



## Análise evolutiva do tratamento da úlcera neuropática em pé diabético

Evolutionary analysis of the treatment of neuropathic ulcers in diabetic foot

Análisis evolutivo del tratamiento de las úlceras neuropáticas en pie diabético

Luana Gislene Herculano Lemos<sup>1</sup>, Orlando Pinel Neto<sup>1</sup>, Marco Antônio Prado Nunes<sup>2</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Identificar os principais pontos evolutivos acerca do tratamento da úlcera neuropática em pé diabético nos últimos 5 anos. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa de caráter descritivo com artigos publicados entre 2019 a 2024, nos idiomas Inglês e Espanhol, com texto completo disponível. Utilizou-se como questão norteadora: Quais são as novas opções terapêuticas para o tratamento da úlcera neuropática em lesões nos pés dos portadores de diabetes? A coleta de artigos foi realizada por meio da base de dados PubMed e Scielo. Os descritores foram: "Neuropathic Ulcer", "Diabetic Foot", "Treatment", "Medicine", "Patient", totalizando 40 artigos encontrados. **Resultados:** A pesquisa aponta fortes evidências para eficácia do tratamento com o Fator de Crescimento Epidérmico Recombinante (FCEhr), sendo necessária a efetiva demonstração dos resultados no estudo realizado no Brasil. Como medicamento já em uso, há destaque para o ácido alfa lipóico, devido às suas propriedades antioxidantes. Para o tratamento da dor neuropática, o uso de capsaicina é eficaz para a melhoria da qualidade de vida do paciente. **Considerações finais:** Considera-se que as novas apresentações terapêuticas descritas no estudo têm contribuído para a queda global no número de amputações, nos últimos anos.

**Palavras-chave:** Neuropatias diabéticas, Tratamento, Medicina.

### ABSTRACT

**Objective:** To identify the main evolutionary points regarding the treatment of neuropathic ulcers in diabetic foot in the last 5 years. **Methods:** This is an integrative review of a descriptive nature with articles published between 2019 and 2024, in English and Spanish, with full text available. The guiding question was used: What are the new therapeutic options for the treatment of neuropathic ulcers in lesions on the feet of people with diabetes? Articles were collected using the PubMed and Scielo databases. The descriptors were: "Neuropathic Ulcer", "Diabetic Foot", "Treatment", "Medicine", "Patient", totaling 40 articles found. **Results:** The research points to strong evidence for the effectiveness of treatment with the Recombinant Epidermal Growth Factor (HRGF), making it necessary to effectively demonstrate the results in the study carried out in Brazil. As a medicine already in use, alpha lipoic acid stands out, due to its antioxidant properties. For the treatment of neuropathic pain, the use of capsaicin is effective in improving the patient's quality of life. **Final considerations:** It is considered that the new therapeutic presentations described in the study have contributed to the global drop in the number of amputations in recent years.

**Keywords:** Diabetic neuropathies, Treatment, Medicine.

### RESUMEN

**Objetivo:** Identificar los principales puntos evolutivos en cuanto al tratamiento de las úlceras neuropáticas en pie diabético en los últimos 5 años. **Métodos:** Se trata de una revisión integradora de carácter descriptivo con artículos publicados entre 2019 y 2024, en inglés y español, con texto completo disponible. Se utilizó la

<sup>1</sup> Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Cajazeiras - PB.

<sup>2</sup> Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju - SE.

pregunta orientadora: ¿Cuáles son las nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento de las úlceras neuropáticas en lesiones en los pies de personas con diabetes? Los artículos fueron recopilados utilizando las bases de datos PubMed y Scielo. Los descriptores fueron: “Úlcera Neuropática”, “Pie Diabético”, “Tratamiento”, “Medicina”, “Paciente”, totalizando 40 artículos encontrados. **Resultados:** La investigación apunta a fuertes evidencias sobre la efectividad del tratamiento con el Factor de Crecimiento Epidérmico Recombinante (HRGF), por lo que es necesario demostrar efectivamente los resultados del estudio realizado en Brasil. Como medicamento ya en uso, destaca el ácido alfa lipoico, por sus propiedades antioxidantes. Para el tratamiento del dolor neuropático, el uso de capsaicina es eficaz para mejorar la calidad de vida del paciente. **Consideraciones finales:** Se considera que las nuevas presentaciones terapéuticas descritas en el estudio han contribuido a la caída global del número de amputaciones en los últimos años.

**Palabras clave:** Neuropatías diabéticas, Tratamiento, Medicina.

## INTRODUÇÃO

A Neuropatia Diabética (ND) é um processo patológico que compromete o sistema vascular e sensorial, principalmente nos membros distais. Problemas nos pés comumente são encontrados em pacientes com Diabetes Mellitus e podem causar ulceração, infecção e, conseqüentemente, necessidade de amputação. Em diabéticos, essas lesões podais são atribuídas aos efeitos da neuropatia e da insuficiência vascular, no qual cerca de 60 a 70% dos pacientes com úlceras diabéticas do pé têm neuropatia sem doença vascular, 15 a 20% têm doença vascular e 15 a 20% têm neuropatia e doença vascular (PORTH CM e MATFIN G, 2021). Dados divulgados pelo International Diabetes Federation (IDF) descrevem que, em 2021, o número de diabéticos da população mundial, na faixa etária de 20 a 79 anos, foi de 536,6 milhões de pessoas, o que representa uma prevalência comparativa por idade de 9,8%.

Além da alta taxa de prevalência, a quantidade de mortes atribuídas a esse processo patológico, no ano supracitado, foi de 6,7 milhões, o que determina 32,6% da causa de morte em pessoas com menos de 60 anos de idade (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2022). Com relação ao diagnóstico, 44,7% das pessoas não sabem do seu estado patológico, apesar de já possuírem a doença. Segundo Yang H (2020), a falta de diagnóstico, assim como o diagnóstico tardio, quando há lesão irreversível no nervo, fazem com que o prognóstico da doença seja ruim, aumentando os custos de tratamento e piorando a qualidade de vida do paciente.

