

Métodos inovadores para o tratamento do pé diabético: Uma revisão de literatura

Innovative methods for diabetic foot treatment: An integrative review

Métodos innovadores para el tratamiento del pie diabético: Una revisión integradora

Recebido: 10/09/2023 | Revisado: 19/09/2023 | Aceitado: 20/09/2023 | Publicado: 22/09/2023

Lívia Cardoso Lima

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4248-589X>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: livis.liima@gmail.com

Joana Alves Bitencourt

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2500-5097>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: bitencourtjoana@outlook.com

Guilherme Corrêa Radmann

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6662-7944>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: guilhermeradmann@gmail.com

Any Eduarda Nanes de Oliveira Farias

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5489-6209>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: any05011999@hotmail.com

Felipe Mendes de Andrade de Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7360-7925>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: felipe_mendesdeandrade@hotmail.com

Resumo

Objetivo: Investigar os tratamentos inovadores e promissores para o tratamento do pé diabético. **Metodologia:** Para responder a questão norteadora “Quais são os métodos mais modernos e disponíveis para o tratamento do pé diabético?”, foi realizado uma revisão integrativa, a partir do levantamento de artigos nas bases de dados SciELO, PubMed e Google Scholar, utilizando como descritores “Diabetes Mellitus”, “Pé diabético”, “Cicatrização de feridas”, “Terapêutica”, “Diabetic foot”, “Wound healing” e “Therapy”. Os critérios de inclusão foram: artigos originais, publicados no período de 2017 a 2023, nos idiomas português e inglês. Os critérios de exclusão englobam os artigos que não tinham relação com o objeto de estudo, resumos simples, capítulos de livros, fichas técnicas ou relatos de experiência. **Resultados:** Foram incluídos 34 artigos. Dentre eles foram selecionados aqueles que abordavam os tratamentos alternativos a partir de substratos naturais como, mel de grau médico, biomembranas de látex, biomembrana com extrato de *Actinidia deliciosa* (kiwi), placenta humana e seus derivados. Além de outros cuidados para a cicatrização de feridas do pé diabético, como a ozonioterapia, oxigenoterapia hiperbárica, irradiação ultrassônica, espuma de feltro, pressão negativa à vácuo, oxigênio tópico e a fototerapia. **Conclusão:** Por meio dessa revisão integrativa, destaca-se a importância de compreender os diferentes tipos de tratamentos utilizados no pé diabético, de forma a escolher o mais adequado e eficiente para cada caso dessa complicação crônica.

Palavras-chave: Cicatrização de feridas; Diabetes Mellitus; Pé diabético; Terapêutica.

Abstract

Objective: To investigate innovative and promising treatments for diabetic foot treatment. **Methodology:** In order to address the guiding question "What are the most modern and available methods for diabetic foot treatment?", an integrative review was conducted by searching for articles in the SciELO, PubMed, and Google Scholar databases, using the descriptors "Diabetes Mellitus," "Diabetic Foot," "Wound Healing," "Therapeutics," "Diabetic foot," "Wound healing," and "Therapy." Inclusion criteria were original articles published from 2017 to 2023 in Portuguese and English. Exclusion criteria encompassed articles unrelated to the study's subject, simple abstracts, book chapters, technical sheets, or experiential reports. **Results:** 34 articles were included. Among them, those addressing alternative treatments using natural substrates such as medical-grade honey, latex biomembranes, biomembranes with *Actinidia deliciosa* (kiwi) extract, human placenta and its derivatives were selected. In addition to other diabetic foot wound healing measures, such as ozone therapy, hyperbaric oxygen therapy, ultrasonic irradiation, felt foam, negative pressure wound therapy, topical oxygen, and phototherapy. **Conclusion:** Through this integrative review, the importance of understanding the different types of treatments used for diabetic foot is highlighted, in order to choose the most appropriate and efficient approach for each case of this chronic complication.

Keywords: Wound healing; Diabetes Mellitus; Diabetic foot; Therapeutics.

Resumen

Objetivo: Investigar tratamientos innovadores y prometedores para el tratamiento del pie diabético. **Metodología:** Para responder a la pregunta orientadora “¿Cuáles son los métodos más modernos y disponibles para el tratamiento del pie diabético?”, se realizó una revisión integradora, a partir de un levantamiento de artículos en las bases de datos SciELO, PubMed y Google Scholar, utilizando como descriptores “Diabetes Mellitus”, “Pie Diabético”, “Cicatrización de Heridas”, “Terapéutica”, “Pie Diabético”, “Cicatrización de Heridas” y “Terapia”. Los criterios de inclusión fueron: artículos originales, publicados entre 2017 y 2023, en portugués e inglés. como criterios se incluyeron artículos ajenos al objeto de estudio, resúmenes simples, capítulos de libros, fichas técnicas o relatos de experiencias. **Resultados:** se incluyeron 34 artículos, entre ellos, los que abordaban tratamientos alternativos a base de sustratos naturales como miel de grado médico, látex biomembranas, biomembrana con extracto de *Actinidia deliciosa* (kiwi), placenta humana y sus derivados, además de otros cuidados para la cicatrización de heridas del pie diabético, como ozonoterapia, oxigenoterapia hiperbárica, irradiación ultrasónica, fieltro espuma, vacío de presión negativa, tópicos. Oxígeno y fototerapia. **Conclusión:** A través de esta revisión integradora, se destaca la importancia de comprender los diferentes tipos de tratamientos utilizados en el pie diabético, para elegir el más adecuado y eficiente para cada caso de esta complicación crónica.

Palabras clave: Cicatrización de heridas; Diabetes Mellitus; Pie diabético; Terapéutica.

1. Introdução

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica caracterizada pelo comprometimento do metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas, causada pela ausência, inatividade ou pela diminuição da insulina, promovendo a sensibilidade dos tecidos a esse hormônio responsável por regular os níveis de glicose no organismo (Castro et al., 2021). Essas alterações podem comprometer o metabolismo da glicose, gerando um quadro de hiperglicemia crônica (Amorim et al., 2019).

Essa doença apresenta subtipos de origens diferentes que implicam no bem-estar do diabético (Nunes, 2018). A DM tipo 1 tem uma forte predisposição genética que está relacionada a destruição das células beta pancreáticas, responsáveis por produzir insulina. Por outro lado, a DM tipo 2 apresenta um elevado componente hereditário, porém, fatores ambientais, como o consumo calórico exagerado, sedentarismo, tabagismo e até mesmo o estresse emocional, interferem negativamente no mecanismo de ação da insulina (Nunes, 2018).

Em 2019, a Sociedade Brasileira de Diabetes estimou 13 milhões de indivíduos vivendo com a doença, representando 6,9% da população, promovendo um aumento nas taxas de incidência, morbimortalidade e, também, de consequências associadas às complicações da DM (SBD, 2019; Ladeia et al., 2020).

Neste sentido, é importante destacar que uma das mais graves e onerosas complicações crônicas da DM é o Pé Diabético (PD) (Fonseca & Rached, 2019).

O PD configura-se como uma preocupação para a saúde pública, devido às altas taxas de internação, amputação, custo hospitalar elevado, e especialmente, pelas consequências ao bem-estar dos indivíduos com essa doença (Brasileiro et al., 2019). Considerada uma das complicações mais frequentes, o PD é responsável pela maior parte dos casos de morbidade associados à DM, afetando mais de 30% da população diabética com mais de 40 anos de idade (Ertugrul et al., 2020). Essa doença é caracterizada por ter origem multifatorial, em destaque, pelas anormalidades que são resultado da neuropatia e/ou vasculopatia da DM, ambas alterações contribuem para o desenvolvimento de ulcerações no PD, as quais agravam a saúde do indivíduo (Brasileiro et al., 2019).

