



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

SOFIA FRANCISCA CARVALHO NEVES MARTINS DE CASTRO

**ABORDAGEM AO PÉ DIABÉTICO EM MEDICINA
GERAL E FAMILIAR**

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA GERAL E FAMILIAR

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR HERNÂNI POMBAS CANIÇO**

Março/2017

Abordagem ao pé diabético em Medicina Geral e Familiar

Sofia F. C. N. M. de Castro¹, Hernâni P. Caniço^{1,2}

1- Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

2- ACES Baixo Mondego, ARS Centro, Portugal

Autor:

Sofia Francisca Carvalho Neves Martins de Castro

Tel.: +351 914 500 054

Endereço de correio eletrónico: sofiafcastro@hotmail.com

*“Onde quer que a arte da Medicina seja amada,
há também um amor da Humidade.”*

Hipócrates

RESUMO

Trabalho final do 6º ano médico com vista à atribuição do grau de mestre realizado no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina da Universidade da Coimbra, que consistiu na elaboração de um artigo de revisão sobre a abordagem ao pé diabético, em Medicina Geral e Familiar. A escolha do tema prendeu-se com a extensa prevalência desta enfermidade, uma vez que a diabetes continua a ser uma das principais doenças crónicas, tanto a nível mundial como nacional, manifestando uma incidência crescente.

A partir de uma revisão bibliográfica, o objetivo principal deste estudo foi analisar os métodos ideais de prevenção, seguimento e tratamento do pé diabético, evitando o sofrimento do doente bem como a possibilidade de amputação. Fez também parte deste projeto alertar para a importância da família no papel de cuidador informal, sendo essencial incluí-la nas orientações clínicas preventivas.

Para tal, foi efetuada uma seleção de artigos através do acesso a múltiplas bases de dados, maioritariamente na PUBMED, mas também nas Clinical Evidence, UptoDate, British Medical Journal, SciELO, Elsevier, entre outras.

Ciente de que a Medicina contemporânea requer uma visão global e dinâmica do doente, o pé diabético é não só um problema de saúde pública, como também uma patologia com grande impacto na qualidade de vida dos doentes e das suas famílias.

Palavras-chave: Pé diabético, abordagem, tratamento, seguimento, medicina geral e familiar.

ABSTRACT

This final project of the last medical year with the intent of the attribution of the master's degree, within the cycle of studies in Medicine of the University of Coimbra, consisted in the elaboration of a review article about diabetic foot approach, in general and family medicine. The topic was chosen given the range of this pathology, both at global and national level, with a growing incidence.

Through a literature review, the main goal of this paper was the analysis of the ideal methods of prevention, follow-up and treatment of the diabetic foot, avoiding the patient's suffering as well as the possibility of amputation. It was also part of this assignment to warn about the importance of the role of the family as a caregiver, becoming essential to include it in the preventive clinical guidelines. In order to achieve this goal a selection of articles was made accessing multiple databases, mainly PUBMED, but also Clinical Evidence, UptoDate, British Medical Journal, SciELO, Elsevier, among others.

Being aware that contemporary Medicine requires a global and dynamic view of the patient, the diabetic foot is not only a public health problem, but also a disease with a great impact on the quality of life of patients and their families.

Key words: Diabetic foot, approach, treatment, follow-up, general and family medicine.

ÍNDICE

LISTA DE SIGLAS	7
LISTA DE TABELAS	9
1. INTRODUÇÃO	10
2. MATERIAIS E MÉTODOS	12
3. EPIDEMIOLOGIA DO PÉ DIABÉTICO	13
4. FISIOPATOLOGIA DO PÉ DIABÉTICO	16
4.1. Definição de pé diabético	16
4.2. Mecanismos fisiopatológicos	18
4.2.1. Neuropatia.....	18
4.2.2. Isquemia: doença vascular periférica.....	19
4.2.3. Deformidades.....	23
4.2.4. Infecção.....	24
4.2.4.1. Osteomielite.....	25
4.2.5. Calosidades.....	27
4.2.6. Edema.....	28
5. MICROBIOLOGIA	28
6. DIAGNÓSTICO	30
6.1. Confirmação do diagnóstico	30
6.2. Estabelecer a severidade da infecção	30
6.3. Avaliação laboratorial	31
6.4. Imagiologia	34
7. TRATAMENTO	36
7.1. Antibioterapia	36
7.2. Cirurgia	39
7.3. Cuidados à ferida	40
7.3.1. Desbridamento.....	42
7.3.1.1. Cirúrgico.....	42
7.3.1.2. Biológico: Terapêutica com Larvas.....	42
7.3.2. Antissépticos e outros produtos.....	43
7.3.3. Ressecção de úlcera crônica.....	44
7.3.4. Substâncias que alteram a bioquímica e a biologia celular da ferida.....	44
7.4. Terapia com células estaminais: medicina regenerativa	46
7.5. Enxertos de pele	47
7.6. Terapia eletrofísica	48
7.7. Oxigênio hiperbárico	49
7.7.1. Tópico.....	49
7.7.2. Sistêmico.....	49
7.8. Redução do edema do tecido	49

7.8.1. Pressão negativa tópica.....	49
7.8.2. Compressão	50
7.9. Estabilidade metabólica.....	50
7.10. Outros fármacos	51
8. PREVENÇÃO.....	52
8.1. Educação do doente	52
8.2. Diferentes métodos de <i>offloading</i>	56
9. SEGUIMENTO	62
10. A FAMÍLIA E O DOENTE COM PÉ DIABÉTICO	69
11. CONCLUSÃO.....	70
AGRADECIMENTOS	72
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73

LISTA DE SIGLAS

ACES - Agrupamentos de Centros de Saúde

BCSUC - Biblioteca de Ciências da Saúde da Universidade de Coimbra

MGF - Medicina Geral e Familiar

OMS - Organização Mundial de Saúde

ISRS - inibidores seletivos da recaptção de serotonina

PCT - Procalcitonina

PCR - Proteína C reativa

VS - Velocidade de sedimentação

MMPs - Matriz das metaloproteínases

TIMPs - Inibidores de tecidos das metaloproteínases

HIF - Fator induzido por hipoxia

G-CSF - Fatores estimuladores de colónias de granulócitos

VEGF - Fatores de crescimento endoteliais vasculares

SDF - Fatores derivados do estroma celular

PDGF - Fator de crescimento derivado de plaquetas

FGF - Fator de crescimento de fibroblastos

KGF - Fator de crescimento de queratinócitos

EGF - Fator de crescimento da epiderme

PNT – Pressão negativa tópica

CPK - Creatinofosfoquinase

HBO – Oxigénio hiperbárico

PO₂ - Pressão parcial de O₂ na corrente sanguínea

O₂ - Oxigénio

ATA - Atmosfera de pressão absoluta

kPa - KiloPascal

NICE - National Institute of Clinical Excellence

HbA1c – Hemoglobina glicosilada

TNF α - Fator de necrose tumoral α

MRSA – Estafilococos aureus resistente à metilina

TC – Tomografia computadorizada

ITB – Índice tornozelo-braço

DAP – Doença arterial periférica

CFU - Unidade formadora de colónias

AVD - Atividades da vida diária

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estádios do pé diabético (adaptado de Edmons et al, 2005). ^[1]	17
Tabela 2 - Classificação de Wagner. ^[2, 20, 23]	18
Tabela 3 - Classificação clínica de infeções de úlceras em diabéticos (adaptado Lipsky et al 2004). ^[11, 34]	31
Tabela 4 - Seguimento do pé diabético (adaptado de Plummer et al, 2008). ^[11]	67
Tabela 5 - Áreas de controlo específico nos diferentes estádios (adaptado de Edmons et al, 2005). ^[1]	68

1. INTRODUÇÃO

A diabetes é uma doença crónica que continua a ter grande incidência no nosso país, assim como a nível mundial. ^[1] É uma doença cuja incidência tem vindo a aumentar, e que a médio e longo prazo vai produzir importantes lesões vasculares e neurológicas, complexas e multifocais. ^[2] Estima-se que a cada 30 segundos seja perdido um membro inferior como consequência da diabetes. ^[1, 3] A sua prevalência em 2015 rondava os 346 milhões em todo o mundo e estima-se que haja uma amplificação desse valor, alcançando os 552 milhões em 2030, chegando mesmo a ser descrita por alguns autores como uma epidemia mundial. ^[4, 5] Em Portugal em 2014 a prevalência da diabetes foi de 13,1% da população, demonstrando um aumento de 0,4% em apenas 3 anos, sendo que destes apenas 7,4% tinham a patologia diagnosticada, com idades compreendidas entre os 20 e os 79. ^[6] Este aumento da prevalência da diabetes está maioritariamente associado ao aumento e envelhecimento da população, mas também existem outros fatores como por exemplo a mudanças do estilo de vida decorrentes da urbanização, a tendência ao sedentarismo e ao aparecimento de novos regimes alimentares ricos em açúcares e hidratos de carbono. ^[4] Estes fatores vão facilitar o aparecimento do fenómeno de resistência à insulina, favorecendo deste modo o aparecimento da diabetes mellitus tipo 2.

O aumento de prevalência da população com diabetes está associado também a um aumento do número de complicações, como o tão notório “pé diabético”. O pé diabético é uma complicação major da diabetes que muitas vezes se inicia com uma simples úlcera no pé, cujo diagnóstico tardio pode levar à necessidade de medidas drásticas como a amputação em 3% de todos os diabéticos, podendo culminar na morte do doente. ^[7] De acordo com esta análise, a diabetes é a principal responsável por amputações de causa não traumática. Estas úlceras relacionadas com a diabetes são

frequentes e representam um problema de saúde pública preocupante, pois estão invariavelmente associados a altos custos, uma vez que obriga a maior utilização de recursos, maior necessidade de recorrer aos cuidados de saúde, tratamentos dispendiosos e ainda maior número de hospitalizações, com maior tempo de internamento. Este facto tem também elevadas repercussões na vida pessoal e profissional dos doentes. O pé diabético é o principal motivo de ocupação das camas hospitalares pelos diabéticos e 6 % de todas as admissões hospitalares de doentes diabéticos estão relacionadas com úlceras do pé.^[2, 3, 8, 9]

O grande objetivo deste trabalho é perceber quais são os protocolos de prevenção, tratamento e seguimento que existem atualmente para esta patologia na Medicina Geral e Familiar, e tentar perceber como podemos evitar ao máximo a amputação. Será que devemos chamar à atenção aos profissionais de saúde para a expressão individual e social desta doença de elevado espetro nacional e internacional? E qual a relevância dos cuidados de saúde primários neste domínio? Atualmente em Portugal, sabemos que existem casos de diabetes ainda por diagnosticar. Esta realidade leva-nos a refletir sobre a responsabilidade dos cuidados de saúde primários e a função de prevenção e diagnóstico precoce que lhe está subjacente. A disseminação da informação sobre a doença e os riscos que lhe estão inerentes junto da população, por parte das equipas de saúde local, poderão constituir uma mais valia efetiva na prevenção e redução do número de amputações, bem como contribuir para a melhoria da qualidade de vida do doente com pé diabético.

Neste sentido, o presente trabalho pretende explicar alternativas de tratamentos que reduzam a incidência das amputações aos doentes com pé diabético. A revisão de literatura efetuada sobre esta matéria acusou um conjunto de constrangimentos económicos e técnicos que põem em causa a sua efetiva utilização.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

No âmbito deste trabalho final do 6º ano médico foi realizada uma revisão bibliográfica do tema “Abordagem ao pé diabético em Medicina Geral e Familiar”, a partir de três pesquisas bibliográficas distintas em momentos diferentes durante o ano de 2016 e 2017. Para tal recorreu-se a diferentes serviços, nomeadamente ao serviço de apoio bibliográfico do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra e ao serviço BCSUC da Biblioteca do Pólo das Ciências da Saúde integrante da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. As pesquisas foram realizadas em múltiplas bases de dados, maioritariamente na PUBMED, mas também nas Clinical Evidence, UptoDate, British Medical Journal, SciELO, Elsevier, entre outras, e ainda beneficiando da biblioteca pertencente à Unidade Curricular de Medicina Geral e Familiar do Centro de Saúde de S. Martinho de Bispo. A primeira pesquisa bibliográfica foi mais generalista, de forma a perceber todo o contexto da diabetes e suas complicações, abarcando as múltiplas etiologias e implicações na vida dos doentes. As outras pesquisas foram mais dirigidas ao tema proposto, de modo a selecionar e restringir a recolha de informação científica específica. As palavras pesquisadas foram: pé diabético, abordagem, tratamento, seguimento, MGF, tendo sido encontradas cerca de 400 referências bibliográficas. Destas foram selecionadas as mais atuais e adequadas ao tema em estudo, envolvendo revisões bibliográficas e artigos originais de revistas de várias áreas científicas da Medicina, nomeadamente Medicina Geral e Familiar, Ortopedia, Cirurgia Vasculare Dermatologia. A triagem dentro dos artigos com as citações supracitadas foi realizada com a condição de bibliografia recente e válida, ou seja, neste projeto foram incluídos resultados editados a partir de 2006.

3. EPIDEMIOLOGIA DO PÉ DIABÉTICO

Existe na comunidade médica grande sensibilidade face ao problema da diabetes e do pé diabético, uma vez que em praticamente todas as especialidades podem surgir doentes com patologias relacionadas com a diabetes. Particularmente a oftalmologia e nefrologia que tratam duas complicações major da diabetes, a retinopatia e nefropatia diabética. Todos os médicos têm contacto com esta realidade, quer seja durante o curso, quer durante o período de internato ou mesmo já na especialidade. Atualmente sabemos que cerca de 85% das amputações poderiam ter sido evitadas, ou minimizadas, se tivessem realizados cuidados pessoais de higiene por parte do doente, acompanhados de um diagnóstico precoce e um tratamento atempado, através da existência de uma consulta multidisciplinar do pé diabético, que irá ser abordada mais à frente neste trabalho.^[2, 10]

A capacidade de uma ferida crónica de cicatrizar, depende não só do tratamento que é aplicado, mas também de um conjunto de outros fatores, incluindo a gravidade da doença subjacente (especialmente diabetes, neuropatia ou doença arterial periférica), idade, obesidade, nutrição, tabagismo, alcoolismo, adesão à terapêutica, e das características da própria úlcera tal como o tamanho, a profundidade e a duração.^[5, 11] As características da úlcera que mais nos fornecem informação acerca do estado geral do doente são a duração e o tamanho. Os doentes com diabetes mal controlada e fumadores são candidatos a uma cicatrização mais lenta, logo é expectável que apresentem uma lesão de maiores dimensões e de duração prolongada. À medida que aumenta a profundidade e o estadio da úlcera maior é a probabilidade de ser necessária amputação.^[11]

O pé diabético é uma das complicações mais graves da diabetes mellitus, responsável por 40 a 60% das amputações efetuadas por causas não traumáticas.^[11] Existe uma grande variabilidade na incidência da necessidade de amputações que pode dever-se à incidência da diabetes numa determinada comunidade, especialmente diabetes mellitus tipo 2, dos quais se destacam: fatores de etnicidade, diferenças dos tratamentos da diabetes, o controlo dos valores de glicémia, fatores sociais e económicos, fatores genéticos, comportamento e vigilância do doente e acesso aos cuidados de saúde.^[5, 12] Estima-se que em Portugal se realizem anualmente 1600 amputações não traumáticas dos membros inferiores.^[13] Um doente diabético tem um risco 8 a 24 vezes superior do que um doente não diabético de precisar de uma amputação do membro inferior.^[10] As amputações estão associadas a elevado risco de morbilidades e têm um tratamento muito complexo. Se não forem prestados os devidos cuidados, uma simples ferida pode evoluir rápida e drasticamente com complicações que vão pôr em risco os membros e mesmo a vida dos doentes.^[1] Cerca de 85% das amputações dos membros inferiores são precedidos por uma úlcera.^[3] Estima-se que o risco médio anual de diabéticos desenvolverem uma úlcera no pé seja de 2% (valores entre 1,2 a 3,0%).^[14] A sua prevalência é de 5 a 10%, sendo que cerca de 15 a 25% dos doentes virão a desenvolver uma úlcera no pé ao longo de toda a vida e está comprovado que a maioria dessas úlceras irão infetar.^[2, 10, 11, 15-17] Estas úlceras “curam” em 60 a 80% dos casos, com um tempo médio de tratamento de cerca de 6 meses, sendo que os restantes casos nunca chegam a recuperar.^[15, 18] Como tal, cerca de 14 a 28% vão necessitar de amputação e 5 a 18% dos casos resultam na morte do doente.^[6, 11, 18] Este risco é maior em pessoas idosas, sendo que a partir dos 40 anos há uma duplicação de risco a cada década, nomeadamente do risco de amputação, e ainda maior quando para além da idade se associam a presença de neuropatia, deformidades do pé e doença arterial periférica, sendo que esta última favorece a presença de isquémia nos membros inferiores.^[11]

Mais de metade dos diabéticos que necessitam de uma amputação acabam por falecer nos 5 anos seguintes, sendo a sobrevivência média após uma amputação do membro inferior num diabético de 3 anos. Após a primeira amputação major existe uma taxa de mortalidade cumulativa sendo esta de 10% no 1º mês, 31% após um ano e, por fim, de 68% após 5 anos. A amputação major das extremidades inferiores, definida pelo consenso internacional de pé diabético, caracteriza-se por ser uma amputação proximal ao nível metatarsal, e está associada a uma elevada taxa de morbidade.^[7] Associada à amputação major existe um grande dispêndio de energia, o que pode agravar o compromisso cardíaco e a função pulmonar. Não deve ser esquecida a qualidade de vida do doente que, em caso de amputação, fica gravemente afetada, com impacto social, familiar e pessoal.^[12, 19] O período pós amputação vai trazer complicações ao doente, nomeadamente desconforto, pela sensação da presença do membro, que ocorre em cerca de 90 a 98% dos casos, ou podem existir queixas de dor, a dor fantasma do membro, que ocorre em cerca de 54% dos casos.^[20] A sensação fantasma geralmente desaparece ou diminui com o passar do tempo, mas a dor pode persistir até aos 6 meses, ambas contribuindo para uma diminuição da qualidade de vida do doente.