No Brasil, estima-se que existam 15,7 milhões de pessoas com diabetes, o que coloca o país na sexta posição mundial em número de pessoas com a doença, perdendo apenas para a China, Índia, Paquistão, Estados Unidos da América e Indonésia, que estão do primeiro ao quinto lugar, respectivamente. As despesas totais com saúde relacionadas à diabetes, no Brasil, estão próximas a 43 milhões de dólares anuais, o que corresponde a aproximadamente 0,5% do Produto Interno Bruto (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2022). Especificamente sobre a úlcera neuropática, temos que o principal motivo de amputações não traumáticas, no Brasil, resulta de complicações por infecção no pé diabético, chegando a 70% dos casos.

Apesar do crescente número de indivíduos diabéticos, está ocorrendo uma tendência mundial a diminuição do número de amputações. Nesse contexto, é fundamental investigar os métodos de tratamento, fármacos utilizados, assim como produtos e materiais usados na cobertura das feridas. Vale destacar que existe uma ampla variação global nas complicações do pé relacionadas à diabetes devido a diferentes definições, métodos de diagnóstico, características da população, métodos usados para coletar e avaliar dados e/ou provisão de serviços (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2022). Para o tratamento dessa patologia recomenda-se o desbridamento, a diminuição da pressão local, antibióticos na presença de infecção, revascularização e uso de pensos/curativos específicos para cada caso de lesão (JESUS BM, 2021).

A princípio, é importante avaliar as mudanças, ocorridas ao longo dos anos, nas determinações do processo patológico que influenciam na melhoria da qualidade de vida dos indivíduos acometidos com úlceras no pé diabético. Vários fatores de risco para o desenvolvimento de úlcera são importantes nesse processo, com destaque para o aumento de lesões em pés sem sensibilidade devido à polineuropatia simétrica (presente em 75 a 90% dos diabéticos com úlceras do pé), o que é apresentado na clínica como a diminuição

da sensação vibratória e de pressão cutânea, além da ausência de reflexos do tornozelo; doença macrovascular (presente em 30 a 40% dos diabéticos com úlceras do pé) e doença microvascular; infecções que têm como causa as alterações na função dos neutrófilos e insuficiência vascular; e, por fim, a má cicatrização de feridas (HAMMER GD, 2015).

Diante da necessidade de análise da evolução da prática médica no tratamento das úlceras neuropáticas em pé diabético, este estudo visa identificar e destacar as alterações positivas no cuidado com um processo patológico que acomete grande parte da população mundial. Desta forma, o objetivo deste artigo é contribuir com a divulgação de informações novas na literatura, que tenham como finalidade a melhoria nos tratamentos dos pacientes com pé diabético.

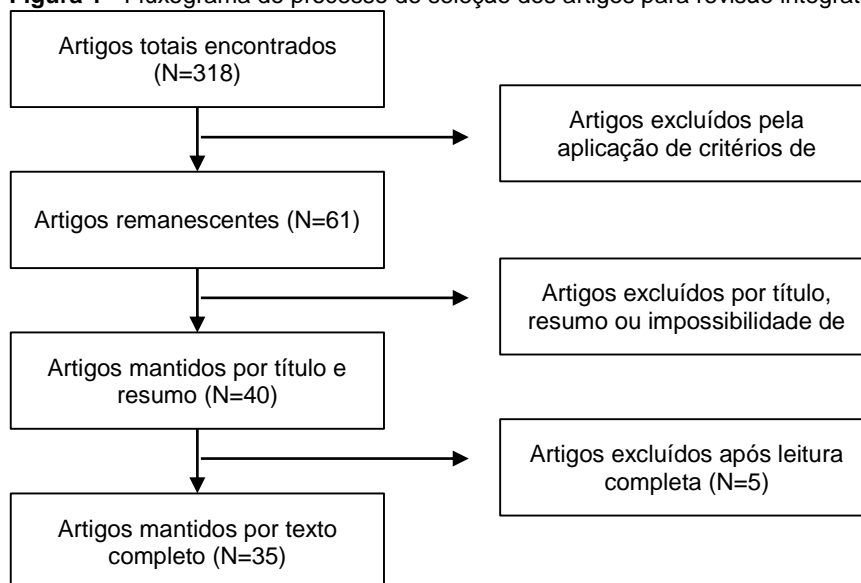
## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa, de caráter descritivo. A coleta de artigos foi realizada por meio de um levantamento bibliográfico na base de dados National Library of Medicine (PubMed) e Scientific Electronic Library Online (Scielo), como paradigmáticas à pesquisa, uma vez considerada a tentativa de maior abrangência da busca pela bibliografia, bem como a referência à problemática nas principais bases de pesquisa em medicina. Para a realização da revisão bibliográfica integrativa, adotou-se o modelo proposto por Conforto EC, et al. (2011), denominado RBS Roadmap, com algumas adaptações. Utilizando o uso de filtros de seleção baseados nos critérios de inclusão do estudo.

Como critérios de inclusão da pesquisa, foram incorporadas as fontes de pesquisa escritas em português, inglês e espanhol, publicadas entre os anos de 2019 a 2024. O intervalo de tempo corresponde a necessidade de buscar as alterações recentes e evoluções no tratamento de pé diabético. Os descritores inseridos nas plataformas foram: “Neuropathic Ulcer”, “Diabetic Foot”, “Treatment”, “Medicine”, “Patient”. O descritor booleano “AND” foi inserido entre os descritores para melhor qualificação dos resultados da busca.

Na primeira plataforma supracitada, foram encontrados 36 resultados, aplicando-se o filtro de texto completo de livre acesso. Na segunda base analisada, Scielo, foram encontrados 04 trabalhos, totalizando 40 artigos. Com relação ao idioma de publicação, 36 estão em língua inglesa e 04 em língua espanhola. Na etapa de seleção, 5 estudos foram excluídos por fugirem da abordagem ao tema deste artigo, esquematizados na (Figura 1).

**Figura 1** - Fluxograma do processo de seleção dos artigos para revisão integrativa.



Fonte: Lemos LG, et al., 2025.

## RESULTADOS

Foram identificados 40 estudos na busca atualizada, sendo 14 testes controlados e aleatórios, 09 revisões bibliográficas, 9 análises, 3 ensaios clínicos randomizados e 1 livro. Com a busca, foram evidenciadas pesquisas (4) que fornecem evidências da eficácia do Fator de Crescimento Epidérmico Recombinante (FCEhr) em aproximadamente 80% das úlceras neuropáticas em pé diabético. Outros estudos (3) apontaram eficácia do ácido alfa lipóico para o tratamento, por apresentar propriedades antioxidantes, sendo um eliminador de radicais livres. Outros três estudos indicam a capsaicina, tanto na administração de adesivo quanto na composição em creme, como eficaz forma de tratamento da dor neuropática.

