



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Abordagem do Pé Diabético. A intervenção do Farmacêutico na prevenção e controlo

Ana Rita Madeira Costa

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:
Professora Doutora Mónica Sofia Leal Condinho

2023



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Abordagem do Pé Diabético. A intervenção do Farmacêutico na prevenção e controlo

Ana Rita Madeira Costa

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:
Professora Doutora Mónica Sofia Leal Condinho

2023

Abordagem do Pé Diabético. A intervenção do Farmacêutico na prevenção e controlo

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

[Assinatura do aluno]

Copyright© 2023 Ana Rita Madeira Costa

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

*“Põe quanto és
No mínimo que fazes”*

Fernando Pessoa

Agradecimentos

Sem dúvida que estes últimos anos foram um marco de aprendizagem na minha vida e presentearam-me com pessoas que fizeram totalmente a diferença no meu percurso escolar.

Antes de mais, queria agradecer à minha família, sem ela nada disto seria possível, literalmente. Obrigada pelo apoio incansável e todas as frases de conforto que recebi ao longo destes anos, fizeram toda a diferença nos momentos em que as precisei de ouvir. A família é o nosso maior pilar e sou imensamente grata pela minha.

Ao meu namorado, que contribuiu para a montanha-russa de emoções que é estar na universidade e fez de mim uma pessoa mais forte e melhor. Obrigada por não teres desistido de nós.

Aos meus amigos de infância, “os meus amigos de sempre” que mesmo longe participaram ativamente na minha vida universitária sempre que puderam e não poderia deixar de vir aqui agradecer-lhes também. Sei que posso contar sempre com vocês.

E, claro, às pessoas que foram determinantes nestes últimos cinco anos e que conto levar para o resto da minha vida: Adriana, Diana, Joana e Catarina. Obrigada por todos os conselhos, gargalhadas, disparates, choros, sessões de estudo e festas. Sem vocês esta experiência teria sido totalmente diferente. Agradeço imenso ter-vos conhecido, têm um cantinho especial no meu coração.

Agradecer também a todos os meus colegas e professores que se cruzaram durante a minha passagem pelo curso e que, de uma maneira ou de outra, me marcaram para sempre.

Quero fazer um especial agradecimento à Professora Doutora Mónica Condinho, a minha orientadora, que me acompanhou nesta última etapa e foi essencial na minha formação.

Por último, à Universidade do Algarve, que me proporcionou os melhores anos da minha vida. “Estudar onde é bom viver”.

Resumo

O Pé Diabético é uma complicação da diabetes *mellitus* que está associada a elevadas taxas de amputação e mortalidade em todo o mundo. Estas podem ser consideravelmente reduzidas com a implementação de medidas preventivas.

O foco dessa prevenção compreende a redução de complicações nos membros inferiores e inclui a deteção e tratamento precoces de fatores que colocam a pessoa com diabetes em risco, controlo glicémico rigoroso e educação contínua. Medidas simples podem reduzir o impacto negativo desta doença a nível social e económico.

O farmacêutico tem um papel vital na prevenção de doenças na comunidade, demonstrando contribuir significativamente para a sua diminuição.

No Pé Diabético sublinha-se a contribuição positiva que este profissional de saúde tem na sua prevenção e controlo. Através de algumas intervenções, como promoção de estilos de vida saudáveis, rastreio e monitorização da doença, promoção de adesão e aconselhamento de cuidados relativos ao pé, consegue produzir efeitos positivos na saúde. Destaca-se, entre outros, a diminuição dos valores de HbA1c, pressão arterial, perfil lipídico e melhoria de autocuidado com os pés em indivíduos com diabetes.

Palavras-chave: *Pé diabético; Neuropatia periférica; Doença arterial periférica; Prevenção; Educação; Farmacêutico*

Abstract

Diabetes-related foot disease is a diabetes complication that is associated with high amputation and mortality rates all over the world. These rates can be considerably decreased by implementing preventive measures.

The focus of this prevention comprises the reduction of complications in the inferior members and includes the detection and treatment of early diabetes risk factors, strict glycaemic monitoring, and continuous education. Simple measures can reduce the negative social and economic impact of this disease.

The pharmacist has a vital role in disease prevention of a given community, therefore, contributing to its decrease.

It's important to highlight the positive contribution the healthcare professional has in the prevention and monitoring of the diabetes-related foot disease. A few interventions, such as the promotion of a healthy lifestyle, the screening and monitoring of the disease, and the promotion and counselling of foot-related care, can induce positive effects. To note, among others, the decreased levels of HbA1c, arterial pressure, lipidic profile, and improvement of foot self-care in diabetic individuals.

Keywords: Diabetic foot; Peripheral neuropathy; Peripheral arterial disease; Prevention; Education; Pharmacist

Índice

Agradecimentos	v
Resumo	vi
Abstract	vii
Índice	viii
Índice de figuras	xi
Índice de tabelas	xii
Índice de quadros	xiii
Índice de gráficos.....	xiv
Lista de abreviaturas e acrónimos	xv
1 Enquadramento	1
2 Fisiopatologia do Pé Diabético	2
2.1 Hiperglicemia	2
2.2 Neuropatia periférica.....	3
2.3 Doença arterial periférica	6
2.4 Disfunção imunológica e Infecção.....	8
2.5 Mecanismo Fisiopatológico	9
3 Epidemiologia	11
3.1 A nível mundial.....	11
3.2 A nível nacional	13
4 Úlceras e Infecções	16
4.1 Úlceras.....	16
4.1.1 Definição	16
4.1.2 Fatores de risco.....	17

4.1.3	Tipos de úlceras.....	17
4.1.4	Classificação das úlceras.....	18
4.2	Infeções.....	23
4.2.1	Definição.....	23
4.2.2	Fatores de risco.....	24
4.2.3	Classificação de infeções.....	24
4.2.4	Infeção dos tecidos moles.....	25
4.2.5	Osteomielite.....	26
5	Amputações.....	27
6	Prevenção do pé diabético.....	29
6.1	Identificação do pé em risco.....	29
6.2	Inspeção e exame regular em caso de pé em risco.....	31
6.3	Educação direcionada ao doente, familiares e profissionais de saúde.....	33
6.4	Garantia de uso de calçado adequado.....	34
6.5	Tratamento de fatores de risco responsáveis pela ulceração.....	35
7	Tratamento.....	37
7.1	Tratamento padrão para o pé diabético.....	37
7.1.1	Alívio da pressão.....	37
7.1.2	Tratamento local de úlceras.....	40
7.1.3	Tratamento da infeção.....	42
7.1.4	Revascularização.....	49
7.1.5	Controlo metabólico e tratamento de comorbilidades.....	50
7.2	Terapêutica Adjuvante.....	52
7.2.1	Oxigénio Hiperbárico.....	52
7.2.2	Pressão tópica negativa.....	53
7.2.3	Fatores de crescimento.....	54
7.2.4	Adesivo tópico de leucócitos, fibrina e plaquetas.....	54
7.2.5	Produtos baseados em células.....	54
7.2.6	Penso de octasulfato de sacarose.....	56
7.2.7	Terapia com células-tronco.....	56

7.2.8	Terapias baseadas em energia	57
7.2.9	Suplementação	58
8	Educação para a saúde	59
9	Papel do Farmacêutico na prevenção e controlo.....	61
9.1	Promoção de estilos de vida saudáveis	62
9.2	Rastreio e encaminhamento ao médico.....	63
9.3	Gestão da doença da diabetes.....	64
9.4	Aconselhamento no Pé Diabético	66
10	Conclusão	69
11	Referências bibliográficas.....	70

Índice de figuras

Figura 2.1. Fisiopatologia das lesões nos nervos.	5
Figura 2.2 Processo de formação de aterosclerose. <i>MCP-1: Monocyte chemoattractant protein-1; CSF: Colony-stimulating factor.</i>	7
Figura 2.3 Locais no pé com maior risco de ulceração.	9
Figura 2.4. Mecanismo fisiopatológico das lesões no pé. a) Formação de calo; b) Hemorragia subcutânea; c) Rutura; d) Infecção.	10
Figura 2.5. Etapas do processo de desenvolvimento do pé diabético.	10
Figura 6.1. Forma correta de cortar as unhas de uma pessoa com diabetes.	33
Figura 6.2. Calçado recomendado para evitar possíveis traumas.	34
Figura 6.3. Sapato adaptado a um doente com neuroosteoartropatia de Charcot.	35
Figura 7.1. Gesso de contacto total e bota ortopédica.	38
Figura 7.2. Bota removível da altura do joelho.	38
Figura 7.3. Compartimentos fasciais do pé: 1) compartimento medial; 2) compartimento central; 3) compartimento lateral; 4) compartimento interósseo.	49

