificar os efeitos de novas terapias para tratamento de pessoas

com pé diabético. Os estudos foram conduzidos nos Estados Unidos (n=4), Cuba (n=3), China (n=2), Polônia (n=2), Irã (n=1), Uruguai (n=1), Brasil (n=1), Alemanha (n=1), Pensilvânia (n=1), Romênia (n=1) e Itália (n=1). Houve

predomínio de artigos classificados como nível II (n=8) e nível IV (n=10) de evidência.

Quadro 1 – Caracterização dos estudos incluídos na revisão. Manaus, Brasil, 2022.

| Nº | Título | Autores e ano | Objetivo | País | Tipo de Estudo/NE |
|----|---|--------------------------------------|--|---------|--------------------------|
| A1 | The effect of kiwifruit therapeutics in the treatment of diabetic foot ulcer | Kardoust et al., 2021 ⁽¹⁾ | Avaliar o papel do extrato de kiwi no tratamento da úlcera do pé diabético. | Irã | Pesquisa experimental II |
| A2 | Application and clinical effectiveness of antibiotic-loaded bone cement to promote soft tissue granulation in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers complicated by osteomyelitis: a randomized controlled trial | Ehya et al., 2021 ⁽¹⁴⁾ | Avaliar a eficácia clínica do cimento ósseo com antibiótico no tratamento primário da infecção do pé diabético. | China | Pesquisa experimental II |
| A3 | Taxa de cicatrização em úlceras do pé diabético tratadas com biomembrana e hidrocoloide em pó: ensaio clínico randomizado | Coelho et al., 2021 ⁽¹⁵⁾ | Comparar a taxa de cicatrização em úlceras do pé diabético tratadas com biomembrana de proteínas do látex de <i>Calotropis procera</i> (BioMem CpLP) e hidrocoloide em pó. | Brasil | Pesquisa experimental II |
| A4 | Experiencia con el uso de plasma rico en plaquetas autólogo en el tratamiento de las úlceras del pie | Orellano et al., 2021 ⁽³⁾ | Avaliar a eficácia de uma formulação autóloga de | Uruguai | Pesquisa descritiva IV |

| | | | | | |
|-----------|---|--------------------------------------|---|----------------|--------------------------|
| | diabético | | plasma rico em plaquetas para o tratamento de pé diabético. | | |
| A5 | Lyopreserved amniotic membrane is cellularly and clinically similar to cryopreserved construct for treating foot ulcers | Davis et al., 2020 ⁽¹⁶⁾ | Comparar o uso de membranas amnióticas criopreservadas e liopreservadas e os resultados clínicos do construto liopreservado em úlceras do pé diabético. | Estados Unidos | Pesquisa descritiva IV |
| A6 | Study on the effect of the five-in-one comprehensive limb salvage technologies of treating severe diabetic foot | Liu et al., 2020 ⁽¹⁷⁾ | Avaliar a eficácia clínica e a vantagens das tecnologias abrangentes de salvamento de membros com úlcera grave do pé diabético. | China | Pesquisa experimental II |
| A7 | One-year safety, healing and amputation rates of Wagner 3-4 diabetic foot ulcers treated with cryopreserved umbilical cord (TTAX01) | Marston et al., 2020 ⁽¹⁸⁾ | Identificar a taxa de segurança, cicatrização e amputação de úlceras do pé diabético após tratamento com cordão umbilical criopreservado. | Estados Unidos | Pesquisa descritiva IV |
| A8 | Negative pressure wound therapy compared with standard moist wound care on diabetic foot ulcers in real-life clinical practice: | Seidel et al., 2020 ⁽¹⁹⁾ | Avaliar a eficácia e segurança da terapia por pressão negativa em pacientes com | Alemanha | Pesquisa experimental II |

| | | | | | |
|------------|--|---|--|----------------|--------------------------|
| | results of the German DiaFu-RCT | | diabetes e feridas nos pés. | | |
| A9 | A randomized controlled clinical trial of a hypothermically stored amniotic membrane for use in diabetic foot ulcers | Serena et al., 2020 ⁽²⁰⁾ | Determinar a eficácia da membrana amniótica hipotermicamente armazenada versus padrão de cuidado em úlceras por diabetes nos pés. | Estados Unidos | Pesquisa experimental II |
| A10 | Use of negative pressure wound therapy with instillation and a reticulated open cell foam dressing with through holes in the acute care setting. | McElroy, 2019 ⁽²¹⁾ | Descrever um sistema automatizado usado para fornecer uma solução tópica, que poderá permanecer sobre o leito da ferida por um tempo especificado pelo usuário e, em seguida, ser removido por meio da pressão negativa. | Pensilvânia | Pesquisa descritiva IV |
| A11 | Evolución de las úlceras de pie diabético con el tratamiento mixto de Heberprot-P® y ozonoterapia. | Martinez et al., 2019 ⁽²²⁾ | Determinar a evolução das úlceras do pé diabético com o tratamento misto de Heberprot-P® e ozonioterapia. | Cuba | Pesquisa descritiva IV |
| A12 | Effects of negative pressure wound therapy on levels of angiopoietin-2 | Hohendorff et al., 2019 ⁽²³⁾ | Avaliar o efeito da terapia de feridas por pressão | Polônia | Pesquisa experimental II |