4. FISIOPATOLOGIA DO PÉ DIABÉTICO

4.1. Definição de pé diabético

O pé diabético é uma complicação da diabetes, resultante de uma tríade etiológica que inclui a isquemia, a neuropatia e a infecção, sendo geralmente designado por “pé angiopático”, “pé neuropático” ou “pé séptico”, de acordo com a característica de predomínio clínico.^[2] É definido pela OMS como o pé de um paciente diabético que potencialmente corre riscos de consequências patológicas incluindo infecção, ulceração e/ou destruição de tecidos profundos, associado a anormalidades neurológicas, vários graus de doença arterial periférica e ainda complicações metabólicas da diabetes no membro inferior.^[5, 21] São estes três componentes patológicos que originam o pé diabético ocorrendo frequentemente em simultâneo, numa percentagem de 23 a 42% para a neuropatia, 9 a 23% para a doença vascular, 5 a 7% para a infecção e ulceração.^[10, 17] Em cerca de 30% dos casos domina o pé neuroisquémico. Com a exceção de alguns casos, as úlceras do pé diabético são um epifenómeno, ou seja, são o resultado que sobrevém de uma patologia já declarada, como uma consequência da polineuropatia periférica progressiva que se associa à perda da sensibilidade protetora, distúrbios da marcha com mobilidade reduzida e insuficiência arterial.^[22] Comumente se associa a uma diminuição da função dos neutrófilos, o que vai afetar os mecanismos de defesa do organismo.^[8]

O percurso mais comum que leva ao desenvolvimento de uma úlcera no pé diabético resulta da acumulação de microtraumas, não perceptíveis quando existe neuropatia, associado à presença de deformidades.^[4] Cerca de 80% das úlceras envolve algum tipo de trauma, o que faz com que sejam, teoricamente, possíveis de prevenir.

O surgimento da classificação do pé diabético em estádios emergiu da necessidade de uma avaliação e tratamento adequados, o mais precocemente possível, devido à rápida deterioração que pode estar associada ao pé diabético e suas consequências. Ao avaliar na clínica um pé diabético e integrá-lo num estádio predefinido, torna-se mais fácil saber que medidas implementar e como orientar determinado doente.^[1]

Tabela 1 - Estádios do pé diabético (adaptado de Edmons et al, 2005).^[1]

Estádios do pé diabético	
Estádio	Definição
Estádio 1	Pé com baixo risco, sem neuropatia e sem isquémia
Estádio 2	Pé com alto risco
Estádio 3	Pé ulcerado
Estádio 4	Pé infectado
Estádio 5	Pé necrótico
Estádio 6	Pé intratável

A classificação de Wagner é a escala mais utilizada e aceita a nível global para ordenação das úlceras do pé diabético e consiste numa categorização simplista em 6 estádios de acordo com a profundidade da úlcera.^[2, 23] Esta classificação é limitada pela incapacidade de reconhecimento de isquémia e infeção como fatores de risco independentes.^[23]

Tabela 2 - Classificação de Wagner.^[2, 20, 23]

Classificação de Wagner	
Estadio	Profundidade da úlcera
Estadio 0	Área pré-ulcerativa sem lesão aberta
Estadio 1	Úlcera superficial
Estadio 2	Úlcera profunda, alcançando tendões ou osso
Estadio 3	= Estadio 2 + abscesso, osteomielite ou sepsis da articulação
Estadio 4	Gangrena localizada
Estadio 5	Gangrena total do pé

4.2. Mecanismos fisiopatológicos

4.2.1. Neuropatia

A neuropatia periférica major da diabetes é uma polineuropatia simétrica, sensorial, caracterizada pela deservação dos nervos mais longos do pé, com progressão ascendente, e distribuição em meia.^[11] A neuropatia é o componente mais importante do pé diabético, como principal causador de úlcera do pé e está presente em 30 a 50% dos dentes.^[1, 24] Existem vários fatores de risco para o desenvolvimento de neuropatia associada à diabetes e são eles valores elevados de glicémia, de lipidémia, alterações estruturais da bainha de mielina e a sua permeabilidade, fluxo axonal e micro e macroangiopatias dos nervos periféricos.^[23] A duração e a severidade da hiperglicémia correlaciona-se estreitamente com o desenvolvimento de neuropatia.^[25] Mais de metade dos doentes com polineuropatia sensorial diabética são assintomáticos e não conseguem ser diagnosticados apenas com a realização de uma história clínica. É essencial um controlo regular do pé através de um exame cuidadoso.^[23] As úlceras neuropáticas desenvolvem-se maioritariamente nas zonas do pé de maior pressão

mecânica e maiores forças de cisalhamento, tal como a superfície plantar dos dedos do pé. Já as úlceras neuroisquémicas são mais propensas a desenvolverem-se nos bordos do pé ou na extremidade distal dos dedos, locais sujeitos a maiores traumatismos provocado pela compressão de calçado inadequado, por exemplo.^[3] Devemos, por estes motivos, recorrer a técnicas de descarga, que removam a carga do pé, redistribuindo de um modo uniforme a pressão sobre a superfície do pé, como forma de tratamento.

No alívio da dor neuropática podem ser prescritos antidepressivos tricíclicos como a amitriptilina, ou ISRS, particularmente a paroxetina.^[23, 26] Também os anti convulsivantes como a gabapentina (análogo do GABA) e a pregabalina mostraram ter efeitos positivos neste tratamento, tornando-se primeira linha no combate à dor neuropática.^[23, 26] Mais recentemente foi aprovado o uso de duloxetina e norepinefrina como opções terapêuticas.^[23]

As úlceras neuroisquémicas têm pior prognóstico que as úlceras neuropáticas, em termos de tempo de cicatrização, e apresentam maior probabilidade de serem amputadas.

4.2.2. Isquémia: doença vascular periférica

A diabetes tem também associada uma componente vascular, que engloba uma aterosclerose acelerada e doença arterial periférica, que resulta em isquémia dos membros inferiores.^[11] A isquémia do pé é um estado de diminuição da perfusão sanguínea, condição mais suscetível em indivíduos diabéticos.^[10] À medida que a idade da população aumenta, também os casos de isquémia crónica dos membros inferiores, devido a lesões ateroscleróticas, se têm tornado mais prevalentes.^[10] A aterosclerose desenvolve-se mais rapidamente em doentes diabéticos, com maior propensão para os vasos infra poplíteos, resultando, portanto, em isquémia do pé. Todas estas alterações associadas à isquémia são mais comuns nos diabéticos, pois existem determinadas

alterações estruturais na microcirculação destes doentes.^[25] Algumas das principais alterações são a redução do tamanho dos capilares e o espessamento da membrana basal, mais acentuada nas pernas devido à elevada pressão hidrostática nos membros inferiores. Este espessamento anormal leva a um aumento da suscetibilidade a ferimentos ou traumatismos, pois impede a resposta expectável do organismo a tais lesões como a vasodilatação e hiperémia, dissimulando dessa forma os sinais da resposta inflamatória. A camuflagem desta resposta inflamatória leva a uma ausência de defesa natural do organismo, de primeira linha, nestes doentes, tornando-os mais passíveis de desenvolver infeções no membro inferior, com maior risco de ulceração e com maior dificuldade de cicatrização de úlceras pré-existentes.^[10] Estas alterações da microcirculação devem-se essencialmente aos valores aumentados de glicémia e da tensão arterial e vão ser elas as grandes causadoras de várias complicações da diabetes como nefropatia e retinopatia diabética.^[25, 26]

Uma oxigenação adequada dos tecidos é essencial para a cicatrização de uma ferida. A hipoxia dos tecidos deriva, para além da doença arterial periférica que vai diminuir o fluxo sanguíneo, do aumento de demanda de oxigénio nos processos de reparação dos tecidos e ainda da geração de espécies reativas de oxigénio. Uma hipoxia temporária moderada produz uma resposta celular adaptativa estimulando os processos de síntese de glicose, e de fatores induzidos por hipoxia. São ativados genes indutores da libertação de citocinas angiogénicas, por exemplo VEGF, e da produção de eritropoietina.^[17]

Doentes com doença arterial periférica podem ter sintomas de claudicação intermitente, no entanto, tal não é comum nos pacientes diabéticos, sendo mais frequente um quadro marcado por dor intensa, quer em repouso, quer à elevação, ulceração e gangrena, num quadro inicial prévio à neuropatia.^[10, 11] Os doentes podem

ter efeitos nocivos adicionais à circulação periférica quando concomitante está presente hipertensão, hipercolesterolemia e tabagismo.^[11] Se ambos os pulsos do pé, pedioso e tibial posterior, estiverem presentes é muito improvável a presença de isquemia severa.^[3] Quando existe isquemia moderada geralmente existe sintomatologia noturna, em repouso, aliviada com atividade física ligeira, ou mesmo só o ato de se levantar da cama, o que já não acontece nas dores de origem neuropática.^[11] Na isquemia severa essa dor pode ser contínua, e só responde a opiáceos.^[10] O ITB deve ser medido a todos os doentes diabéticos com mais de 50 anos. Todos os pacientes diabéticos, que apresentam concomitantemente doença arterial periférica, beneficiam de tratamento com agentes antiagregantes plaquetares, como o ácido acetilsalicílico, em baixas doses.^[3]

Outras causas possíveis de isquemia dos membros inferiores são embolismos agudos de origem cardíaca, arterial ou paradoxal, e trombose venosa secundária à presença de um coágulo, quer seja devido a um estado pro-coagulante (vasculite, ou doença hematológica), espasmos arteriais, ou ainda por lesão causada por consumo de drogas ou por trauma externo ou iatrogénico. O diagnóstico precoce e revascularização tem um papel fulcral no tratamento do pé isquémico.^[10] No entanto existem 3 situações nas quais a revascularização não é possível e são elas:

- O doente não vai beneficiar da revascularização devido ao tempo excessivo em sepsis e à extensa perda de tecido, por gangrena do membro;
- Não pode ser revascularizado devido à presença concomitante de comorbilidades severas;
- Reconstrução arterial é impossível devido a ausência de opções cirúrgicas ou endovasculares por impedimentos técnicos ou anatómicos, num paciente de resto apto a cirurgia.^[27]

No primeiro e no segundo caso apenas tratamento paliativo e amputação são consideradas terapêuticas de primeira linha. No terceiro grupo devem ser discutidos métodos alternativos capazes de aumentar o fluxo arterial para preservação do membro.^[27] Alguns tratamentos possíveis podem incluir terapêutica medicamentosa (prostanoides), reconstrução arterial, infusão de uroquinase (ativador direto de plasminogênio) a longo prazo, estimulação da medula espinhal, geneterapia, simpatectomia lombar e angioplastia transluminal percutânea.^[23, 27] A terapêutica medicamentosa implica a ausência de severidade, sendo útil em casos de úlceras pequenas e recentes, ou ainda em doentes cujo tratamento cirúrgico é contraindicado. A reconstrução arterial deve ser considerada quando existe uma claudicação intermitente severa e dor em repouso intratável, e úlceras que não cicatrizam apesar de terapêutica ótima. A simpatectomia é vantajosa para o alívio da dor isquêmica em repouso e por fim a angioplastia tem particular interesse em doentes de alto risco, nos quais cirurgia é contraindicada, sendo os procedimentos endovasculares uma grande parte do tratamento do pé diabético no futuro.^[20, 23] Os tratamentos endovasculares abaixo do joelho em doentes com isquemia severa do membro têm-se desenvolvido exponencialmente na última década, e a revascularização do pé e mesmo do arco plantar tornou-se uma prática recorrente na clínica.^[28] A decisão de amputação, ou não, deve ser sempre tomada com a aprovação do cirurgião vascular, após considerar todos estes tratamentos acima citados.^[20] Esta deve ser efetuada removendo todo o tecido não viável e desvitalizado, programando uma recuperação total pós cirurgia com recurso a prótese e apoio de fisiatras e fisioterapeutas.^[29] A radiologia de intervenção tem mostrado uma importância crescente uma vez que a morbidade e mortalidade presente nos pacientes com diabetes mellitus favorecem esta opção como primeira linha de abordagem.^[28]

4.2.3. Deformidades

As deformidades frequentemente são o resultado da perda do tônus motor normal, juntamente com mobilidade articular reduzida e maior rigidez nos movimentos.^[11] As alterações motoras causam uma atrofia muscular progressiva que leva à exposição de proeminências ósseas associadas a elevada pressão mecânica.^[24] Como tal, a sua presença origina mais facilmente ulcerações, particularmente na ausência de sensibilidade protetora e com calçado inadequado. Exemplos de deformidades comuns são dedo em garra, pé cavo, *hallux valgus*, *hallux rigidus*, dedo em martelo, artropatia de Charcot e deformidades nas unhas.^[3, 24] Pessoas sem diabetes também estão em risco de desenvolver estes defeitos, no entanto, nos doentes com diabetes, estes vão ser mais acentuados, devido à redução da mobilidade das articulações do tornozelo, subtalar, e primeira metatarso-falangeal, associada a anomalias neuromusculares típicas da diabetes.^[11] Algumas deformidades ósseas não se manifestam ao exame objetivo mas são evidentes numa radiografia em carga.^[30]

A artropatia de Charcot é a deformidade mais severa e refere-se a uma destruição de osso e articulações que ocorre no pé neuropático cuja fisiopatologia ainda não está muito clara.^[2, 3, 30] É possivelmente o resultado de uma disfunção autonómica que resulta na hipervascularização do pé e que se associa a uma insensibilidade extrema, com microfraturas e colapso ósseo, derivado do aumento da atividade osteoclástica, resultando numa alteração da anatomia normal do pé.^[11] A biomecânica do pé está gravemente alterada, o que origina não só maior risco de ulceração de novo, como também maior recorrência de úlceras pré-existentes.^[24] O seu diagnóstico deve ser precoce para prevenir disformidades severas. O pé apresenta-se com um eritema unilateral, calor e edema, e pode haver história de pequeno trauma.^[3] Um doente com poli neuropatia diabética cujo pé apresente eritema unilateral e edema deve ser sempre diagnosticado como artropatia de Charcot até prova em contrário.^[23] A existência de

trauma repetitivo, impercetível pelo doente com neuropatia, leva a uma evolução lenta que começa com microfraturas, que progridem para fraturas, subluxações, deformidades e por último, úlceras.^[11] Cerca de 30% dos doentes queixam-se de dor ou desconforto e a radiografia simples do pé, inicialmente, pode não mostrar qualquer alteração. No entanto, uma cintigrafia com tecnécio-99m já consegue mostrar algumas modificações, mesmo numa fase inicial, evidenciando destruição óssea, que é indicativo do pé de Charcot. Numa fase mais avançada, ao raio-x podemos observar fragmentação, fratura, nova formação de osso subluxação e ainda luxação.