Índice de tabelas

Tabela 3.1. Internamentos de doentes com diabetes dos hospitais do SNS e dos SRS.....	15
Tabela 3.2. Doentes com diabetes com registo de observação do pé nos Cuidados de Saúde Primários do SNS (2019-2021).	15
Tabela 3.3. Número de internamentos por região com amputação de membros inferiores em doentes com diabetes nos hospitais do SNS e SRS.....	16

Índice de quadros

Quadro 4.1. Sistema de classificação de Meggitt-Wagner.	19
Quadro 4.2. Sistema de classificação da Universidade do Texas	20
Quadro 4.3. Sistema de classificação Wifi.	21
Quadro 4.4. Sistema de classificação DIAFORA	22
Quadro 4.5. Sistema de classificação SINBAD.....	23
Quadro 4.6. Sistema de classificação das infeções (IDSA/IWGDF).....	25
Quadro 6.1. Sistema de estratificação de risco e conseqüente frequência de rastreio	32
Quadro 7.1. Regime antibiótico empírico.....	46

Índice de gráficos

Gráfico 3.1. Prevalência de diabetes no mundo em adultos com idade entre 20-79 anos em 2021.....	11
Gráfico 3.2 Prevalência de complicações nos pés relacionadas à diabetes no mundo (2012-2022).....	12
Gráfico 3.3. Incidência de amputação no membro inferior por 100 000 habitantes, diferenciada pelo sexo, na União Europeia em 1990 (gráficos A e C) e em 2017 (gráficos B e D).....	13
Gráfico 3.4 Prevalência da diabetes em Portugal por sexo e escalão etário entre 2019 e 2021.	14

Lista de abreviaturas e acrónimos

ADA – *American Diabetes Association*

ARA – Antagonista dos recetores da angiotensina

ATP – *Adenosine triphosphate*

BEC – Bloqueadores da entrada de cálcio

CSF – *Colony- stimulating factor*

DAP – Doença arterial periférica

DNA – Deoxyribonucleic acid

FDA – *Food and Drug Administration*

HbA1c – Hemoglobina glicada

IDF – *International Diabetes Federation*

IDSA – *Infectious Diseases Society of America*

IECA – Inibidor da enzima conversora de angiotensina

IL – *Interleukin*

IMC – Índice de massa corporal

IWGDF – *International Working Group on the Diabetic Foot*

LDL – *Low-density lipoprotein*

LOPS – *Loss of protective sensation*

MCP – *Monocyte chemoattractant protein*

MRSA – Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

NADPH – *Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*

NDFA – *National Diabetes Foot Care Audit*

NFκB – *Nuclear factor kappa B*

OCDE – Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico

OMS – Organização Mundial de Saúde

PAI – *Plasminogen activator inhibitor*

SNS – Serviço Nacional de Saúde

SRS – Sistemas Regionais de Saúde

TGF – *Transforming growth factor*

TNF – *Tumor necrosis factor*

UDP GlcNAc – *Uridine diphosphate N-acetylglucosamine*

1 Enquadramento

A diabetes *mellitus* é uma doença metabólica crónica caracterizada pela incapacidade de produção de insulina, resistência à ação desta ou ambas, tendo como consequência a hiperglicemia (1,2).

É considerada uma das doenças mais comuns no mundo e das que apresenta um crescimento mais rápido no século XXI. Se a tendência crescente permanecer, estima-se que em 2045 possa afetar 783 milhões de adultos a nível mundial (3).

À medida que a prevalência de diabetes aumenta, aumenta também o número de complicações crónicas associadas a esta (4).

Níveis glicémicos elevados por longos períodos podem causar toxicidade às células, tecidos e órgãos, podendo surgir complicações micro e macrovasculares como resultado desta glucotoxicidade (2,5).

O Pé Diabético é uma das complicações mais graves e preocupantes da diabetes (6).

É descrito como um conjunto de alterações que ocorrem nos membros inferiores e que incluem ulceração, infeção, neuro-osteopatia, gangrena, amputação, assim como neuropatia periférica e doença arterial periférica (DAP) (7).

As úlceras nos membros inferiores são suscetíveis a infeções que podem ter como desfecho a amputação (8). As úlceras e amputações constituem as principais causas de morbi-mortalidade em pessoas com diabetes (9).

É fundamental a implementação de medidas preventivas para evitar a progressiva evolução do Pé Diabético (10).

2 Fisiopatologia do Pé Diabético

A fisiopatologia do Pé Diabético é bastante complexa e está relacionada com a hiperglicemia persistente e complicações diabéticas que lhe estão associadas tais como o elevado *stress* oxidativo, neuropatia e DAP, disfunção imunológica crónica e infeção (11).

2.1 Hiperglicemia

A hiperglicemia, resultante da exposição crónica à glicose, é responsável por alterações no metabolismo celular que causam danos irreversíveis às células (12).

Os mecanismos associados à toxicidade da glicose incluem formação de produtos finais de glicação avançada, estimulação da via do poli-ol, ativação da proteína quinase C e estimulação da via biossintética de hexosamina. Todas estas vias biossintéticas estão interligadas num único processo e são ativadas pela produção excessiva de espécies reativas de oxigénio (superóxido) pelas mitocôndrias, em ambientes hiperglicémicos (12,13). O resultado é o *stress* oxidativo causado pela superprodução destas espécies e pela diminuição da capacidade antioxidante, estando fortemente relacionado com a ocorrência de complicações diabéticas (13,14).

É reconhecido que as espécies reativas de oxigénio são necessárias nas etapas iniciais da cicatrização de feridas, no entanto, um desequilíbrio na produção destas dificulta as etapas de cicatrização que se sucedem (11).

As células, onde geralmente é percebido o efeito da toxicidade da glicemia, são as células endoteliais capilares da retina, células mesangiais do glomérulo renal, os neurónios e as células *Schwann* dos nervos periféricos. Como resultado desenvolve-se, retinopatia, nefropatia e neuropatia, respetivamente (5).

Pode-se constatar nos nervos afetados, disfunção ao nível sensorial, motor e/ou autonómico. Estas alterações colocam em risco a integridade da pele, com prejuízo na cicatrização das lesões e risco de infeção subjacente (11).

Além disso, um nível elevado de glicose no sangue contribui para uma maior predisposição para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (5).

2.2 Neuropatia periférica

É estimado que a neuropatia diabética afete cerca de 50% dos indivíduos com diagnóstico de diabetes. Em doentes hiperglicémicos, o nível de glicose neuronal pode aumentar em até quatro vezes (5). Em caso de hiperglicemia persistente e, em virtude da neurotoxicidade da glicose, ocorre a deterioração de diferentes partes do sistema nervoso incluindo as células de *Schwann*, axónios mielinizados e neurónios sensoriais localizados nos gânglios da raiz dorsal, causando danos ao nível das funções sensoriais, motoras e autonómicas em vários graus (5,14,15).

A fisiopatologia da neuropatia diabética não está completamente compreendida, mas sabe-se que está relacionada com a deficiência/resistência à insulina, hiperglicemia e dislipidemia e que as alterações nas vias bioquímicas resultam em danos nas mitocôndrias, num aumento do *stress* oxidativo e inflamação que tem como consequência a lesão nervosa (16,17).

A função normal das mitocôndrias é alterada pela hiperglicemia e a sua disfunção pode levar à apoptose celular e/ou reduzir a capacidade de gerar adenosina trifosfato (ATP- adenosine triphosphate) (18). Assim, existe uma consequência diretamente nos axónios (uma vez que são ricos em mitocôndrias), promovendo a degeneração dos mesmos e levando à neuropatia diabética (14,18).

Na presença de níveis elevados de glicose, a glicólise e a via do poliol são ativadas nos nervos periféricos (5). Gera-se um aumento de sorbitol, resultante da ativação desta última via, que reduz a atividade da bomba de sódio-potássio nas fibras nervosas (5,14). Para além disso, a conversão de glicose em sorbitol consome fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida e adenina (NADPH- *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*), diminuindo a disponibilidade deste para a reação de redução da glutatona oxidada em glutatona e, desta forma a capacidade antioxidante diminui, contribuindo, portanto, para o aumento do *stress* oxidativo (19).

