



Úlcera do pé diabético: aspectos patogênicos e terapêuticos

Paulo Vytor Cardoso Nobre ¹, Ane Valéria Cardoso Nobre², José César De Oliveira³, Ruane Clemente Costa d'Oliveira³, Bettyjany de Araújo Melo Granja³, Paulo Victor Santos Brito³, Josivaldo de Araújo Alves Júnior³, Wendell Santos Santana³, Vinicius Cerqueira de Barros Silveira³, Gustavo José Araújo Bezerra⁴, Amanda Virgínia Oliveira Leite ⁵, Igor Macedo Ferreira⁶

ARTIGO ORIGINAL

RESUMO

Introdução: A úlcera do pé diabético (UPD) é uma complicação crônica e debilitante associada ao diabetes mellitus. Caracteriza-se por lesões ulcerativas que podem progredir para infecções profundas e até mesmo amputações. **Objetivo:** Avaliar a patogênese e o manejo da úlcera do pé diabético. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão bibliográfica que incluiu artigos originais e revisões sistemáticas em inglês e português, que abordaram os fatores patogênicos e terapêuticos associados à UPD, publicados entre 2012 e 2024, selecionados nas bases de dados PubMed, Scopus e SciELO. Após a seleção criteriosa, foram escolhidos 16 artigos para compor esta revisão bibliográfica. **Resultados:** O entendimento abrangente da patogênese da UPD revela que alterações sensoriais e estruturais nos pés, advindas da neuropatia periférica diabética, torna as lesões menos perceptíveis e suscetíveis a danos e pode levar a deformidades nos pés, exacerbando o desenvolvimento ou agravamento da UPD. A neuropatia autonômica compromete a transpiração e a circulação sanguínea, aumentando o risco de infecções cutâneas. Ademais, a doença arterial periférica promove alterações vasculares que aumentam o risco de complicações micro e macrovasculares. O manejo da UPD envolve desbridamento, curativos adequados, antibioticoterapia e estratégias de alívio de carga e revascularização arterial para promover a cicatrização e reduzir o risco de amputação. **Considerações:** Destaca-se a complexidade e a amplitude da patogênese da UPD, que pode ser caracterizada por três pilares fundamentais: neuropatia periférica, doença arterial periférica e infecção. O manejo do quadro requer um cuidado abrangente e uma avaliação especializada para garantir resultados eficazes. A avaliação especializada é essencial para determinar a gravidade da condição, identificar possíveis complicações, como infecções, e desenvolver um plano de tratamento personalizado para cada paciente.

Palavras-chave: úlcera do pé diabético; patogênese; fisiopatologia; tratamento.

Diabetic foot ulcer: pathogenic and therapeutic aspects

ABSTRACT

Introduction: Diabetic foot ulcer (DUP) is a chronic and debilitating complication associated with diabetes mellitus. It is characterized by ulcerative lesions that can progress to deep infections and even amputations. **Objective:** To evaluate the pathogenesis and management of diabetic foot ulcers. **Methodology:** This is a bibliographic review that included original articles and systematic reviews in English and Portuguese, which addressed the pathogenic and therapeutic factors associated with UPD, published between 2012 and 2024, selected from the PubMed, Scopus and SciELO databases. After careful selection, 16 articles were chosen to compose this bibliographic review. **Results:** A comprehensive understanding of the pathogenesis of UPD reveals that sensory and structural changes in the feet, resulting from diabetic peripheral neuropathy, make the lesions less noticeable and susceptible to damage and can lead to foot deformities, exacerbating the development or worsening of UPD. Autonomic neuropathy compromises sweating and blood circulation, increasing the risk of skin infections. Furthermore, peripheral arterial disease promotes vascular changes that increase the risk of micro and macrovascular complications. Management of UPD involves debridement, appropriate dressings, antibiotic therapy and load-relieving strategies, and arterial revascularization to promote healing and reduce the risk of amputation. **Considerations:** The complexity and breadth of the pathogenesis of UPD stands out, which can be characterized by three fundamental pillars: peripheral neuropathy, peripheral arterial disease and infection. Managing the condition requires comprehensive care and specialized assessment to ensure effective results. Expert assessment is essential to determine the severity of the condition, identify possible complications such as infections, and develop a personalized treatment plan for each patient.