Dois estudos apresentaram eficácia no uso de calçados terapêuticos ou palmilhas personalizadas como eficientes na prevenção da úlcera, visto que há o processo de redistribuição da pressão plantar, evitando a formação de feridas. Outros dois estudos indicam a ozonioterapia como fator de eficácia para tratamento adjuvante. O **Quadro 1** resume as informações de todos os estudos, assim como o assunto tratado nos artigos.

**Quadro 1 - Apresentação das características dos artigos incluídos na revisão.**

N	Autores (Ano)	Principais achados
1	Yang H, et al. (2019)	Novas técnicas de diagnóstico podem auxiliar a avaliação clínica na detecção de NPD clínica e subclínica. Até metade dos pacientes com DPN sofrem de dor neuropática. Nossos tratamentos atuais visam aliviar os sintomas, mas, na melhor das hipóteses, reduzir os índices de dor em 30–50% em cerca de um terço dos casos. No entanto, o fracasso dos ensaios de medicamentos pode ser resultado do uso empírico de tratamentos, enquanto uma abordagem mais individualizada, utilizando características dos pacientes para estratificar os pacientes pode ser mais eficaz.
2	Amara F, et al. (2019)	Pesquisas intensivas provaram que o estresse oxidativo é o denominador comum para as quatro principais vias destrutivas da hiperglicemia, incluindo aumento do fluxo da via da hexosamina, ativação da via da proteína quinase-C (PKC), aumento da formação de produtos finais glicosilados avançados (AGEs) e aumento da via do poliol. O ácido alfa lipóico (ALA) é um potente antioxidante que apresenta diversas vantagens como tratamento patogênico da DPN. Assim, na prática clínica, o ALA pode ser prescrito para pacientes com déficits e sintomas neuropáticos precoces.
3	Meimeti e, et al. (2019)	Relato de caso: paciente com úlcera provocada por ND, sendo tratado com pomada contendo extrato de <i>Ceratothoa oestroides</i> durante cinco meses, sem qualquer tratamento antimicrobiano. A terapia foi avaliada por medição da perda transepidermica de água, hidratação da pele, fotodocumentação e planimetria. Cinco meses após o início do tratamento, o paciente apresentou cura completa da úlcera. Os exames de sangue após o tratamento revelaram uma redução significativa dos níveis dos marcadores inflamatórios. As culturas de úlceras não revelaram qualquer desenvolvimento microbiano nem antes nem depois do tratamento.
4	Kalan LR, et al. (2019)	Estudo longitudinal e prospectivo de pacientes com úlceras neuropáticas no pé diabético (DFU). Os genes de resistência aos antibióticos foram generalizados e o desbridamento, em vez do tratamento com antibióticos, alterou significativamente a microbiota DFU em pacientes com resultados mais favoráveis. Estes resultados sugerem que a microbiota DFU pode ser um marcador para resultados clínicos e resposta a intervenções terapêuticas.
5	Walker CA, et al. (2019)	Pesquisa realizada com equipe hospitalar do Johns Hopkins Bayview Medical Center. A primeira fase do nosso projeto de melhoria da qualidade incluiu uma pesquisa on-line para identificar o conhecimento, as práticas e as opiniões dos hospitalistas sobre o tratamento de lesões por pressão e complicações do pé diabético em pacientes internados. A segunda fase envolveu grupos focais semiestruturados com a participação de hospitalistas para identificar lacunas de recursos e barreiras inferidas pelos resultados da pesquisa.
6	Chandler LA, et al. (2019)	Estudos comparativo de úlceras de pé diabético (DFUs) tratadas com uma Matriz Conformadora de Feridas (WCM) de colágeno ou tratamento padrão (SOC). Foi observada uma aceleração estatisticamente significativa das taxas de cicatrização precoce após uma única aplicação de WCM com trocas semanais de curativo externo em comparação com trocas diárias de curativo de gaze umedecida com solução salina (SOC). Durante um período de 4 semanas, 50% dos pacientes que receberam uma única aplicação de WCM alcançaram uma redução $\geq 75\%$ na área da ferida, em comparação com 13% para SOC. O WCM pareceu ser seguro e bem tolerado, sem eventos adversos relacionados ao tratamento e sem evidência de reação imunológica ao colágeno bovino.

N	Autores (Ano)	Principais achados
7	Ziegler D, et al. (2020)	Infelizmente, a DSPN ainda não é diagnosticada e tratada adequadamente. A sua gestão tem três prioridades: (i) melhoria do estilo de vida, glicemia próxima da normoglicemia e intervenção multifatorial no risco cardiovascular; (ii) farmacoterapia orientada para a patogênese; e (iii) alívio sintomático da dor. A terapia intensiva do diabetes mostrou evidências de efeitos favoráveis na incidência e deterioração da DSPN no diabetes tipo 1, mas não no diabetes tipo 2. Entre os tratamentos orientados para a patogênese, o ácido $\alpha$ -lipóico, a actovegina, a benfotiamina e o epalrestat estão atualmente autorizados para tratar a DSPN em vários países. A terapia sintomática utiliza analgésicos, principalmente antidepressivos, opioides e anticonvulsivantes, reduzindo a dor em $\geq 50\%$ em aproximadamente 50% dos indivíduos, mas pode ser limitada, particularmente por eventos adversos relacionados ao sistema nervoso central. O tratamento local com adesivo de capsaicina a 8% pode oferecer uma alternativa.
8	Lazzarini PA, et al. (2020)	Fortes evidências apoiam o uso de dispositivos de descarga não removíveis na altura do joelho (seja TCC ou andador não removível) como a intervenção de descarga de primeira escolha para a cura de úlceras neuropáticas plantares no antepé e no mediopé. Dispositivos de descarga removíveis, na altura do joelho ou do tornozelo, são preferidos como segunda escolha em relação a outras intervenções de descarga.
9	Zwaferink JBJ, et al. (2020)	Estudo com vinte e quatro pacientes diabéticos neuropáticos com alto risco de ulceração nos pés foram medidos quanto às pressões plantares no calçado durante a caminhada em quatro condições de calçados personalizados baseados em dados, um calçado esportivo e um calçado não terapêutico pronto para uso.
10	Min KR, et al. (2020)	Avaliação de como os microbiomas das úlceras em pé diabético respondem ao desbridamento e descarga iniciais e como a composição inicial se associa a resultados de cura em 4 semanas. Mostrou-se que os leitos das feridas DFU são colonizados por um número maior de filotipos bacterianos distintos em comparação com a borda da ferida ou a pele fora da ferida. No entanto, não ocorreram alterações significativas na diversidade do microbioma nos locais das feridas após uma semana de tratamento padrão. Finalmente, o aumento da abundância inicial de cocos anaeróbios Gram-positivos (GPAC), especialmente Peptoniphilus, foi associado à cicatrização prejudicada.
11	Escalante P, et al. (2020)	Estudo que identifica os fatores prognósticos de amputação maior em pacientes com pé diabético submetidos à cirurgia. Úlcera isquêmica com infecção, gangrena digital e necrose tecidual progressiva foram os fatores prognósticos para amputação maior identificados em pacientes com pé diabético submetidos à cirurgia.
12	Garcia h e Aristides I (2020)	Apresentação dos princípios que devem ser levados em consideração no planejamento cirúrgico em pacientes com pé diabético neuropático, de acordo com a experiência do nosso grupo de trabalho. Desta forma, foram estabelecidos 10 princípios básicos que devem ser observados no tratamento cirúrgico.
13	Castaneira J e Febles RJ (2020)	Pesquisa que avalia a frequência e as características da recorrência de úlceras nos pés em pacientes diabéticos tratados com Heberprot-P