É importante fazermos o diagnóstico diferencial de celulite, gota, pioderma gangrenoso ou trombose venosa profunda, pois estas podem apresentar-se clinicamente como a artropatia de Charcot.^[3, 22] O tratamento inicial deve ser a imobilização do pé com gesso para prevenir o desenvolvimento das deformações. Após algum tempo, deve ser realizada uma nova radiografia, para comprovarmos que não há destruição óssea e, só quando for atingido esse patamar, e quando a diferença da temperatura entre os dois membros inferiores for menos de 2 °C, podemos progredir para uma ortótese apropriada. Também pode ser útil recorrer a bifosfonatos.^[3]

4.2.4. Infecção

Apesar de a causa mais frequente de úlceras do pé diabético incluir a neuropatia, a sua presença nem sempre é necessária, por exemplo o doente pode apresentar uma erisipela ou uma infecção pós-traumática, incluindo as pós-cirúrgicas, que vão funcionar como porta de entrada de microrganismos.^[22] Quando um doente com pé diabético vem à consulta, a análise imediata deve ser capaz de identificar se a úlcera existente se encontra ou não infetada. Se a conclusão for positiva, deve logo de seguida identificar se existe ou não ameaça de perda de membro.^[31]

Todas as infecções são potencialmente perigosas em doentes diabéticos, podendo ter uma evolução de dias ou até mesmo horas, sendo a gravidade muito variável, desde paroníquias superficiais a infecções profundas que envolvem o osso. Isto deve-se ao facto de qualquer lesão superficial, juntamente com o atraso no tratamento, a neutropenia, e a insuficiência vascular, facilitarem a propagação da infecção aos tecidos mais profundos. Os vários tipos de infecção incluem: celulite, miosite, abscessos, fascíte necrosante, tendinite, artrite séptica e osteomielite.^[8, 9] Apesar de ser raro, uma infecção pode-se desenvolver mesmo na ausência de ulceração ou qualquer lesão traumática.^[9]

4.2.4.1. Osteomielite

A osteomielite pode estar presente no osso subjacente à úlcera e geralmente surge associada a celulite, podendo apresentar-se como um “dedo em salsicha”, designação dada quando está presente um dígito edemaciado, ruborizado e endurecido.^[1, 3, 31] Isto deve-se à presença de neuropatia, diminuição de fluxo sanguíneo local e falência de resposta celular. Os achados do exame objetivo vão depender do local envolvido, da extensão da infecção, do microrganismo originador de infecção e ainda da manutenção ou não da perfusão do membro.^[31] A osteomielite é clinicamente diagnosticada quando inserimos uma sonda estéril pela ferida e esta atinge o osso.^[3, 32, 33] Este teste tem uma especificidade de 85%, uma sensibilidade de 66% e um valor preditivo positivo de 89%, no entanto nem todos os autores concordam com a sua eficácia.^[1, 3, 31] Como tal, o diagnóstico deve ser sempre confirmado por radiografia, e principalmente por biópsia.^[1, 22, 32] É essencial um diagnóstico correto para que seja possível efetuar o tratamento mais adequado.^[11] Os exames laboratoriais, nomeadamente a elevação da contagem de leucócitos, da PCT, da PCR e da VS têm uma sensibilidade limitada no diagnóstico de osteomielite, mas podem ser úteis numa condição aguda.^[8, 22] A PCR e a VS são reagentes de fase aguda, ou seja, refletem uma medição da resposta aguda do organismo e uma elevação dos seus valores, nomeadamente um valor de velocidade de sedimentação superior a 70mm/h é altamente sugestivo da sua presença de osteomielite aguda.^[8, 31]

O *gold standard* para o diagnóstico é a realização de uma biópsia do osso para detecção do micro-organismo responsável, para que seja prescrita uma antibioterapia o mais dirigida possível, pois a osteomielite é uma complicação muito perigosa. A biópsia percutânea do osso, nos doentes diabéticos, é considerada um procedimento seguro, logo deve ser preferida em relação aos esfregaços profundos que nunca são tão sensíveis nem específicos. No entanto, em alguns casos não é prática a realização de biópsia, especialmente em pés isquémicos. Uma alternativa a esta situação é a remoção cirúrgica de fragmentos de osso na base da úlcera durante o desbridamento e enviados para cultura.^[3, 33] Mesmo com recurso à biópsia, à histologia e a exames de imagem, a osteomielite é difícil de diagnosticar.^[31] Um doente com suspeita de diagnóstico de osteomielite que apresente um resultado negativo na biópsia tem 25% de probabilidade de desenvolver uma osteomielite nos 2 anos seguintes, logo devem ser vigiados neste período de tempo. É ainda de salientar que a radiografia tem mais interesse nesta monitorização do que no diagnóstico inicial.^[22]

Classicamente, o tratamento baseia-se na remoção cirúrgica do osso afetado mas, nos dias de hoje, é possível combater esta patologia apenas com antibioterapia a longo prazo, intensa e dirigida, quando o doente está estável.^[3, 11] Esta antibioterapia inicia-se com um esquema de 2 a 4 semanas de terapêutica intravenosa, seguida de antibióticos orais, podendo chegar aos 6 meses de tratamento.^[11, 33] Uma vez que a osteomielite geralmente se acompanha com uma úlcera infetada ou mesmo celulite, deve inicialmente ser prescrito um antibiótico de largo espetro. Esta terapia deve ser modificada de acordo com os resultados da cultura e dos testes de sensibilidade aos antibióticos.^[34] É essencial escolher um antibiótico com boa penetrância óssea, como por exemplo o fusidato de sódio, a rifampicina, a clindamicina ou ainda a ciprofloxacina, e devem ser alterados com base nos resultados da cultura colhida

imediatamente aquando da avaliação clínica.^[8] É recomendada uma antibioterapia com uma duração mínima de 6 a 12 semanas, e têm geralmente sucesso no tratamento da celulite e da infeção da úlcera. Quando não há uma resolução no período de 6 meses deve-se optar pelo tratamento cirúrgico, removendo o osso infetado. A cirurgia deve ser considerada de imediato na presença de sepsis, febre ou isquémia do membro.^[11] Quando uma úlcera não cicatriza, independentemente da presença de infeção ou gangrena, é importante explorar a opção de revascularização percutânea do pé neuroisquémico.^[28] A revascularização é essencial na melhoria da perfusão, logo vai ajudar no controlo da infeção e na promoção da cicatrização da úlcera. Esta revascularização pode ter atingida através de uma angioplastia ou de um *bypass* arterial.^[3, 33] A existência de osteomielite confere pior prognóstico ao pé diabético, como tal o tratamento deve ser iniciado prontamente com o objetivo de evitar a amputação e preservar o máximo de superfície capaz de suportar o peso do corpo quanto possível.^[31, 35]

4.2.5. Calosidades

As calosidades correspondem a áreas da epiderme de maior espessura, que se desenvolvem em locais de maior pressão e/ou fricção. Devem ser reconhecidas o mais precocemente possível para que sejam tratadas e não se desenvolvam excessivamente, uma vez que se podem comportar como precursores de úlceras, principalmente na presença de neuropatia.^[3] Isto acontece pois o doente perdeu a sua sensibilidade protetora e esta área espessada da pele vai atuar como um corpo estranho, criando uma área de pressão anormal no local.^[11] Alguns estudos mostram que o tratamento de uma calosidade pode reduzir em mais 25% o pico da pressão plantar.^[32, 36]

4.2.6. Edema

Edema é um fator de risco major para a predisposição de ulceração e frequentemente é exacerbado por estar num espaço apertado, como sapatos inadequados, que ficam apertados ao fim do dia. Este edema vai causar uma pressão excessiva resultando em úlceras localizadas na porção lateral ou superior do pé.^[4] Mas o grande problema é que a sua presença vai impedir o tratamento de úlceras já existentes.

As principais causas de edema são a insuficiência cardíaca e renal.^[3, 4] A insuficiência venosa pode também causar tumefação, devendo ser investigada com a realização de um eco Doppler e tratada com um aparelho pneumático gerador de compressão, quando não há doença arterial periférica concomitante, ou ser considerada para cirurgia, quando existe refluxo venoso significativo.^[3] O edema na região tibial anterior também pode estar associado a uma úlcera de estase venosa crónica.^[8]

5. MICROBIOLOGIA

No estadio 3 do pé diabético, o doente encontra-se em risco de infeção, uma vez que há rutura da barreira dermatológica com perda da integridade da pele, a primeira linha de defesa do nosso organismo.^[11] Uma úlcera do pé diabético tem uma microbiologia única, podendo ser encontrados micro-organismos Gram positivos, Gram negativos (*E. coli*, *Proteus sp.*, *Klebsiella sp.*), anaeróbios (*Clostridium sp*, *Bacterioides sp*, *Peptococcus* e *Peptostreptococcus sp.*) ou ainda uma combinação dos três.^[1, 4] Os *Staphylococci* e *Streptococci* são as espécies mais comumente encontradas, e em 50% dos casos as infeções são causadas por Gram negativos e anaeróbios. *S. aureus* é a estirpe mais comum, mas tem havido um aumento na incidência de MRSA, especialmente em doentes previamente internados, ou que realizaram recentemente antibioterapia.^[3, 8]

Os anaeróbios são mais comuns em infecções complexas e em doentes com isquemia e gangrena.^[8] Os pacientes com diabetes nem sempre apresentam os sinais inflamatórios típicos. Três exemplos deste fenômeno são os doentes com neuropatia que não apresentam dor, os que não apresentam exsudato, em virtude da hipoxia e diminuição do suprimento sanguíneo no local e ainda a ausência de eritema, devido a um déficit da resposta imune por hiperglicemia ou isquemia. Níveis flutuantes da glicose sérica podem ser uma pista para a presença de infecção.^[1] A resposta imunológica está debilitada em pacientes com diabetes, e mesmo a flora comensal dos pacientes pode ser responsável por dano tecidual severo. Estes casos contemplam os micro-organismos Gram negativos, tais como *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Pseudomonas spp* e *Acinobacter spp.*.

A realização de esfregaços é essencial no seguimento de múltiplas feridas crônica, no entanto na diabetes estes têm um valor questionável. Assim, apesar de serem vantajosos na monitorização da infecção vão fornecer resultados pouco exatos, uma vez que geralmente a superfície da ferida se encontra contaminada por outros microrganismos.^[31] Para combater essa desvantagem poderá ser considerada a sua realização após uma limpeza com gaze esterilizada embebida em soro fisiológico e desbridamento brando da úlcera, para evitar contaminação pelos microrganismos mais superficiais, diferentes dos autênticos agentes etiológicos de infecção.^[3, 8] No entanto devem optar por uma técnica de eficácia superior que implica a análise dos tecidos mais profundos para cultura, conseguido através de um desbridamento cirúrgico, com o auxílio de um bisturi ou cureta, capaz de recolher tecido da base da úlcera, por raspagem.^[31, 34] Uma alternativa aceitável a esta técnica é a aspiração de agulha fina. Uma cultura do trato sinusal é desaconselhada por ser de pouca confiança.^[8] As culturas devem ser enviadas rapidamente para o laboratório em compartimentos de transporte estéreis apropriados para tal.^[31]

6. DIAGNÓSTICO

6.1. Confirmação do diagnóstico

Uma infecção do pé diabético deve ser, preferencialmente, diagnosticada pelo exame objetivo e não pelos resultados bacteriológicos, pois todas as úlceras da pele estão colonizadas por microrganismos, no entanto apenas cerca de metade destas estão clinicamente infetadas à apresentação.^[8, 37] Para que uma úlcera seja considerada infetada deve apresentar um número superior ou igual a 10^5 CFU/g de tecido.^[22, 31] O diagnóstico clínico baseia-se na apresentação de sinais inflamatórios e purulência, no entanto, estes não são habituais nos doentes diabéticos e, como tal, também pode ser determinada uma infecção do pé diabético pelo seu odor, friabilidade e granulação do tecido, presença de necrose ou falência do tratamento da úlcera apesar da terapêutica otimizada. Em alguns casos, as úlceras do pé diabético podem também exibir sintomatologia sistémica de sepsis. Concluimos, por conseguinte, que se trata de uma patologia de diagnóstico desafiante.^[8, 22]

6.2. Estabelecer a severidade da infeção

É importante determinar a severidade da infeção, uma vez que é este critério que nos vai permitir escolher a terapêutica mais adequada, especificamente a dosagem e a via de administração dos antibióticos, e, acima de tudo, determinar a necessidade ou não de internamento.^[8] De acordo com as *guidelines* da Sociedade Americana de Doenças Infeciosas, podemos determinar a severidade da infeção, com alguns critérios do exame objetivo.^[11, 34]

Tabela 3 - Classificação clínica de infecções de úlceras em diabéticos (adaptado Lipsky et al 2004).^[11, 34]

Manifestações clínicas	Severidade da Infecção
Úlcera sem purulência ou qualquer manifestação de inflamação	Não infetada
<p>Presença de 2 ou mais manifestações inflamatórias: purulência, rubor, dor, edema, calor e endurecimento.</p> <p>Ausência de celulite ou extensão < 2 cm, circundando a úlcera.</p> <p>Infeção limitada à pele ou ao tecido celular subcutâneo.</p> <p>Sem complicações ou doença sistêmica.</p>	Ligeira
<p>Presença de 2 ou mais manifestações inflamatórias, num doente estável tanto a nível sistémico como metabólico, mas com uma das seguintes características:</p> <p>Celulite de extensão > 2 cm, atingimento linfático, disseminação abaixo da fáscia superficial, abscesso de tecidos profundos, gangrena, envolvimento do músculo, tendão, articulação ou osso.</p>	Moderada
Infeção em doente com toxicidade sistémica ou instabilidade metabólica: febre, arrepios, taquicardia, hipotensão, confusão, delírio, vômitos, leucocitose, acidose, hiperglicémia severa ou azotémia.	Severa

6.3. Avaliação laboratorial

A avaliação laboratorial por si só não é suficiente para determinar qual a altura ideal para a realização da amputação, no entanto, através da avaliação de diversos valores laboratoriais é possível predizer se o doente se encontra em risco. Essa predição é o resultado do estudo dos valores laboratoriais dos doentes na altura da amputação, incluindo contagem linfocítica, albumina, hemoglobina e níveis de glicémia, sendo o mais relevante o valor de albumina. A necessidade de uma amputação dos membros inferiores é muitas vezes indiscutível, no entanto alguns parâmetros laboratoriais específicos podem ajudar na seleção apropriada do nível da amputação, juntamente com a avaliação da componente vascular.^[7]

A combinação de albumina superior a 3,5 g/dL, juntamente com uma contagem de linfócitos superior a 1500 células/mL, associa-se a uma elevada taxa de sucesso da recuperação de uma amputação mais distal. Quando a amputação é mais proximal, um valor de albumina superior a 2,8 g/dL também revela otimização dos resultados pós-cirúrgicos. Na amputação de Syme, na qual há desarticulação da articulação do tornozelo, com preservação de um retalho do calcanhar, permitindo a sustentação de peso na extremidade do coto, um valor pré-operatório de albumina superior a 2,5 g/dL evidenciou melhores resultados finais. A diminuição da albumina, associada a uma diminuição global de proteína C reativa, velocidade de sedimentação e ainda contagem de linfócitos, corresponde a uma combinação preditiva de amputação.

O controlo dos valores da glicémia é indispensável, especialmente em situações de trauma, cirurgia ou doença súbita. Por exemplo, uma cirurgia eletiva é responsável por aumento dos níveis de stress fisiológico, o que resulta numa alteração da capacidade de regulação do metabolismo da glicose, quer em doentes diabéticos quer em não diabéticos.^[7] Os valores peri-operatórios de glicémia vão influenciar complicações cirúrgicas e sistémicas, assim como a taxa de mortalidade e duração do internamento.