Keywords: diabetic foot ulcer; pathogenesis; pathophysiology; treatment.

Instituição afiliada – ¹Acadêmico de Medicina pela Universidade Federal de Alagoas. ²Residente de cirurgia geral pela Santa Casa de Misericórdia de Itabuna. ³Acadêmico de Medicina pelo Centro Universitário de Maceió. ⁴Acadêmico de Medicina pelo Centro de Estudos Superiores de Maceió, ⁵Médica pela Faculdade de Medicina de Olinda. ⁶Acadêmico de Medicina pela Universidade Tiradentes.

Dados da publicação: Artigo recebido em 14 de Fevereiro e publicado em 04 de Abril de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n4p474-483>

Autor correspondente: Paulo Vytor Cardoso Nobre (paulo.nobre@famed.ufal.br)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





INTRODUÇÃO

A úlcera do pé diabético (UPD) representa uma manifestação insidiosa e preocupante da persistente e descontrolada condição diabética. Caracterizada por ulcerações frequentemente localizadas na região plantar do pé, afeta aproximadamente 15% dos pacientes diabéticos, acarretando em considerável morbidade, mortalidade e ônus econômico (Zhang *et al*, 2017). A magnitude do risco é alarmante, com pacientes portadores de UPD apresentando um aumento de 2,5 vezes na taxa de mortalidade em um período de cinco anos em comparação com aqueles sem esta complicação (International Diabetes Federation, 2015). Estima-se que cerca de 20% das UPD moderadas a graves possam eventualmente exigir algum grau de amputação, enquanto impressionantes 74% desses pacientes enfrentam o risco de necessitar de terapia renal substitutiva dentro de apenas dois anos. Essa elevada incidência de óbito está intrinsecamente ligada a comorbidades concomitantes, como doenças cardiovasculares ou cerebrovasculares (Guariguata, 2012).

A patogenese da UPD é complexa, envolvendo uma tríade de neuropatia, doença arterial periférica e infecção bacteriana secundária simultânea. A neuropatia periférica desencadeia uma série de eventos que culminam em atrofia muscular intrínseca e alterações anatômicas funcionais no pé. Em decorrência disso, a susceptibilidade a traumas repetidos por desatenção é ampliada, favorecendo a penetração de infecções bacterianas profundas na pele, tendões e articulações. A progressão da infecção bacteriana secundária desempenha um papel crucial, estando associada a uma proporção significativa das grandes amputações de membros inferiores. Estudos recentes têm identificado diversos fatores de risco para o desenvolvimento de UPD, entre esses fatores estão a duração prolongada do diabetes (mais de 10 anos), o sexo masculino, a idade avançada, a presença de comorbidades como nefropatia, neuropatia e doença vascular periférica, bem como um histórico prévio de ulceração nos pés (Waaijman *et al*, 2014).

O manejo da UPD frequentemente se revela como um desafio complexo na prática clínica. Os custos associados ao tratamento das ulcerações do pé diabético têm crescido consideravelmente, superando os custos de tratamento de muitos tipos comuns de câncer. Estima-se que os custos de gestão das UPD excedam a marca de bilhões em países tanto desenvolvidos quanto em desenvolvimento. Diante dessa realidade, é crucial que as úlceras nos pés sejam abordadas prontamente por uma equipe multidisciplinar de especialistas,

visando alcançar os melhores desfechos clínicos. O tratamento eficaz da UPD demanda uma abordagem imediata e sistemática, enfocando a preservação do fluxo sanguíneo arterial, o controle adequado da infecção e a redução da pressão na ferida. Essa abordagem integral é essencial para minimizar complicações e promover a cicatrização adequada das úlceras (Akkus *et al*, 2022).