Segundo Arruda et al, (2018) o amparo ao diabético e às suas complicações são fornecidas de forma gratuita para todos os brasileiros pelo Sistema Único de Saúde (SUS), uma vez que essa doença crônica é considerada uma Condição Sensível à Atenção Primária (CSAP), sendo essa a principal forma de entrada dos usuários para ter acesso aos tratamentos. O protocolo de cuidados do SUS para o tratamento do PD está focado no uso de analgésicos, antibióticos, pomadas percutâneas,

desbridamento da ferida e curativos, seja de colagenase, sulfadiazina, alginato de cálcio ou espuma de prata, a fim de proporcionar a melhoria das feridas e úlceras do PD (Rosa et al., 2018; Tavares & Magalhães, 2021).

No entanto, esse tratamento convencional apresenta dificuldades que podem culminar no avanço do PD, fator que é influenciado pela falta de eficácia do tratamento em muitos casos e na superlotação das unidades de saúde, o que dificulta o atendimento de qualidade. Além disso, a carência de recursos financeiros e baixo grau de instrução do paciente auxiliam fortemente na interrupção precoce do tratamento (Silva et al., 2017). Uma das principais consequências dessa ineficiência são os casos de amputações não traumáticas de membros inferiores dos pacientes com a complicação, situação essa que poderia ser modificada com procedimentos mais adequados e efetivos (Rosa et al., 2018; Tavares & Magalhães, 2021).

Portanto, essa revisão integrativa tem como objetivo investigar os modelos inovadores e promissores para o tratamento do PD, destacando métodos eficientes que podem ser implementados ao sistema de saúde de diversas regiões visando o desenvolvimento de novos protocolos que contemplem as necessidades singulares de cada paciente acometido.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, qualitativa, com abordagem descritiva, a partir de estudos que discutem o tema proposto. Para sua construção, foram respeitadas as fases desse tipo de pesquisa: 1- Elaboração da questão norteadora; 2- Busca ou amostragem na literatura; 3- Coleta de dados; 4- Análise crítica dos estudos incluídos; 5- Discussão dos resultados; 6- Apresentação da revisão integrativa (Souza, Silva & Carvalho, 2010; Koche, 2011; Ludke & André, 2013; Pereira et al, 2018).

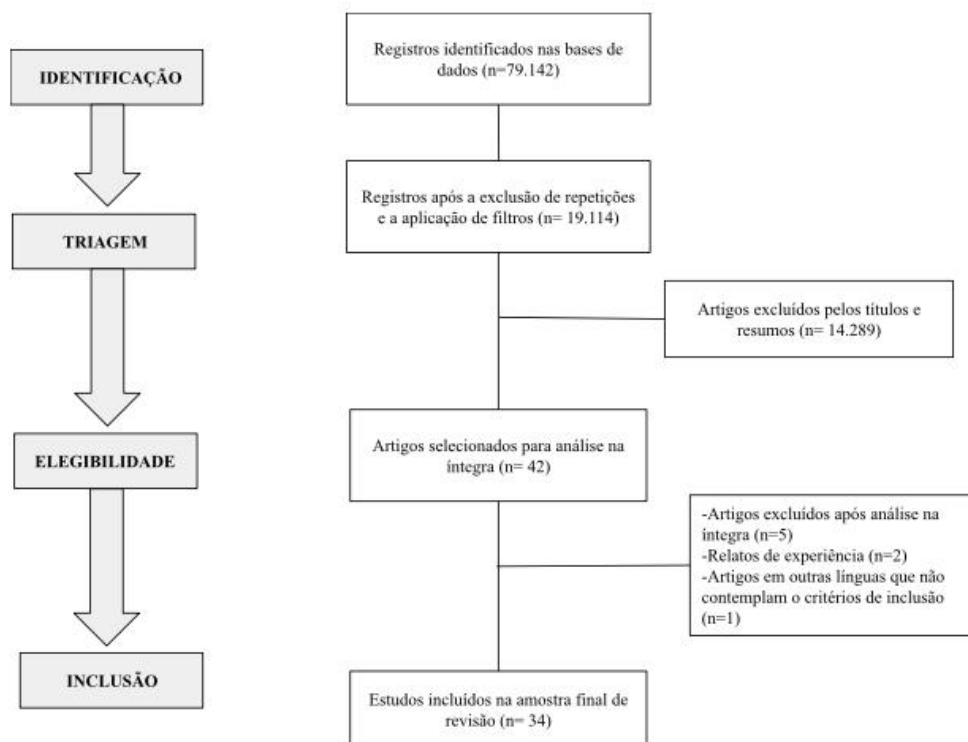
Para responder à questão norteadora “Quais são os métodos mais modernos e disponíveis para o tratamento do pé diabético?” foi realizado um levantamento de artigos nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed e Google Scholar. Os descritores utilizados foram “Diabetes Mellitus”, “Pé diabético”, “Cicatrização de feridas”, “Terapêutica”, “Diabetic foot”, “Wound healing” e “Therapy”, utilizando o gerenciador de referências EndNote. Como critérios de inclusão foram estabelecidos: artigo original, publicado entre 2017 a 2023, nos idiomas português e inglês. Foram excluídos os artigos que não tinham relação com o objeto de estudo, os que não apresentaram resultados clínicos, resumos simples, capítulos de livros, fichas técnicas e relatos de experiência.

Em seguida, foram avaliados os títulos e resumos a fim de identificar resultados de interesse para a revisão. Nos casos em que a leitura do resumo não foi suficiente para definir se o trabalho deveria ser incluído na amostra, foram considerados os demais critérios de inclusão e exclusão. Com vistas a determinar sua elegibilidade, os artigos selecionados foram lidos na íntegra. Os dados referentes à metodologia (desenho de estudo, local e ano de realização) empregada nos artigos que compuseram a amostra final foram sistematicamente selecionados a partir de quadro sinóptico elaborado pelos pesquisadores, o que facilitou a comparação e interpretação das informações.

3. Resultados

A busca inicial nas bases de dados, sem a aplicação dos filtros e retirada das duplicações, a partir dos descritores retornou o número de 79.142 artigos. Após esse processo inicial, houve a triagem dos estudos encontrados, cuja maior parte foi obtida no Google Scholar (n=22.150), seguido do Pubmed (n=1.521) e Scielo (n=32), valores que correspondem a aplicação dos filtros pré-determinados. Desse total, foram sondados artigos condizentes com os critérios de inclusão e exclusão, selecionando, assim, 42 artigos para a leitura na íntegra. Contudo, apenas 34 contemplaram os critérios de elegibilidade da revisão (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma da seleção de estudos da revisão.



Fonte: Autores.

Dos 34 artigos analisados na íntegra, 18 foram obtidos na língua inglesa, com origem de diversos países, como China, Paquistão, Irã, Reino Unido, Taiwan, Polônia, Austrália, Itália, Japão, Amsterdã e Alemanha. Quanto aos tipos de pesquisa, 11 foram revisões de literatura, 6 classificados como ensaios clínicos randomizados controlados e 3 ensaios clínicos observacionais, 6 revisões sistemáticas sem metanálise, 4 com metanálise, 1 estudo experimental e 1 transversal. Foram sondadas também 1 dissertação de mestrado e 1 trabalho de conclusão de curso que contemplam o objeto de estudo definido na metodologia (Quadro 1).

Quadro 1 - Distribuição dos estudos segundo autor, título, desenho, país da realização e ano da publicação.