O valor da HbA1c ideal vai depender do local de amputação. Na amputação trans-metatarsal, um valor médio de HbA1c de 7,8% mostrou resultados favoráveis, enquanto nas amputações abaixo do joelho o valor ideal sobe para 10%. Ou seja, os pacientes que vão ser submetidos a amputações mais proximais, apresentam melhor recuperação com níveis superiores de HbA1c. No entanto, independentemente do local de amputação, não existem diferenças significativas nos valores de mortalidade, aos 3 ou aos 5 anos, quer quando os valores de HbA1c se situem no intervalo entre 6,5 a 7,5%.^[7, 38] Estes valores não são fáceis de alcançar, e muitas vezes originam perigosas hipoglicémias. Os doentes com risco de doença arterial devem ser reavaliados a cada 3 a

6 meses. Uma alternativa à medição de HbA1c é a determinação do valor de frutossamina, um índice de controlo metabólico que pode refletir as variações da glicémia nas últimas duas a três semanas, pois é mais fácil e barata, no entanto, não apresenta tanta confiança nos seus resultados como a HbA1c.^[38]

A disponibilidade de proteínas, vitaminas, cofatores e energia necessária para sintetizar a matriz e para remodelar as feridas é essencial para a recuperação. O défice acentuado de determinada proteína pode levar à impossibilidade de cura de determinada lesão, por falta de síntese ou alteração da deposição de colagénio ou por suscetibilidade aumentada a infeção. As proteínas séricas são um dos melhores marcadores para determinar o estado nutricional do doente. Os benefícios de uma nutrição adequada são evidentes na cicatrização de feridas, como tal, não é uma surpresa que a albumina tenha um papel de relevo nas amputações do pé diabético.^[7, 17] A pré-albumina é uma proteína depletada precocemente em estado hipermetabólico uma vez que tem um tempo de semivida de 1 dia, e uma reserva corporal muito reduzida. A pré-albumina sérica revelou ser um indicador sensível do estado proteico do doente em estados agudos de malnutrição e é útil no ajuste das terapêuticas nutricionais.^[32] Clinicamente, define-se uma malnutrição severa quando a pré-albumina é inferior a 15 mg/dL ou quando ocorre uma descida do peso corporal total superior a 5% no período de 1 mês. Se um paciente desenvolve uma nutrição abaixo do que seria adequado para a idade deve ser prescrito uma quantidade de proteínas na dieta numa quantidade de 1,2 a 1,5 g/Kg de peso corporal, por dia.^[32]

A combinação de hipoalbuminémia com linfopenia é uma provável representação de um estado de má nutrição. Este resulta numa diminuição do potencial de cicatrização de úlceras, aumento da suscetibilidade de infeção e deterioração do mecanismo de defesa celular, sendo a albumina sérica um determinante mais importante do que a contagem linfocítica.^[7] No entanto não existe um valor *standard* na avaliação da nutrição de determinada pessoa, e isto deve-se ao facto de os valores de albumina e de linfócitos poderem ser mal interpretados quando há disfunção hepática, sepsis, existência de infeção oculta ou desnutrição.^[7] Sabe-se, no entanto, que um valor de índice de massa corporal inferior a 25 kg/m² está significativamente associado a amputação do membro inferior num diabético.^[17] A malnutrição reduz a proliferação de fibroblastos e da síntese de colagénio, e aumenta o risco de desenvolver infeção, ao reduzir os valores de linfócitos T e sua atividade e diminuir a atividade fagocítica, do complemento e dos níveis de anticorpos.^[17]

6.4. Imagiologia

Nem todos os doentes diabéticos com uma infeção do pé vão necessitar de diagnóstico imagiológico. Uma radiografia simples do pé vai estar indicada para deteção de osteomielite, corpos estranhos ou ar nos tecidos moles.^[8, 32] O diagnóstico da osteomielite é muitas vezes clínico, mas deve ser sempre confirmado por radiografia simples. Nos estadios iniciais a radiografia simples pode não apresentar qualquer alteração, uma vez que é necessária uma perda de 30% a 50% de massa óssea para que seja detetável por este método.^[32] Logo, se a suspeita de osteomielite for forte, deve ser realizada uma ressonância magnética, uma vez que esta é capaz de detetar anomalias mais precocemente do que a radiografia simples.^[3, 8, 32] Ou seja, os resultados positivos deste exame complementar de diagnóstico (radiografia simples) suportam a hipótese diagnóstica, no entanto se o exame for negativo não devemos excluir o diagnóstico de

osteomielite.^[32] A ressonância é capaz de melhor indicar a extensão do processo infeccioso.^[8] No entanto, a ressonância não consegue diferenciar a artropatia de Charcot da osteomielite, esta diferença apenas é possível com outros achados clínicos, tal como apresentação clínica e sintomas sistêmicos, presentes na osteomielite. Apesar do pobre valor preditivo de uma radiografia simples, a sua realização é recomendada em todos os doentes que apresentem uma úlcera no membro inferior. Devem ser repetidas de 2 em 2 ou 3 em 3 semanas, uma vez que existem alterações ósseas que podem surgir mais tardiamente.^[32]

A ecografia e a TC podem ser úteis na avaliação de anormalidades dos tecidos moles (abscessos, trato sinusal, osso cortical) e podem fornecer linhas orientadoras para o diagnóstico e tratamento por aspiração com agulha, drenagem e biópsia tecidular.^[8] Uma ressonância magnética ou a cintigrafia óssea podem ser utilizadas quando o diagnóstico é dúbio e para nos ajudar a compreender a extensão da infeção e se há disseminação até aos tecidos moles ou até ao osso.^[32] A ressonância magnética tem algumas vantagens em relação à cintigrafia óssea que passam pela sua capacidade de identificar o local anatómico da lesão, a extensão das alterações inflamatórias e qualquer infeção de tecidos moles. Existem algumas limitações destas técnicas, nomeadamente a dificuldade na distinção entre osteomielite e artropatia de Charcot.^{[31,}

32]

7. TRATAMENTO

7.1. Antibioterapia

A partir do momento em que existe uma ferida que funciona como uma porta de entrada para microrganismos em doentes diabéticos, devemos considerar automaticamente este pé como um pé em risco. A seleção da terapêutica envolve decisões empíricas do agente antibiótico, via de administração e duração do tratamento. A decisão empírica inicial vai ter em conta a severidade da infeção, história recente de antibioterapia, história prévia de infeção por microrganismo resistente, alergias do doente, entre outros fatores.^[8, 9] Podem ser usados antimicrobióticos tópicos que têm a vantagem de permitir elevadas concentrações locais com baixas doses, evitando o efeito de primeira passagem e efeitos adversos sistémicos.^[37] Temos como exemplos a iodopovidona, uma vez que este é eficaz contra um amplo espectro de organismos.^[3] Em elevadas concentrações pode ser tóxico para as células humanas, no entanto, as células bacterianas são mais sensíveis a este bactericida, logo baixas concentrações são suficientes para as combater. A matriz de cadexómero de iodo também tem sido usada, com sucesso, em úlceras do pé diabético, assim como a gentamicina, bacitracina, neomicina, cloranfenicol e polimixina B. Componentes com prata têm sido cada vez mais usados como profilaxia antibacteriana e a mupirocina é ativa contra bactérias Gram positivas, incluindo MRSA.^[1, 32, 33] Antibióticos tópicos podem também ser usados no tratamento da *tinea pedis*, e esta deve ser tratada agressivamente, para evitar evolução para úlceras no espaço interdigital.^[11] Apesar de eficazes em algumas situações, os antibióticos tópicos não devem ser usados rotineiramente.^[8] Assim, logo que possível os antibióticos tópicos devem ser descontinuados para minimizar o efeito citotóxico e o aparecimento de estirpes mais resistentes.^[33]

A decisão da toma de antibióticos numa ferida aberta, como é o caso de uma úlcera, deve basear-se na probabilidade de existência de infeção local ou sistémica. As úlceras classificadas como clinicamente não infetadas não necessitam de antibiótico e podem ser tratadas apenas com pensos e técnicas de descarga.^[11, 34] No entanto, na prática clínica ainda são prescritos antibióticos em larga escala mesmo quando não são indicados, ou seja, quando a úlcera não está infetada.^[37] Piorando a situação, está o facto de os antibióticos prescritos serem muitas vezes de largo espetro, o que é uma vantagem para cobrir o maior número de microrganismos possíveis, mas tem a desvantagem de promover o problema da resistência aos antibióticos. Os motivos desta prescrição exagerada de antibióticos pelos médicos, mesmo na incerteza de infeção, são o receio de existência de uma infeção oculta que eles possam estar a subdiagnosticar e a crença de que ao reduzirem a carga bacteriana estão a contribuir para cicatrização da úlcera. O uso excessivo de antibióticos tem efeitos deletérios não só para o paciente, mas também para a sociedade e para o serviço nacional de saúde.^[37] Estas consequências negativas passam pelos efeitos adversos que podem originar nos doentes tais como alergias, reações tóxicas (rash, disfunção renal, reação anafilática), ou diarreia associada à toma de antibióticos (por *Clostridium Difficile*) e ainda interações medicamentosas com a medicação de rotina do doente, especialmente em pacientes diabéticos que geralmente são polimedicados.^[37]

Pacientes com úlceras infetadas, mas que não ameaçam a perda do membro, podem ser tratadas em ambulatório com antibióticos orais, com uma avaliação entre 24 a 72h após início da terapêutica, para ser observada a resposta ao tratamento, e, se for necessário, alterar o antibiótico escolhido apontando para um espetro mais reduzido e com a mínima duração possível.^[8, 11, 34] Nestes casos moderados, ou seja, sem risco de perda do membro, não foi comprovado que o recurso à administração por via

parentérica seja superior à via oral, mesmo nos pacientes com diminuição de perfusão sanguíneo nos membros inferiores.^[37] Às úlceras neuroisquêmicas devem ser prescritos antibióticos de uma forma rotineira, e quando é detetada uma celulite esta deve ser marcada ou fotografada, para que mais facilmente se possa determinar qualquer alteração ou avanço.^[1] A escolha do antibiótico deve cobrir microrganismos Gram positivos, especialmente *Staphylococci* e *Streptococci* em infecções mais superficiais, e, ocasionalmente, Gram negativos.^[1, 35] O aumento da prevalência de MRSA, como já foi descrito anteriormente, tem vindo a alterar a medicação empírica para antibióticos como trimetopim e sulfametoxazol (cotrimoxazol), doxiciclina, clindamicina e levofloxacina, substituindo o uso de cefalexina e amoxicilina e ácido clavulâmico. Os pacientes devem ser reavaliados em intervalos semanais, e os antibióticos devem ser cessados quando todos os sinais e sintomas de infecção tiverem desaparecido, mesmo que a úlcera não esteja totalmente cicatrizada.^[8, 11, 37]

Úlceras no estadio 4 (pé infetado) e superior, em que existe ameaça de perda de membro, obrigam a um internamento para administração de antibiótico intravenoso e uma avaliação urgente para determinar a necessidade ou não de uma drenagem. O tempo médio da duração do tratamento é de 6 a 24 dias, e tem uma taxa de sucesso de 50 a 85% em infecções moderadas a severas.^[37] Estes antibióticos devem cobrir microrganismos Gram positivos, Gram negativos, anaeróbios e ainda MRSA. Nenhum antibiótico isolado mostrou uma melhoria significativa em relação a outro, e não é claro qual deve ser utilizado em termos de segurança (16). As escolhas incluem vancomicina, daptomicina, clindamicina com ciprofloxacina, linezolid para MRSA, e ainda imipenem/cilastatina, ertapenem, aztreonam, metronidazole, tigeciclina, ampicilina/sulbactam ou piperacilina/tazobactam ou fluoroquinolona.^[8, 9, 11] Uma revisão de artigos realizada em 2015, com o objetivo de mostrar que antibióticos

sistêmicos seriam mais eficazes no tratamento de infecções do pé diabético, mostrou que os carbapenems combinados com agentes anti-pseudomonas apresentaram menores efeitos adversos do que penicilinas anti-pseudomonas. Concluíram também que a daptomicina origina menos efeitos adversos quando comparada com a vancomicina, ou outras penicilinas semi-sintéticas, que o linezolid tem piores consequências quando comparado com ampicilina/sulbactam e ainda que a tigeciclina mostrou uma eficácia inferior e maior número de efeitos adversos do que o uso de ertapenem associado ou não à vancomicina.^[9] Tal facto demonstra a importância dos esfregaços regulares para que se possa agir de acordo com as descobertas microbiológicas.^[1]

A terapêutica antibiótica pode falhar por vários motivos, entre eles, a não adesão à terapêutica por parte do doente, a existência de uma resistência do microrganismo àquele antibiótico em particular, uma sobrinfeção, a existência de um abscesso profundo não diagnosticado, presença concomitante de osteomielite ou isquémia tecidual severa. O custo destes antibióticos deve ser um fator a considerar na escolha da terapêutica.^[8]

7.2. Cirurgia

A cirurgia é um dos tratamentos essenciais de infecções profundas do pé diabético. Os procedimentos variam desde simples incisões e drenagens até desbridamentos múltiplos e amputação. Em algumas situações, um desbridamento cirúrgico atempado e agressivo pode salvar a perda do membro por amputação. Existem inclusivamente estudos que comprovam a eficácia da cirurgia profilática como uma estratégia de sucesso na prevenção da amputação.^[39] Uma cirurgia emergente pode ser necessária em infecções severas com isquémia do membro, fascíte necrosante, gangrena gasosa, ou ainda uma infeção associada a síndrome compartimental. A cirurgia pode também ser útil no encerramento de feridas com recurso a enxertos. Temos ainda a componente da cirurgia vascular, na existência de membro com isquémia, para que

possa ser realizada revascularização.^[8] A revascularização tem a vantagem de ser minimamente invasiva e poder ser realizada apenas com anestesia local mínima, o que é favorável no tratamento de doentes fragilizados e idosos, que são a maioria dos doentes que sofrem de diabetes.^[28] Antes de qualquer cirurgia, os doentes, especialmente os diabéticos, devem ser cuidadosamente avaliados uma vez que têm inúmeras comorbidades, como por exemplo um risco elevado de enfarte agudo do miocárdio.^[40] Deve também ser prestada particular atenção à medicação, pois doentes que façam antidiabéticos orais, como a metformina, devem substituir esta por insulina de preferência por via endovenosa, nas 24 horas anteriores à cirurgia.^[40] Quando o doente já faz previamente insulina de longa duração por via subcutânea esta pode ser mantida. No entanto, se for utilizada previamente uma insulina de ação intermédia a dose deve ser reduzida em 50% na manhã da cirurgia, evitando o uso de insulina de ação rápida. Os valores de glicémia desejáveis após uma cirurgia devem ser inferiores a 140 mg/dL em jejum, e inferiores a 180 mg/dL quando medidos aleatoriamente.^[40]

7.3. Cuidados à ferida

Os cuidados a ter com as feridas num pé diabético baseiam-se em simples princípios. São eles a eliminação da infeção, desbridamento, limpeza e desinfeção, finalizando-se o processo com a realização de um penso.^[41] Existem divergências entre os autores relativamente às características destes pensos. Por um lado, temos os pensos que mantêm a ferida húmida, os mais utilizados no tratamento das feridas crónicas, que permitem um desbridamento autólogo, por outro temos os que mantêm a ferida seca, que alguns autores defendem terem eficácia superior no tratamento das úlceras do pé diabético, pois são a favor de que manter a ferida húmida aumenta o risco de colonização bacteriana, maceração e foliculite.^[1, 41]

Os pensos são usados em larga escala no tratamento de feridas, tanto para proteção como para promover a cicatrização. Existe uma variedade de opções, como por exemplo pensos embebidos em mel, em prata ou em iodo, pensos com proteases moduladoras de matriz, com hidrogel, com hidrocolóide, com alginato, absorventes de odor, com espuma hidrofílica de poliuretano, entre outros. No entanto, estudos atuais mostram que não existe nenhum penso que isoladamente seja mais eficaz do que outros.^[16] Cada um apresenta propriedades diferentes e objetivos diferentes que os distinguem entre si, sendo uns mais absorventes, outros com pouca adesão à ferida e outros com maior eficácia no controlo do exsudato. A sua classificação depende do material usado. Vários atributos do penso ideal foram descritos tais como:

- Capacidade do penso de absorver e conter exsudato sem perdas e sem maceração;
- Ausência de contaminação por partículas largadas na ferida pelo penso;
- Isolamento térmico e ótimo valor de pH;
- Permeabilidade a água e bactérias, não ficando estas contidas pelo penso;
- Evicção de trauma na sua remoção;
- Reduzida necessidade de troca;
- Capacidade de fornecer alívio da dor;
- Conforto.^[16, 38]

A decisão da escolha do penso mais apropriado deve ser baseada, se possível, no custo dos pensos e nas propriedades de cada um, de forma a que se adequem à ferida em questão.^[5, 16] Deve ser tido em consideração o tamanho, a profundidade e a localização da úlcera.^[5]

7.3.1. Desbridamento

O termo desbridamento refere-se à remoção de tecidos necrosados, corpos estranhos e material infetado com o objetivo de limpar a ferida deixando-a apenas com tecidos viáveis, otimizando o potencial de cura e evitando uma restauração irregular da ferida.^[39, 41] Este desbridamento pode ser cirúrgico, biológico (larvas), bioquímico (enzimas) e ainda químico (antisséticos), mas apenas irão ser focados os tipos cirúrgico e biológico que mostraram em ensaios ser os mais eficazes.^[33, 41]

7.3.1.1. Cirúrgico

A técnica *gold standard* do desbridamento de tecidos no pé diabético é cirúrgico.^[29] É um tratamento de imensa importância no controlo da ferida, apesar de não ter uma evidência tão forte quanto desejada, pois reduz a carga bacteriana local e torna uma ferida crónica numa ferida aguda, libertando fatores que ajudam na cicatrização.^[3] Foi demonstrado num ensaio duplamente cego que após o desbridamento cirúrgico há maior probabilidade de melhoria na regeneração da ferida, após 12 semanas, superior ao grupo de controlo.^[41]

7.3.1.2. Biológico: Terapêutica com Larvas

Os estudos acerca da utilização de larvas, no desbridamento de úlceras crónicas na diabetes, mostraram a superioridade deste tipo de desbridamento relativamente ao cirúrgico, na remoção de tecido necrótico, tendo um papel importante não só na diminuição do tempo de cicatrização, mas também na diminuição da incidência de amputação e diminuição da necessidade de utilização de antibióticos.^[41] Não devem, no entanto, ser usadas em pacientes sob efeito de anticoagulantes orais. Se os doentes estiverem sob o uso de heparina subcutânea, as larvas podem ser usadas, mas com cautela, sendo necessário uma monitorização atenta dos níveis de hemoglobina e vigiar qualquer hemorragia.^[1]

7.3.2. Antissépticos e outros produtos

Os antissépticos têm como objetivo criar um ambiente mais higiénico no local e área circundante para facilitar a eliminação da infeção.^[30] Dentro dos antissépticos foi demonstrado que o óxido de zinco teve algum sucesso na redução da área de feridas necróticas dentro de 5 semanas, quando comparado com um hidrocolóide. Foi também apontada a ineficácia da matriz de cadexómero de iodo nas úlceras já com grande profundidade.^[41]

Outros produtos que otimizam o papel do desbridamento autólogo são os hidrogéis, pensos com hidrofibra de carboximetilcelulose e ainda membrana polimérica semipermeável, quando comparados com utilização de gaze humedecida com soro fisiológico. Os hidrogéis mostraram benefícios significativos no tempo de cicatrização de úlceras do pé não isquémicas, assim como os pensos com hidrofibra de carboximetilcelulose, revelando estes uma redução considerável, de dias, do processo de cura. Finalmente a membrana polimérica semipermeável mostrou atuar na redução da dimensão da área da úlcera, num período de 6 semanas.^[41] As propriedades ideais destes pensos consistem na facilidade e velocidade de serem removidos para se poder averiguar a ferida, não desintegrar ao andar sobre eles e bom controlo do exsudato. Os pensos devem ser investigados diariamente para garantir que qualquer complicação seja detetada rapidamente, especialmente em doentes com perda da sensibilidade protetora.^[3]

7.3.3. Ressecção de úlcera crónica

Estudos afirmam que uma úlcera deve ser considerada crónica quando não existe uma redução de 50% da sua área no período de 1 mês, não sendo restaurada a anatomia nem a função.^[17, 30] A eficácia desta técnica baseia-se no conceito de que ao removermos a úlcera crónica e a sua base, esta vai ser substituída por outra de comportamento agudo e como tal vai cicatrizar mais rapidamente. Este processo torna-se ainda mais acelerado se também houver ressecção das proeminências ósseas subjacentes. Especialmente, no caso da articulação interfalangeana do hálux ou primeira articulação metatarsofalangeana, a realização de uma artroplastia mostrou uma melhoria de maior número de úlceras, em 6 meses, e uma diminuição das recidivas. Deve também haver excisão de qualquer material infetado, uma vez que desse modo existe menor risco de amputação necessária.^[41] O desbridamento reduz a população celular não funcional e pode ajudar na estimulação de citocinas e fatores de crescimento, resultando numa restauração do processo de cicatrização fisiológico.^[17]

7.3.4. Substâncias que alteram a bioquímica e a biologia celular da ferida

O conhecimento dos fatores inibitórios da cicatrização de feridas crónicas é essencial.^[41] Todo o ambiente envolvente da ferida (neuropatia, isquémia, infeção) vai influenciar significativamente a recuperação, pois vai interferir com a cascata fisiológica de cicatrização e resultar na libertação local de substâncias nocivas. Alterações dos fatores de crescimento, bem como outros aspetos da biologia celular, foram definidos nas feridas crónicas da diabetes, incluindo mudanças das concentrações relativas da MMPs, e os seus TIMPs.^[41] Estas alterações vão ter consequências na síntese de colagénio, assim como na ação e libertação de fatores de crescimento. A elevação da atividade das proteases, especificamente MMP8, MMP9 e elastase, juntamente com fatores inflamatórios locais, tais como, IL-1, IL-6, e TNF α resultam

num estado catabólico permanente de ausência de cicatrização.^[17] Para além do défice da síntese de colagénio e fatores de crescimento, há também um défice na função dos neutrófilos e macrófagos, uma resposta angiogénica danificada, e uma perda da função de barreira da epiderme, o que pode culminar num impacto negativo na recuperação.^[17] Geralmente, as feridas crónicas apresentam algumas características próprias tais como:

- Elevados níveis de proteases;
- Elevados níveis de marcadores inflamatórios;
- Baixa atividade de fatores de crescimento;
- Reduzida proliferação celular.^[17]

Entre as intervenções que conseguem influenciar a biologia celular da ferida, as que se mostraram com melhores resultados foram as que utilizaram colagénio liofilizado, plaquetas e produtos derivados, fatores de crescimento epidérmico e ácido trans-retinóico.^[33, 41] O colagénio liofilizado mostrou diminuição no tempo de cicatrização quando comparado com gaze com ácido hialurónico. A utilização de plaquetas e derivados mostrou uma redução da área da úlcera, assim como o ácido trans-retinóico. E por fim, os fatores de crescimento epidérmicos mostraram benefício na aceleração do crescimento da epiderme, melhorando não só a área da úlcera, mas também a sua profundidade, quando comparado com placebo.^[41] Componentes vasoativos, como a dalteparina, mostraram ter efeitos positivos na cicatrização de úlceras em doentes diabéticos, especialmente quando existe concomitantemente doença arterial periférica.^[3]

7.4. Terapia com células estaminais: medicina regenerativa

A plasticidade das células estaminais mesenquimais derivadas da medula óssea está bem estabelecida, sendo responsáveis pela diferenciação de numerosas células incluindo as da pele, especificamente os queratinócitos. A aplicação de células estaminais no local das feridas é capaz de estimular o crescimento e diferenciação de vários tipos celulares da pele é uma terapêutica promissora, que se tem mostrado eficaz e segura.^[39, 42] As células estaminais têm revelado um papel importante na supressão da resposta imune local, no tratamento de infecções, na cicatrização de feridas, na redução do número de amputações, na redução da inflamação e na estimulação da diferenciação e proliferação local de células progenitoras através da secreção de fatores de crescimento e da sua capacidade de modular o sistema imune dos tecidos moles no local.^[32, 41] Há evidências que apoiam a teoria de que as células estaminais modulam as várias fases da cicatrização das feridas permitindo que a lesão progrida do seu estado inflamatório inicial, prevenindo deste modo o desenvolvimento de uma lesão crónica. As células estaminais também reduzem a inflamação pela capacidade de diminuir os níveis de TNF α e interferon γ , duas citocinas pró-inflamatórias, que têm um papel na regulação da resposta do organismo à lesão. As células estaminais têm também um efeito antimicrobiano através da secreção de fatores antimicrobianos e pela regulação crescente da fagocitose e efeito bactericida das células imunes.^[32]

No entanto, a função mais importante das células estaminais no tratamento das úlceras crónicas, é conseguida através do seu efeito parácrino, ou seja, pela sua atuação nas células vizinhas. São capazes de secretar variados fatores de crescimento incluindo VEGF, SDF, PDGF, FGF e KGF permitindo desde modo que os tecidos envolventes gerem um ambiente de sobrevivência e promovam proliferação local de células reparadoras.^[33, 43] Estudos mostraram que a junção de células estaminais com

fibroblastos mostrou acelerar a cicatrização da ferida, com um aumento da proliferação de queratinócitos, célula endoteliais e fibroblastos da derme.^[32] Estudos recentes, mas de pequenas dimensões, mostraram uma taxa de cicatrização de úlceras de 90%, com regeneração do tecido do próprio doente. Pensa-se que as células estaminais poderão ter um papel no tratamento de um membro isquêmico crítico, pois há estimulação da angiogênese.^[32] Outros fatores como as G-CSF não mostraram bons resultados na aceleração da cicatrização, pois são capazes de induzir a libertação de neutrófilos da medula óssea, reduzindo a necessidade de intervenções cirúrgicas, especialmente amputações.^[33, 41]

7.5. Enxertos de pele

Foram testados enxertos de pele artificiais e humanos. Os estudos têm-se focado mais nos enxertos artificiais, entre os quais temos as culturas de fibroblastos da derme, co-cultura de fibroblastos/queratinócitos e apenas queratinócitos. O que se mostrou mais eficaz foi a co-cultura de fibroblastos/queratinócitos na taxa de cicatrização, quando comparado com o uso de cultura de fibroblastos. Os queratinócitos evidenciaram alguns efeitos positivos na redução da área da úlcera. Nos enxertos de pele humana foi demonstrado que não existe diferença significativa entre a utilização de enxertos de malha, semelhantes a uma rede, autólogos e enxertos convencionais.^[41] Antes da aplicação de qualquer enxerto devemos minimizar a carga bacteriana local, preferencialmente abaixo de 10^5 CFU/g de tecido.^[33] É importante que após o procedimento seja realizada uma monitorização estreita da evolução da ferida. O elevado custo desta terapêutica torna-a pouco utilizada.^[32]

7.6. Terapia eletrofísica

A terapia eletrofísica inclui variados tratamentos que se baseiam na transmissão de energia desde a forma elétrica, a ultrassons, laser terapia e ainda eletromagnética. A estimulação elétrica no tratamento de feridas vai atuar através da produção de um estímulo elétrico de curta duração que vai reproduzir o sistema elétrico nativo do organismo incentivando desse modo a reparação da lesão.^[44] A estimulação elétrica pode ter efeitos benéficos na perfusão dos membros, facilitando deste modo a cicatrização. Também vai ter um papel na estimulação de algumas células reparadoras de feridas tais como os queratinócitos, fibroblastos, macrófagos e neutrófilos.^[43, 44]

Dentro dos diferentes tratamentos incluídos da terapia eletrofísica, os que mostraram resultados mais vantajosos foram a estimulação elétrica e a intervenção complexa da laser terapia. A estimulação elétrica revelou uma tendência para uma maior proporção de cura e a laser terapia mostrou também benefícios quando associada à administração de agentes antioxidantes e imunomoduladores.^[33, 41]

Mais recentemente o tratamento das úlceras do pé diabético tem-se focado na redução do biofilme. O biofilme é definido como uma comunidade biológica com elevado grau de organização constituída por colónias bacterianas ou fúngicas que se encontram imersas em matrizes poliméricas produzidas pelas próprias, com o objetivo de proteção contra agressões externas e que são altamente resistentes a antibioterapia.^[32] Este biofilme foi identificado em 60% de úlceras crónicas e em apenas 6% de úlceras agudas. A redução, erradicação e inibição do biofilme é uma medida essencial para o tratamento das úlceras crónicas. Foi mostrado que os ultrassons de baixa frequência foram vantajosos na concretização deste objetivo, assim como na angiogénese e na inflamação.^[39] A terapêutica com ultrassons é geralmente indolor, mas implica múltiplas sessões. Em algumas situações poderá ser até 5 vezes por semana, durante 4 a 6 semanas.^[32]

7.7. Oxigénio hiperbárico

7.7.1. Tópico

Este tratamento tópico envolve a colocação do pé afetado numa câmara selada contendo oxigénio hiperbárico (HBO). Mostrou melhorias ligeiras de cicatrização ao fim de 4 semanas.^[41]

7.7.2. Sistémico

HBO sistémico implica que o doente passe longos períodos de tempo numa câmara HBO de grandes dimensões com o objetivo de aumentar a PO_2 até 1500 mmHg através da inalação intermitente de O_2 a 100%. Estas câmaras estão pressurizadas a 2 - 2,5 ATA (1 ATA corresponde à pressão atmosférica a nível do mar que equivale a 101,3 kPa).^[39] Vai ter efeitos benéficos na área da úlcera, aumento da perfusão no membro isquémico, redução da carga bacteriana pelo aumento de produção de radicais livres de oxigénio e aumento da atividade leucocítica.^[32, 33, 41] Estudos recentes mostraram que não existem vantagens desta técnica na redução das taxas de amputação, apesar de existir divergência na literatura acerca deste assunto.^[22, 27, 33] Há pouca informação relativamente aos custos deste procedimento, como tal não devem ser utilizados por rotina.^[27]

7.8. Redução do edema do tecido

7.8.1. Pressão negativa tópica

A redução do edema promove a cicatrização, uma vez que este tem efeitos prejudiciais na microvasculatura e no sistema linfático, e a pressão negativa tópica vai ajudar neste obstáculo. A PNT atua igualmente na redução da acumulação de detritos na superfície da ferida, pois com o aumento da oxigenação no local, por redução do edema, há redução dos microrganismos anaeróbios. Este aumento da oxigenação promove ainda melhoria da função dos neutrófilos e, conseqüentemente, aumento da resistência à

infecção pela produção de radicais oxidativos bactericidas. No entanto, a maior vantagem da PNT é aumentar a taxa de cicatrização e estimular a angiogênese.^[17, 41] A taxa de cicatrização é favorecida pelo aproximar dos bordos da ferida, devido ao aumento da produção de fibroblastos e células endoteliais com consequente produção de colagénio e estimulação da angiogênese. Os mecanismos responsáveis por este fenómeno são a libertação de íões de cálcio, inositol-trifosfato e CPK, pela ação de stress sobre a parede celular. Esta técnica não invasiva é realizada através aplicação de uma esponja estéril na ferida, rodeando posteriormente a ferida com um plástico adesivo, criando um sistema selado onde é aplicada pressão subatmosférica, através de um tubo rígido ligado a um aspirador.^[43] A pressão negativa recomendada é de - 125 mmHg, na qual é atingida a elevação máxima do fluxo sanguíneo.^[39]

7.8.2. Compressão

O recurso à compressão elástica, através de meias, ligaduras ou mesmo através de aparelhos pneumáticos, mostrou melhorias significativas especialmente nas feridas do pós-operatório.^[41]