METODOLOGIA

O atual estudo consistiu em uma revisão bibliográfica, cuja busca foi conduzida nas bases de dados PubMed, Scopus e SciELO. Foram incluídos na revisão artigos originais e revisões sistemáticas que abordassem a patogênese, os fatores de risco e o manejo do diabetes autoimune latente do adulto. A pesquisa foi realizada utilizando as seguintes palavras-chave presentes nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): "diabetic foot ulcer", "pathogenesis", "pathophysiology" e "treatment". Estes descritores foram associados por meio do operador booleano "AND".

Os critérios de inclusão estabelecidos foram: artigos escritos em língua portuguesa e inglesa, publicados entre 2012 e 2024, disponíveis em alguma das bases de dados mencionadas e que abordassem a temática do atual estudo. Os critérios de exclusão foram aplicados aos artigos que não estavam alinhados com o tema principal, estavam duplicados ou foram publicados fora do período estabelecido (2012 a 2024).

Após a fase inicial de busca, durante a qual foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão pré-definidos, os títulos e resumos dos estudos identificados foram minuciosamente avaliados para verificar sua pertinência em relação aos objetivos estabelecidos para a revisão. Posteriormente, uma análise criteriosa resultou na seleção de um total de 16 artigos considerados adequados para a elaboração desta revisão bibliográfica.

RESULTADOS

A patogênese da UPD é abrangente, mas pode ser simplificada em três principais componentes: neuropatia periférica, doença arterial periférica e infecção. A neuropatia periférica diabética (NPD) é caracterizada pela presença de sintomas e sinais de disfunção nervosa periférica, resultando em uma diminuição na sensibilidade das extremidades inferiores. Isso torna as lesões menos perceptíveis, deixando-as suscetíveis a danos causados por estresses repetidos, como caminhadas prolongadas ou pressão excessiva. Adicionalmente, a neuropatia induz desequilíbrios no tecido muscular e resulta em atrofia

muscular nos pés dos pacientes com diabetes. Ao longo do tempo, essas alterações podem levar ao surgimento de deformidades nos pés, como pé caído, pé em garra e deformidade em equino, contribuindo para o desenvolvimento ou agravamento da úlcera do pé diabético (UPD). A neuropatia autonômica, por sua vez, interfere na transpiração e na circulação sanguínea nos pés. A redução da transpiração e a disfunção das glândulas sebáceas resultam em ressecamento e queratinização da pele, aumentando o risco de fissuras e, conseqüentemente, de infecções cutâneas (Noor *et al*, 2015).

Outrossim, na doença arterial periférica, nota-se que as elevadas concentrações de glicose sanguínea presentes em indivíduos com diabetes contribuem para um aumento nas respostas ao estresse oxidativo, na glicosilação da matriz proteica e no acúmulo de produtos finais de glicação avançada (AGEs). Com o aumento desses AGEs, ocorrem alterações na estrutura e na função das proteínas, o que pode resultar em complicações tanto microvasculares quanto macrovasculares. Estudos têm corroborado que os AGEs promovem a formação de ligações cruzadas anormais no colágeno, resultando em rigidez vascular e na redução da liberação de óxido nítrico pelas células endoteliais. Além disso, a modificação das lipoproteínas induz a formação de células espumosas. A interação dos complexos AGE/receptor de AGE (RAGE) nas células endoteliais desencadeia a ativação do fator nuclear κ B (NF- κ B), o que por sua vez aumenta a expressão da proteína de adesão celular vascular 1 (VCAM-1) e de citocinas pró-inflamatórias. De forma eventual, a função das células endoteliais é comprometida, interferindo na regulação normal da constrição dos vasos sanguíneos e resultando em agregação plaquetária, proliferação de células endoteliais e desenvolvimento de aterosclerose. A hipóxia isquêmica resultante pode levar a uma cicatrização deficiente de feridas, exacerbação da condição, formação de úlceras e, em casos graves, necrose avascular (Vouillarmet *et al*, 2016).