A formação de produtos finais de glicação avançada também afeta de forma negativa a função nervosa, nomeadamente com a deposição destes produtos nos tecidos nervosos com indução de apoptose em células de *Schwann* e libertação de fator de necrose tumoral (TNF- *tumor necrosis factor*)- α . Além de que modificam as proteínas estruturais das fibras nervosas prejudicando o transporte axonal e levam à degeneração das fibras (5).

Os recetores para os produtos finais de glicação avançada existem em diferentes tipos de células, nomeadamente nas células endoteliais dos vasos sanguíneos peri e endoneurais. A ligação destes produtos às referidas células estimula a libertação de fator nuclear kappa B (NFkB- *nuclear factor kappa B*), TNF- α e interleucina (IL- *interleukin*)-6 e impulsiona o desenvolvimento da neuropatia periférica (5,14).

A ativação da via da hexosamina inicia-se pelo aumento da frutose-6 fosfato e o seu desvio da via glicolítica para a via da hexosamina, convertendo-se em difosfato de uridina N-acetilglucosamina (UDP GlcNAc- *uridine diphosphate N-acetylglucosamine*). A ativação desta via leva ao comprometimento da função nervosa e está também relacionada com a produção de fatores inflamatórios (fator de crescimento transformador (TGF- *transforming growth factor*)- α , TGF- β 1, inibidor do ativador do plasminogénio (PAI- *plasminogen activator inhibitor*)-1).

A enorme produção de espécies reativas de oxigénio inibe a atividade do gliceraldeído fosfato desidrogenase que leva ao aumento de fosfato de diidroxiacetona que, por sua vez, é convertido em diacilglicerol e leva à ativação da via da proteína quinase C. Esta via medeia a produção de radicais livres de oxigénio e confere danos ao nível da função endotelial (14).

Os mecanismos supracitados encontram-se representados na Figura 2.1.

No que respeita à dislipidemia, o aumento da lipoproteína de baixa densidade (LDL- *low-density lipoprotein*) oxidada e ácidos gordos livres resulta no aumento da condição inflamatória com eventual dano para as células como neurónios, células gliais e células endoteliais vasculares (16).

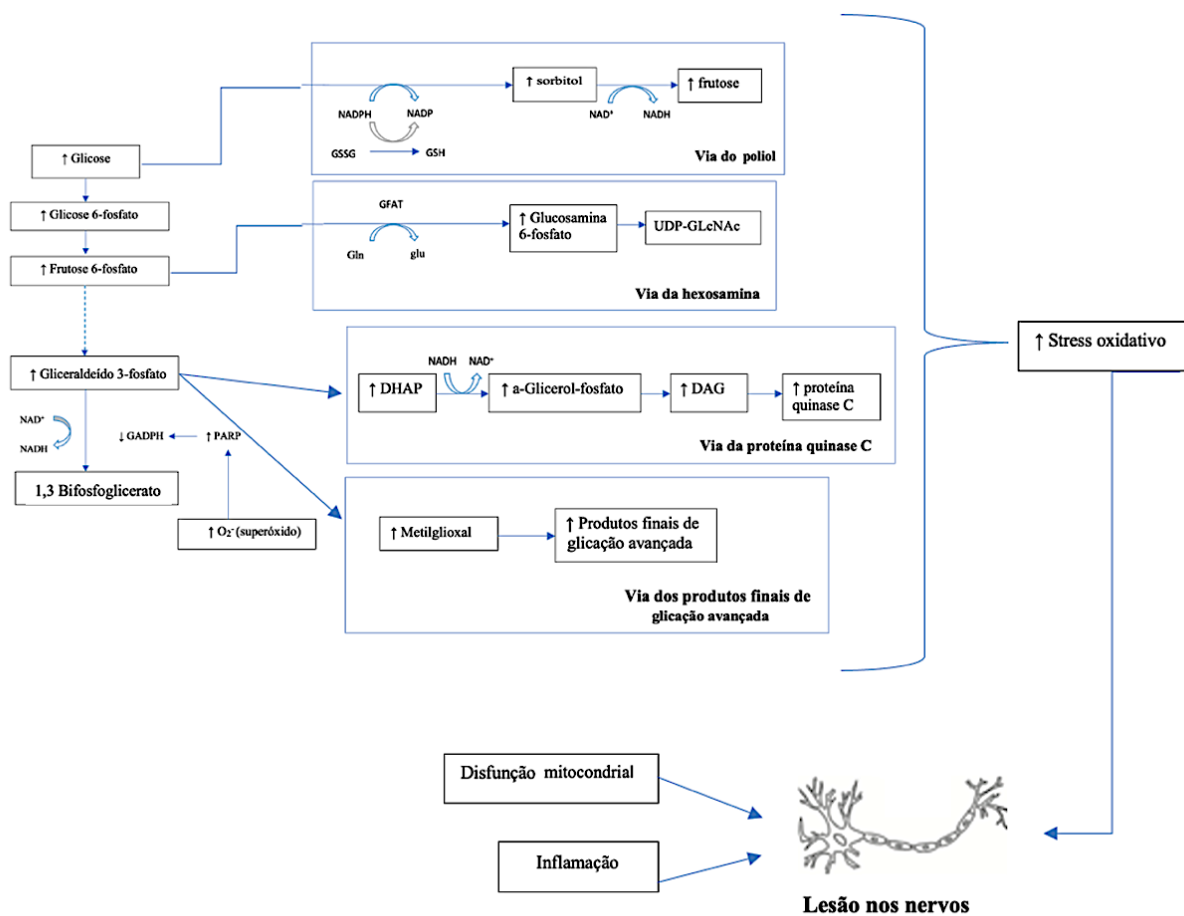


Figura 2.1. Fisiopatologia das lesões nos nervos. *Adaptada de* (13,18,19).

A neuropatia diabética é definida então como “a presença de sinais e/ou sintomas de disfunção dos nervos periféricos em doentes com diabetes *mellitus*, após exclusão de outras causas” e apresenta diversas manifestações clínicas (20).

Consoante o tipo de fibras nervosas envolvidas, diferentes são os sintomas percecionados. Se a lesão envolver fibras pequenas, os sintomas iniciais mais comuns são dor e ardor. No caso de estarem envolvidas fibras nervosas grandes, verifica-se perda de sensação protetora (LOPS, do inglês *Loss of protective sensation*), indicando a presença de neuropatia sensório-motora periférica (9).

A maioria dos doentes apresenta perda de sensibilidade no pé, resultando na incapacidade de sentir dor, calor, pressão, vibração e perda de propriocepção (15,21).

Em relação à função motora, a neuropatia periférica provoca mudanças estruturais no pé principalmente na musculatura intrínseca, levando a deformações e alterações no padrão da marcha (22,23). Artropatia de Charcot, pé em garra, pé cavo, *hallux valgo* são alguns exemplos de alterações estruturais que podem ocorrer (23).

No caso da neuropatia autonómica ocorre redução da sudorese (anidrose), tornando a pele seca, mais espessa e propensa a fissuras e formação de calos. Também altera o fluxo sanguíneo nos membros inferiores (veias dilatadas) e aumenta a temperatura corporal do pé (21,23).

2.3 Doença arterial periférica

A diabetes contribui fortemente para a formação de aterosclerose que constitui o primeiro passo para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Fornece as condições favoráveis através da disfunção e lesão das células endoteliais, aumento da inflamação, ativação e agregação plaquetária e disfunção das células musculares lisas vasculares (5,24).

A disfunção endotelial é causada pelo aumento do *stress* oxidativo derivado da hiperglicemia, pela ativação da via do poli(ol), bem como pela produção de produtos finais de glicação avançada que libertam citocinas inflamatórias e fatores de crescimento que provocam lesão vascular. É também causada pela ativação da proteína quinase C que é responsável pela ativação do NFκB, um fator de transcrição que ativa genes pró-inflamatórios tendo como resultado a redução da produção de óxido nítrico (potente vasodilatador), redução do TGF-β e PAI-1, ao contrário da endotelina-1 (vasoconstritor) que sofre um aumento da sua produção (24).

Os monócitos da circulação sanguínea são atraídos para o local da lesão e ligam-se ao endotélio através de moléculas de adesão presentes neste local. De seguida, transpõem-se para o espaço subendotelial e convertem-se em macrófagos que libertam citocinas. Na presença de níveis elevados de colesterol LDL, este é oxidado na região da íntima. Os macrófagos captam e acumulam este colesterol LDL oxidado levando à formação de células espumosas (25).