Autor/Ano	Título	Desenho de estudo	País/Ano
AN et al., 2021	Mesenchymal Stromal Cell-Derived Extracellular Vesicles in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: Application and Challenges.	Revisão integrativa.	China / 2021
BARACHO et al, 2023	LED phototherapy in tissue repair of chronic wounds in people with diabetes: a systematic review.	Revisão sistemática.	Brasil / 2023
BASHIR, et al., 2018	Comparing negative pressure wound treatment with honey dressing in healing of foot ulcers in diabetics.	Estudo randomizado controlado.	Paquistão / 2018
BORGES, 2021	Fotobiomodulação com diodos emissores de luz (LED) no espectro vermelho e infravermelho na cicatrização de úlceras de pé diabético: um ensaio clínico randomizado controlado.	Ensaio clínico randomizado controlado.	Brasil / 2021
BORYS et al., 2018	Negative-pressure wound therapy for management of chronic neuropathic noninfected diabetic foot ulcerations—short-term efficacy and long-term outcomes.	Ensaio clínico observacional.	Polônia / 2018
CAO et al., 2017	Mesenchymal Stem Cells Improve Healing of Diabetic Foot Ulcer.	Revisão integrativa.	China / 2017
CHEN et al., 2021	A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of negative pressure wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcer.	Revisão sistemática.	China / 2021
COELHO et al., 2021	Healing rate in diabetic foot ulcers treated with biomembrane and hydrocolloid powder: randomized clinical trial.	Estudo randomizado controlado.	Brasil / 2021
COSTA et al., 2022	Influence of ozone therapy as an adjunct in the treatment of ulcerative lesions in patients with diabetes mellitus.	Revisão integrativa.	Brasil / 2022
COUTO et al., 2021	Functioning of hyperbaric oxygen therapy and its use in the treatment of diabetic foot: what nursing care?	Revisão integrativa.	Brasil / 2022
CREMERS et al., 2020	In vitro antimicrobial efficacy of two medical grade honey formulations against common high-risk meticillin-resistant staphylococci and Pseudomonas spp. pathogens.	Estudo experimental.	Portugal / 2020
DANTAS, 2021	O dispositivo RAPHA como inovação tecnológica em saúde: em busca das representações sociais dos idosos portadores de pés diabéticos.	Dissertação de Mestrado.	Brasil / 2021

ESPOSITO et al., 2017	Deep tissue biopsy vs. superficial swab culture, including microbial loading determination, in the microbiological assessment of skin and soft tissue infections (SSTIs).	Ensaio clínico.	Itália / 2017
KARDOUST, et al., 2021	The Effect of Kiwifruit Therapeutics in the Treatment of Diabetic Foot Ulcer.	Estudo randomizado controlado.	Irã / 2021
KATAOKA et al., 2021	Effectiveness of ultrasonic debridement on reduction of bacteria and biofilmin patients with chronic wounds: A scoping review.	Revisão de escopo.	Japão / 2021
LEITÃO et al., 2021	Tendência do uso e fontes de obtenção de antidiabéticos orais para tratamento de diabetes no Brasil de 2012 a 2018: análise do inquérito Vigitel.	Estudo transversal.	Brasil / 2021
LIMA et al., 2022	Utilização da placenta humana na cicatrização de úlceras nos pés de pessoas com diabetes: revisão integrativa.	Revisão integrativa.	Brasil / 2022
LAZZARINI et al., 2019	Measuring plantar tissue stress in people with diabetic peripheral neuropathy: a critical concept in diabetic foot management.	Revisão de literatura.	Austrália / 2019
MENESES et al., 2020	Efeitos da espuma de feltro no tratamento do pé diabético: revisão sistemática com metanálise.	Revisão sistemática com metanálise.	Brasil / 2020
MURPHY et al., 2018	The effect of 22.5 kHz low-frequency contact ultrasound debride-ment (LFCUD) on lower extremity wound healing for a vascu-lar surgery population: a randomised controlled trial.	Estudo randomizado controlado.	Canadá / 2018
NASCIMENTO et al., 2022	Efficacy of medical grade honey in the treatment of diabetic foot ulcers: a systematic review.	Revisão sistemática.	Brasil / 2022
PAGGIARO et al., 2018	Biological effects of amniotic membrane on diabetic foot wounds: a systematic review	Revisão sistemática.	Reino Unido / 2018
ROSA et al., 2018	A tecnologia rapha e sua incorporação no sistema único de saúde.	Revisão narrativa.	Brasil / 2018
ROSA et al., 2019	Evidence in Practice of Tissue Healing with Latex Biomembrane: Integrative Review.	Revisão integrativa.	Brasil / 2019
SHARMA et al., 2021	Efficacy of hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcers: An updated systematic review and meta-analysis	Revisão sistemática com metanálise.	Taiwan / 2021
SCHAPER et al., 2020	Practical guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update).	Revisão sistemática.	Amsterdã / 2020

SILVA et al., 2019	Eficácia dos curativos na cicatrização de úlceras do pé diabético: revisão integrativa.	Revisão integrativa.	Brasil / 2019
SILVA et al., 2019	Uso de fototerapia para cicatrização de feridas de pés diabéticos.	Revisão sistemática.	Brasil / 2019
TAVARES & MAGALHÃES, 2021	Avaliação de tecnologia em saúde: Dispositivo Móvel Portátil RAPHA©	Trabalho de conclusão de curso.	Brasil / 2021
THANIGAIMANI et al., 2021	Topical oxygen therapy for diabetes-related foot ulcers: A systematic review and meta-analysis.	Revisão sistemática com metanálise.	Reino Unido / 2021
WANG et al., 2017	Phototherapy for treating foot ulcers in people with diabetes.	Ensaio clínico randomizado controlado.	China / 2017
WANG, et al., 2019	Effectiveness of honey dressing in the treatment of diabetic foot ulcers: A systematic review and meta-analysis.	Revisão sistemática com metanálise.	China / 2019
WIEGAND et al., 2017	Does non-contact low-frequency ultrasound therapy contribute to wound healing at the molecular level?	Ensaio clínico.	Alemanha / 2017
ZHANG et al., 2018	Comparative efficacy of nine different dressings in healing diabetic foot ulcer: A Bayesian network analysis.	Revisão de literatura.	China / 2018

Fonte: Autores.

4. Discussão

O pé diabético é responsável por parte significativa dos casos de morbidade associados à DM, consequentemente, a prevalência dessa condição aumenta consideravelmente a demanda por serviços de saúde, o que pode acarretar necessidades socioeconômicas que requerem a implementação de políticas públicas mais eficientes (Toscano et al., 2018).

Na maioria das pessoas com diabetes, o controle da glicemia pode ser alcançado com o uso de medicamentos, como a aplicação de insulinas ou o uso de antidiabéticos orais, além de mudanças no estilo de vida, com a adoção de dieta equilibrada e prática de atividade física regular (Leitão et al., 2021). Essas condutas, associadas ao cuidado adequado das úlceras, impactam positivamente na recuperação do PD e fazem parte do arsenal terapêutico preconizado pelo SUS.

Neste sentido, é preciso abordar estudos relacionados a modelos de tratamentos experimentais ou aqueles já utilizados, em especial os mais inovadores, que possam melhorar a qualidade dos protocolos oferecidos pelos serviços de saúde, promovendo, assim, o cuidado adequado para aqueles que sofrem com o PD.

Mel de grau médico

Uma das formas de tratar o PD é através de um produto natural conhecido como mel de grau médico (MGM), este modelo tem sido objeto de várias pesquisas científicas, especialmente na China, onde diversos estudos têm sido conduzidos nessa área. Esse composto natural apresenta diversas propriedades biológicas ativas que são responsáveis pelo processo de cicatrização de feridas, auxiliando no desbridamento autolítico e promovendo atividade anti-inflamatória, antibacteriana e

angiogênica, também atuando no estímulo da síntese de colágeno no local aplicado. Além disso, o estudo realizado por Wang et al. (2019) aponta que a maioria dos antibióticos disponíveis no mercado não apresenta tanta eficiência frente ao demonstrado pelo o MGM, composto que atua contra um amplo espectro de bactérias, incluindo aeróbias, anaeróbias, gram positivas, gram negativas e suas variantes resistentes (Wang et al., 2019).

Verifica-se que o MGM possui diversas ações benéficas no processo de cicatrização de feridas (Cremers et al, 2020). Inicialmente, ele aumenta a atividade da plasmina (uma enzima que digere especificamente a fibrina que se liga à superfície da ferida), além disso, seu baixo pH (pH 3,2-4,5) torna o ambiente da ferida menos favorável para proteases destrutivas, aumentando a liberação de oxigênio da hemoglobina. Outro aspecto relevante é a atividade antimicrobiana do MGM, que é amplamente constituída por uma gama de propriedades, incluindo sua atividade higroscópica que desidrata os microrganismos (Cremers et al, 2020).