| | | | | | |
|------------|--|---|---|---------|------------------------|
| | and other selected circulating signaling molecules in patients with diabetic foot ulcer. | | negativa em pacientes com úlceras do pé diabético. | | |
| A13 | Computerized planimetry evaluation of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of diabetic foot. | Kawecki et al., 2018 ⁽²⁴⁾ | Realizar uma avaliação planimétrica da eficácia da oxigenoterapia hiperbárica no tratamento de pacientes com distúrbios vasculares causados pelo pé diabético. | Polônia | Pesquisa descritiva IV |
| A14 | Skin grafting in the treatment of diabetic foot soft tissue defects. | Bordianu; Bobirca; Pătrascu, 2018 ⁽²⁵⁾ | Analisar a eficiência dos métodos reconstrutivos dos defeitos do pé diabético utilizando enxerto de pele convencional associado com a terapia por pressão negativa. | Romênia | Pesquisa descritiva IV |
| A15 | Características del paciente con pie diabético no isquémico tratado con Heberprot-P® | Rodríguez; Gálvez, 2018 ⁽²⁶⁾ | Descrever as características dos pacientes com pé diabético não isquêmico tratados com Heberprot-P®. | Cuba | Pesquisa descritiva IV |
| A16 | Costo-beneficio del tratamiento con Heberprot-P® en pacientes | Pérez et al., 2018 ⁽²⁷⁾ | Determinar o custo-benefício do Heberprot-P® em | Cuba | Pesquisa descritiva IV |

| | | | | | |
|------------|--|------------------------------------|---|----------------|--------------------------|
| | con pie diabético | | pacientes com pé diabético | | |
| A17 | Effect of low-level light therapy on diabetic foot ulcers: a near-infrared spectroscopy study | Salvi et al., 2017 ⁽²⁸⁾ | Investigar o efeito da laserterapia nos sistemas vascular e nervoso periféricos em pacientes com pé diabético. | Itália | Pesquisa experimental II |
| A18 | Safety and efficacy of intramuscular human placenta-derived mesenchymal stromal-like cells (cenplacel [PDA-002]) in patients who have a diabetic foot ulcer with peripheral arterial disease | Wu et al., 2017 ⁽²⁹⁾ | O objetivo deste estudo foi examinar a segurança do cenplacel (células mesenquimais derivadas de placenta humana) em pacientes com doença arterial periférica e úlcera do pé diabético. | Estados Unidos | Pesquisa descritiva IV |

Fonte: As autoras

O quadro 2 apresenta as terapias utilizadas para tratamento do pé diabético, sua forma e frequência da aplicação, além dos resultados principais de cada tratamento. Houve evidência de 13 terapias inovadoras, que podem ser utilizadas em associação com o tratamento padrão para pessoas com pé diabético, sendo duas terapias de origem vegetal: extrato de kiwi (A1) e biomembrana de proteínas do látex de *Calotropis procera* (A3); seis terapias advindas de tecidos humanos: cimento ósseo carregado com antibiótico (A2), plasma autólogo rico em plaquetas (A4), membrana amniótica (A5, A9), derivados do cordão umbilical (A7), enxerto de

pele (A14) e células mesenquimais derivadas de placenta humana (A18); e cinco terapias permeadas por tecnologias duras: terapia por pressão negativa (A6, A8, A10, A12), ozonioterapia (A11), heberprot-P® (A11, A15, A16), oxigenoterapia hiperbárica (A13) e laserterapia (A17). A maioria dos estudos analisados realizou a aplicação direta da terapia sobre a lesão como curativo primário, com frequência de aplicação variada, a depender da terapia utilizada para tratamento do pé diabético. Foram identificados diversos benefícios no uso dessas terapias, como melhor taxa de cicatrização (A3, A5, A6, A7, A9, A12, A15,

A16, A17, A18), redução da taxa de amputação (A6, A7, A13), redução no tamanho da úlceras (A1, A4, A9), melhora no tecido de granulação (A10, A11), menor tempo de tratamento (A1, A6), redução no número de cirurgias (A2, A10) e trocas de curativo (A2), diminuição no tempo de

internação hospitalar (A2, A11) e custos médicos (A2), menor taxa de recorrência da úlcera (A6), redução do tecido desvitalizado (A10), melhora da dor e odor (A10), melhor eficácia da cobertura (A14), aumento da circulação periférica e diminuição da lesão vascular (A18).