N	Autores (Ano)	Principais achados
14	Martinez G e Rodriguez Y (2020)	Estudo descritivo retrospectivo em 312 indivíduos com diagnóstico de úlcera de pé diabético tratados com Heberprot-P® no Hospital Universitário Clínico-Cirúrgico "General Calixto García Iñiguez" de 2013 a 2017. As variáveis coletadas foram idade, sexo, tipo de diabetes, Wagner, dano vascular, dose, evolução.
15	Ziegler D, et al. (2021).	Recomendações e algoritmos de consenso de especialistas internacionais para triagem, diagnóstico e tratamento de DSPN na prática clínica derivados de um processo Delphi. O manejo da DSPN inclui três pilares: (1) modificação do estilo de vida, tratamento ideal do diabetes visando quase-normoglicemia e intervenção multifatorial de risco cardiovascular, (2) farmacoterapia orientada patogenticamente (por exemplo, ácido $\alpha$ -lipóico e benfotiamina) e (3) tratamento sintomático da dor neuropática, incluindo farmacoterapia analgésica e opções não farmacológicas.
16	Haastings MK, et al. (2021)	Estudo que descreve a frequência e gravidade das anormalidades musculoesqueléticas do pé e tornozelo e sua relação com o alinhamento radiográfico em pessoas com DMPN com (DMPN + MCD) e sem (DMPN - MCD) deformidade da coluna medial (MCD) em comparação com a idade e o índice de massa corporal.
17	Mens MA, et al. (2021)	O estudo avalia o efeito da tenotomia dos flexores em pacientes com diabetes na pressão plantar descalça, nos ângulos articulares dos dedos dos pés e na recorrência da úlcera durante o acompanhamento do paciente.
18	Reeves ND, et al. (2021)	Esta revisão descreve como os déficits sensoriais e motores associados à NPD sustentam alterações biomecânicas no padrão de caminhada (marcha), que contribuem para prejuízos de equilíbrio subjacentes às quedas. As alterações na marcha com diabetes ocorrem mesmo antes do início da PND mensurável, mas as mudanças tornam-se muito mais acentuadas com a PND. As deficiências de marcha com diabetes e DPN incluem alterações na velocidade de caminhada, comprimento e largura do passo e amplitudes de movimento articular.
19	Hussain N, et al. (2021)	O adesivo de capsaicina 8% é considerado um tratamento tópico promissor para neuropatia periférica diabética. O presente estudo investigou a eficácia, segurança e tolerabilidade dos tratamentos com adesivo de capsaicina a 8% versus adesivo de lidocaína a 5% durante 24 semanas em pacientes diabéticos do sul da Ásia do sexo masculino com neuropatia diabética periférica estabelecida.
20	Ruiz-Toledo J, et al. (2021)	Estudo com objetivo de descrever a prestação de cuidados ao pé diabético no Sistema Nacional de Saúde da Catalunha entre 2009 e 2018, incluindo o número de pacientes e profissionais envolvidos, as causas das visitas dos pacientes e os códigos de diagnóstico e tratamento mais exigidos preenchidos pelo podólogo em cada consulta durante 2018-2020.
21	D'amico M, et al. (2021)	A descarga do pé, por meio de palmilhas customizadas, é essencial para prevenção e cicatrização de ulcerações de FDN. A avaliação quantitativa objetiva para projetar palmilhas personalizadas não é um método padrão. Objetivos: 1) desenvolver um novo quadro estatístico-quantitativo (QSF) para a avaliação e projeto do desempenho de descarga das palmilhas através da medição da pressão no calçado; 2) comparar a eficiência de alívio de pressão das tradicionais palmilhas personalizadas de contato total baseadas em formato com uma nova abordagem CAD-CAM do QSF.
22	Putz Z, et al. (2022)	De acordo com avanços recentes, a deficiência de vitamina D pode desempenhar um papel no desenvolvimento e na progressão da neuropatia diabética. Além disso, a suplementação terapêutica de vitamina D tem potencial para melhorar esta condição.