A UPD surge quando há uma disfunção de barreira, aumentando significativamente o risco de infecções nos pés. Diversas bactérias estão frequentemente associadas à UPD, abrangendo tanto as de gram-negativo, como *P. aeruginosa*, *E. coli*, *A. baumannii*, *Proteus spp.*, e *Enterobacter spp.*, quanto aquelas de gram-positivo, como o *S. aureus* (MSSA - *Staphylococcus aureus* suscetível à meticilina e MRSA - *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina), *Streptococcus β -hemolítico* e *C. striatum*, além de algumas bactérias anaeróbicas residentes em camadas mais profundas das feridas, tais como *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *Clostridium spp.*, e *Peptostreptococcus spp.* (Da Silva *et al*, 2021). Os microrganismos

tendem a se concentrar em regiões específicas dentro da EPD, onde encontram condições ideais para se desenvolverem e se multiplicarem. Durante esse processo, eles produzem polímeros extracelulares que consistem em polissacarídeos e lipídios. Esses polímeros, conhecidos como substâncias poliméricas extracelulares (EPS), contêm uma variedade de componentes, como proteínas, lipídios, ácidos nucleicos e polissacarídeos, os quais se combinam com os microrganismos para formar biofilmes (Darvishi *et al*, 2022).

O manejo desta condição requer a implementação de múltiplas abordagens, que vão além do controle glicêmico para o controle do quadro clínico. O desbridamento é uma etapa crucial no processo de cicatrização de feridas e representa o principal método para promover a cicatrização local. Isso compreende a eliminação da epiderme hiperqueratósica (calo), do tecido dérmico necrótico, de detritos estranhos e de elementos bacterianos presentes no leito da ferida (Acar *et al*, 2017). Após o desbridamento, é fundamental o uso de curativos adequados para promover o fechamento da área da ferida. Os curativos contendo biomateriais apropriados são capazes de facilitar os processos de cicatrização de feridas e proteger contra contaminação (Obagi *et al*, 2019).

A redução da pressão e/ou redistribuição da carga sobre uma área maior do pé pode contribuir para o processo cicatricial e ser alcançada por meio de estratégias de alívio de carga. Dispositivos como calçados com gestos de contato total e andadores removíveis são empregados para aliviar a carga sobre o pé diabético. Diversos dispositivos terapêuticos, como palmilhas personalizadas, solas de pedra ou de fundo, e inserções específicas de calçados, como almofadas metatarsais e suportes do arco medial, têm demonstrado capacidade de atenuar o pico de pressão na região anterior do pé (Ônibus, 2016; Ahluwalia *et al*, 2021).

A avaliação vascular é de suma importância, pois a revascularização de membros inferiores criticamente isquêmicos promove um aumento da perfusão na área pós-cirúrgica, contribuindo para uma atenuação ainda maior da taxa de amputação. A revascularização arterial pode ser conduzida por meio de procedimentos abertos, como o bypass, ou, em muitos casos, por recanalização endovascular seguida de angioplastia transluminal percutânea (PTA), com ou sem implante de stent adjuvante (Conte *et al*, 2019).

A terapia antibiótica é determinada com base nos possíveis patógenos envolvidos, na presença de doença vascular e na extensão da infecção no pé. Em pacientes com úlceras crônicas, histórico prévio de tratamento antibiótico e infecções recorrentes, deve-se considerar a possibilidade de infecção por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina. Para

pacientes com úlceras superficiais e presença de pulsos pediosos, a terapia oral com combinações como trimetoprim/sulfametoxazol ou amoxicilina/ácido clavulânico + linezolida, é indicada. Recomenda-se a hospitalização com administração de antibióticos por via parenteral quando a infecção atinge a fáscia profunda (Barwell *et al*, 2017; Kee *et al*, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A compreensão abrangente da patogênese da UPD revela sua natureza multifatorial. A NPD desencadeia alterações sensoriais e estruturais nos pés, tornando as lesões menos perceptíveis e suscetíveis a danos induzidos por estresse, enquanto a neuropatia autonômica compromete a integridade da pele, aumentando o risco de infecções cutâneas. A doença arterial periférica, por sua vez, contribui para a hipoxia tecidual e compromete a cicatrização de feridas devido a alterações na micro e macrocirculação.