Quadro 2 – Caracterização dos estudos conforme a terapia e sua forma de aplicação, frequência da aplicação e resultado principal. Manaus, Brasil, 2022

| Artigo | Amostra | Terapia e Forma de aplicação | Frequência da aplicação | Resultado principal |
|--------|--------------|---|---|---|
| A1 | 18 pacientes | <i>Extrato de kiwi</i> Aplicação direta sobre a lesão como curativo primário | Troca diária | A comparação da média da diferença de tamanho das úlceras nos grupos de tratamento mostra que o kiwi pode ter um bom impacto na cicatrização de feridas ($p=0,001$). O curativo com extrato de kiwi ajuda a reduzir o tempo de tratamento e pode substituir o desbridamento cirúrgico em alguns casos selecionados. |
| A2 | 36 pacientes | <i>Cimento ósseo carregado com antibiótico</i> Aplicação direta sobre a lesão como curativo primário | Caso houvesse secreções profundas, a lesão era coberta com nova massa de cimento ósseo moldada com antibiótico. | Essa técnica reduziu o número de cirurgias, trocas de curativo, reduziu a carga dos médicos, diminuiu o tempo de internação hospitalar, minimizou o custo médico do paciente e facilitou o acompanhamento ambulatorial. |
| A3 | 8 pacientes | <i>Biomembrana de proteínas do látex de Calotropis procera (BioMem CpLP)</i> Aplicação direta sobre a lesão como curativo primário | Troca de curativos três vezes por semana em ambulatório. | A Biomembrana de proteínas do látex de <i>Calotropis procera</i> apresentou taxas de cicatrização semelhantes ao produto convencional, configurando-se como alternativa eficaz e de baixo custo para o tratamento de pés diabéticos. |
| A4 | 6 pacientes | <i>Plasma autólogo rico</i> | O curativo era retirado | Após 12 semanas de tratamento foi relatada |

| | | | | |
|-----------|---------------|---|---|---|
| | | <p><i>em plaquetas</i></p> <p>Injeção direta ou aplicação como gel de plaquetas.</p> | <p>após 24 horas, continuando com curativos diários em casa com soro fisiológico. A aplicação foi realizada uma vez por semana.</p> | <p>uma redução média de 78% do tamanho da úlcera, duas curas completas e duas foram 99% curadas. Apenas um paciente necessitou de amputação devido à infecção não controlada.</p> |
| A5 | 40 pacientes | <p><i>Membrana amniótica liopreservada</i></p> <p>Aplicação direta sobre a lesão como curativo primário</p> | <p>Aplicação uma vez por semana durante o período de avaliação de 12 semanas.</p> | <p>A avaliação clínica revelou que 48% dos pacientes do estudo alcançaram o fechamento completo das úlceras em 12 semanas. Os pacientes que não tiveram cicatrização completa eram mais velhos e tinham úlceras maiores na linha de base.</p> |
| A6 | 120 pacientes | <p><i>Terapia por pressão negativa, revascularização e enxerto ou retalho de pele.</i></p> <p>Aplicação de terapia por pressão sob a lesão Para feridas grandes e refratárias com pouca secreção e grânulos frescos sem edema, utilizou-se enxerto de pele para reparar a ferida; para algumas feridas com exposição de osso e tendão, o retalho cutâneo foi utilizado para cobertura</p> | <p>A terapia por pressão negativa era instalada e removida após cinco a sete dias para observar a formação de tecido de granulação. Se o leito da ferida não fosse satisfatório, a terapia era retomada até que a granulação ideal da ferida fosse alcançada.</p> | <p>Houve melhoria significativa na taxa ($p < 0,01$) e no tempo de cicatrização das feridas ($p < 0,05$). Houve redução da taxa de amputação de membros maiores e taxa de recorrência de úlcera ($p < 0,05$).</p> |
| A7 | 30 pacientes | <p><i>Cordão umbilical Criopreservado - TTAX01</i></p> <p>Aplicação direta sobre a lesão como curativo</p> | <p>TTAX01 era reaplicado após período ≥ 4 semanas.</p> | <p>O uso do TTAX01, produto derivado do cordão umbilical é seguro no acompanhamento a longo prazo e está associado a uma baixa taxa de amputação maior e a taxas de cura mais altas do que o esperado.</p> |