N	Autores (Ano)	Principais achados
23	Bobirc F, et al. (2022)	O objetivo principal deste estudo foi descrever a intervenção cirúrgica adequada para o pé diabético neuropático complicado; o objetivo secundário foi encontrar os fatores de risco associados à amputação menor/maior e aos resultados cirúrgicos bons ou adversos.
24	Namgoong S, et al. (2022)	Numerosos estudos demonstraram as diversas propriedades do tecido adiposo micronizado (MAT), incluindo atividades angiogênicas, antiinflamatórias e regenerativas, que podem ser úteis na cicatrização de feridas. Este ensaio clínico exploratório teve como objetivo relatar a eficácia e segurança do nicho MAT no tratamento de úlceras de pé diabético.
25	Dludla pv, et al. (2022)	O estudo analisa as propriedades terapêuticas do creme tópico de capsaicina como um agente eficaz para o alívio da dor nesses pacientes.
26	Syabariyah S, et al. (2022)	Pesquisa experimental com seres humanos para investigar se a terapia vibratória, como complemento ao tratamento padrão de feridas, pode acelerar a taxa de cicatrização de úlceras neuropáticas do pé diabético.
27	Guerriero FP, et al. (2023)	Estudo observacional prospectivo unicêntrico relata o impacto da tecnologia de matriz sintética biodegradável de bicamada (NovoSorb ® BTM) nas taxas de cura e amputação de uma coorte de ulceração do pé diabético.
28	Mayrovitz hn, et al. (2023)	Esta revisão direcionada concentra-se nos três tipos mais comuns de úlceras nos membros inferiores: venosas, arteriais e neuropáticas. O objetivo deste artigo é caracterizar e discutir os aspectos gerais e específicos destas úlceras de membros inferiores e a sua relevância e impacto na população geriátrica.
29	Dadfar R, et al. (2023)	Caso relatado de homem com 65 anos, apresentando úlcera neuropática no pé direito que chegou à Clínica de Feridas Ahwaz após a ferida não ter cicatrizado com tratamentos de rotina. Além do programa de tratamento de rotina, utilizamos ozonioterapia tropical e auto-hemoterapia (ozonioterapia no sangue) durante 2 meses. Suplementação de zinco (50 mg) também foi administrada diariamente durante o tratamento.
30	Tang F, et al. (2023)	Artigo que aborda a criação de Clínicas de Avaliação Rápida de Diabéticos e Gerenciamento de Amputação de Membros Inferiores (DREAM) com o objetivo de fornecer atendimento especializado direcionado precocemente a pacientes com DFUs. Com o manejo precoce, espera-se tratar as DFUs em seus estágios iniciais, reduzindo a necessidade e a morbidade associada às amputações maiores e menores de membros inferiores.
31	Hassanzadeh S, et al. (2023)	O presente estudo teve como objetivo determinar a eficácia da clonidina oral e gabapentina na neuropatia periférica em pacientes diabéticos.
32	Soria b, et al. (2023)	De acordo com as diretrizes, a amputação é o tratamento recomendado para pacientes com isquemia crítica do membro sem opção (CTLI). Neste artigo propomos a terapia celular como estratégia alternativa para esses pacientes.
33	Qin Q, et al. (2024)	Os principais biomarcadores que podem prever DFUs difíceis de curar. Foram mapeados estudos que relataram biomarcadores relacionados a DFUs de difícil cicatrização, de 1980 a 2023.

Fonte: Lemos LG, et al., 2025.



## DISCUSSÃO

A úlcera neuropática em pé diabético é definida como uma infecção de partes moles decorrente de trauma, pela deformidade do pé diabético e por sua difícil cicatrização, ocasionando perda sensitiva periférica, diminuição da autopercepção da dor e temperatura, assim como lesões nos pés. Essas alterações neuromusculoesqueléticas são comuns em pacientes com pé diabético, e intervenções podem ser benéficas na prevenção de úlceras e amputações nos pés, redução do risco de queda, melhora do nível de atividade física diária e qualidade de vida, o que podem reduzir as taxas de mortalidade e comorbidade.

Uma evidência objetiva mostra que o número de passos de pacientes com úlcera neuropática é inversamente proporcional à quantidade de tecido adiposo intramuscular, sugerindo que o comprometimento muscular é causado pela diminuição dos níveis de atividade física. Desse modo, um atendimento multidisciplinar pode reduzir a morbidade, assim como diminuir o número de amputações maiores e menores em membros inferiores (TANG F, et al., 2023).

Como opção terapêutica medicamentosa, destaca-se o Fator de Crescimento Epidérmico Humano Recombinante (FCEhr), comercialmente conhecido como Heberprot-P®, desenvolvido em Cuba e já adotado em diversos países. No Brasil, porém, o medicamento ainda está em fase de pesquisa para aprovação desde 2013. O Heberprot-P® é administrado por meio de injeções intralesionais diretamente na área ulcerada, sendo composto pelo fator de crescimento epidérmico humano recombinante (FHCrec). Este tratamento tem demonstrado eficácia na aceleração do processo de cicatrização de úlceras profundas e complexas, reduzindo significativamente o tempo de hospitalização e, principalmente, a necessidade de amputações (GÁLVEZ R, 2020)

Outra pesquisa, também avaliando o uso de Heberprot-P®, considerou o tratamento de 312 pessoas para avaliação clínica. Como destaque, pode-se apresentar que a necessidade do número de doses aplicadas até o tratamento final foi de 5 a 15 bulbos por paciente. O resultado positivo para a cura, com cicatrização completa da ferida, foi de 76,6% dos casos. O número de amputações foi de 8,9% dos pacientes, principalmente em isquêmicos graves (MARTINEZ G, et al., 2020).

Por ser um medicamento novo e único em seu gênero, é fundamental avaliar a recorrência no tratamento do Heberprot-P® nas úlceras em pé diabético. Desse modo, estudo realizado com 16 paciente, com maior frequência na faixa etária de 61 a 75 anos, DM2 e com pé diabético classificado com gravidade Wagner 2, teve como resultado o fechamento da úlcera na grande maioria dos casos, sendo observada a recidiva da doença em 1,9% dos pacientes, o que demonstra a eficácia do medicamento (CASTANEIRA J, et al., 2020).

Já alguns estudos recentes associam a deficiência de vitamina D com as complicações neuropáticas periféricas, a úlcera no pé diabético, assim como neuropatia cardiovascular em DM2. Desse modo, a estratégia de suplementação dos pacientes com diabetes mellitus com vitamina D se mostra uma estratégia interessante para a prevenção de complicações da doença.

O mecanismo pelo qual há alteração fisiológica do paciente pode ser elucidado pelo fato do receptor de vitamina D (VDR) ser encontrado no citoplasma e nos núcleos das células de todo o sistema nervoso. VDR é um fator de transcrição ativado por ligante que regula a expressão de vários genes. Desse modo, a vitamina D estimula a produção do fator de crescimento nervoso (NGF), tornando o prognóstico da doença mais favorável (PUTZ Z, et al., 2022).