Numa situação de hiperglicemia, não existe controlo na captação de glicose pelas plaquetas resultando na ativação plaquetária e aumento do *stress* oxidativo através da libertação de espécies reativas de oxigénio. Em caso de níveis elevados de glicose no sangue ocorrem

anomalias na coagulação nomeadamente a diminuição de antitrombina e proteína C, comprometimento da função fibrinolítica e produção excessiva de PAI-1 (25).

Em consequência dos efeitos da lesão endotelial e aumento da inflamação, dá-se a migração e proliferação de células musculares lisas vasculares. A combinação destas células com as células espumosas vai dar origem ao desenvolvimento de estrias gordurosas que se reorganizam numa placa ateromatosa (Figura 2.2) (24,25).

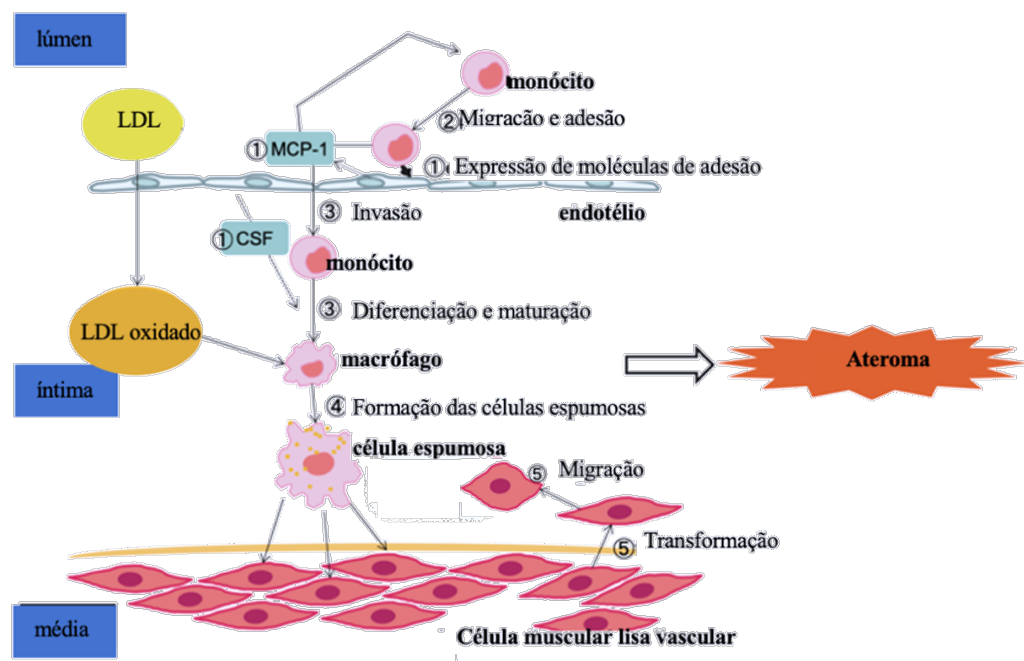


Figura 2.2 Processo de formação de aterosclerose. *MCP-1: Monocyte chemoattractant protein-1; CSF: Colony-stimulating factor. Adaptada de (25).*

A progressão do tamanho desta placa pode levar à obstrução e redução do fluxo sanguíneo observada na DAP e noutras doenças cardiovasculares (24).

A DAP é um fator de risco muito importante para o desenvolvimento de úlceras diabéticas, caracterizada pelo comprometimento do fluxo sanguíneo nas extremidades inferiores (26,27). Existe uma diminuição do transporte de sangue e oxigénio adequados (isquemia severa) tendo como consequência uma diminuição do aporte de medicamentos e comprometimento da cicatrização (28).

As manifestações clínicas caracterizam-se por desnutrição, atrofia muscular, diminuição da temperatura da pele, pigmentação, pulsação das artérias dos membros enfraquecida ou

ausente e até mesmo claudicação intermitente, dor em repouso e aparecimento de úlceras nos membros inferiores. Estas últimas surgem, geralmente, na região do calcanhar ou da articulação metatarsofalangeana favorecidas pela isquemia e hipoxia prolongada e são propensas a infeções secundárias (26).

A DAP contribui, assim, para piores resultados clínicos e para um aumento do risco de amputação de membros (11).

2.4 Disfunção imunológica e Infeção

As pessoas com diabetes podem desenvolver feridas crónicas, em parte devido à falha das etapas do processo de cicatrização de feridas.

As úlceras diabéticas estão associadas a uma fase de inflamação prolongada, com um grande número de neutrófilos e macrófagos no leito da ferida, assim como uma expressão excessiva de citocinas pró-inflamatórias como IL-1, IL-6, TNF- α e proteína reativa plasmática C (11). Os produtos finais de glicação avançada desempenham um papel na geração destes fatores e sinais de resposta inflamatória (5,16).

Além disso, os macrófagos inflamatórios não fazem a transição prontamente para o macrófago anti-inflamatório em feridas diabéticas (29). Existe produção reduzida de mediadores pró-cicatrizantes como IL-10 e TGF- β , envolvidos na reparação dos tecidos (5,30).

Em doentes com diabetes ocorre, também, a ativação das metaloproteases de matriz libertadas pelos macrófagos nas lesões crónicas provocando a degradação da matriz extracelular e impedindo a passagem para a fase proliferativa (5,30).

Por todos estes motivos, o estado pró-inflamatório prolongado retarda a cicatrização de feridas e pode levar à formação de uma ferida crónica (29).

Além de que, nas úlceras diabéticas, o estado de hipoxia devido à angiogénese insuficiente pode ser observado e este é agravado pela resposta inflamatória contínua, com consequência do aumento de espécies reativas de oxigénio e, uma vez mais, processo de cicatrização incompleto (11).

A inflamação excessiva, reduzida angiogénese, migração interrompida de queratinócitos e diminuição da atividade fagocítica dificultam, assim, a cicatrização de feridas e contribuem para aumentar o risco de desenvolvimento de infeções (29).

Em doentes com diabetes a resposta imune inata fica comprometida assim como a adaptativa e acredita-se que contribuam para a suscetibilidade destes doentes à infeção (31).

A formação de biofilmes bacterianos na superfície e no interior das feridas crónicas vai complicar a sua resolução uma vez que os biofilmes ativam os neutrófilos e macrófagos pró-inflamatórios, causando uma acumulação de citocinas inflamatórias assim como de metaloproteases. Para além de que, um cenário de ambiente imunológico desregulado favorece a proliferação de bactérias (30).

2.5 Mecanismo Fisiopatológico

Devido à perda da sensação protetora derivada da neuropatia existente, pequenos traumas como sapatos mal ajustados, lesões mecânicas ou térmicas podem não ser detetados (23,32). A falta de perceção destas situações, pode levar a traumas repetidos que podem originar uma úlcera e desenvolver uma infeção que, se não tratada, poderá ter repercussões bastante graves (15).

As alterações biomecânicas no membro inferior levam a um aumento de pressão nas zonas de sustentação de peso do pé como a cabeça dos metatarsos e o calcanhar, predispondo à formação de calos (15,33). Essas zonas do pé, com risco mais elevado de formação de úlcera, estão representadas na Figura 2.3.



Figura 2.3 Locais no pé com maior risco de ulceração. *Adaptada de* (32)

O mecanismo fisiopatológico das lesões no pé está representado na Figura 2.4 e começa, portanto, pela formação de calosidade que, ao sofrer múltiplos traumatismos, origina uma

hemorragia subcutânea (32,34). A pele seca é propensa a fissuras, dando-se a rutura da pele que fica suscetível à invasão de microrganismos e pode culminar em infeção (15).

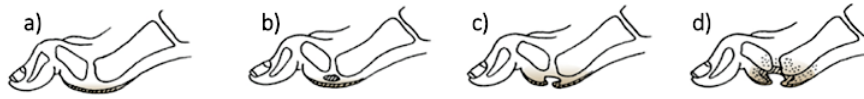


Figura 2.4. Mecanismo fisiopatológico das lesões no pé. a) Formação de calo; b) Hemorragia subcutânea; c) Rutura; d) Infeção. *Adaptada de (32).*

Na Figura 2.5 encontra-se um esquema simplificado da fisiopatologia do Pé Diabético.