| | | primário | | |
|------------|------------------|---|---|--|
| A8 | 345 pacientes | <i>Terapia por pressão negativa</i> Aplicação direta sobre a lesão como curativo primário | Não reporta | A terapia por pressão negativa não foi superior ao tratamento padrão de feridas úmidas. Não houve diferenças significativas entre os grupos na taxa de fechamento da ferida ($p=0,53$) nem o tempo de fechamento da ferida ($p=0,244$). |
| A9 | 76 indivíduos | <i>Membrana amniótica armazenada hipotermicamente</i> Aplicado diretamente com o lado do estroma em contato com o leito da úlcera aberta. | Intervalos semanais ou até a cicatrização, seguido pela aplicação de curativos externos. | O fechamento da ferida (38 feridas) foi significativamente maior ($p = 0,04$) nas semanas 12 (60 vs 38%) e 16 (63 vs 38%) com uso de membrana amniótica. A probabilidade de fechamento da ferida aumentou em 75% e houve redução >60% na área e profundidade das feridas. |
| A10 | 14 pacientes | <i>Terapia por pressão negativa</i> Aplicação direta sobre a lesão como curativo primário | 2 a 10 minutos de tempo de permanência, seguido de 30 minutos a 4 horas de pressão negativa a - 125 mm Hg. As trocas de curativos foram realizadas a cada 2 a 3 dias. A duração da terapia variou de 1 a 15 dias. | Todas as feridas mostraram melhor formação do tecido de granulação e diminuição do tecido desvitalizado, com melhora da cor, menos odor, menos eritema circundante e demarcação da pele saudável do tecido desvitalizado; e 85,7% dos pacientes não necessitaram de retorno ao centro cirúrgico para novos desbridamentos. |
| A11 | 323 pacientes | <i>Ozonioterapia, Heberprot-P®, e terapia mista com ozonioterapia e Heberprot-P®</i> Aplicação direta sobre a lesão como curativo primário | Tratamento com ozonioterapia: aplicação diária, 1 x dia (pela manhã), durante 2 semanas. Tratamento com Heberprot-P®: administração de Heberprot-P® na dose de 75 µg, diluído em 5 mL de água para injeção, 3 x semana, por até no | Constatou-se que os pacientes que utilizaram o tratamento misto de Heberprot-P® e ozonioterapia tiveram boa resposta ao tratamento (60,5%) e tempo de granulação entre duas e quatro semanas (55,6%); internação de 11 a 21 dias; o tratamento misto tem uma resposta muito favorável. |

| | | | | |
|------------|---------------|---|---|--|
| | | | máximo 8 semanas; Tratamento misto com ozonoterapia e Heberprot-P®: aplicação combinada das duas terapias 3 x semana, nos dias coincidentes. | |
| A12 | 69 pacientes | <i>Terapia por pressão negativa</i> Aplicação direta sobre a lesão como curativo primário | Não reporta | A terapia por pressão negativa provou ser eficaz na promoção da cicatrização de feridas em pacientes com pé diabético. Os efeitos benéficos da terapia podem ser potencialmente explicados pela diminuição dos níveis de Angiotensina-2. |
| A13 | 94 Pacientes | <i>Oxigenoterapia hiperbárica</i> A oxigenoterapia foi realizada em câmara hiperbárica multilocal. | Uma vez ao dia, cinco vezes por semana. | A cicatrização das úlceras foi concluída sem amputações em 26 (27,7%) pacientes (14 pacientes com pé isquêmico síndrome e 12 com síndrome do pé neurogênico). O estado da ferida melhorou significativamente em 37 pacientes (39,4%). |
| A14 | 63 Pacientes | <i>Enxerto de pele</i> Aplicação direta sobre a lesão como curativo primário | Uma aplicação, e a área doadora em todos os pacientes sendo a região da coxa. | As reconstruções foram bem sucedidas em 56 pacientes e, durante o período de seguimento, não houve complicações. Os enxertos de pele fornecem cobertura eficaz para grandes feridas. |
| A15 | 151 Pacientes | <i>Heberprot-P®</i> Aplicação direta sobre a lesão como curativo primário | Não reporta | Ao final do tratamento com Heberprot-P® verificou-se que 84,1% foram curados e os pacientes com lesões grau 1, 2 e 3 contribuíram para esse resultado com percentuais de 85,4; 80,8 e 85,8% respectivamente. |
| A16 | 56 pacientes | <i>Heberprot-P®</i> Aplicação direta sobre a lesão como curativo primário | Tratamento semanal, com uso de três de cada uma das soluções desinfetantes. | A aplicação desse tratamento foi benéfica, pois todos os pacientes foram curados. |