Não há consenso na literatura sobre uma técnica específica para o tratamento de úlcera neuropática em pé diabético. No entanto, a ozonioterapia tem se destacado como uma terapia adjuvante devido à sua eficácia na reparação tecidual, redução da adesão plaquetária e seus efeitos analgésicos e anti-inflamatórios, além de propriedades antimicrobianas. Estudos sugerem que essa abordagem contribui para uma recuperação mais rápida, apresenta alta eficiência e boa adesão por parte dos pacientes, além de ter um custo total consideravelmente inferior ao dos tratamentos convencionais (DE LIMA AEF, et al., 2022).

Também abordando o tratamento com ozônio, um estudo de caso revelou que paciente homem, 65 anos, com úlcera neuropática de difícil cicatrização, Werner IV, com infecção e osteomielite, foi submetido a

tratamento com ozonioterapia, auto-hemoterapia (ozônio no sangue) e suplementação de zinco (50 mg) por 2 meses. Como resultado, a úlcera foi curada, com diminuição da inflamação e fechamento da ferida. Nas análises laboratoriais realizadas, identificou-se que a proteína C reativa diminuiu durante o tratamento, o que caracteriza a supressão da infecção (DADFAR R, et al., 2023).

A patogênese da ND é multifatorial. Sabe-se que existe diferença entre a DM tipo 1, em que são observados como fatores o estresse oxidativo, vascular e metabólico, enquanto na DM tipo 2 o agravante está na hiperglicemia crônica. Nesse contexto, a hiperglicemia pode ser analisada sobre quatro mecanismos patológicos: aumento da via do poliol, que resulta em ativação da via proteína quinase (PKC) e, conseqüentemente, em lesão tecidual; aumento da formação de produtos finais glicosilados avançados - causando efeitos deletérios nos nervos; ativação da via PKC - sendo uma via que controla a função de outras proteínas, a PKC afeta fatores que resultam em oclusão vascular, seguida de morte neural; aumento da via hexosamina - acúmulo de matriz extracelular, gerando inflamação. Um ponto em comum entre as quatro vias descritas é o estresse oxidativo.

Dessa forma, um tratamento adequado para a patologia pode ser empregado com benfotiamina, terapia antioxidante e ácido alfa lipóico (AMARA F, et al., 2019). Uma pesquisa experimental que objetivou comparar o tratamento das úlceras neuropáticas em diabéticos observou que os pacientes em uso de Matriz Conformadora de Feridas de Colágeno (WCM) aceleraram significativamente a cicatrização, em comparação aos pacientes com tratamento padrão.

Na apresentação clínica, 37 pacientes receberam aplicação de WCM, com uma ou duas aplicações, sendo outros 19 pacientes submetidos a tratamento com trocas diárias de curativo com gaze umedecida com soro fisiológico. Pode-se observar que uma única aplicação de WCM consegue reduzir mais de 50% da ferida em 4 semanas. Esse fato se deve a estrutura tridimensional de colágeno fibrilar do WCM e as propriedades adaptativas da ferida, que resultam em migração e proliferação celular (CHANDLER LA, et al., 2019).

Seguindo a mesma abordagem de análise, outra pesquisa importante mostrou que muitas propriedades do Tecido Adiposo Micronizado (MAT) podem auxiliar no processo de cicatrização de feridas, sendo observado atividade angiogênica, antiinflamatória e regenerativa. Para estudar o assunto, foram selecionados 20 pacientes, que receberam acompanhamento por 16 semanas. Como resultado, obteve-se uma redução de  $4,3 \pm 1,0$  cm<sup>2</sup> no grupo de tratamento com MAT e em  $2,0 \pm 1,1$  cm<sup>2</sup> no grupo controle.

Também foi observado a cicatrização completa da ferida, após as 16 semanas, em 80% dos pacientes com MAT, sendo o resultado do grupo controle de 50%. Apesar de ser um estudo com baixo número de pacientes, há indícios para a melhor análise das propriedades do Tecido Adiposo Micronizado no tratamento das úlceras em pé diabético (NAMGOONG S, et al., 2022).

Também com abordagem observacional para um novo método de tratamento, o estudo realizado para evidenciar o uso da matriz sintética biodegradável de bicamada (NovoSorb® BTM) mostrou que, dos 22 pacientes pertencentes ao ensaio, 15 apresentaram cura completa, 3 mantiveram cronicidade na ferida, 3 precisaram de amputação menor e 2 de amputação maior. Desse modo, pode-se considerar este medicamento como uma opção para o tratamento da úlcera neuropática, sendo um auxiliador na prevenção de amputações (GUERRERO FP, et al., 2023).

Ainda sob o aspecto da busca pela cura, deve-se analisar quais são os fatores fundamentais para um desfecho favorável da doença. Nesse aspecto, é necessário que haja um acompanhamento para uma normalidade da taxa glicêmica, com a avaliação periódica do risco cardiovascular do paciente, além do uso da farmacoterapia tanto para o tratamento quanto para o alívio da dor, no caso das dores crônicas resultantes da neuropatia diabética.

Desse modo, pode-se afirmar que o ácido alfa lipóico (presente em medicamentos como Actovegin® e o Epalrestat®) são tratamentos autorizados e usados em vários países. Já relacionado ao tratamento da dor, as drogas usadas são, principalmente, antidepressivos, opioides e anticonvulsivantes (ZIEGLER D, et al., 2020). Ainda sob a óptica da avaliação da dor dos pacientes com neuropatia diabética, estudo randomizado

realizado no Irã apontou que o uso de clonidina oral associada a gabapentina, quando comparada apenas ao uso de gabapentina, tem melhor avaliação pelos pacientes. Segundo o artigo, pacientes que receberam clonidina e gabapentina tiveram a escala de percepção de dor diminuída ao longo do tempo, com as novas administrações dos medicamentos. Em contrapartida, pacientes que receberam apenas gabapentina mantiveram a escala de dor estagnada. Desse modo, há a recomendação dos fármacos em associação para o tratamento da dor neuropática (HASSANZADEH S, et al., 2023).

Seguindo o tema do tratamento, outra pesquisa, realizado no sul da Ásia, objetivou avaliar a eficácia, segurança e tolerância do adesivo de capsaicina 8% em pacientes com neuropatia diabética, obtendo resultado positivo ao tratamento inicial e a repetição do adesivo com 24 semanas, com redução mais significativa na intensidade da dor nas primeiras 24 horas da aplicação, mas mantendo resultado sustentado positivo durante todo o tratamento. Com relação à tolerabilidade, não houve interrupção ou efeito adverso do tratamento em nenhum paciente, o que indica boa aceitação (HUSSAIN N, et al., 2021).