De acordo com Bashir et al. (2018), as úlceras do PD tratadas por esse método apresentam um tempo de cicatrização menor em comparação com os tratamentos tradicionais, variando aproximadamente entre 18 e 28 dias para obter resultados positivos no paciente. Sendo assim, Zhang et al (2018) afirmaram que diversos estudos estabelecem a efetividade dos curativos de MGM como equivalente ou até superior aos tradicionais usados no SUS para o tratamento dessa complicação.

Contudo, apesar dos estudos terem comprovado a ação benéfica no tratamento de pacientes com úlceras nos pés, faz-se necessário que ensaios clínicos mais avançados sejam realizados para atestar os mecanismos fisiopatológicos pouco conhecidos desse produto natural. Um dos obstáculos na utilização desse modelo é a falta de padronização no mel utilizado, o que pode afetar os resultados do procedimento terapêutico analisado (Wang et al., 2019). Todavia, a utilização desse bioativo ganha destaque no cenário alternativo de tratamentos, principalmente devido ao seu baixo custo e à praticidade de uso pelos pacientes (Nascimento et al., 2022).

Biomembrana de látex

A biomembrana de látex, extraída da *Hevea brasiliensis* (comumente chamada de seringueira), destaca-se como uma opção eficaz e de baixo custo para o tratamento do PD, oferecendo uma alternativa de curativos para úlceras decorrentes dessa complicação da DM, por meio de suas propriedades angiogênicas (Rosa et al., 2019). Sob essa perspectiva, o uso desse produto atua não apenas como barreira física para os ferimentos, mas também desencadeia o processo de reparação tecidual, contribuindo como um mecanismo de defesa para o organismo (Rosa et al., 2019).

Uma variação do uso de biomembranas é com a utilização de proteínas de látex de *Calotropis procera* (BioMem CpLP), que participa de forma ativa na fase inflamatória da cicatrização, ativando macrófagos e neutrófilos, além de liberar mediadores inflamatórios, apresentar efeito antitumoral e potencial antipirético (Coelho et al., 2021).

Entretanto, uma pesquisa realizada por Coelho et al. (2021) compara essa biomembrana com o cuidado convencional, que envolve um hidrocolóide em pó, demonstrando a ausência de diferenças estatísticas significativas na taxa de cicatrização envolvendo esses dois processos, porém a biomembrana apresenta um custo mais baixo frente a diversos outros modelos frequentemente utilizados para o tratamento do PD.

Curativo contendo polpa de kiwi

O curativo a partir da aplicação tópica da polpa de Kiwi associada ao uso oral de antibióticos, apresentou uma elevada taxa da enzima proteolítica chamada actinidina e agentes antibacterianos que ajudam a reduzir o tempo de tratamento, podendo também substituir o desbridamento cirúrgico em alguns casos (Kardoust et al., 2021). Neste sentido, o estudo realizado por Kardoust et al. (2021) relatou que a aplicação diária de curativos a partir da polpa do Kiwi reduziu, significativamente, a área da ferida em comparação ao grupo controle e apresentou efeito estatisticamente equivalente quando comparado ao grupo

padrão tratado com antibióticos e desbridamento sem bisturi, contribuindo, assim, na remoção do tecido necrosado dos membros inferiores. Dessa forma, esse tratamento alternativo foi atestado como sendo benéfico para a saúde dos pacientes e de potencial baixo custo e acessibilidade, uma vez que esse tratamento dispensa procedimentos de extração, purificação ou formulações com efeito cicatrizante (Kardoust et al., 2021).

Placenta humana, membranas amnióticas e células estromais mesenquimais

Uma das abordagens de maior potencial no segmento dos tratamentos biológicos é o uso da placenta humana e seus derivados para estimular a renovação do tecido epitelial no PD (Silva et al., 2019). A aplicação mais comum desse tipo de cuidado em pacientes com úlceras persistentes se dá através dos aloenxertos de membrana placentária (ou homotransplantes cutâneos), compostos de matriz extracelular e um complexo de citocinas reguladoras que promovem a proliferação e modulação celular, além de secreção de citocinas por diversos tipos de células que ativam o mecanismo responsável pelo reparo tecidual, potencializando fatores de crescimento e células viáveis para o processo de cicatrização de feridas persistentes em diferentes partes do corpo (Lima et al., 2022). Esse produto biológico também contém pequenos níveis de antígeno leucocitário humano presentes nos tecidos placentários, apresentando baixa taxa de rejeição imunológica, o que, conseqüentemente, aumenta a probabilidade de sucesso no tratamento das feridas (Lima et al., 2022).

No estudo realizado por Silva et al. (2019) foi investigado o efeito do aloenxerto de membrana amniótica, em combinação com o desbridamento do tecido necrótico e curativos convencionais, no tratamento de úlceras do PD. Os resultados revelaram uma diminuição de 50% no tempo da cicatrização quando comparado com os cuidados comumente utilizados. Entretanto, apesar de ser uma alternativa de custo relativamente baixo, uma vez que a placenta humana é comumente descartada na maioria das instituições de saúde do Brasil, a aplicação clínica dos aloenxertos placentários exige uma regulamentação no protocolo de reaproveitamento desse material biológico, o que dificulta sua obtenção segura (Lima et al., 2022).

Portanto, tratando-se de uma alternativa inovadora, ainda há necessidade de aprofundar os estudos clínicos realizados, abordando um maior número de variáveis que impactam na eficiência do uso desses produtos (Paggiaro et al., 2018). Nesse âmbito, uma alternativa similar ao uso da membrana amniótica é a aplicação de células estromais mesenquimais e seus derivados, atuando de forma semelhante a placenta, como uma reserva de células pluripotentes que podem ajudar por meio, principalmente, de sua diferenciação em queratinócitos e células epiteliais na cicatrização de feridas do PD (An et al, 2021). Porém, há obstáculos relacionados à estabilidade dessas amostras e a possibilidade de diferenciações celulares que podem culminar no aumento de células não desejáveis (Cao et al., 2017).

Ozonioterapia

Em contrapartida ao método inovador descrito anteriormente, a ozonioterapia é um tipo de procedimento que já atua de forma adjuvante no tratamento de lesões ulcerosas do PD, sendo considerada uma PIC (Prática Integrativa Complementar), utilizada em caso de não eficácia no cuidado convencional dessa complicação crônica. Em 2018, o Ministério da Saúde incluiu a ozonioterapia como uma das 10 novas PIC ao SUS, beneficiando milhões de brasileiros com o PD (Brasil, 2018).

Esse modo de tratamento utiliza o estresse oxidativo como mecanismo de atuação nas feridas, promovendo angiogênese, estimulando a atividade antioxidante, antibacteriana, e melhora no processo de cicatrização dos pacientes, porém esse uso deve ser individualizado, dependendo, principalmente, da gravidade da ferida do PD. Entretanto, a ozonioterapia tem desvantagens em seu uso, a exemplo da peroxidação de lipídios que podem liberar mediadores de inflamação, podendo, inclusive, induzir lesões e possível morte celular, além de não ser recomendado seu uso por via intravenosa devido ao maior risco de embolia pulmonar (Costa et al., 2022).

Oxigenoterapia hiperbárica

Sob essa perspectiva, a Oxigenoterapia Hiperbárica (OHB) surge como um recurso terapêutico utilizado no tratamento de feridas e úlceras do PD. Esse método consiste na inalação de oxigênio dentro de uma câmara hiperbárica, onde a pressão ultrapassa os valores atmosféricos padrão (101.325 Pa). A OHB oferece diversas vantagens, como a promoção da neovascularização, a proliferação de fibroblastos e a ação antimicrobiana, ajudando, também, na melhoria da cicatrização das lesões (Couto et al., 2021). Entretanto, um estudo realizado por Sharma et al. (2021) demonstram que esse tratamento adjuvante só atua de maneira direta na diminuição dos casos de amputação do PD se realizar no mínimo 30 sessões (Sharma et al., 2021), tornando-o mais suscetível à desistência por parte dos pacientes dependentes do SUS.