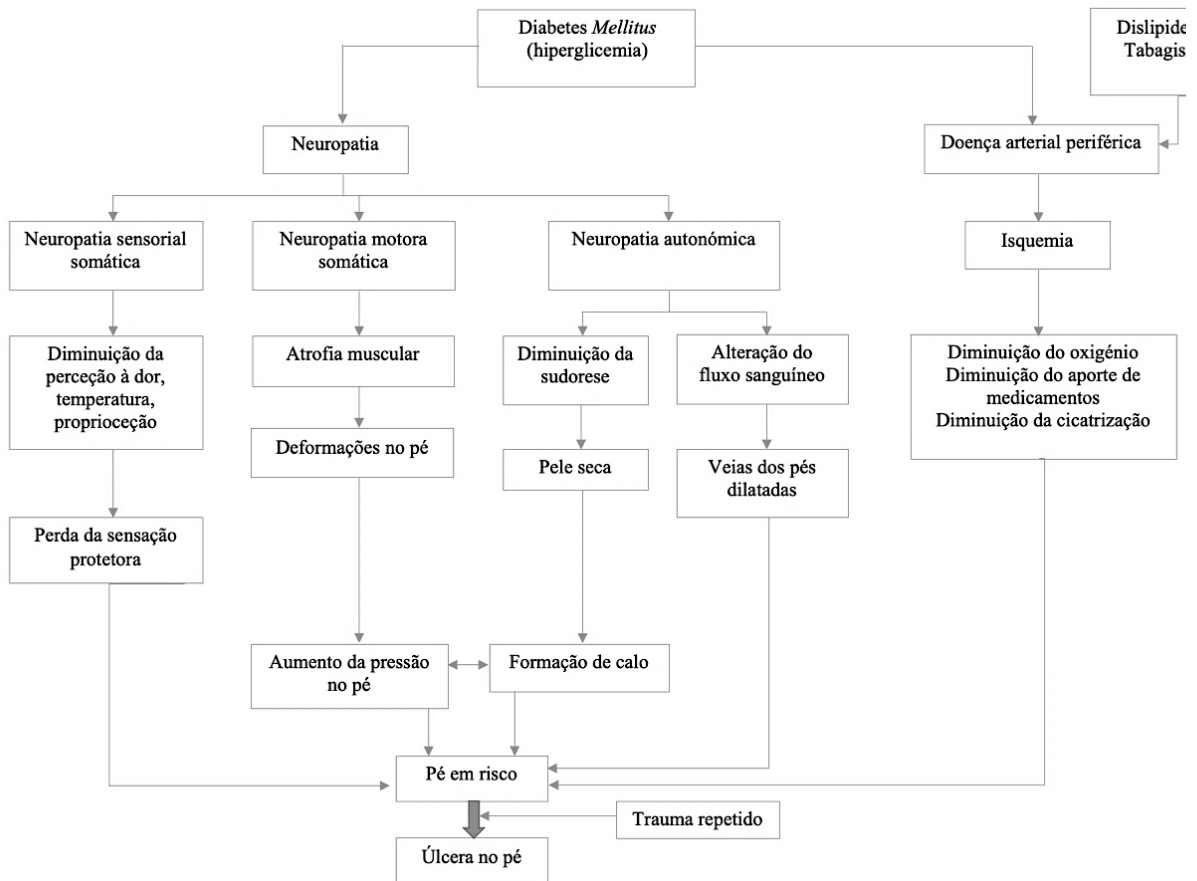


Figura 2.5. Etapas do processo de desenvolvimento do pé diabético. *Adaptado de (21,28,35,36).*

3 Epidemiologia

A probabilidade de ocorrência de complicações relacionadas com a diabetes aumenta com o número de anos de evolução da doença. Com a incidência de diabetes a aumentar aliado ao aumento da esperança média de vida, é esperado um aumento da prevalência de Pé Diabético (10,37). No Gráfico 3.1 encontra-se a prevalência de diabetes no mundo em indivíduos com idade compreendida entre 20 e 79 anos, no ano de 2021.

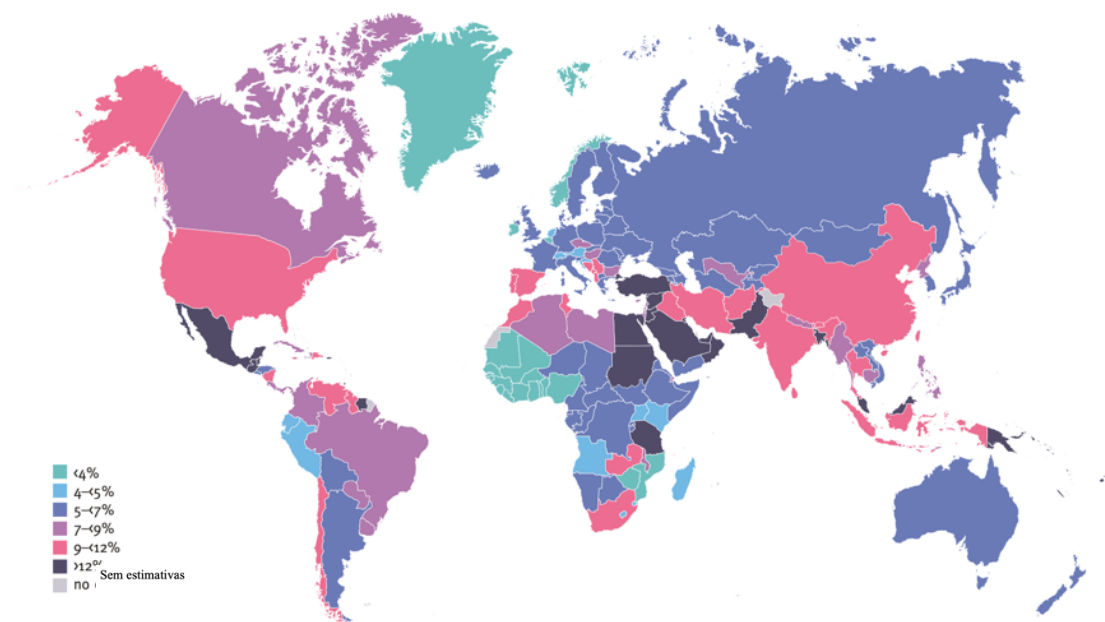


Gráfico 3.1. Prevalência de diabetes no mundo em adultos com idade entre 20-79 anos em 2021. Adaptado de (3).

3.1 A nível mundial

Prevê-se que entre 19 a 34% das pessoas com diabetes desenvolvam uma úlcera ao longo da sua vida, o que é equivalente entre 9,1 milhões a 26,1 milhões de pessoas a desenvolver úlceras anualmente no mundo (10,37).

Existem diferenças globais na prevalência das complicações do pé devido a diferentes definições, diferenças nos métodos de diagnóstico utilizados, diversas características da população (raça, etnia, condição socioeconómica), distintos sistemas utilizados para recolha e avaliação dos dados e variação da própria organização dos serviços (21,38).

A neuropatia periférica e a DAP são patologias fortemente relacionadas com o desenvolvimento de Pé Diabético. Verificou-se que, na Austrália, a prevalência de neuropatia periférica associada a diabetes, dentro de uma população diabética, variou de 10% a 58% nos estudos encontrados e, em relação à DAP foi de 10% a 29%. Na América do Sul, a prevalência de neuropatia periférica variou de 6% a 81%. Em África, esta condição era prevalente entre 30% a 70% e a DAP entre 20% a 55% (38).

Em relação à prevalência de complicações nos pés, no Gráfico 3.2 estão apresentadas as estimativas para o intervalo de anos de 2012 a 2022, no mundo, segundo o relatório da Federação Internacional de Diabetes (IDF) (38).

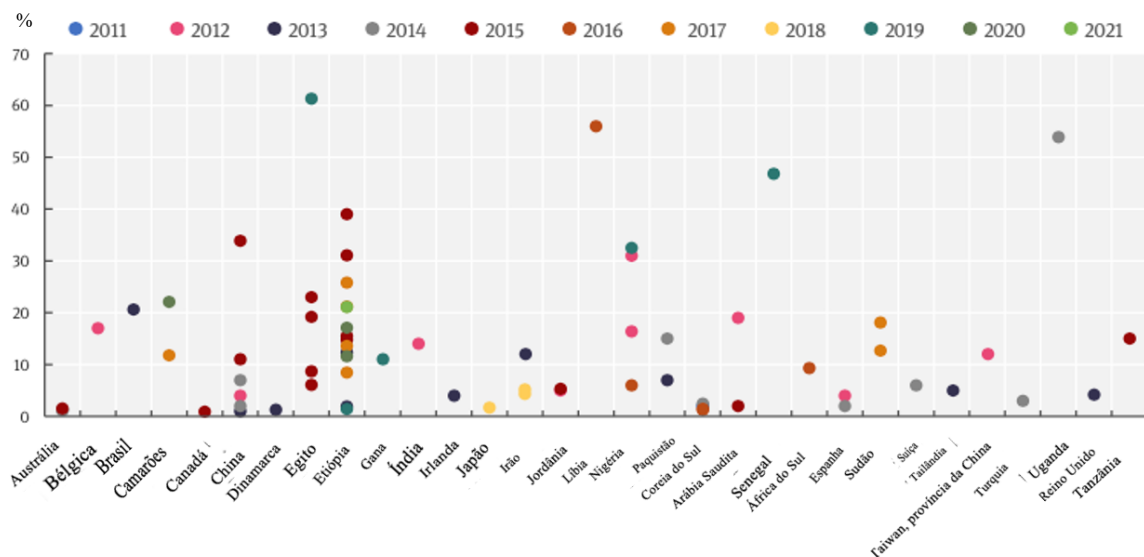


Gráfico 3.2 Prevalência de complicações nos pés relacionadas à diabetes no mundo (2012-2022). Adaptada de (38).