7.9. Estabilidade metabólica

A hiperlipidémia, hiperglicémia, hipertensão e tabagismo são conhecidos como “o grande quarteto”, e são grandes fatores de risco de doença arterial periférica nos quais nos devemos focar para controlo metabólico.^[25] É também essencial a correção do balanço dos fluídos e eletrolíticos, assim como da acidose e azotémia. Se não forem vigiados podem levar a neuropatia, isquémia e edema do pé devido a insuficiência cardíaca e insuficiência renal. A hipertensão é um dos mais difíceis de controlar, pois deve haver um equilíbrio entre redução do risco de eventos vasculares com a manutenção de fluxo sanguíneo suficiente num membro mal perfundido.^[8, 41] A hiperglicémia deve ser controlada pelos valores de HbA1c, pois estes mostraram-se um importante fator de risco para amputações do membro inferior em doentes diabéticos.^[45]

Destes fatores de risco os mais fáceis de atingir, em teoria, são o controle da hiperglicémia e da hiperlipidémia. Um bom controle glicémico ajuda na erradicação da infecção, promove a cicatrização da úlcera e é capaz de controlar a dor nos doentes com neuropatia nos estádios iniciais.^[30, 33] Este deve ser atingido com alteração de medicação feita previamente ou com introdução de nova medicação, como por exemplo insulina.^[8] A escolha da insulina de longa duração deve ser feita com ponderação.^[23] Diminuir o colesterol com estatinas faz parte da prevenção primária de complicações vasculares da diabetes, estando incorporadas na NICE.^[41]

7.10. Outros fármacos

As prostaglandinas não são uma nova modalidade para o tratamento das infeções do pé diabético, mas estudos que comprovem a sua eficácia e segurança são escassos. A prostaglandina mais usada é PGE₁ cujo efeito passa pela melhoria da circulação periférica pela inibição da ação plaquetar e pelos seus efeitos vasodilatadores.^[42] A PGE₁ é administrada através de microesferas lipídicas designadas por lipo-PGE₁ evitando deste modo inativação pelos pulmões, o que resulta num aumento da duração da sua ação e menores efeitos adversos. Alguns estudos mostraram que o uso deste fármaco diminuiu a área da úlcera significativamente, especialmente das neuropáticas. Ainda existem divergências dos autores na utilização ou não destes fármacos na prática clínica.^[42]

O Heberprot-P é um fármaco recente de origem cubana que contém EGF recombinante humano.^[42] É administrado através de uma infiltração intralesão ou perilesão. A sua infiltração em úlceras de mau prognóstico revelou uma aceleração da cicatrização, provando ser um potencial tratamento adjuvante na terapêutica das úlceras do pé diabético. Os efeitos adversos são comuns são tremores, arrepios, dor e uma sensação intensa de queimadura no local da administração e infeção local.^[42]

É também de realçar a fórmula De Marco é uma combinação de cloridrato de procaína e polivinilpirrolidona (povidona), um polímero hidrofílico sintético com uma boa capacidade de se fixar na pele. A procaína induz uma redução da produção de radicais livres, vasodilatação e libertação de enzimas lisossomais, o que contribui para a prevenção de lesão nos tecidos locais.^[42]

8. PREVENÇÃO

8.1. Educação do doente

Uma vez que a diabetes é uma doença crónica e altamente prevalente, deve ser dado ênfase à educação do doente na autoavaliação e auto seguimento, uma vez que esta é a melhor forma de prevenção possível, que liberta de certo modo os profissionais de saúde, para que estes estejam disponíveis nas situações mais urgentes e preocupantes.^[1]
^{29]} Os níveis de recorrência desta patologia aos 1, 3 e 5 anos tem sido de 34%, 61% e 70%, respetivamente, o que mostra a importância de que ensinar aos doentes os potenciais riscos desta patologia e a necessidade de uma verificação diária é um passo chave na prevenção. Esta instrução deve ser adaptada e individualizada, de acordo com o historial social e a escolaridade do doente e ainda de acordo com o sexo do doente, uma vez que está demonstrada maior prevalência na área do cuidado pessoal no sexo feminino, e este deve ser inculcado de uma forma mais persistente no sexo masculino.^[1]

O doente deve começar com a inspeção de todo o calçado antes da sua utilização, incluindo o interior, pois a presença de qualquer corpo estranho, como por exemplo uma pequena pedra, pode não ser perceptível num doente com neuropatia. Pelo mesmo motivo os doentes são desaconselhados a andarem descalços. Deve também ser prestada uma atenção especial à pele e unhas dos pés, sendo importante pesquisar a

presença de qualquer tipo de fissuras, bolhas, pequenas feridas, irritações cutâneas, hiperqueratoses, com especial atenção ao espaço entre os dedos, e estar atento ao comprimento das unhas.^[2] Ao cortar as unhas deve-se evitar objetos perigosos como tesouras, alicates, ou corta-unhas, estas devem ser limadas semanalmente, com uma lima de cartão, mantendo sempre o comprimento ideal.^[2, 24] Um doente com pé diabético é um doente muito propenso a hipo hidrose o que resulta numa pele mais seca, devido à neuropatia, e como tal, cuidados de higiene particulares são essenciais.^[3, 24, 33] Deve lavar os pés com água tépida, medindo sempre a temperatura da água com um termómetro ou cotovelo, e a água não deve ultrapassar os 37°. ^[2, 24] Não deve deixar os pés em água durante mais de 5 minutos e deve, posteriormente, secar com cuidado, especialmente no espaço entre os dedos, por absorção e não por fricção. Deve também recorrer à aplicação de um creme hidratante, precisamente para evitar o desenvolvimento de fissuras, que vão servir como porta de entrada de infeções, evitando o espaço no meio dos dedos para prevenir *tinea pedis*.^[2, 11] Não deve expor os pés diretamente a fontes de calor, como aquecedores ou lareiras. O doente deve utilizar meias, durante todo o ano, inclusivamente no Verão, substituindo-as diariamente, e estas devem ser uma mistura de fibra sintética e algodão, ou lã, e não apenas de algodão, uma vez que esta fibra tem a capacidade de secar mais rapidamente.^[11] Nunca deve utilizar calçado fechado sem meias.^[24] Qualquer cor de meia pode ser utilizada, idealmente cores claras, a não ser que o doente seja alérgico a alguma tinta corante, e de preferência, sem elásticos ou costuras. Outra medida essencial em doentes diabéticos com neuropatia ou evidências de aumento da pressão plantar (eritema, calor, calosidades, medição da pressão) é a substituição do calçado habitual por sapatos de desporto ou ortopédicos com o objetivo de redistribuir a pressão sobre os pés.^[2, 46] Especialmente se existirem deformidades, como por exemplo *hallux valgus* ou dedo em

martelo, pode ser necessário recorrer a sapatos extralargos ou com maior profundidade.^[46] A mudança para sapatos de desporto pode ser efetuada em doentes considerados de baixo risco de desenvolver úlceras e que não apresentem deformidades severas.^[4] Existem algumas regras que devem ser cumpridas na escolha do calçado ideal para cada doente, são elas:

- A largura do sapato deve ser igual à largura do pé em causa, evitando sapatos afunilados anteriormente;^[2, 11]
- A altura da biqueira deve ultrapassar em 3 mm a altura do dedo mais alto;
- Deve ter mais de 1 cm que o comprimento do pé (número acima);
- Utilizar sapatos com cordões ou velcros, para evitar que haja movimento do pé dentro do sapato, que iria causar fricção nas zonas mais proeminentes, como por exemplo *hallux valgus*.
- Usar calçado em pele, com sola de borracha e com o mínimo de costuras no interior;
- Comprar sapatos ao fim do dia;
- Trocar de sapatos a meio do dia, pela regra das 5 horas, pois é provável que o segundo par de sapatos tenha uma distribuição da pressão diferente, comprimindo pontos distintos do pé;^[11]
- A utilização de sapatos novos deve ser procedimento feito de forma gradual, verificando frequentemente a presença de eritema ou bolhas;
- Inspeccionar diariamente o interior dos sapatos, para garantir que não está presente nenhum objeto estranho.^[47]

Existem situações em que mesmo o calçado de desporto ou ortopédico não é suficiente para acomodar a estrutura do pé, no caso de graves deformidades, como é o caso da artropatia de Charcot. Nesses casos vai ser necessário recorrer a calçado feito à medida, ou mesmo optar pela cirurgia, nos casos mais graves, para reconstrução da anatomia.^[11] Para ajudar na escolha do calçado adequado pode ser útil a medição da pressão plantar durante as atividades da vida diária de determinado doente, ou para estimar a eficácia de um calçado previamente escolhido, avaliando a sua atuação.^[4] Esta medição vai ajudar, uma vez que atividades diferentes vão provocar pressões diferentes na planta do pé, por exemplo, subir e descer escadas ou andar em círculos mostrou valores de pressão altamente diferentes de andar em linha reta.^[4] Todo este trabalho é desenvolvido pelos podologistas. Os podologistas são responsáveis por identificar e tratar causas de dores nos pés relacionados com problemas biomecânicos, alterações da pele como calosidades, infeções, traumatismos, doenças sistémicas com repercussões a níveis do pé como diabetes ou artrite reumatoide, e calçado inadequado.^[47] O objetivo da modificação do calçado não é apenas a redistribuição da pressão plantar, mas também proteger contra choques e agressões externas, diminuir forças de cisalhamento, acomodar e suportar as deformidades, e ainda ajudar na sustentação das ortóteses.^[47]

Para além de todas estas medidas aconselhadas aos doentes, deve ainda ser-lhes sugerido alguns esquemas adequados de exercício físico, cuidados de saúde e planos alimentares, para evitar o excesso de peso, grande fator causador de aumento da pressão plantar (1,40). Pode-se considerar receitar o cilostazol, um antiagregante plaquetário que induz melhor tolerância ao exercício em doentes com patologia vascular. A importância destes conselhos suplementares é enfatizada pelo facto de aproximadamente 50% das recidivas das úlceras dos membros inferiores, estarem descritas como não relacionadas com o calçado, mas sim com trauma, isquémia, paroníquia e dificuldades na autoavaliação do doente do próprio pé.^[11]

8.2. Diferentes métodos de *offloading*

Como já foi referido ao longo do presente trabalho, o calçado adequado nos doentes diabéticos é uma parte fundamental da terapêutica.^[1, 29, 36] Qualquer atividade, por mais mínima que seja, como caminhar, ou mesmo manter a posição bípede, vai implicar uma grande pressão na planta do pé, expondo-a a forças de compressão e, por vezes, de cisalhamento.^[48] Esta pressão é agravada no caso da existência de deformidades e quando existe uma úlcera recente, a melhor forma de conseguirmos um efeito mais rápido, e com sucesso, no seu tratamento, é através de repouso absoluto do pé, deixando de ser feita qualquer força na superfície da úlcera.^[49] A técnica ideal para esse objetivo seria recorrer a uma cadeira de rodas, ou a auxiliares de marcha como canadianas, porém estas não são frequentemente utilizadas devido à sua grande desvantagem de afetar negativamente, e em grande escala, a autonomia do doente.^[15, 49] Existem várias técnicas que podem ser utilizadas para permitir maior mobilidade e que se inserem em dois grupos principais. Estes grupos principais, que promovem a remoção da carga dos membros inferiores, incluem os dispositivos não removíveis, e os dispositivos removíveis.^[15] O objetivo fulcral destas técnicas de ausência de carga vai ser aliviar, reduzir e redistribuir a pressão plantar.^[48] Dentro dos dispositivos não removíveis temos como exemplos o gesso de contacto total e o gesso de contacto total instantâneo, sendo que ambos apresentam uma eficácia semelhante. Estes gessos de contacto total instantâneos são apenas dispositivos removíveis, que se tornam não removíveis por aplicação de tiras e ligaduras à sua volta.^[15] O gesso de contacto total é, no fundo, uma modificação do gesso tradicional utilizado pela ortopedia em fraturas extensas, e geralmente é composto por gesso Paris (gesso estucador), ou por gesso de fibras de vidro, e é considerado a terapêutica de eleição do tratamento de úlceras neuropáticas plantares.^[3, 29] Isto deve-se ao facto de ter a capacidade de se moldar ao

contorno do membro inferior, sendo capaz de distribuir equitativamente a pressão da área plantar, reduzindo desse modo a pressão que estava a ser efetuada no local da ulceração.^[15, 36] No caso de serem úlceras de causa isquémica, ou neuroisquémica, pode ser útil a utilização de bota de gesso sintético Scotchcast, uma vez que este tipo de dispositivo reduz a pressão maioritariamente nas margens do pé.^[1, 48] Para além disso, o gesso de contacto total, apresenta outras vantagens, tais como ser o dispositivo com maiores resultados benéficos num menor intervalo de tempo, melhor taxa de recuperação, maior diminuição do edema e responsável pela maior redução do tamanho da úlcera e ainda menos taxas de infeção.^[15, 48] É capaz de reduzir a pressão em 84 a 92% em úlceras neuropáticas, e pode apresentar resultados tão rápidos como entre 6 a 8 semanas.^[36] Por outro lado, apresenta também algumas desvantagens, sendo essa a razão pela qual, apesar de ser a terapêutica gold standard, ser ainda tão desvalorizado na clínica.^[15, 36] As desvantagens passam pela possibilidade de desenvolver abrasão e maceração à volta das proeminências ósseas, infeções fúngicas no intervalo entre os dedos, agravamento de osteomielite oculta, uma vez que com o gesso não temos tanta facilidade em avaliar a ferida diariamente, e atrofia e fraqueza muscular, se imobilização prolongada. São mesmo contraindicados em pacientes com úlceras infetadas e em úlceras isquémicas.^[15, 48]

Existem algumas alternativas com o objetivo de contornar estas desvantagens, e um exemplo passa pela inserção de uma abertura no gesso, simulando uma “janela”, correspondente ao local da úlcera, sendo posteriormente coberto com um penso, para que mais facilmente se possa alcançar a lesão, se necessário. Outra razão, pela qual estes métodos não removíveis são subvalorizados a nível clínico, passa também pelas dificuldades na sua aplicação e custos a eles associados, tendo em conta que é obrigatório serem aplicados por um profissional, pois, se aplicados incorretamente

podem piorar a lesão cutânea, provocar um novo ferimento ou ainda permitir que uma infecção dos tecidos moles progrida de uma forma oculta.^[36] Estes custos devem ser comparados com a sua eficácia e, atualmente, é considerado a técnica mais vantajosa em termos de custo-benefício, ou seja, apesar dos seus custos elevados é a que apresenta resultados melhores e mais rápidos.^[48] Tipicamente o TCC é trocado a cada 1 a 2 semanas, o que muitas vezes é mal tolerado pelos doentes, pois há maior desconforto e grandes dificuldades na higiene.^[15, 36]

A outra opção dentro dos dispositivos irremovíveis é o TCC instantâneo. É um material híbrido que, ao ser constituído por uma ortótese na sua base, proporciona um maior conforto aos doentes, sendo mais tolerável do que o TCC. Proporciona um melhor acesso à ferida, permitindo inspeções mais regulares. Tem ainda a vantagem de ser irremovível, o que melhora a sua eficácia pela obrigatória adesão terapêutica, apesar de ser mais facilmente removível que o TCC. Este último facto mostra ser uma vantagem nos casos de isquémia severa, caso seja necessária uma remoção mais urgente.^[36]