Além disso, é importante considerar que o processo descrito acima apresenta custo elevado devido à tecnologia especializada. Cada sessão de OHB pode, atualmente, ter um elevado custo, fazendo com que o tratamento completo varie de mil até dezoito mil reais, o que se torna inacessível para diversos brasileiros (Couto et al., 2021).

Contudo, uma notícia positiva é que em 2018, o Ministério da Saúde incorporou a OHB para o tratamento do PD no âmbito do SUS sem necessidade de procedimentos específicos e custos adicionais para o seu uso pela população, contribuindo significativamente para a redução do número de internamentos e amputações decorrentes dessa complicação crônica (Brasil, 2018).

Ultrassom de baixa intensidade

O desbridamento de feridas, realizado com ondas ultrassônicas de baixa frequência (20–40 kHz), que promovem a eliminação e destruição de tecidos moles desvitalizados pelo efeito da cavitação foi introduzido como um novo método para tratar feridas crônicas, como aquelas provenientes do PD (Murphy et al., 2018). Como consequência, vários dispositivos ultrassônicos para o desbridamento de feridas foram desenvolvidos, porém as indicações quanto ao tamanho e tipo de ferida e as configurações ideais para esse procedimento (tempo e frequência de irradiação) precisam ser elucidadas de forma mais precisa na literatura (Kataoka et al., 2021).

Em geral, as configurações ideais podem ser resumidas da seguinte forma: 2 a 5 minutos por sessão para feridas entre 10 a 20 cm². Já para feridas maiores é necessário acrescentar mais tempo, devido a sua extensão, porém para ambos os casos é necessário utilizar o modelo descrito cerca de 3 vezes por semana. Além disso, os dispositivos que exigiam contato direto com a ferida promoveram sua cicatrização por meio da redução da carga e do crescimento bacteriano (Kataoka et al., 2021).

Dentre os benefícios relatados, um estudo realizado por Esposito et al. (2017) relatou que o debridamento ultrassônico reduziu significativamente a carga bacteriana, podendo até suprimir o crescimento dessas bactérias presentes nas úlceras do PD. Já Wiegand et al. (2017), por meio de um estudo randomizado controlado, afirmou melhora na cicatrização de feridas, redução dos níveis abundantes de citocinas pró-inflamatórias, bem como, reduzindo a carga bacteriana geral, corroborando com o estudo de Esposito et al. (2017). No entanto, ainda são necessários mais estudos utilizando o debridamento ultrassônico em feridas crônicas, uma vez que, se observa a utilização de configurações diferentes de dispositivos ultrassônicos entre os trabalhos encontrados, o que prejudica a reprodutibilidade de experimentos empregando a mesma intervenção (Kataoka et al., 2021).

Espuma de feltro

Alguns procedimentos para tratar o PD ainda possuem pouco arcabouço teórico e experimental, a exemplo do uso da espuma de feltro no cuidado das úlceras do PD, cujo surgimento está diretamente relacionado ao aumento da pressão plantar (PP) e à neuropatia periférica causada pela DM, o qual gera o estresse plantar significativo no quadro clínico do PD (Schaper et al., 2020).

Tendo em vista a necessidade diária de sustentação do peso corporal, a PP pode aumentar excessivamente no paciente com neuropatia periférica devido a alterações na marcha e deformidades nos pés, gerando um maior estresse dos tecidos plantares, e, conseqüentemente, um agravo nas úlceras do PD. (Lazzarini et al., 2019).

Nesse sentido, destaca-se a importância da adesão para o tratamento eficiente do PD, fator que torna necessária a implementação de intervenções que atendam características como eficiência, maior aceitação por parte do paciente e mínima interferência em sua rotina, podendo aumentar as chances de obter o alívio adequado da PP e, portanto, otimizar a cicatrização. Sob essa perspectiva, a espuma de feltro surge como uma opção eficaz e de fácil manuseio para o tratamento do PD, possibilitando maior adesão do paciente. (Meneses et al., 2020).

Essa abordagem, embora ainda em fase de consolidação de evidências científicas, mostra-se promissora como uma opção viável para ajudar no tratamento das úlceras do pé diabético com dificuldades de cicatrização devido à pressão plantar. A busca contínua por intervenções eficazes e de baixo impacto para os pacientes é fundamental para melhorar os resultados e a qualidade de vida dos indivíduos afetados por essa condição crônica (Meneses et al., 2020).

O uso desse método, seja na forma de feltro adesivo ou no formato de palmilha, proporciona alívio da PP, devido a redução de componentes inflamatórios e aceleração dos processos reparatórios. No entanto, é necessário que mais pesquisas clínicas bem delineadas sejam realizadas para comprovar esses efeitos, uma vez que, existem estudos que divergem quanto aos efeitos desta espuma, com alguns apontando a ausência de associação estatística entre os efeitos da espuma e a cicatrização de lesões quando comparada ao tratamento convencional (Meneses et al., 2020).

Pressão negativa à vácuo

Um tratamento adjuvante inovador é a terapia de pressão negativa à vácuo (TPNV), cuja abordagem consiste no uso de um aparelho que simula pressões sub-atmosféricas entre a úlcera do PD e o exterior, gerando um fluxo de sucção que remove tecidos necrosados e permite que a ferida alcance o estágio de granulação, tornando-a menos suscetível à invasão de microrganismos e bactérias (Chen et al., 2021).

Os benefícios do TPNV que ocorrem a nível tecidual e celular incluem a melhora do fluxo sanguíneo local, a indução de angiogênese, epitelização da ferida e facilitação da migração e proliferação celular, reduzindo a infecção e mantendo a umidade auxiliando no processo de cicatrização (Borys et al., 2018).

Segundo a análise de Borys et al. (2018), o TPNV possui taxa de sucesso no fechamento de feridas do PD cerca de 15 a 17% maior em comparação aos tratamentos convencionais da condição, a exemplo do curativo úmido associado ao desbridamento das ulcerações. Dessa maneira, tendo em vista as evidências disponíveis na literatura, fica clara a efetividade do TPNV enquanto medida terapêutica do PD.

Aplicação tópica de oxigênio

A aplicação tópica de oxigênio nas úlceras decorrentes do PD ainda é pouco explorada na literatura. Esse procedimento envolve a utilização de oxigênio pressurizado e umidificado diretamente no local da ferida para que haja a angiogênese, síntese e maturação do colágeno, favorecendo a cicatrização do PD. Ademais, essa modalidade terapêutica representa um importante mecanismo de reparação tecidual e de respostas antibacterianas, já que as feridas crônicas, geralmente, sofrem com a hipóxia do tecido. No entanto, é preciso que estudos sejam realizados de forma mais precisa e detalhada, para que desse modo possa contribuir ainda mais com a comunidade científica e visar uma futura aplicabilidade terapêutica (Thanigaimani et al., 2021).

Terapia com laser em baixa intensidade (LILT) e fotobiomodulação

A terapia com laser em baixa intensidade (LILT) é um tratamento inovador que vem sendo amplamente utilizado em diversas áreas da saúde. Seu principal objetivo é acelerar a regeneração tecidual, modular os efeitos inflamatórios e erradicar ou diminuir os processos dolorosos associados às várias doenças. Esse método é rápido, eficaz e não possui contraindicações, podendo ser associado a outros procedimentos, como o uso de curativos que auxiliam na cicatrização das feridas do PD. Entretanto, é importante destacar que o uso do LILT pode ser associado a custos mais elevados em comparação a outros métodos convencionais. Além disso, o manuseio dessa técnica pode ser complexo e requer uma compreensão detalhada por parte do paciente em seu cuidado domiciliar para obter resultados satisfatórios (Silva et al., 2019; Rosa, 2018).

Por outro viés, a fotobiomodulação contribui com o processo de cicatrização das úlceras diabéticas de forma viável para os pacientes, isto é, de baixo custo, não invasivo, indolor e eficaz, promovendo a qualidade de vida, além de minimizar possíveis complicações para os diabéticos, como o caso das amputações não traumáticas de membros inferiores. Esse processo contribui no reparo do tecido lesado, promove o alívio da dor e a proliferação de fibroblastos. Ademais, esse tratamento previne edemas e preserva os tecidos e nervos adjacentes ao local das feridas do PD (Silva et al., 2019).