Na Inglaterra e País de Gales, houve um aumento de 5.000 para 25.000 episódios de úlcera em pessoas com diabetes entre 2014 e 2021 (39). Na Europa, segundo os dados mais recentes da IDF, a prevalência de úlceras no pé divergiu de 1% na Dinamarca a 17% na Bélgica.

Em relação aos países africanos, a prevalência variou entre 10% a 30%. No sudeste asiático, a prevalência demonstrou-se inferior a 15% e no Brasil atingiu um valor de 21%.

Ao nível de recorrência de desenvolvimento de úlceras, sabe-se que em Itália o valor estimado era de 7% em 2012 e subiu para 42% em 2017. Nos Estados Unidos da América, a frequência de recorrência de úlceras no pé aumentou de 8% em 2013 para 52% em 2018 (38).

A morbi-mortalidade associada aos doentes que experienciam uma úlcera no pé é considerável. Existe um risco superior de morte de 2,5 vezes nestes doentes do que em doentes sem complicações no pé. Esses também apresentam um risco aumentado de sofrer amputações (37).

Na Inglaterra, a cada hora, uma pessoa com diabetes com mais de 50 anos é sujeita a uma amputação *minor* e, a cada 2 horas, sofre uma amputação *major*, devido ao Pé Diabético (40).

Entre 1990 e 2017, na União Europeia, países como a Austrália, Reino Unido, Bélgica, Alemanha, Irlanda e Suécia apresentaram um aumento na incidência de amputação dos membros inferiores em ambos os sexos (Gráfico 3.3) (41).

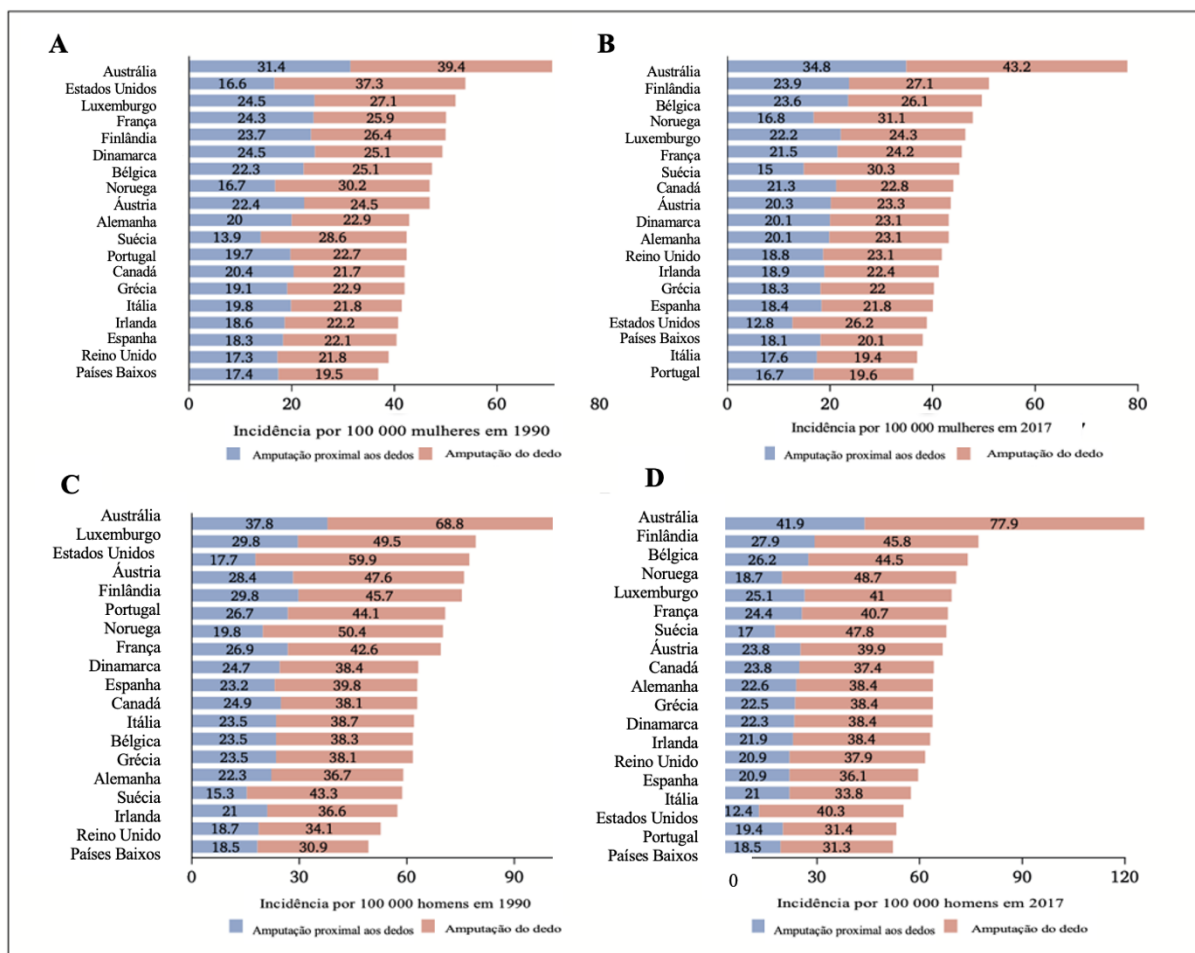


Gráfico 3.3. Incidência de amputação no membro inferior por 100 000 habitantes, diferenciada pelo sexo, na União Europeia em 1990 (gráficos A e C) e em 2017 (gráficos B e D). *Adaptado* de (41).

3.2 A nível nacional

Também em Portugal, a população diabética continua a aumentar, sendo considerado um dos países com uma das taxas de prevalência mais elevadas da Europa (42). De acordo com o último

relatório do Observatório Nacional da Diabetes, em 2021 a prevalência estimada de pessoas com diabetes foi de 14,1%, o que corresponde a 1,1 milhões de portugueses com diabetes, com idades compreendidas entre os 20 e 79 anos. Destes, 44% desconheciam o seu diagnóstico. Em 2009, a prevalência de diabetes em Portugal era de 11,7% (43).

Verifica-se uma diferença na prevalência de diabetes nos homens face às mulheres, sendo superior nos primeiros (Gráfico 3.4).

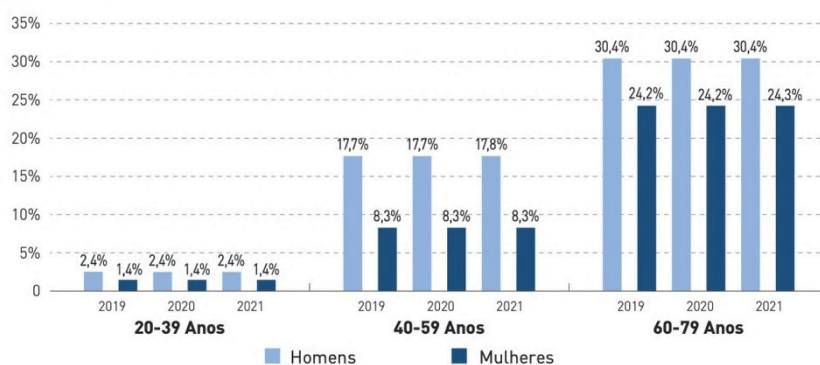


Gráfico 3.4 Prevalência da diabetes em Portugal por sexo e escalão etário entre 2019 e 2021. Adaptado de (43).

Estima-se que no ano 2000, a incidência em Portugal correspondia a 377,4 de novos casos por 100.000 indivíduos por ano e, que, em 2018 esse número aumentou para 605,2. Já no ano de 2021, a incidência da diabetes foi de 680 novos casos por cada 100.000 habitantes.