Devido a todos estes fatores os clínicos, na sua grande maioria, vão optar pelos dispositivos removíveis, ou mesmo apenas por sapatos ortopédicos, em alguns dos pacientes. Dentro dos dispositivos removíveis temos as ortóteses, e almofadas de feltro ou espuma, que mostraram ter uma eficácia inferior na cicatrização das úlceras.^[48] A maioria das ortóteses são compostas por duas metades, sendo usualmente empregues materiais rígidos, que promovem uma redução da carga plantar semelhante aos dispositivos não removíveis, e ainda com a vantagem de terem maior grau de flexibilidade, reduzindo a incidência de efeitos colaterais, como ocorria nos não removíveis. Possibilitam também um acesso mais fácil à úlcera, uma vez que podem ser ajustados no caso de se querer refazer o penso, ao invés de ser necessário trocar todo o material, o que aconteceria se fosse um gesso. Para além de ser mais fácil de manipular,

há poupança no custo do equipamento, pois este é reutilizado após observação da escara, e poupa-se o tempo do profissional, sendo esta a sua principal vantagem.^[15, 36] Para além de não serem tão eficazes, têm como desvantagens o facto de não se conseguirem adaptar a pés com deformidades severas, e a má adesão.^[15] Esta má adesão resulta da não utilização destes dispositivos pelos doentes na maioria dos passos dados durante as suas atividades diárias.^[49] As almofadas de feltro ou espuma não devem substituir os sapatos ortopédicos e são desaconselhadas devido à possibilidade de originarem um efeito de borda, levando a um aumento da pressão nas margens da úlcera provocando um alargamento da ferida cada vez maior.^[30] Em algumas circunstâncias podem ser usados em combinação com estes e não devem cobrir uma área extensa, pois podem ocultar complicações que possam surgir.^[48] Os sapatos ortopédicos têm também um papel na redistribuição da carga plantar, tendo sido conduzidos vários estudos ao longo dos anos, numa tentativa de compreender quais os melhores materiais a serem utilizados, incluindo espuma, cortiça, borracha, pele, e quais as melhores técnicas, por exemplo se existe melhoria ou não em utilizar uma sola inferior rígida. Uma vez que são removíveis, os sapatos ortopédicos são mais toleráveis pelos doentes, e também têm sido usados meios sapatos, como alívio da pressão de apenas uma parte da planta do pé, como o calcanhar. Um estudo laboratorial de marcha revelou que a pressão plantar com a utilização de calçado ortopédico é cerca de 900 vezes superior à pressão gerada pelo uso do TCC. Estes resultados mostram que o calçado terapêutico tem um papel mais importante na prevenção das úlceras do que propriamente no seu tratamento.^[49] Devemos ter em conta a localização da úlcera como condição fundamental aquando da escolha do dispositivo de descarga, e, após a escolha apropriada, deve ser mantida uma monitorização da pressão de toda a superfície plantar, para garantir que esta redistribuição seja homogénea.^[4]

Concluindo, os dispositivos não removíveis devem ser priorizados, uma vez que têm uma eficácia muito superior, presumivelmente devido à falta de adesão ao tratamento por parte do doente, quando é dada uma oportunidade de remoção do dispositivo, pelo próprio.^[15, 44, 48] Foi demonstrado que os doentes que utilizam os dispositivos removíveis apenas os usam em cerca de 28% das atividades diárias.^[4, 48] Esta adesão melhora quando os doentes têm historial prévio de úlceras noutra local, estando mais cientes das consequências da não utilização do mesmo. Para tentar evitar este fenómeno, os profissionais de saúde devem ser explícitos, fornecendo uma explicação clara, acerca das vantagens da aplicação correta do dispositivo e dos resultados que podem advir do seu mau uso, ou ausência de uso, para que o doente se sinta integrado no processo da tomada de decisões e que compreenda o seu papel e a sua responsabilidade.^[48] Os doentes com os dispositivos não removíveis acabam por ter alguma limitação nas atividades diárias, no entanto este fator é uma vantagem para os mais incumpridores. Existem casos nos quais os familiares recusam a construção de rampas nas entradas das casas, por fatores sociais, ou mesmo doentes que se recusam a utilizar os sapatos ortopédicos, argumentando questões de estética. Acerca da qualidade de vida dos doentes, esta ainda não está bem descrita na literatura, havendo necessidade da realização de mais investigações neste âmbito, em projetos futuros.

Com o avançar da tecnologia talvez no futuro possa surgir um dispositivo de monitorização, capaz de reconhecer sinais de alarme num pé diabético. Por exemplo, “meias inteligentes” com sensores térmicos ou de pressão que poderão alertar acerca de alterações da temperatura do pé, o que poderá ser relevante uma vez que a elevação da temperatura devido ao aumento da pressão plantar é um marcador clínico importante que precede uma úlcera.^[36, 43, 50] Um estudo atual mostrou o trabalho de uma equipa de investigadores que desenvolveram meias de têxtil inteligente, à base de fibra ótica e

sensores de pressão, temperatura e de medição do ângulo da articulação. Estas meias são capazes de alertar os doentes e os médicos de alguma alteração da distribuição da pressão plantar ou de temperatura.^[50] Outro exemplo de tecnologia que poderá vir a melhorar a vida destes doentes é a impressora 3D, que tem vindo a evoluir ao longo dos anos.^[36, 43] Esta poderá vir a ser capaz de produzir enxertos equivalentes aos de pele ou estruturas semelhantes a gesso de contacto total de acordo com as necessidades do doente, quer pelo exosqueleto, que mais facilmente se irá adaptar à anatomia do doente, quer pela precisão ao milímetro da espessura ou profundidade da sola ajustadas à redistribuição de pressão plantar de cada doente.^[36] Poderá mesmo vir a competir com o a terapêutica de eleição, o TCC. Também tem havido vastos avanços recentes no design das próteses para os doentes que acabam por recorrer à amputação, no entanto a eficácia da grande maioria ainda não foi estudada. Deve ser, portanto, incentivada a investigação nesta área para que haja melhor compreensão da biomecânica na marcha com o objetivo de contruir, num futuro recente, uma prótese com uma estrutura e funcionamento semelhante a um membro autêntico.^[51]

9. SEGUIMENTO

O prognóstico do tratamento do pé diabético é reservado, e ainda há muitas incertezas acerca da melhor abordagem ao tratamento de forma a otimizar os resultados.^[41] Alguns dos tratamentos referidos anteriormente, destinados à melhoria da cicatrização de úlceras crónicas, necessitam urgentemente de mais evidências para fundamentar o efeito da sua intervenção. Até que tais evidências estejam disponíveis, com a realização de ensaios clínicos de grandes dimensões, há uma justificação limitada para o uso de tratamentos e pensos mais caros. As úlceras do pé na diabetes são uma fonte principal de sofrimento e de grande prejuízo. Apenas cerca de 66% das úlceras cicatrizam e cerca de 28% vão resultar em amputação.^[41] Após uma amputação o risco de ser necessário uma amputação contra lateral é de 25% em 3 anos, uma vez que a patologia subjacente à diabetes é simétrica, quer seja causa neuropática ou isquémica.^[11] Após o procedimento radical, vai ocorrer um aumento de stress no membro contra lateral, o que vai, eventualmente, resultar no aparecimento de uma úlcera de mau prognóstico nesse membro. Como tal devemos garantir ao doente a oportunidade de um seguimento adequado, por uma equipa multidisciplinar, para evitar ao máximo uma evolução desfavorável.^[20, 40] É essencial confirmar com todos os novos doentes diabéticos que surgem nas consultas se já foram instruídos acerca da vigilância apertada que devem ter com os seus pés, quer em consultas de ambulatório quer em internamentos prévios, e, se se confirmar que assim foi feito devemos pedir alguns exemplos dos que foram ensinados, para que se possa confirmar que a informação foi, de facto, recebida.^[40, 46] Esta equipa multidisciplinar, em Portugal, divide-se em 3 níveis:

a) nível I: a equipa do pé diabético é constituída por médico, enfermeiro e profissional treinado em podologia e cada ACES organiza, pelo menos, uma equipa do pé diabético deste nível de cuidados, no âmbito da sua área geográfica de intervenção.

b) nível II: a equipa do pé diabético é constituída por médico endocrinologista ou internista, cirurgião geral ou cirurgião ortopédico, enfermeiro e profissional treinado em podologia e cada hospital ou centro hospitalar organiza, pelo menos, uma equipa do pé diabético deste nível de cuidados.

c) nível III: a equipa do pé diabético é constituída por médico endocrinologista ou internista, cirurgião geral, cirurgião ortopédico, cirurgião vascular, fisiatra, enfermeiro, profissional treinado em podologia e técnico de ortóteses e este nível de cuidados é organizado nos hospitais ou centros hospitalares que tenham a valência de cirurgia vascular.^[13]

Todos os doentes com diabetes, caso não existam fatores de risco, devem realizar uma consulta anual de pé diabético, no entanto, a partir do momento em que é detetada algum tipo de lesão, passa automaticamente a ser considerado um pé em risco e devem ser implementadas medidas de tratamento o mais rapidamente possível de forma a evitar a sua evolução.^[1, 46] Os fatores de risco são: amputação prévia, historial de úlceras do pé, neuropatia periférica, deformidade do pé, doença arterial periférica, dificuldade visual, nefropatia diabética ou prévio transplante renal, especialmente nos doentes em diálise, mau controlo dos níveis de glicémia e tabagismo.^[34, 46] Estes 3 níveis da equipa multidisciplinar, dividem-se de acordo com o risco de ulceração. Isto é, um doente sem fatores de risco, ou de baixo risco, mantém vigilância anual pela equipa do nível I, um doente com risco médio (existência de neuropatia), mantém uma vigilância semestral, pelos elementos da equipa do nível II, e doentes de alto risco (existência de isquémia ou neuropatia com deformidade do pé ou história de úlcera cicatrizada, ou amputação prévia, que devem ser monitorizados a cada 1 a 3 meses, pela equipa de nível II ou, eventualmente, de nível III.^[13] O trabalho desta equipa multidisciplinar é essencial pois estudos recentes mostraram que o efeito da educação do paciente sobre os desfechos possíveis e as consequências da não vigilância do seu pé não é suficiente, de forma isolada, para combater e para reduzir a redução das taxas de amputação.^[29, 52] Deve existir uma boa interação entre os vários profissionais de saúde assim como entre estes e o doente, pois a adesão ao tratamento é um objetivo essencial.^[5]

A consulta anual de controlo, deve ser efetuada num ambiente bem iluminado, e começa com uma inspeção completa e cuidadosa de ambos os pés, palpação dos pulsos pedioso e tibial posterior, e ainda realização de testes neurológicos capazes de determinar a presença ou ausência de sensibilidade dolorosa protetora. Na inspeção dos pés, se houver deteção de calosidades, estes devem ser removidas, por um especialista, como um podiatra. Os testes neurológicos devem incluir o teste da sensibilidade tátil, analisado com um monofilamento Semmes - Weinstein, de 10g e pedaço de algodão, juntamente com o teste da perceção de vibração com um diapasão de 128 Hz, teste da discriminação e sensibilidade dolorosa com um alfinete, *pinprick*, teste de reflexos do tornozelo, amplitude dos movimentos de dorsiflexão e extensão do pé, e ainda limite da perceção da vibração com um biotensiometro.^[11, 33, 46] Para concluir que existe perda da sensibilidade dolorosa tem de existir, pelo menos, um teste positivo, e para concluir a sua presença pelo menos dois testes devem ser negativos. Pode ser útil a medição da temperatura do pé com um termógrafo infravermelho, uma vez que, uma temperatura baixa é indicador de doença vascular periférica, enquanto uma temperatura elevada, em relação ao pé contra lateral, é indicador de má distribuição de pressão.^[11, 32] Todos os pacientes que fumam devem ser desaconselhados de o fazer, como eventual necessidade de consulta de cessação tabágica. Os doentes que fumam, têm perda da sensibilidade protetora, alguma anormalidade estrutural, ou ainda historial de complicações nos membros inferiores devem ser referenciados para especialistas de pé diabético, para uma vigilância mais apertada e de longa duração, para que haja prevenção e uma deteção precoce de qualquer alteração.^[46]

Ao realizar uma história clínica completa a estes doentes é essencial questionar acerca da presença de claudicação intermitente, formiguelo ou adormecimento dos pés, sensação de ardor, queimaduras ou picadas, dada a alta prevalência de doença arterial periférica em doentes com diabetes, ou outros sintomas que nos apontem para uma anomalia vascular, seguindo-se a palpação dos pulsos tibial posterior e pedioso.^[11, 33, 53] A DAP integra a definição de pé diabético e é fator de risco para ulceração e amputação, no entanto, a sua prevalência em doentes com diabetes mellitus tipo 2 é frequentemente subestimada, pois tem tendência a sua ocorrência de uma forma assintomática.^[35, 53] Uma insuficiência arterial pode-se manifestar com um pé frio, sem pulsos, pele atrofica e reluzente, húmida ao toque, ausência de pelos, unhas frágeis, tempo de preenchimento capilar pode ser superior a 40 segundos, indicador de insuficiência severa, sendo o normal abaixo de 15 segundos, palidez à elevação do membro acima do nível do coração, rubor nas áreas de dependência, e até mesmo gangrena.^[10, 11] Os doentes com pé isquémico podem apresentar uma dor aguda ou crónica, no entanto, os doentes diabéticos, ao terem perda da sensibilidade dolorosa protetora superficial, geralmente apenas experienciam uma dor isquémica quando esta é profunda e intensa.^[10] A juntar ao facto da maioria dos doentes com DAP serem assintomáticos, a acuidade diagnóstica da DAP através de sintomas, sinais ou pela palpação de pulsos periféricos é baixa, o que resulta também das baixas sensibilidades desses métodos, logo, devemos optar por um método mais fiável, tal como a determinação do índice tornozelo-braço. A medição do ITB é feita com recurso ao Doppler, medindo a pressão arterial sistólica no braço e no tornozelo, em repouso.^[8, 53] O Doppler normal apresenta um padrão trifásico: uma onda de fluxo sistólico seguida por um fluxo reverso e um fluxo adicional mais curto em diástole. Nos doentes diabéticos existe um fluxo sistólico aumentado e ausência do fluxo em sentido

oposto.^[23] Estudos recentes mostraram que o fluxo sanguíneo no pé diabético está aumentado devido a um shunt arteriovenoso e por dilatação e endurecimento das artérias periféricas.^[23] Simplificando, de um modo geral, devemos fazer a medição do ITB em doentes com mais de 50 anos, ou com idades inferiores a esta, mas que possuam concomitantemente fatores de risco para doença arterial periférica, tais como tabagismo, hipertensão arterial, hiperlipidémia ou duração da diabetes superior a 10 anos. Pode ser mesmo imprescindível referenciar para um cirurgião vascular, quando há claudicação intensa, incapacidade de continuar a trabalhar, dor em repouso, úlceras não cicatrizantes, ou gangrena, para avaliação mais profunda, podendo mesmo haver necessidade de recorrer à cirurgia.^[11, 46] Um valor de ITB no intervalo entre 0,91 e 1,30 é considerado normal, um valor inferior a 0,91, mas superior a 0,40, revela uma insuficiência ligeira a moderada, e um valor abaixo de 0,40 indica isquémia severa. Um valor abaixo de 0,5 numa úlcera crónica revela uma probabilidade elevada de amputação.^[30] Por outro lado, obter um valor superior a 1,30 prediz uma aterosclerose intensa com grande calcificação dos vasos.^[8, 33, 53] Na presença de sintomatologia atípica, ou em caso de diagnóstico dúbio, pode ser necessário medição do ITB durante a realização de exercício físico, com o auxílio de um tapete rolante. Se o ITB tiver valores normais durante o exercício físico podemos excluir DAP, se apresentar uma diminuição de 20% é diagnóstico de DAP.^[8] O ITB tem uma sensibilidade de 50-71% e uma especificidade de 30-97%.^[26] Quando não é possível utilizar o Doppler para esta medição a pressão sistólica do membro inferior pode ser adquirida através de um pletismógrafo, no qual os valores de isquémia crítica encontram-se abaixo dos 40 mmHg.^[11]

É relevante questionar acerca de todas as patologias ativas do doente, para além da diabetes, a medicação a ser realizada no momento da colheita dos dados, alergias existentes, e, tão importante como o resto, a escolaridade e o suporte social e familiar, o que nos vai permitir estratificar como sendo um paciente em risco ou não.^[11, 33] No final, esta história clínica deve terminar com uma revisão de sistemas, para garantir que o doente referiu todas as patologias presentes. Pode ser necessário efetuar alguns ajustes na medicação, como por exemplo diminuição da dose de diuréticos, e betabloqueadores na tentativa de diminuir a exacerbação de isquémia.^[11]

Tabela 4 - Seguimento do pé diabético (adaptado de Plummer et al, 2008).^[11]

Categoria de risco	Tempo entre consultas	Tipo de calçado	Especialistas
Sem neuropatia	Anual		
Neuropatia	Semestral	Sapatos com sola capaz de amortecer alguma pressão	Enfermeira especialista em tratamento pé diabético Pedorthist
Neuropatia + Deformidade	Trimestral	Sapatos extra-largos, ou com entra profundidade Sapatos feitos à medida	"
Neuropatia + Historial prévio*	Mensal-Trimestral	" Sola rígida Ortótise	" Podiatra Ortopedista
Neuropatia + Artropatia de Charcot	Mensal-Trimestral	"	" Fisioterapeuta
Doença Vascular	Mensal-Trimestral	Determinado pelo nível de neuropatia existente	" Cirurgião vascular

Tabela 5 - Áreas de controlo específico nos diferentes estadios (adaptado de Edmonds et al, 2005).^[1]

Áreas de controlo em cada estadio i					
Controlo	Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3	Estadio 4	Estadio 5
Mecânico	Conselhos calçado. Consultas podiatria regulares.	= Estadio 1 Remoção calosidades. Correção deformidades.	<i>Offloading</i> .	Repouso no leito. Calçado protetor com distribuição da pressão.	Repouso no leito. Internamento obrigatório.
Microbiológico	—	—	Esfregaços semanais. AB podem ser necessários em doentes isquémicos.	Tratamento específico do microrganismo responsável. Internamento possivelmente necessário	Tratamento ativo de necrose húmida com antibiótico IV.
Metabólico	Cessaçãotabágica. Controlo: Hiperglicémia Hiperlipidémia Hipertensão	= Estadio 1 Tratar edema.	= Estadio 1 Colheita de sangue para monitorizar função renal e cardíaca, e excluir anemia.	= Estadio 3 Controlar níveis flutuantes de glicémia. Níveis de proteína C reativa.	Monitorizaçãopertada do estado metabólico e hemodinâmico.
Vascular	Palpaçãode pulsos	Mediçãointer-torniquete (ITB).	= Estadio 2 Angiografia, se úlcera de difícil cicatrizaçãoterminal.	Desbridamentocirúrgico. Revascularizaçãoterminal.	Angiografia. Estudos Doppler. Exclusãode aneurisma da aorta. ECG. Revascularizaçãoterminal.
Ferida	—	—	Desbridamento. Pensos. Controlo da dor.	= Estadio 3 Consultas diárias: inspeção de sinais de deterioração.	Inspeções diárias. Esfregaços regulares. Manter ferida seca.
Educacional	Panfletos com conselhos acerca do calçado. Sinais de alarme. O que fazer e onde se dirigir para auxílio.	= Estadio 1 Conselhos específicos na prevenção de trauma – perda da sensibilidade	Conselhos específicos acerca do tratamento das úlceras: importância da adesão terapêutica.		= Estadio 4

i O estadio 6 não é incluído uma vez que o pé é intratável, e todos os esforços devem ser feitos para evitar alcançar esse estadio.