| | | | | |
|-----|-----------------|---|---|---|
| A17 | 56 pacientes | <i>Laserterapia</i> Aplicação direta de feixe de luz na lesão | Foi realizada apenas uma sessão terapêutica para cada paciente | Houve melhora na resposta do sistema nervoso e vascular. O fluxo sanguíneo aumentou e a regulação do sistema nervoso autônomo melhorou após a terapia experimental. Além disso, a variação da concentração de hemoglobina total foi fortemente diferente usando duas intensidades de luz diferentes em pacientes com pé diabético. Os resultados evidenciaram a importância da intensidade da luz em protocolos terapêuticos. |
| A18 | 15 pacientes | <i>Cenplacel - células mesenquimais derivadas de placenta humana</i> Aplicação por injeção intramuscular na panturrilha da perna | A dosagem foi dividida em 15 porções injetadas em três fileiras em cinco locais ao longo da panturrilha | O estudo demonstrou que o cenplacel é seguro e bem tolerado em pacientes com pé diabético. Houve indicações preliminares de cicatrização da úlcera após o tratamento com cenplacel, com aumento da circulação periférica e diminuição de um biomarcador de lesão vascular. |

Fonte: As autoras

DISCUSSÃO

Este estudo revisou as principais terapias inovadoras para tratamento do pé diabético, com evidência de 13 terapias, em que houve destaque para o uso de terapia por pressão negativa e heberprot-P®. Também houve o uso de produtos de origem vegetal, como extrato do kiwi, biomembrana de proteínas do látex de *Calotropis procera*, produtos originários de tecidos humanos, como plasma autólogo rico em plaquetas, cimento ósseo carregado com antibiótico, membrana amniótica, placenta, cordão umbilical e enxertia de pele. A terapia por pressão negativa foi a mais recorrente e consiste em um sistema automatizado que auxilia na limpeza do leito da ferida, por meio da

redução do exsudato espesso e materiais infecciosos⁽²¹⁾. Estudos consultados inferem que essa terapia é efetiva no tratamento de pessoas com pé diabético, pois propicia melhor formação do tecido de granulação, melhora na taxa de cicatrização e diminui o tecido desvitalizado^(23,21). Isso demonstra a relevância de maior divulgação e utilização dessa tecnologia.

A segunda terapia com maior evidência na literatura foi o heberprot-P®. Esta é uma nova terapia, aplicada por infiltração intralesional diretamente no local da ferida para acelerar a cicatrização de úlceras profundas, neuropáticas ou neuroisquêmicas, eficaz em estágios avançados e com alto risco de amputação⁽²²⁾.

Outros estudos corroboram os benefícios dessa

terapia^(26,27). Contudo, é importante ressaltar que o heberprot-P®, assim como outras terapias, não deve ser visto como uma terapia isolada, e sim como adjuvante/complementar, para promover a cicatrização completa⁽²²⁾.

Outra categoria de terapia identificada foi a de origem vegetal, a exemplo do extrato de kiwi, que mostrou efeito protetor em úlceras do pé diabético. A terapia com extrato de kiwi mostrou-se benéfica, dado que a fruta contém enzimas proteolíticas e agentes antibacterianos, que reduzem o tamanho da ferida e promovem melhora na cicatrização⁽¹⁾. Apesar do artigo relatar eficácia do creme de kiwi na recuperação das úlceras, destaca-se a necessidade de novas pesquisas na área, para melhor aperfeiçoamento da técnica e expansão do uso. No caso da biomembrana de proteínas com látex, esta foi estudada por ter um bom custo-benefício em comparação com tratamento padrão. Ademais, ela participa ativamente na fase inflamatória da cicatrização, promovendo ativação dos macrófagos, recrutamento dos neutrófilos e liberação de mediadores inflamatórios⁽¹⁵⁾. Tais resultados demonstram que pode-se caracterizar a biomembrana de proteínas com látex como tratamento adjuvante de baixo custo para o pé diabético. Também houve evidência de estudos com uso de terapias originárias de tecidos humanos, a exemplo do plasma rico em plaquetas. Esta é uma terapia que utiliza um concentrado de proteínas com fatores de crescimento derivados das plaquetas. Estudos analisados inferem que o plasma autólogo rico

em plaquetas é um tratamento que obtém bons resultados, frente a proliferação de fibroblastos e à expressão de colágeno tipo I, estimulando a granulação, angiogênese e proliferação celular, levando a epitelização^(3,30). Desse modo, percebe-se a potencialidade dessa categoria de tratamento, visto que pode trazer bons benefícios e pode-se utilizar o sangue do próprio paciente para produzir a terapia.

Outra terapia utilizada diretamente sobre o pé diabético foi o cimento ósseo com antibiótico. Esta é uma tecnologia com antibiótico específico, segundo resultados de teste de sensibilidade⁽¹⁴⁾. Pesquisas internacionais demonstram que esta terapia reduz o número de pacientes com cultura bacteriana positiva e o número de cirurgias, além de diminuir o tempo de internação hospitalar^(14,31). Esse achado pode estar relacionado ao fato de que a maioria das pessoas com pé diabético possuem culturas polimicrobiana, atrasando o reparo tecidual; e com o uso de compostos com antibióticos, reduzem-se colônias de bactérias de biofilmes, propiciando o avanço na cicatrização.