Existe melhoria em alguns indicadores, em particular a ligeira diminuição do número de internamentos a nível hospitalar com a diabetes como diagnóstico principal. No entanto, aumentou o número de internamentos em que a diabetes surge como diagnóstico associado (43). Na Tabela 3.1 encontra-se o número de hospitalizações contabilizadas nos hospitais do Serviço Nacional de Saúde (SNS) e dos Sistemas Regionais de Saúde (SRS).

Tabela 3.1. Internamentos de doentes com diabetes dos hospitais do SNS e dos SRS. *Adaptada de (43).*

	2017	2018	2019	2020	2021
Diabetes como Diagnóstico Principal	6 775	6 716	6 600	6 161	6 622
Diabetes como Diagnóstico Associado	128 527	124 193	129 320	121 876	133 717
Diabetes como Diagnóstico Principal e Diagnóstico Associado	135 302	130 909	135 920	128 037	140 339

Ao nível dos cuidados de saúde primários, foram contabilizadas 903.644 pessoas com esta doença entre um total de 11 823 234 utentes registados no SNS. E verificou-se uma diminuição significativa dos registos de observação do pé nestes utentes que pode ser explicada pelo surgimento da pandemia de COVID-19 (tabela 3.2) (43).

Tabela 3.2. Doentes com diabetes com registo de observação do pé nos Cuidados de Saúde Primários do SNS (2019-2021). *Adaptada de (43).*

	Norte			Centro			LVT			Alentejo			Algarve			SNS		
	2019	2020	2021	2019	2020	2021	2019	2020	2021	2019	2020	2021	2019	2020	2021	2019	2020	2021
UCSP	85,1%	69,9%	74,5%	74,5%	65,2%	64,0%	51,4%	39,2%	29,7%	78,1%	66,0%	56,3%	56,3%	50,4%	51,7%	69,9%	58,6%	56,7%
USF	94,6%	84,7%	90,9%	90,4%	81,4%	82,3%	87,6%	68,9%	67,5%	89,3%	74,8%	74,4%	93,1%	79,2%	82,9%	91,5%	78,8%	81,4%
SNS	92,2%	81,5%	87,4%	82,1%	73,5%	73,7%	75,1%	60,1%	57,3%	82,3%	69,5%	63,6%	74,1%	65,7%	69,4%	83,7%	72,2%	73,8%

O número total de amputações dos membros inferiores relacionados com a diabetes não tem sofrido variações significativas entre os anos 2017 e 2021, porém registou-se um aumento das amputações *major* nesse período de tempo (43).

Segundo o relatório da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE) de 2019, Portugal apresenta uma taxa de amputações superior à média dos restantes países. (41)

De acordo com os registos efetuados nos hospitais do SNS e SRS observaram-se 2445 episódios de internamento com amputação dos membros inferiores. E é na região de Lisboa e Vale do Tejo onde se verifica um maior número de casos (Tabela 3.3) (43).

Tabela 3.3. Número de internamentos por região com amputação de membros inferiores em doentes com diabetes nos hospitais do SNS e SRS. *Adaptada de* (43).

Regiões de Saúde	2017	2018	2019	2020	2021
Norte	617	752	740	747	689
Centro	369	326	258	340	326
Lisboa e Vale do Tejo	955	1 007	1 023	937	1 049
Alentejo	136	174	119	109	121
Algarve	82	105	93	82	103
Madeira	63	78	53	61	56
Açores	92	97	138	116	101
SNS + SRS	2 314	2 539	2 424	2 392	2 445

4 Úlceras e Infecções

4.1 Úlceras

4.1.1 Definição

As úlceras encontradas em pessoas com diabetes são lesões que penetram através da derme e, geralmente, estão associadas à neuropatia e à DAP (7,44).

Abrangem quase todos os componentes do pé, entre os quais a pele, tecido subcutâneo, músculos, ossos, articulações, vasos sanguíneos e nervos. Assim, uma abordagem multidisciplinar e uma avaliação padronizada são fundamentais com o objetivo de facilitar a comunicação entre os diversos profissionais de saúde, auxiliar o diagnóstico e garantir a implementação da terapêutica mais adequada (44).

Sem intervenção médica, a úlcera pode infetar, podendo progredir para osteomielite (infecção óssea) e culminar em amputação ou morte. Estima-se que 56% das úlceras evoluem para infecção e que uma em cada cinco irá terminar em amputação. Sabe-se que existe um elevado risco de mortalidade após o desenvolvimento de uma úlcera, sendo a mortalidade relativa em 5 anos, após desenvolvimento de uma úlcera no membro inferior, calculada em 48% (8,45).

4.1.2 Fatores de risco

Para além da neuropatia e da DAP, outros fatores são responsáveis pela formação de úlceras nos pés. É de ressaltar que estas derivam da combinação dos diferentes fatores e não resultam apenas de um único (8).

O risco de úlceras aumenta em pessoas que apresentam deformações ao nível dos pés. É necessário dar particular importância a dedos em martelo e/ou garra, a *hallux limitus* e/ou *rigidus* e/ou *abductovalgus*, pés cavos ou planos e neuroartropatia de Charcot (9,28). Quando combinadas com a neuropatia, contribuem para um risco de ulceração 12 vezes superior em comparação com um diabético sem neuropatia. A mobilidade articular limitada constitui igualmente um fator de risco uma vez que contribui para um aumento da pressão no hálux distal, podendo desencadear uma úlcera nesse local.

Também história prévia de ulceração, de amputação ou de neuroartropatia de Charcot está incluída na lista de fatores de risco. Um doente que anteriormente tenha desenvolvido uma úlcera, tem 36 vezes maior probabilidade de desenvolver uma nova no futuro e, em caso de ter sofrido uma amputação do membro inferior, tem 50% de probabilidade de sofrer uma lesão no membro oposto em dois anos (8).

Os hábitos tabágicos demonstraram ser prejudiciais para a cicatrização de feridas e contribuem negativamente para o risco cardiovascular e arteriopatias/doença arterial, estando, por isso, inseridos neste tópico também (9,28). O deficiente controlo glicémico também está relacionado com o aumento do risco de ulceração, assim como a deficiência visual e a doença renal crónica (9).

Outros fatores de risco incluem a baixa adesão às recomendações médicas, comportamento negligente e fatores sociais existentes (21). A falta de condições de higiene, pobreza e dificuldade no acesso a cuidados de saúde nos países em desenvolvimento favorece o risco de evolução de úlceras e conseqüente progressão para amputação nestes países (8).

4.1.3 Tipos de úlceras

As úlceras podem ser neuropáticas, na presença de neuropatia, isquémicas na presença de DAP ou neuro-isquémicas na presença de ambas as patologias (21).

As úlceras neuropáticas manifestam-se em locais de pressão plantar aumentada como nas cabeças dos metatarsos, hálux, calcanhares ou proeminências ósseas. Estão associadas à falta de sensibilidade à dor, xerose, formação de calo, perfusão capilar normal e pulsos palpáveis (33,46).

As úlceras isquémicas, por outro lado, apresentam bordos irregulares, aparecem com frequência no dorso do pé ou dedos do pé, provocam sensação dolorosa e podem exibir tecido necrótico.

No caso das úlceras neuro-isquémicas, estas resultam da combinação das particularidades da úlcera neuropática e da úlcera isquémica (47). Desenvolvem-se mais frequentemente na região lateral do pé, ponta dos dedos e calcanhar, apresentam sensibilidade, mas têm diminuição dos pulsos e aumento do tempo de perfusão capilar (33,44,48).

De modo geral, as úlceras são neuropáticas ou neuro-isquémicas, reservando-se uma pequena percentagem para as úlceras isquémicas (32).

4.1.4 Classificação das úlceras

As úlceras devem ser categorizadas de acordo com a sua localização, profundidade, tamanho, presença de sensibilidade, sinais de infeção e isquemia (22).

A localização das úlceras pode fornecer informações acerca da sua etiologia. Geralmente, as úlceras neuropáticas encontram-se em zonas de hiperpressão e as úlceras isquémicas e neuro-isquémicas encontram-se na ponta dos dedos ou na margem do pé, tal como supramencionado (33,44).

No que respeita à profundidade, as lesões podem ser superficiais caso se restrinjam à pele, ou profundas caso exista perda tecidual e infeções que penetrem em camadas mais profundas. Mencionar que úlceras no calcanhar e úlceras profundas são compatíveis com piores prognósticos.