Um exemplo da aplicação da fotobiomodulação foi o ensaio clínico randomizado controlado realizado por Borges (2021), cujo foco foi o tratamento domiciliar e diário das feridas do pé diabético por 12 semanas. Para isso, um kit de intervenção contendo uma manta de LED foi ofertado para os pacientes, proporcionando-lhes maior autonomia no seu cuidado. Neste estudo, foram observados resultados eficazes na redução das áreas das feridas, especialmente, devido aos processos de diminuição do estresse oxidativo e o aumento do metabolismo celular, sendo, assim, utilizado de forma adjuvante aos tratamentos tradicionais.

Fototerapia portátil: o dispositivo RAPHA

É de suma importância dar prioridade aos tratamentos de destaque no cenário brasileiro, como a fototerapia. Esse método é amplamente reconhecido como uma das intervenções mais bem-sucedidas no reparo tecidual em úlceras do pé diabético devido a seu alto potencial regenerador em diversos tipos de tecido e sua capacidade de acelerar o processo de cicatrização, por meio da síntese de colágeno e do estímulo à proliferação de células epiteliais, além de possuir propriedades anti-inflamatórias e analgésicas. (Baracho et al., 2023).

Em um estudo comparativo entre métodos de tratamento de úlceras, a fototerapia demonstrou ser mais eficaz que os tratamentos convencionais na cicatrização do PD, estimulando a formação de tecido de granulação, o que acelera o processo de fechamento da úlcera, tornando-a menos suscetível a bactérias e microorganismos (Wang et al., 2017).

Frente ao exposto, foi desenvolvido o Equipamento Médico Portátil de Neoformação Tecidual, o RAPHA, que surge como uma forma inovadora de tratamento associado ao uso de luz, sendo utilizado em conjunto com lâminas de látex natural como forma de acelerar a cicatrização de feridas e úlceras provenientes do pé diabético (Dantas, 2021). É um sistema que possui custos reduzidos de produção devido a utilização de LEDs de alto brilho no lugar de lasers e do uso do látex extraído de uma seringueira brasileira (*Hevea brasiliensis*), por ser um produto comercial biodegradável de preço baixo e de fácil aquisição. O valor estimado do kit Rapha que inclui as películas de látex e o dispositivo médico portátil para uso domiciliar fica em torno de 183,00 reais. Esse valor é considerado baixo tendo em vista o atual contexto de tratamento e intervenções que o pé diabético requer (Silva et al., 2019, Rosa et al., 2018.)

O mecanismo de fototerapia utilizado no dispositivo RAPHA atua de maneira direta na formação de novos tecidos através do estímulo ao desenvolvimento de fibroblastos, células essenciais do tecido conjuntivo que formam as fibras de colágeno, organizando a renovação tecidual essencial para a cicatrização (Rosa et al., 2019). Além disso, a tecnologia da

fototerapia do dispositivo RAPHA estimula o metabolismo celular e a atividade mitocondrial, acelerando o processo de cicatrização de úlceras do pé diabético.

O propósito desse aparelho é emitir luz de LED por um período de 35 minutos, através de uma película de látex colocada sobre a ferida, induzindo a angiogênese e a neoformação tecidual, além das propriedades anti-inflamatórias e antibacterianas do látex citadas anteriormente, as quais potencializam o tratamento. A utilização do RAPHA nesses estudos foi realizada nos domicílios dos pacientes diabéticos, como forma de tornar esse processo mais prático e fácil para essas pessoas, a fim de reduzir os deslocamentos para as unidades de Atenção Básica e a morosidade do atendimento, efetivando o processo de melhora dessa complicação crônica da DM (Dantas, 2021).

O dispositivo RAPHA apresenta resultados satisfatórios no conjunto de experimentos realizados nos ensaios clínicos, tendo como grande objetivo a incorporação dessa tecnologia em saúde no âmbito do SUS por meio da CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde), com o propósito de diminuir o número de amputações não traumáticas e os custos com medicamentos e tratamentos paliativos, promovendo a qualidade de vida, aumentando a socialização dos pacientes e familiares, e contribuindo na cicatrização das feridas e úlceras do pé diabético (Tavares; Magalhães, 2021; Dantas, 2021).

5. Conclusão

Devido à alta prevalência do pé diabético na população brasileira e a gravidade dos sintomas associados a essa condição, destaca-se que tratamentos adequados podem evitar intervenções cirúrgicas invasivas, como amputações. Neste sentido, a busca contínua por tratamentos efetivos e economicamente viáveis é fundamental para melhorar a qualidade de vida e prevenir complicações graves para os pacientes com pé diabético.

Frente à análise realizada no presente estudo sobre o tratamento do pé diabético, é possível afirmar que atualmente existem diversas opções terapêuticas efetivas para o controle dessa condição, incluindo modelos de baixo custo, que oferecem maior comodidade para os pacientes, os quais muitas vezes estão impossibilitados de irem ao local de tratamento, e beneficiando-os com terapias que exigem menos intervenções ou podem ser realizadas com maior autonomia em ambiente doméstico. Para tanto, o método RAPHA se mostrou promissor como terapêutica adjuvante ou, até mesmo, alternativa, merecendo destaque em novos estudos que ampliem o modelo experimental, além de pesquisas mercadológicas para avaliação da viabilidade econômica de implementação no sistema de saúde pública do Brasil.

Outro modelo com potencial terapêutico é a utilização de células da placenta humana, cuja efetividade foi atestada. Pesquisas que evidenciem o seu mecanismo de ação podem contribuir para a elaboração de novas medidas terapêuticas a partir de um complexo celular que geralmente é descartado. Por outro lado, o mel de grau médico, já bastante difundido, apresenta facilidade quanto sua aquisição, manutenção e manipulação, apresentando-se como uma terapêutica de baixo custo e de elevados níveis de efetividade, podendo despertar o interesse das políticas públicas responsáveis, ampliando assim as opções oferecidas pelo sistema de saúde brasileiro.

Desta forma, os modelos experimentais de tratamento evidenciados no presente estudo puderam demonstrar que existem opções mais efetivas e acessíveis para o cuidado do PD, e que pesquisas de impacto econômico devem ser realizadas a partir desses tratamentos para que sejam oportunizadas novas opções terapêuticas, visando, principalmente, a melhoria da qualidade de vida das pessoas portadoras do PD.

O presente estudo pode contribuir para novas pesquisas experimentais e ensaios clínicos avançados com os métodos descritos, ou, até mesmo, a partir de novas terapêuticas inovadoras para o controle das consequências do pé diabético. Além disso, permitindo o avanço das aplicações nacionais, podendo, desta forma, contribuir com a redução dos danos

socioeconômicos que envolvem o tratamento dessa enfermidade, também auxiliando no progresso tecnológico de alternativas incorporadas ao Sistema Único de Saúde brasileiro.