De forma similar, houve registro de múltiplos benefícios na utilização de membrana amniótica, tecidos placentários e cordão umbilical. Diversos pesquisadores concordam com a eficácia desses tecidos no tratamento de pessoas com pé diabético, pois contém agentes anti-inflamatórios, fatores de crescimento, proteínas e citocinas que aceleram a cicatrização^(20,29). Contudo, a maioria das instituições de saúde com atendimento às

parturientes, descartam a placenta como resíduo sólido hospitalar. Isso demonstra a relevância difundir a oportunidade de aproveitamento desse material biológico para tratamento do pé diabético. No caso da enxertia, esta terapia apresentou-se como uma solução segura, econômica e confiável no manejo de feridas, além de ser uma técnica de intervenção alternativa à amputação, capaz de reduzir o risco de perda de membro e diminuir a morbidade geral das pessoas com DM e pé diabético⁽²⁵⁾.

Salienta-se que também houve evidência de terapias permeadas por tecnologias duras, como a laserterapia, ozonioterapia e oxigenoterapia hiperbárica. A laserterapia é uma terapia que necessita ser expandida, visto que promove melhora na resposta do sistema nervoso e vascular, aumenta o fluxo do sangue, reduz o tempo de cicatrização e regula do sistema nervoso autônomo⁽²⁸⁾. Entretanto, apesar dos diversos benefícios, salienta-se a limitação na quantidade de pesquisas publicadas sobre pé diabético e laserterapia, sendo, portanto, de extrema relevância a realização de novos estudos que apresentem resultados cada vez mais promissores⁽⁸⁾. No que tange à ozonioterapia, esta foi usada em conjunto com o heberprot-P® visto acima. A ozonioterapia já é conhecida desde a guerra mundial por suas propriedades oxigenantes, antioxidantes, imunomoduladoras, regenerativas, anti-inflamatórias germicidas e tem ganhado destaque para tratamento de pé diabético⁽²²⁾. Percebe-se ainda, que esta terapia pode ser utilizada em associação com outras

terapias, potencializando os benefícios do tratamento. Desse modo similar, a oxigenoterapia hiperbárica mostrou ser uma terapêutica eficaz na cicatrização de úlceras nos pacientes com pé diabético, com prevenção de amputações, proporcionando uma recuperação rápida, apesar de ter um maior custo⁽²⁴⁾. Porém, é importante ressaltar que deve ser usada como um método adjuvante, complementar a terapia convencional. Ressalta-se que não houve registros de eventos adversos associados às terapias retratadas nesse estudo de revisão e os estudos demonstraram diversos resultados positivos no processo de reparação tecidual. Assim, os profissionais da saúde que desempenham papel singular nos cuidados e na assistência às pessoas com pé diabético, devem buscar habilitar-se para aplicar novas terapias/tecnologias adjuvantes, no intuito de ofertar melhorias na qualidade de vida de pessoas com diabetes e integridade da pele prejudicada⁽⁸⁾. Também é importante considerar a necessidade de avaliar as estratégias de inclusão dessas terapias no SUS e capacitar os profissionais de enfermagem para aplicar essa terapêutica⁽³²⁾. Apesar de o estudo apresentar limitações, como a exclusão de estudos em idioma mandarim que poderiam apresentar resultados pertinentes para a revisão, houve a realização de uma síntese detalhada das principais terapias adjuvantes para tratamento do pé diabético, forma de utilização e principais benefícios, que podem instigar mudanças na prática clínica. Espera-se que novos estudos

possam ser conduzidos acerca do tema, propiciando resultados cada vez mais promissores e coadjuvando a Prática Baseada em Evidências (PBE).

CONCLUSÕES

Por meio dessa análise da literatura, foram observadas 13 terapias inovadoras para tratamento do pé diabético. Houve destaque para terapia por pressão negativa e heberprot-P®, seguidas de produtos originados de tecidos humanos, como plasma autólogo rico em plaquetas, cimento ósseo carregado com antibiótico, placenta, cordão umbilical, membrana amniótica, enxerto de pele e produtos de origem vegetal, como extrato de kiwi, biomembrana de proteína de látex de *Calotropis procera*, seguido de terapias permeadas por tecnologias duras, como laserterapia, ozonioterapia e oxigenoterapia hiperbárica.

Diversas terapias podem ser utilizadas para tratamento do pé diabético em associação com o tratamento padrão, coadjuvado as chances de cicatrização total, menor risco de amputações, melhora da marcha e qualidade de vida das pessoas com diabetes mellitus e úlceras nos pés.