10. A FAMÍLIA E O DOENTE COM PÉ DIABÉTICO

A tipologia de família, em que se insere o doente diabético, vai ser essencial no prognóstico desta patologia. Na avaliação da estrutura e dinâmica global, a família com dependente, quando a família se caracteriza por ter um dos elementos dependente dos cuidados de outros, por motivo de doença (acamado, deficiente mental ou deficiente motor), deve ser tida em atenção no processo de tratamento.^[54] Uma vez que o doente apresenta uma limitação nas suas AVD, com especial relevo no caso de amputação, passa a ser reforçada a importância do papel da família no cuidado, mas também na prevenção do pé diabético.

Apesar de o pé diabético raramente afetar idades jovens, é importante que, desde o momento do diagnóstico, os doentes e a sua família aprendam os cuidados a ter com os pés. Nestes casos em particular é necessário também abordar a família pela sua perspectiva de relação parental, sendo que a ideal para melhor prognóstico, numa vertente apenas da doença, será a família equilibrada, ou ainda super-protetora.

Quando o próprio doente tem dificuldades visuais, pois muitos sofrem de retinopatia diabética, défice cognitivo, ou restrição dos movimentos devido a condições físicas que não possibilitam a investigação do seu próprio pé, quer seja por obesidade, ou por patologia como artrite reumatóide, deve ser auxiliado por outras pessoas, como por exemplo, familiares.^[2, 11, 46]

Para que o doente tenha maior qualidade de vida deve ser implementado um plano de cuidados individualizado pelo médico de família, que envolve também a família, ou o seu respetivo cuidador, garantindo assim maior adesão e melhores resultados. Este plano deve ser complementado com uma vigilância apertada das interações entre os diferentes elementos da família, devendo o médico estar atento a qualquer indício de disfunção.

11. CONCLUSÃO

Através da revisão da literatura pertinente nesta área, pudemos perceber de modo mais fundamentado e abrangente por que linhas orientadoras se guiam os procedimentos atuais no âmbito do seguimento e tratamento do pé diabético. Apesar de ser um problema que deveria requerer a máxima atenção de todos os profissionais de saúde, o pé diabético, como vimos ao longo desta revisão, tem ainda um longo caminho a percorrer na percepção e interpretação da sua génese e do melhor tratamento que poderemos aplicar. Estima-se que as infeções do pé diabético sejam a causa mais comum de internamentos hospitalares relacionados com a patologia da diabetes, continuando a ser um dos principais motivos para a amputação do membro inferior.^[31] No entanto, os especialistas mantêm-se positivos e acreditam que, com uma vigilância apertada e um cuidado e proteção adequados, um pé de um doente diabético não é uma sentença de morbilidade, mas sim uma condição tratável com possibilidades de cura.^[11]

Nem todas as complicações do pé diabético poderão ser evitadas, no entanto, a grande maioria poderá ser reduzida ao aplicarmos um programa de vigilância e prevenção, com a ajuda de uma equipa multidisciplinar.^[32] O objetivo desta equipa passa pela responsabilidade de vigiar e atuar da forma mais indicada, mas acima de tudo garantir um diagnóstico precoce, pois um atraso no diagnóstico vai aumentar consideravelmente o risco de amputação.^[8] Atualmente em Portugal, com a existência de uma consulta multidisciplinar de pé diabético nos cuidados de saúde primários, obteve-se uma redução do número de amputações em mais de 50%. São estes os principais agentes na implementação de medidas de prevenção de doença e promoção de hábitos de vida saudável. Infelizmente, o nosso país continua a dedicar mais recursos ao tratamento das patologias do que à sua prevenção e, apesar de estar a ser feito um esforço para mudar esta mentalidade, ainda não foi atingido o patamar ideal.

No caso do pé diabético esta prevenção é essencial, uma vez que só com o diagnóstico precoce de qualquer lesão a nível do pé, quer pelo doente, quer pelos profissionais de saúde, vamos conseguir adiar ao máximo o desenvolvimento desta patologia, evitando assim a amputação, só ponderada em último recurso para salvar a vida ao doente.

É recomendável o investimento sério em investigação futura nesta área, uma vez que a diabetes tem uma prevalência e incidência crescente na população. Continua a ser uma área de desafios no que concerne à etiologia das feridas, às múltiplas intervenções possíveis, à avaliação dos resultados relacionados com a cicatrização de feridas (encerramento da ferida, taxa de redução e tempo da cicatrização) e mudança na condição da ferida. Estes fatores, aliados às comorbilidades que geralmente acompanham os doentes diabéticos, assim como a idade avançada, tornam penosa a tarefa de realizar estudos mais abrangentes e completos, uma vez que o seguimento pode ser muito difícil de concretizar. Uma possível ideia para o futuro centra-se na utilidade da telemedicina no acompanhamento de doentes com pé diabético. Estudos com esta nova tecnologia foram já realizados em países como a Noruega, com resultados positivos.^[14] Devemos apostar em tudo o que possa prevenir este problema de saúde pública e flagelo mundial, tentando reduzir ao máximo os custos implicados, otimizando a relação custo-benefício.

AGRADECIMENTOS

Ao Senhor Professor Doutor Hernâni Caniço, pela sua orientação ao longo deste trabalho, pela sua disponibilidade permanente e pelos conselhos e esclarecimentos imprescindíveis à realização do mesmo.

A todos os meus amigos e colegas, pelas aprendizagens de corredor de todos os dias, académicas ou pessoais. Um especial agradecimento ao meu namorado pela paciência e ajuda desmedida na correção e revisão de todo este trabalho.

Aos mais importantes, os meus pais, por todo o apoio que me deram, na ajuda da realização deste trabalho, na perseverança que tiveram, mas acima de tudo pelas oportunidades que criaram para mim e por me terem ajudado a tornar a pessoa que sou hoje.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bentley, J.F., A., *Management of the diabetic foot ulcer: exercising control*. Journal of Community Nursing, 2008.
2. Almeida CC, B.A., Alves CP, Neves J, Mendes M, Pinheiro LF, et al. , *Pé diabético - recomendações para o diagnóstico, profilaxia e tratamento*. Capítulo de Cirurgia Vascular da Sociedade Portuguesa de Cirurgia, 2006.
3. Edmonds, M., *A natural history and framework for managing diabetic foot ulcers*. British Journal of Nursing, 2008.
4. Healy, A., R. Naemi, and N. Chockalingam, *The effectiveness of footwear as an intervention to prevent or to reduce biomechanical risk factors associated with diabetic foot ulceration: a systematic review*. J Diabetes Complications, 2013.
5. Terranova, C. and A. Bruttocao, *The clinical management of diabetic foot in the elderly and medico-legal implications*. Med Sci Law, 2013.
6. Diabetologia, S.P.d., *Diabetes: Factos e Números - o ano de 2014 - Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes*, 2015.
7. Highlander, P. and A.B. Shinabarger, *Perioperative laboratory assessment of diabetic foot infections undergoing amputation: a systematic review*. Foot Ankle Spec, 2013.
8. Bader, M.S., *Diabetic Foot Infection*. American Family Physician, 2008.
9. Selva Olid, A., et al., *Systemic antibiotics for treating diabetic foot infections*. Cochrane Database Syst Rev, 2015.
10. Setacci, C.D.D., G.; Setacci, F.; Chisci, E. , *Ischemic foot: definition, etiology and angiosome concept*. The journal of cardiovascular surgery, 2010.
11. Plummer, E.S. and S.G. Albert, *Diabetic foot management in the elderly*. Clin Geriatr Med, 2008.
12. Margolis, D.J.J., W., *Epidemiology of foot ulceration and amputation: can global variation be explained*, 2013.
13. DGS, *Norma da Direção Geral de Saúde*, 2011.
14. Nordheim, L.V.H., M. T.; Iversen, M. M., *Effect of telemedicine follow-up care of leg and foot ulcers: a systematic review*. Biomed Central syst rev, 2014.
15. Morona, J.K., et al., *Comparison of the clinical effectiveness of different off-loading devices for the treatment of neuropathic foot ulcers in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis*. Diabetes Metab Res Rev, 2013.

16. Dumville, J.C., et al., *Foam dressings for healing diabetic foot ulcers*. Cochrane Database Syst Rev, 2013.
17. Uccioli, L.I., V.; Meloni, M.; Vainieri, E.; Ruotolo, V.; Giurato, L., *Non-healing foot ulcers in diabetic patients: general and local interfering conditions and management options with advanced wound dressings*. Proceeding of the international surgical wound forum, 2014.
18. Gardete-Correia, L.B., J. M.; Raposo, J. F.; Mesquita, A. C.; Fona, C.; Carvalho, R. et al., *PREVIADIAB-Study*. Diabetes Prevalence Study in Portugal, 2009.
19. Limited, E., *How to manage of the diabetic foo*, 2011.
20. Weledji, E.P.F., P., *Treatment of the diabetic foot - to amputate or not?* Biomed Central, 2014.
21. Organization, W.H., *Global report on diabetes*. WHO library Cataloguing-in-publication data, 2016.
22. Uçkay, I.G., K.; Pataky, Z.; Lipsky, B. A., *Diabetic foot infections: state-of-the-art*, 2013.
23. Sinwar, P.D., *The diabetic foot management - recent advance*. Int J Surg, 2015.
24. Morey-Vargas, O.L. and S.A. Smith, *BE SMART: strategies for foot care and prevention of foot complications in patients with diabetes*. Prosthet Orthot Int, 2015.
25. Forsythe, R.O.B., J.; Hinchliffe, R. J., *Peripheral arterial disease and revascularization of the diabetic foot*, 2014.
26. Bowling, F.L., S.T. Rashid, and A.J. Boulton, *Preventing and treating foot complications associated with diabetes mellitus*. Nat Rev Endocrinol, 2015.
27. Rumenapf, G. and S. Morbach, *What can I do with a patient with diabetes and critically impaired limb perfusion who cannot be revascularized?* Int J Low Extrem Wounds, 2014.
28. Reekers, J.A., *Interventional radiology in the diabetic lower extremity*. Med Clin North Am, 2013.
29. Turns, M., *Diabetic foot ulcer management: the podiatrist's perspective*. Journal of Community Nursing, 2015.
30. Kim, P.J. and J.S. Steinberg, *Complications of the diabetic foot*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2013.
31. Sagray, B.A., S. Malhotra, and J.S. Steinberg, *Current therapies for diabetic foot infections and osteomyelitis*. Clin Podiatr Med Surg, 2014.

32. Andrews, K.L., M.T. Houdek, and L.J. Kiemele, *Wound management of chronic diabetic foot ulcers: from the basics to regenerative medicine*. Prosthet Orthot Int, 2015.
33. Braun, L., et al., *What's new in the literature: an update of new research since the original WHS diabetic foot ulcer guidelines in 2006*. Wound Repair Regen, 2014.
34. Peters, E.J. and B.A. Lipsky, *Diagnosis and management of infection in the diabetic foot*. Med Clin North Am, 2013.
35. Brownrigg, J.R.W.A., J.; Bakker, K.; Schaper, N. C.; Hinchliffe, R. J., *Evidence-based management of PAD & the diabetic foot*, 2013.
36. Miller, J. and D.G. Armstrong, *Offloading the diabetic and ischemic foot: solutions for the vascular specialist*. Semin Vasc Surg, 2014.
37. Abbas, M.U., I.; Lipsky, B. A., *In diabetic foot infections antibiotics are to treat infection, not to heal wounds*, 2015.
38. group, B., *British National Formulary*. BMJ Group and RPS Publishing, 2009.
39. Tecilazich, F., T.L. Dinh, and A. Veves, *Emerging drugs for the treatment of diabetic ulcers*. Expert Opin Emerg Drugs, 2013.
40. Wukich, D.K., et al., *Inpatient management of diabetic foot disorders: a clinical guide*. Diabetes Care, 2013.
41. Hinchliffe, R.J., et al., *A systematic review of the effectiveness of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes*. Diabetes Metab Res Rev, 2008.
42. Shalaby, S.Y., P. Blume, and B.E. Sumpio, *New modalities in the chronic ischemic diabetic foot management*. Clin Podiatr Med Surg, 2014.
43. Baltzis, D.E., J.; Veves, A., *Pathogenesis and treatment of impaired wound healing in Diabetes Mellitus: new insights*, 2014.
44. Braun, L.R., et al., *Diabetic foot ulcer: an evidence-based treatment update*. Am J Clin Dermatol, 2014.
45. Zhou, Z.Y., et al., *HbA1c and Lower Extremity Amputation Risk in Patients With Diabetes: A Meta-Analysis*. Int J Low Extrem Wounds, 2015.
46. Association, A.P.M., *Foot Care Recommendations*. Journal of the American Podiatric Medical Association, 2011.
47. Janisse, D. and E. Janisse, *Pedorthic management of the diabetic foot*. Prosthet Orthot Int, 2015.
48. Oliveira, A.L.M.M., Z., *Treatment of the diabetic foot by offloading: a systematic review*. Rights link syst rev, 2015.

49. Stephanie, C.D.G., *The role of activity, adherence, and off-loading on the healing of diabetic foot wounds*, 2006.
50. Mertz, L., *One step at a time: making strides toward a solution for the diabetic foot problem*. IEEE Pulse, 2014.
51. Chitragari, G., et al., *Prosthetic options available for the diabetic lower limb amputee*. Clin Podiatr Med Surg, 2014.
52. Dorresteijn, J.A., et al., *Patient education for preventing diabetic foot ulceration*. Cochrane Database Syst Rev, 2014.
53. Ferreira, A.V.B., P; Correia, H.; Jorge, S., *Doença arterial periférica em diabéticos nos cuidados de saúde primários: Resultados de um projeto de intervenção*, 2012.
54. Caniço, H.B., P; Rodríguez, E.; Carvalho A., *Novos Tipos de Família*. Imprensa da Universidade de Coimbra, 2010.