Referências

- Amorim, R. G., Guedes, G. da S., Vasconcelos, S. M. L., & Santos, J. C. de F. (2019). Kidney Disease in Diabetes Mellitus: Cross-Linking between Hyperglycemia, Redox Imbalance and Inflammation. *Arquivos Brasileiros De Cardiologia*, 112(5), 577–587.
- An, T., Chen, Y., Tu, Y., & Lin, P. (2021). Mesenchymal Stromal Cell-Derived Extracellular Vesicles in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: Application and Challenges. *Stem Cell Reviews and Reports*, 17(2), 369-378.
- Arruda, G. O., Schmidt, D. B., & Marcon, S. S. (2018). Internações por diabetes mellitus e a Estratégia Saúde da Família, Paraná, Brasil, 2000 a 2012. *Ciência & Saúde Coletiva*, 23(2), 543–552.
- Baracho, V. da S., Silva, N. C. da., Peixoto, M. F. D., Sampaio, K. H., Cordeiro, C. A. F., & Lucas, T. C. (2023). LED phototherapy in tissue repair of chronic wounds in people with diabetes: a systematic review. *Revista Gaúcha De Enfermagem*, 44, e20220274.
- Bashir, U., Maqsood, R., & Shabbir, H. (2022). Comparing negative pressure wound treatment with honey dressing in healing of foot ulcers in diabetics. *Pakistan Armed Forces Medical Journal*, 68(1), 34-38.
- Borges, N. C. S. (2021). Fotobiomodulação com diodos emissores de luz (LED) no espectro vermelho e infravermelho na cicatrização de úlceras de pé diabético: um ensaio clínico randomizado controlado. Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo.
- Borys, S., Hohendorff, J., Koblik, T., Witek, P., Ludwig-Slomczynska, A. H., Frankfurter, C., Kiec-Wilk, B., & Malecki, M. T. (2018). Negative-pressure wound therapy for management of chronic neuropathic noninfected diabetic foot ulcerations - short-term efficacy and long-term outcomes. *Endocrine*, 62(3), 611–616.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. (2018). Portaria n° 702: inclusão de novas práticas na Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares-PNPIC. *Diário Oficial da União*, e.243, s.1, p.310.
- Brasileiro, J. L., Oliveira, W. T. P., Monteiro, L. B., Chen, J., Pinto, E. L. J., Molkenthin, S., Santos, M. A. (2019). Pé diabético: aspectos clínicos. *Jornal vascular brasileiro*, 4(1), 11-21.
- Cao, Y., Gang, X., Sun, C., & Wang, G. (2017). Mesenchymal Stem Cells Improve Healing of Diabetic Foot Ulcer. *J Diabetes Res*, 2017.
- Castro, R. M. F., do Nascimento Silva, A. M., da Silva, A. K. D. S., de Araújo, B. F. C., Maluf, B. V. T., & Franco, J. C. V. (2021). Diabetes mellitus e suas complicações-uma revisão sistemática e informativa. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(1), 3349-3391.
- Chen, L., Zhang, S., & Da, J., et al. (2021). A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of negative pressure wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcer. *Annals of Palliative Medicine*, 10(10)
- Coelho, M. M. F., Menezes, L. C. G., de Oliveira, S. K. P., Bonfim, A. D. A. C., Cavalcante, V. M. V., Moraes, J. T., & Cabral, R. L. (2021). Healing rate in diabetic foot ulcers treated with biomembrane and hydrocolloid powder: randomized clinical trial. *Estima – Brazilian Journal of Enterostomal Therapy*, 19.
- Corrêa, B. M. P., & Nicodemos, L. J. (2022). Diabetes mellitus: avaliação da autopercepção dos episódios de hipoglicemia. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Medicina)-Faculdade de Medicina, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará, Belém.
- Costa, B. F., Oliveira, L. C. M. de, Ramalho, J. B. F., Costa, K. B., Pereira Rodrigues, K., Costa, S. de S., & Pessoa, D. L. R. (2022). Influence of ozone therapy as an adjunct in the treatment of ulcerative lesions in patients with diabetes mellitus. *Research, Society and Development*, 11(4).
- Costa, L. V. S., Huszcz, G. B., Lemos, L. S., Dos Santos, A. G. E., De Fontes, K. M., & Mascarenhas, A. P. F. (2021). Fotobiomodulação no tratamento do pé diabético: uma revisão integrativa de literatura. *Anais do Congresso Nacional de Inovações em Saúde*.
- Couto, S. I. da S., Silva, D. R. da R., Lopes, E. T., Torres, B. K. F., Frazão, M. G. de O., Silva, R. M. da, Silva, D. D. da, Lima, M. da C. F. de, Silva, J. B. F. da, Silva, S. I. da, Ferreira, A. R., Lima, A. da S., Alves, D. M. das D., Silva, J. G. da, & Pereira, J. B. S. (2021). Functioning of hyperbaric oxygen therapy and its use in the treatment of diabetic foot. *Research, Society and Development*, 10(4).
- Cremers, N., Belas, A., Santos Costa, S., Couto, I., de Rooster, H. & Pomba, C. (2020). In vitro antimicrobial efficacy of two medical grade honey formulations against common high-risk meticillin-resistant staphylococci and Pseudomonas spp. pathogens. *Vet Dermatol*. 31(2), 90-96.
- Cunha, F. R., Cunha, J. F. R., Paula, R. de, Simões, A. L. S., & Martins, F. C. (2021). Hiperglicemia e infecção de sítio cirúrgico em pacientes diabéticos submetidos à artroplastia total de joelho. *Research, Society and Development*, 10(6).
- Dantas, A. G. (2021). O dispositivo Rapha como inovação tecnológica em saúde: em busca das representações sociais dos idosos portadores de pés diabéticos. Dissertação (Mestrado em Engenharia Biomédica), Brasília.
- Ertuğrul, B., Uçkay, I., Schöni, M., Peter-Riesch, B., & Lipsky, B. A. (2020). Management of diabetic foot infections in the light of recent literature and new international guidelines. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 18(4), 293-305.
- Esposito S, De Simone G, Gioia R, et al. Deep tissue biopsysvs. superficial swab culture, including microbial loadingdetermination, in the microbiological assessment of skin andsoft tissue infections (SSTIs).JChemother. 2017;29(3): 154-158.
- Fonseca, K. P., & Rached, C. D. A. (2019). Complications of diabetes mellitus. *International Journal of Health Management Review*, 5(1).