Analisando a efetividade do tratamento da dor neuropática, agora sob o aspecto da aplicação de creme tópico de capsaicina (0,075%), um estudo apontou que esse creme, quando aplicado por aproximadamente 8 semanas, pode reduzir a dor nos pacientes. Essa alteração da percepção sensorial implica em melhor qualidade de vida, com significativas melhorias no caminhar, nas atividades laborais, assim como na qualidade do sono das pessoas. Ou seja, há indícios da eficácia da pomada de capsaicina no tratamento dos pacientes que sofrem com dor neuropática decorrente da DM (DLUDLA PV, et al., 2022).

Também há na literatura registros de tratamentos alternativos, como no caso de um paciente imunocomprometido que realizou acompanhamento por cinco meses de uma úlcera no pé decorrente de neuropatia diabética. Neste caso, não foram administrados fármacos convencionais, mas sim uma pomada com extrato de azeite de oliva, contendo um isótopo de *Ceratothoa Oestroidea*, sendo o resultado do tratamento satisfatório. Foram acompanhados, na evolução da doença, os marcadores de perda transepidermica de água, hidratação da pele, fotodocumentação e planimetria. Após cinco meses, houve remissão completa da ferida (MEIMETI E, et al., 2019).

Existem evidências de pesquisas realizadas em animais mostrando que dispositivos vibratórios aceleram consideravelmente o tempo de cicatrização das feridas. A fim de tornar essa evidência suscetível para humanos, um estudo experimental com 80 pacientes diagnosticados com úlceras neuropáticas diabéticas no pé de Wagner graus I-III, mostrou que a terapia vibratória melhora a taxa de cicatrização, área de fechamento da ferida, pontuação de cicatrização e nível elevado de Óxido Nítrico. A mediana do tempo, no grupo que fez uso da técnica de vibração, foi 8 dias a menos para a cura da úlcera. Dessa forma, a terapia vibratória pode ser considerada uma ação complementar para a aceleração da cicatrização (SYABARIYAH S, et al., 2023).

Estudo realizado na Catalunha, Espanha, com a base de dados dos atendimentos realizados a pacientes com pé diabético mostra a grande demanda deste público pelo serviço de saúde, apontando que uma abordagem multidisciplinar envolvendo podólogos e profissionais da saúde primária podem ajudar no diagnóstico precoce e, conseqüentemente, diminuir o número de amputações e complicações a longo prazo. Da amostra de 508.170 pessoas com a doença, houve um total de 970.012 atendimentos em 10 anos. Há linearidade crescente exagerada, ao longo dos anos, tanto em número de pacientes quanto em quantidade de consultas realizadas (RUIZ-TOLEDO J, et al., 2021).

De forma mais específica, o público de idosos deve receber atenção especial acerca das úlceras nos membros inferiores. A pesquisa realizada para identificar as principais ocorrências de úlceras na população geriátrica observou que, dentre as três maiores frequências de úlcera neste público, está a neuropatia periférica e a isquemia localizada. Também é importante salientar que a ocorrência das úlceras tende a aumentar de maneira proporcional a idade, ou seja, quanto maior a idade do paciente, maior o risco de desenvolver a doença (MAYROVITZ HN, et al., 2023).

No que diz respeito ao conhecimento dos profissionais de saúde quanto ao manejo das úlceras provocadas pela neuropatia diabética, pesquisas apontam que existe necessidade de melhor exploração do tema em treinamentos e cursos direcionados especificamente a esta patologia, visto que em pesquisa realizada no

Johns Hopkins Bayview Medical Center, com 55 médicos hospitalistas, 90% afirmou que tinha pouca ou nenhuma confiança no tratamento de lesões por pressão e complicações do pé diabético (WALKER CA, et al., 2019).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Fortes evidências apontam para eficácia do tratamento com o fator de crescimento epidérmico recombinante (FCEhr), Heberprot-P®, sendo necessária a efetiva demonstração dos resultados no estudo realizado no Brasil, pela Bio-Manguinhos e Fiocruz, que está em fase de aprovação para a comercialização. Este produto já tem registro em mais de 20 países. Como medicamento já em uso, há destaque para o ácido alfa lipóico, devido às suas propriedades antioxidantes. Para o tratamento da dor neuropática, o uso de capsaicina, tanto na administração em adesivo ou creme, mostra-se como mais eficaz para a melhoria da qualidade de vida do paciente. Já para a prevenção da formação de úlceras, os calçados terapêuticos e as palmilhas personalizadas têm demonstrado eficiência para a não formação de feridas.

## AGRADECIMENTOS

Este artigo faz parte do programa de doutorado acadêmico no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe, em parceria com a Universidade Federal de Campina Grande.

## REFERÊNCIAS

1. AMARA F, et al. Review of Diabetic Polyneuropathy: Pathogenesis, Diagnosis and Management According to the Consensus of Egyptian Experts. *Curr Diabetes Rev*, 2019; 15(4): 340-345.
2. ATLAS, Diabetes et al. International diabetes federation. *IDF Diabetes Atlas*, 7th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2022; 33: 2.
3. BOBIRCA F, et al. The Outcome of Surgical Treatment for the Neuropathic Diabetic Foot Lesions-A Single-Center Study. *Life (Basel)*, 2022; 12(8): 1156.
4. CASTANEIRA J, et al. Recidiva de úlcera del pie en pacientes diabéticos tratados con Heberprot-P®. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc*, 2020; 21(2).
5. CHANDLER LA, et al. Wound Conforming Matrix Containing Purified Homogenate of Dermal Collagen Promotes Healing of Diabetic Neuropathic Foot Ulcers: Comparative Analysis Versus Standard of Care. *Adv Wound Care*, 2020; 9(2): 61-67.
6. CONFORTO EC, et al. Roteiro para revisão bibliográfica sistemática: aplicação no desenvolvimento de produtos e gerenciamento de projetos. *Gestão de Desenvolvimento de Produtos*, 2011; 8: 1-12.
7. DADFAR R, et al. Therapeutic Utilization of Zinc Supplementation Concurrent with Ozone Therapy Ameliorates Diabetic Foot Ulcer and Attenuates Serum Level of C-reactive Protein- A Case Report Study. *Adv Biomed Res*, 2023; 12: 18.
8. D'AMICO M, et al. Data-driven CAD-CAM vs traditional total contact custom insoles: A novel quantitative-statistical framework for the evaluation of insoles offloading performance in diabetic foot. *PLoS One*, 2021; 16(3): 247915.
9. DE LIMA AEF, et al. Ozonioterapia como opção ao tratamento de lesões cutâneas em humanos: revisão integrativa da literatura. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*, 2022; 26(3): 233-242.
10. DLUDLA PV, et al. Capsaicin, its clinical significance in patients with painful diabetic neuropathy. *Biomed Pharmacother*, 2022; 153: 113439.
11. ESCALANTE P, et al. Factores pronósticos de amputación mayor en pacientes con pie diabético sometidos a cirugía. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc*, 2020; 21(3).
12. GARCIA H e ARÍSTIDES L. Procedimientos quirúrgicos del pie diabético neuropático. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc*, 2020; 21(2).
13. GUERRIERO FP, et al. Overcoming Barriers to Wound Healing in a Neuropathic and Neuro-Ischaemic Diabetic Foot Cohort Using a Novel Bilayer Biodegradable Synthetic Matrix. *Biomedicines*, 2023; 11(3): 721.
14. HAMMER GD e MCPHEE SJ. *Fisiopatologia da doença*. McGraw Hill Brasil, 2015; 784.
15. HASSANZADEH S, et al. Effectiveness of oral clonidine and gabapentin on peripheral neuropathy in diabetic patients in southwestern Iran: a randomized clinical trial. *BMC Endocr Dis*, 2023; 23(1): 224.