REFERÊNCIAS

1. Kardoust M, Salehi H, Taghipour Z, Sayadi A. The Effect of Kiwifruit Therapeutics in the Treatment of Diabetic Foot Ulcer. *Int J Low Extrem Wounds*. 2021;20(2):104-10. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1534734619851700>
2. Ferreira RC. Diabetic Foot. Part 1: Ulcers and Infections. *Rev Bras Ortop*. 2020; 55 (4): 389-96.
3. Orellano P, Negreira MT, Colombo A, Lamela N, Saliwonzczyk D, Berro M, et al. Experiencia con el uso de plasma rico en plaquetas autólogo en el tratamiento de las úlceras del pie diabético. *Rev Méd Urug*. 2021; 37(3): 1-12. Disponível em: <https://doi.org/10.29193/RMU.37.3.1>
4. Toscano CM, Sugita TH, Rosa MQM, Pedrosa HC, Rosa RDS, Bahia LR. Annual Direct Medical Costs of Diabetic Foot Disease in Brazil: A Cost of Illness Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(89): 1-13. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijerph15010089>
5. Silva AAS, Castro AA, Bomfim LG, Brandão Pitta GBB. Amputações de membros inferiores por Diabetes Mellitus nos estados e nas regiões do Brasil. *Res Soc Dev*. 2021; 10 (4): 1-15. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i4.13837>
6. AndradeLL, CarvalhoGCP, ValentimFAAA, Siqueira WA, Melo FMAB, Costa MML. Caracterização e tratamento de úlceras do pé diabético em um ambulatório. *Rev Fun Care Online*. 2019; 11(1): 124-8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.9789/2175-5361.2019.v11i1.124-128>
7. Ananian CE, Davis RD, Johnson EL, Regulski MJ, Reyzelman AM, Saunders MC, et al. Wound Closure Outcomes Suggest Clinical Equivalency Between Lyopreserved and Cryopreserved Placental Membranes Containing Viable Cells. *Adv Wound Care*. 2019;8(11):546-554. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1089/wound.2019.1028>
8. Brandão MGSA, Ximenes MAM, Ramalho AO, Veras VS, Barros LM, Araújo TM. Efeitos da laserterapia de baixa intensidade na cicatrização de úlceras nos pés em pessoas com diabetes mellitus. *ESTIMA, Braz. J. Enterostomal Ther*. 2020; 18 (e0320): 1-8. Disponível em: https://doi.org/10.30886/estima.v18.844_PT
9. Paul J, Criado AR. The art of writing literature review: What do we know and what do we need to know?. *Int Bus Rev*. 2020; 29 (4): 1-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ibusrev.2020.101717>
10. Mendes KS, Silveira RCCP, Galvão CM. Uso de gerenciador de referências bibliográficas na seleção dos estudos primários em revisão integrativa. *Texto contexto - enferm*. 2019; 28 (e20170204): 1-13. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-265X-TCE-2017-0204>
11. Tostes MFP; Galvão CM. Implementation process of the Surgical Safety Checklist: integrative review. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2019;27:e3104.

- Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1518-8345.2921.3104>
12. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5(1):210. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
 13. Melnyk BM, Fineout-Overholt E. Making the case for evidence-based practice. In: Melnyk BM, Fineout-Overholt E. Evidence based practice in nursing & healthcare. A guide to best practice. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2005. p.3-24.
 14. Ehya REM, Zhang H, Qi B, Yu A. Application and clinical effectiveness of antibiotic-loaded bone cement to promote soft tissue granulation in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers complicated by osteomyelitis: A Randomized Controlled Trial. *J Diabetes Res.* 2021; 2021 (9911072): 1-12. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2021/9911072>
 15. Coelho MMF, Menezes LCG, Oliveira SKP, Bonfim ADAC, Cavalcante VMV, Moraes JT, Cabral RL. Taxa de cicatrização em úlceras do pé diabético tratadas com biomembrana e hidrocoloide em pó: ensaio clínico randomizado. *ESTIMA, Braz. J. Enterostomal Ther.* 2021, 19: e0621. Disponível em: https://doi.org/10.30886/estima.v19.986_PT
 16. Davis KE, Killeen AL, Farrar D, Raspovic KM, Berriman-Rozen ZD, Malone M, et al. Lyopreserved amniotic membrane is cellularly and clinically similar to cryopreserved construct for treating foot ulcers. *Int Wound J.* 2020; 17(6):1893-1901. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/iwj.13479>
 17. Liu Y, Shi Y, Zhu J, Chen X, Yang R, Shu B, et al. Study on the effect of the five-in-one comprehensive limb salvage technologies of treating severe diabetic foot. *Adv Wound Care.* 2020;9(12):676-85. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/wound.2018.0903>
 18. Marston WA, Lantis JC, Wu SC, Nouvong A, Clements JR, Lee TD, McCoy ND, Slade HB, Tseng SC. One-year safety, healing and amputation rates of Wagner 3-4 diabetic foot ulcers treated with cryopreserved umbilical cord (TTAX01). *Wound Repair Regen.* 2020;28(4):526-31. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/wrr.12809>
 19. Seidel D, Storck M, Lawall H, Wozniak G, Mauckner P, Hochlenert D, et al. Negative pressure wound therapy compared with standard moist wound care on diabetic foot ulcers in real-life clinical practice: results of the German DiaFu-RCT. *BMJ Open.* 2020;10(3):e026345. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026345>
 20. Serena TE, Yaakov R, Moore S, Cole W, Coe S, Snyder R, et al. A randomized controlled clinical trial of a hypothermically stored amniotic membrane for use in diabetic foot ulcers. *J Comp Eff Res.* 2020;9(1):23-34. Disponível em: <https://doi.org/10.2217/cer-2019-0142>
 21. McElroy EF. Use of negative pressure wound therapy with instillation and a reticulated open cell foam dressing with through holes in the acute care setting. *Int Wound J.* 2019;16(3):781-87. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/iwj.13097>
 22. Martínez et al. Evolución de las úlceras de pie diabético con el tratamiento mixto de Heberprot-P® y ozonoterapia. *Rev cuba angiología y cir vasc.* 2019; 20 (1): 1-12. Disponível em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372019000100003.
 23. Hohendorff J, Drozd A, Borys S, Ludwig-Slomczynska AH, Kiec-Wilk B, Stepień EL, et al. Effects of negative pressure wound therapy on levels of angiopoietin-2 and other selected circulating signaling molecules in patients with diabetic foot ulcer. *J Diabetes Res.* 2019; 2019 (1756798): 1-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2019/1756798>
 24. Kawecki M, Pasek J, Cieślak G, Sieroń A, Kniefel G, Nowak M, et al. Computerized planimetry evaluation of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of diabetic foot. *Adv Clin Exp Med.* 2018;27(1):39-44. Disponível em: <https://doi.org/10.17219/acem/66392>
 25. Bordianu A, Bobircă F, Pătrașcu T. Skin Grafting in the Treatment of Diabetic Foot Soft Tissue Defects. *Chirurgia (Bucur).* 2018; 113(5):644-650. Disponível em: <https://doi.org/10.21614/chirurgia.113.5.644>
 26. Rodríguez RR, Gálvez. Características del paciente con pie diabético no isquémico tratado con Heberprot-p®. *Rev cuba angiología y cir vasc.* 2018; 19 (1): 1-12. Disponível em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372018000100005.
 27. Pérez EJM, Callis GP, Valdenebro LR, Sorribe RF. Costo-beneficio del tratamiento con Heberprot-P® en pacientes con pie diabético. *MEDISAN.* 2018;22(3):223-33. Disponível em: <http://www.medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/1537>
 28. Salvi M, Rimini D, Molinari F, Bestente G, Bruno A. Effect of low-level light therapy on diabetic foot ulcers: a near-infrared spectroscopy study. *J Biomed*

- Opt. 2017;22(3):38001. Disponível em:
<https://doi.org/10.1117/1.JBO.22.3.038001>
29. Wu SC, Pollak R, Frykberg RG, Zhou W, Karnoub M, Jankovic V, et al. Safety and efficacy of intramuscular human placenta-derived mesenchymal stromal-like cells (cenplacel [PDA-002]) in patients who have a diabetic foot ulcer with peripheral arterial disease. *Int Wound J.* 2017;14(5):823-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/iwj.12715>
30. Neri GM, Leme KC, Bíscaro GG, Parisi MCR, Duran N, Luzo ACM. Ação do plasma rico em plaquetas em úlceras de pé diabético. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2021;43(S1):S1–S546. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.854>
31. Huang HJ, Niu XH, Yang GL, Wang LY, Shi FC, Xu SJ, et al. Clinical effects of application of antibiotic bone cement in wounds of diabetic foot ulcers. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2019;35(6):464-6. Disponível em: <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2019.06.013>
32. Brandão MGSA. Terapia fotodinâmica no tratamento de úlceras infectadas nos pés de pessoas com diabetes mellitus: revisão sistemática e metanálise. [Dissertação]. Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira. 2020. Disponível em: <https://repositorio.unilab.edu.br/jspui/bitstream/1234/56789/1/MARIA%20GIRLANE%20SOUSA%20ALBUQUERQUE%20BRAND%c3%83O%20Diserta%c3%a7%c3%a3o.pdf>

Submissão: 30-03-2022

Aprovado: 01-07-2022