- Horton, W. B., & Barrett, E. J. (2021). Microvascular Dysfunction in Diabetes Mellitus and Cardiometabolic Disease. *Endocrine Reviews*, 42(1), 29-55.
- Kardoust, M., Salehi, H., Taghipour, Z., & Sayadi, A. (2021). The Effect of Kiwifruit Therapeutics in the Treatment of Diabetic Foot Ulcer. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, 20(2), 104-110.
- Kataoka Y, Kunimitsu M, Nakagami G, Koudounas S, Weller C D, & Sanada H. (2021). Effectiveness of ultrasonic debridement on reduction of bacteria and biofilm in patients with chronic wounds: A scoping review. *Int Wound J*. 2021;18:176–186.
- Köche, J. C. (2011). Fundamentos de metodologia científica. (Edição Digital). Rio de Janeiro: Editora Vozes
- Ladeia, F. J. M., Reis, A. L. F., Queiroz, R. L., Duarte, S. F. P., Santos, V. N., de Araújo, R. L. R., Silva, T. P., & Macedo, I. O. (2020). Análise do entendimento do paciente sobre programa de automonitoramento da diabetes. *Brazilian Journal of Health Review*, 3(3).
- Lazzarini, P. A., Crews, R. T., van Netten, J. J., Bus, S. A., Fernando, M. E., Chadwick, P. J., & Najafi, B. (2019). Measuring Plantar Tissue Stress in People With Diabetic Peripheral Neuropathy: A Critical Concept in Diabetic Foot Management. *Journal of diabetes science and technology*, 13(5), 869–880.
- Leitão, V. B. G., Francisco, P. M. S. B., Malta, D. C., & Costa, K. S.. (2021). Tendência do uso e fontes de obtenção de antidiabéticos orais para tratamento de diabetes no Brasil de 2012 a 2018: análise do inquérito Vigitel. *Revista Brasileira De Epidemiologia*, 24, e210008.
- Lima, F. S., Brandão, M. G. S. A., Oliveira, D. C., Ramalho, A. O., Chaves, A. F. L., Araújo, T. M., & Veras, V. S. (2022). Utilização da placenta humana na cicatrização de úlceras nos pés de pessoas com diabetes: revisão integrativa. *Estima- Brazilian Journal of Enterostomal Therapy*, 20, e2122.
- Lüdke, M., & André, M. (2013). Pesquisa em educação: abordagens qualitativas (2a ed.). E.P.U.
- Magalhães, B. C., Menezes, J. C. B. C., Silva, R. R., Mendonça, G. U. G., Alencar, A. M. P. G., et al. (2020). Pé diabético: prevenção e tratamento com base em consensos internacionais. *INTESA – Informativo Técnico do Semiárido (Pombal-PB)*, 14(1), 44-47.
- Masahiro, D. C. J., Avelar, M. C. V. F., Siqueira, L. R. Z., Medeiros, M. S., Dias, M. R., Ribeiro, T. L., Kenupp, S. T., Barbosa, M. C. C., Gasparini, T. S. F., & De Souza, V. S. (2022). Diabetes e sua descompensação crônica: um relato de experiência. *Global Academic Nursing Journal*, 3(Spe.2), e277.
- Menezes, J. C. B. C., et al. (2020). Efeitos da espuma de feltro no tratamento do pé diabético: revisão sistemática com metanálise. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 54.
- Mobasser, M., Shirmohammadi, M., Amiri, T., Vahed, N., Fard, H. H., & Ghajazadeh, M. (2020). Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. *Health Promotion Perspectives*, 10(2), 98.
- Murphy C A, Houghton P, Brandys T, Rose G & Bryant D. (2018). Theeffect of 22.5 kHz low-frequency contact ultrasound debride-ment (LFCUD) on lower extremity wound healing for a vascu-lar surgery population: a randomised controlled trial. *IntWound J*. 2018;15(3):460-472.18. Tri
- Nascimento, J. W. A. do, Roque, G. da S. L., Thorpe, L. I. F., Morais, T. das N. de, Santana, F. S. F. de S., Silva, E. F. G. C. da, Oliveira, S. A. R. de, Silva Neto, G. W. da, Santana, J. L. de, & Conceição, D. C. de O. (2022). Efficacy of medical grade honey in the treatment of diabetic foot ulcers: a systematic review. *Research, Society and Development*, 11(4).
- Nunes, J. S. (2018). Fisiopatologia da diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2. Portugal P.
- Oliveira Neckel, T., Jacometto, D. B., de Oliveira, R. M. G., & da Silva Ecker, A. B. (2021). Avaliação de cetoacidose diabética em pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva adulta de um hospital escola da região Noroeste do Paraná. *Brazilian Journal of Development*, 7(11).
- Oliveira, J. D. C., Taquary, S. D. S., Barbosa, A. D. M., & Veronezi, R. J. B. (2018). Pé diabético: perfil sociodemográfico e clínico de pacientes hospitalizados. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde*, 22(1), 15-20.
- Paggiaro, A. O., Menezes, A. G., Ferrassi, A. D., De Carvalho, V. F., & Gemperli, R. (2018). Biological effects of amniotic membrane on diabetic foot wounds: A systematic review [published correction appears in J Wound Care. 2020 May 2;29(5):306]. *Journal of Wound Care*, 27(Sup2), S19-S25.
- Pearson-Stuttard, J., Bennett, J., Cheng, Y. J., et al. (2021). Trends in predominant causes of death in individuals with and without diabetes in England from 2001 to 2018: an epidemiological analysis of linked primary care records. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 9(3), 165-173.
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da pesquisa científica.[e-book]. Santa Maria. Ed (pp. 3-9). UAB/NTE/UFSM. https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf.
- Rodrigues, K. S., Sousa, A. C. de., Cardoso, A. N., Gomes, M. L. F., Amaral, V. F. do., Pinto, F. J. M., & Linard, C. F. B. M. (2021). Recognizing the main signs and symptoms of diabetic ketoacidosis: an integrative review. *Research, Society and Development*, 10(12).
- Rosa, S. D. S. R. F., et al. (2018). A Tecnologia Rapa e Sua Incorporação no Sistema Único de Saúde-SUS: Inovação de Baixo Custo dentro dos Serviços de Saúde. *Hegemonia: Revista de Ciências Sociais*, 24, 27.
- Rosa, S. S. R. F., Rosa, M. F. F., Fonseca, M. A. M., et al. (2019). Evidence in Practice of Tissue Healing with Latex Biomembrane: Integrative Review. *Journal of Diabetes Research*, 2019.
- Rosa, S. S. R. F., Rosa, M. F. F., Marques, M. P., Guimarães, G. A., Motta, B. C., Macedo, Y. C. L., Inazawa, P., Dominguez, A., Macedo, F. S., Lopes, C. A. P., & da Rocha, A. F. (2019). Regeneration of Diabetic Foot Ulcers Based on Therapy with Red LED Light and a Natural Latex Biomembrane. *Annals of Biomedical Engineering*, 47(4).
- SBD. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2019-2020. Sociedade Brasileira de Diabetes. São Paulo: Clannad; 2019.
- Schaper, N. C., van Netten, J. J., Apelqvist, J., Bus, S. A., Hinchliffe, R. J., Lipsky, B. A., & IWGDF Editorial Board (2020). Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes/metabolism research and reviews*, 36 Suppl 1, e3266.

- Sharma, R., Sharma, S. K., Mudgal, S. K., et al. (2021). Efficacy of hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcer: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Scientific Reports*, 11(1), 2189.
- Silva, F. M., de Sousa, L. M., dos Santos, M. S., Rodrigues, W., & de Siqueira, S. R. F. R. (2019). Uso de fototerapia para cicatrização de feridas de pés diabéticos. *Hegemonia: Revista de Ciências Sociais*, 27, 20.
- Silva, J. M. T. S., Haddad, M. C. F. L., Rossaneis, M. A., Vannuchi, M. T. O., & Marcon, S. S. (2017). Fatores associados à ulceração nos pés de pessoas com diabetes mellitus residentes em área rural. *Rev Gaúcha Enferm*, 38(3)
- Silva, J. P., Felix, L. G., De Sousa, A. T. O., Alves, N. R., & Soares, M. J. G. O. (2019). Eficácia dos curativos na cicatrização de úlceras do pé diabético: revisão integrativa. *Revista Enfermagem Atual In Derme*, 88(26).
- Siqueira, S. R. F. R., Rosa, M. F., Guimarães Duarte, A. D., Federico, C. D. A., & Marques, A. S. F. (2018). A tecnologia rapha e sua incorporação no sistema único de saúde (SUS): inovação de baixo custo dentro dos serviços de saúde. *Hegemonia: Revista de Ciências Sociais*, 24, 27.
- Souza, M. T. D., Silva, M. D. D., & Carvalho, R. D. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*, 8 (1), 102-106
- Tavares, V. H. B., & Magalhães, R. A. (2021). Avaliação de tecnologia em saúde: Dispositivo Móvel Portátil RAPHA®. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Engenharia Eletrônica), Universidade de Brasília, Brasília.
- Thanigaimani, S., Singh, T., & Golledge, J. (2021). Topical oxygen therapy for diabetes-related foot ulcers: a systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine*, 38(8), e14585.
- Tomic, D., Shaw, J. E., & Magliano, D. J. (2022). The burden and risks of emerging complications of diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 18(9), 525-539.
- Toscano, C. M., Sugita, T. H., Rosa, M. Q. M., Pedrosa, H. C., Rosa, R. D. S., & Bahia, L. R. (2018). Annual Direct Medical Costs of Diabetic Foot Disease in Brazil: A Cost of Illness Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(1), 89.
- Wang, C., Guo, M., Zhang, N., & Wang, G. (2019). Effectiveness of honey dressing in the treatment of diabetic foot ulcers: A systematic review and meta-analysis. *Complementary therapies in clinical practice*, 34, 123-131.
- Wang, H. T., Yuan, J. Q., Zhang, B., Dong, M. L., Mao, C., & Hu, D. (2017). Phototherapy for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6.
- Wiegand C, Bittenger K, Galiano R D, Driver V R, & Gibbons G W. (2017). Does noncontact low-frequency ultrasound therapy contribute to wound healing at the molecular level? *Wound Repair Regen*.2017;25(5):871-882.
- Zhang, X., Sun, D., & Jiang, G. C. (2019). Comparative efficacy of nine different dressings in healing diabetic foot ulcer: A Bayesian network analysis. *Journal of Diabetes*, 11(6), 418-426.