16. HASTINGS MK, et al. Qualitative study of musculoskeletal tissues and their radiographic correlates in diabetic neuropathic foot deformity. *Foot (Edinb)*, 2021; 47: 101777.
17. HUSSAIN N, et al. The efficacy and safety profile of capsaicin 8% patch versus 5% Lidocaine patch in patients with diabetic peripheral neuropathic pain: a randomized, placebo-controlled study of south Asian male patients. *J Diabetes Metab Disord*, 2021; 20(1): 271-278.
18. JESUS BM. Eficácia da Terapia de Pressão Negativa no Pé Diabético. Dissertação de Mestrado. Universidade da Beira Interior (Portugal), 2021; 36.
19. KALAN LR, et al. Strain-and Species-Level Variation in the Microbiome of Diabetic Wounds Is Associated with Clinical Outcomes and Therapeutic Efficacy. *Cell Host Microbe*, 2019; 25(5): 641-6555.
20. LAZZARINI PA, et al. Effectiveness of offloading interventions to heal foot ulcers in persons with diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020; 36(1): 3275.
21. MARTINEZ GI e RODRIGUEZ RY. Úlcera del pie diabético tratado con Heberprot-p®. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc*, 2020; 21(1).
22. MEIMETI E, et al. Marine Isopod *Ceratothoa Oestroides* Extract: a Novel Treatment for Diabetic Foot Ulcers? Case Report of an Immunosuppressed Patient. *Med Arch*, 2019; 73(2): 131-133.
23. MENS MA, et al. Biomechanical and musculoskeletal changes after flexor tenotomy to reduce the risk of diabetic neuropathic toe ulcer recurrence. *Diabet Med*, 2022; 39(4): 14761.
24. MEYROWITZ HN, et al. Venous, Arterial, and Neuropathic Leg Ulcers With Emphasis on the Geriatric Population. *Cureus*, 2023; 15(4): 38123.
25. MIN KR, et al. Association between baseline abundance of *Peptoniphilus*, a Gram-positive anaerobic coccus, and wound healing outcomes of DFUs. *PLoS One*, 2020; 15(1): 227006.
26. MONTEIRO RL, et al. Protocol for evaluating the effects of a foot-ankle therapeutic exercise program on daily activity, foot-ankle functionality, and biomechanics in people with diabetic polyneuropathy: a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*, 2018; 19(1): 400.
27. NAMGOONG S, et al. A Pilot Study Comparing a Micronized Adipose Tissue Niche versus Standard Wound Care for Treatment of Neuropathic Diabetic Foot Ulcers. *J Clin Med*, 2022; 11(19): 5887.
28. PORTH CM e MATFIN G. Fisiopatologia. In: *Fisiopatologia*, 2021; 911-911.
29. PUTZ Z, et al. Vitamin D in the Prevention and Treatment of Diabetic Neuropathy. *Clin Ther*, 2022; 44(5): 813-823.
30. REEVES ND, et al. Sensory-Motor Mechanisms Increasing Falls Risk in Diabetic Peripheral Neuropathy. *Medicina*, 2021; 57(5): 457.
31. RUIZ-TOLEDO J, et al. Evaluation of the Complementary Health Provision of the Podiatric Foot Care Program for Diabetic Patients in Catalonia (Spain). *Int J Environ Res Public Health*, 2021; 18(10): 5093.
32. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020, 2022; 8(2): 178-180.
33. SORIA B, et al. Cell Therapy of Vascular and Neuropathic Complications of Diabetes: Can We Avoid Limb Amputation? *Int J Mol Sci*, 2023; 24(24): 17512.
34. SYABARIYAH S, et al. The Effect of Vibration on the Acceleration of Wound Healing of Diabetic Neuropathic Foot Ulcer: A Prospective Experimental Study on Human Patients. *Healthcare*, 2023; 11(2): 191.
35. TANG F, et al. Fast-Access Multidisciplinary Approach to Management of Diabetic Foot Ulcers: The Diabetic Rapid Evaluation and Lower Limb Amputation Management (DREAM) Clinic. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*, 2023; 16: 11795514231196464.
36. WALKER CA, et al. Hospitalists' Needs Assessment and Perceived Barriers in Wound Care Management: A Quality Improvement Project. *J Wound Ostomy Continence Nurs*, 2019; 46(2): 98-105.
37. YANG H, et al. New Perspective in Diabetic Neuropathy: From the Periphery to the Brain, a Call for Early Detection, and Precision Medicine. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020.
38. ZIEGLER D, et al. Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy. *J Diabetes Investig*, 2021; 12(4): 464-475.
39. ZIEGLER D, et al. Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022; 186: 109063.
40. ZWAFERINK JBJ, et al. Optimizing footwear for the diabetic foot: Data-driven custom-made footwear concepts and their effect on pressure relief to prevent diabetic foot ulceration. *PLoS One*, 2020; 15(4): 224010.