A abordagem terapêutica para UPD abrange diversas intervenções, desde o desbridamento e curativos apropriados para promover a cicatrização da ferida até estratégias de alívio de carga para reduzir a pressão sobre o pé diabético. Além disso, a antibioticoterapia e a revascularização arterial emerge como um aspecto crítico do manejo, promovendo a perfusão tecidual adequada e reduzindo a incidência de amputações.

REFERÊNCIAS

Acar, E., & Kacira, B. K. (2017). Predictors of lower limb amputation and re-amputation associated with diabetic foot. *The Journal of Foot & Ankle Surgery*, 53(2), 182–185.

Ahluwalia, R., Maffulli, N., Lázaro-Martínez, J. L., Kirketerp-Møller, K., & Reichert, I. (2021). Diabetic foot without load and ulcer remission: Exploring surgical offloading. *Surgeon*, 19(1), e526–e535.

Akkus, G., & Sert, M. (2022). Diabetic foot ulcers: A devastating complication of diabetes mellitus continues non-stop in spite of new medical treatment modalities. *World Journal of Diabetes*, 13(12), 1106-1121.

Barwell, N. D., Devers, M. C., Kennon, B., Hopkinson, H. E., McDougall, C., Young, M. J., ... & Leese, G. P. (2017). Diabetic foot infection: Antibiotic therapy and good practice recommendations. *International Journal of Clinical Practice*, 71(2).



Conte, M. S., Bradbury, A. W., Kolh, P., White, J. V., Dick, F., Fitridge, R., ... & Suresh, K. R. (2019). Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *Journal of Vascular Surgery*, 69(6), 3S–125S.e40.

Da Silva, J., Leal, E. C., & Carvalho, E. (2021). Bioactive antimicrobial peptides as therapeutic agents for infected diabetic foot ulcers. *Biomolecules*, 11(12), 1894.

Darvishi, S., Tavakoli, S., Kharaziha, M., Girault, H. H., Kaminski, C. F., & Mela, I. (2022). Advances in the sensing and treatment of wound biofilms. *Angewandte Chemie International Edition*, 61(13).

Guariguata, L. (2012). By the numbers: new estimates from the IDF Diabetes Atlas Update for 2012. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 98(3), 524–525.

International Diabetes Federation. (2015). *Diabetes atlas*. 7th ed. Brussels. Available from: <http://www.diabetesatlas.org>.

Kee, K. K., Nair, H. K. R., & Yuen, N. P. (2019). Analysis of risk factors on the healing time and infection rate of diabetic foot ulcers in a wound care referral clinic. *Journal of Wound Care*, 28(Sup7), S4–S13.

Noor, S., Zubair, M., & Ahmad, J. (2015). Diabetic foot ulcer—a review on pathophysiology, classification and microbial etiology. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 9(3), 192–199.

Obagi, Z., Damiani, G., Grada, A., & Falanga, V. (2019). Principles of wound dressings: A review. *Surgical Technology International*, 35, 50–57.

Öniz, S. A. (2016). The role of pressure offloading in healing diabetic foot ulcers and preventing recurrences. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 138(3S), 179S–187S.

Vouillarmet, J., Bourron, O., Gaudric, J., Lermusiaux, P., Millon, A., & Hartemann, A. (2016).



Arterial revascularization of the lower limbs: Is there any evidence of healing of diabetic foot ulcers? *Diabetes & Metabolism*, 42(1), 1–8.

Waaijman, R., de Haart, M., Arts, M. L., Wever, D., Verlouw, A. J., Nollet, F., & Bus, S. A. (2014). Risk factors for plantar foot ulcer recurrence in neuropathic diabetic patients. *Diabetes Care*, 37(6), 1697–1705.

Zhang, P., Lu, J., Jing, Y., Tang, S., Zhu, D., & Bi, Y. (2017). Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Medicine*, 49(2), 106–116.