Para se efetuar a medição do tamanho de uma úlcera deve-se multiplicar o valor que corresponde ao maior diâmetro pelo valor do segundo maior diâmetro medido perpendicularmente em relação ao primeiro (44). Caso a úlcera tenha um tamanho superior a 2cm² fica mais predisposta a osteomielite (22).

A presença ou não de polineuropatia, responsável pela perda da sensibilidade protetora do pé, deve ser considerada na medida em que permite a diferenciação dos tipos de úlceras.

A presença de infecção deve, também, ser avaliada pois é uma das principais causas de amputação da extremidade inferior e a presença conjunta com a DAP leva a um pior prognóstico (44). Alguns doentes podem demonstrar apenas uma ligeira isquemia, mas outros podem apresentar insuficiência vascular profunda que é altamente prejudicial para a cicatrização das lesões (40).

É fundamental estabelecer um sistema que permita classificar as úlceras de forma objetiva com o propósito de melhorar a comunicação entre os diversos profissionais de saúde, estratificar o risco, determinar o prognóstico e adequar o tratamento, para além de ser útil para documentação clínica e registo de resultados (40,49).

Atualmente, o *International Working Group on the Diabetic Foot* (IWGDF) recomenda cinco sistemas de classificação de úlceras (49).

Um dos primeiros sistemas de classificação a ser utilizado foi a classificação de Meggitt-Wagner. Esta categoriza as úlceras tendo em conta a sua profundidade distribuindo-as por graus (33).

À medida que progride o grau, aumenta a profundidade da úlcera e conseqüente risco de amputação, tal como representado no Quadro 4.1 (21).

Quadro 4.1. Sistema de classificação de Meggitt-Wagner. *Adaptado de* (21,44).

Grau	Descrição
0	Pré ou pós úlcera (pele epitelizada)
1	Úlcera superficial (restrita à derme, não envolvendo o tecido subcutâneo)
2	Úlcera profunda que atravessa o tecido subcutâneo até ao tendão, osso ou articulação, mas sem formação de osteomielite nem abscesso
3	Úlcera profunda com formação de osteomielite ou abscesso
4	Gangrena limitada aos dedos dos pés ou antepé
5	Gangrena com extensão total do pé

Apesar de ser de fácil utilização e ter sido validada em inúmeros estudos, esta classificação apresenta várias limitações. Não tem em conta a localização e o tamanho da úlcera, nem a presença de neuropatia, infecção ou isquemia (49).

O sistema de classificação da Universidade do Texas consiste numa otimização do sistema anterior e foi proposto, tal como o nome indica, pela Universidade do Texas. Para além de avaliar a profundidade da úlcera distribuindo-a pelos diversos graus, ainda a subdivide em estádios tendo em consideração a presença de infeção (estádio B), isquemia (estádio C) ou ambos (estádio D) (21,49). Quanto maior o grau e estádio atribuído, maior o risco de obstáculos à cicatrização e risco de amputação (21). Este sistema encontra-se representado no Quadro 4.2.

Quadro 4.2. Sistema de classificação da Universidade do Texas. *Adaptado de (21,22).*

	Grau 0	Grau 1	Grau 2	Grau 3
Estádio A	Lesão pré ou pós úlcera	Úlcera superficial	Úlcera profunda que atinge tendão ou cápsula articular	Úlcera profunda que atinge o osso ou articulação
Estádio B	Com infeção	Com infeção	Com infeção	Com infeção
Estádio C	Com isquemia	Com isquemia	Com isquemia	Com isquemia
Estádio D	Com infeção e isquemia	Com infeção e isquemia	Com infeção e isquemia	Com infeção e isquemia

Este método é mais descritivo e completo pois integra a presença de infeção e/ou isquemia mantendo a simplicidade de utilização. Conseguiu corresponder melhor aos resultados obtidos relativamente ao desfecho da úlcera, cicatrização e amputação. No entanto, não são tidos em consideração a localização e tamanho da úlcera, assim como o estado de neuropatia (21).

O sistema de classificação WiFi foi divulgado pela *Society for Vascular Surgery* em 2014 (40). É utilizado para avaliar a perfusão sanguínea e averiguar a necessidade de revascularização (50). Adequa-se também para analisar o risco de amputação, possibilitando prever o seu acontecimento por um ano (49).

Uma representação deste sistema pode ser encontrada no Quadro 4.3.

Categoria	Grau	Descrição	
Úlcera	0	Sem úlcera	Sem gangrena

	1	Úlcera pequena e superficial		Sem gangrena
	2	Úlcera profunda com exposição do osso, tendão e articulação; geralmente não envolve calcânhar; úlcera de calcânhar pouco profunda sem envolvimento do calcâneo		Surgimento de gangrena limitada aos dedos do pé
	3	Úlcera profunda e extensa envolvendo antepé e/ou mediopé; úlcera profunda de calcânhar com/sem envolvimento do calcâneo		Gangrena extensa do antepé ou mediopé; necrose do calcânhar com/sem envolvimento do calcâneo
Isquemia		Índice de pressão tornozelo-braço	Pressão sistólica do tornozelo (mmHg)	Pressão do dedo do pé, pressão transcutânea de oxigênio (mmHg)
	0	≥ 0,80	>100	≥ 60
	1	0,6-0,79	70-100	40-59
	2	0,4-0,59	50-70	30-39
	3	≤ 0,39	<50	<30
Infeção	0	Sem infeção		
	1	Infeção local envolvendo a pele e tecido subcutâneo		
	2	Infeção local com envolvimento de estruturas mais profundas		
	3	Infeção com envolvimento sistémico		

Quadro 4.3. Sistema de classificação Wifi. *Adaptado de (49,50).*

O índice de pressão tornozelo-braço é calculado pelo quociente da pressão arterial sistólica medida no tornozelo pela pressão arterial sistólica medida no braço (51).

A ferramenta de classificação DIAFORA (do inglês, *Diabetic Foot Risk Assessment*) foi criada em Portugal, no ano de 2016, para avaliar o risco de desenvolvimento de Pé Diabético. As quatro primeiras variáveis destinam-se a prever o início de úlcera enquanto a utilização da totalidade das variáveis permite prever o risco de ocorrência de amputação quando já existe uma úlcera presente (Quadro 4.4) (49,52).

Quadro 4.4. Sistema de classificação DIAFORA. *Adaptado de (52,53).*

Variáveis	Definição	Pontos
Associado ao pé		
Neuropatia	Incapacidade de sentir o monofilamento em um ou mais pontos (polpa do hallux, primeira, terceira e quinta cabeça dos metatarsos)	4
Deformação	Alteração no pé com aumento da pressão em um ou mais locais do pé	1
Arteriopatia	Igual ou inferior a um pulso palpável (artérias tibiais posteriores e dorsais do pé)	7
Histórico de úlcera ou amputação	Prévia história de úlceras e amputação de membros inferiores	3
Associado ao Pé Diabético		
Múltiplas úlceras	Presença de uma ou mais úlceras	4
Infeção	Secreção purulenta com mais dois sinais locais (calor, eritema, linfangite, linfadenopatia, edema ou dor)	4
Gangrena	Presença de necrose (seca ou húmida)	10
Envolvimento ósseo	Comprometimento do osso identificado visualmente, por toque com sonda estéril e/ou por raio X	7
Grupos de Risco		
< 15 pontos	Baixo risco de amputação de membro inferior	
15-25 pontos	Risco intermédio de amputação de membro inferior	
>25 pontos	Alto risco de amputação de membro inferior	

O sistema de classificação SINBAD é defendido pelo IWGDF e pelas orientações do *Nacional Institute for the Clinical Excellence* (Quadro 4.5) (40).

Este sistema tem em conta a localização da úlcera, o seu tamanho e profundidade, a presença de infeção, neuropatia e isquemia. Consiste num sistema de classificação de seis pontos, em que quanto maior for o número de pontos pior se considera o processo de cicatrização e permite prever a ocorrência de amputação (33,49).

Quadro 4.5. Sistema de classificação SINBAD. *Adaptado de (49).*

Categoria	Definição	Score
Local	Antepé	0
	Mediopé ou retropé	1
Isquemia	Fluxo sanguíneo normal, com pelo menos um pulso palpável	0
	Evidência clínica de redução do fluxo sanguíneo	1
Neuropatia	Sensação protetora intacta	0
	Sensação protetora perdida	1
Infeção bacteriana	Ausente	0
	Presente	1
Área	Úlcera < 1cm ²	0
	Úlcera ≥ 1 cm ²	1
Profundidade	Úlcera limitada à pele e tecido subcutâneo	0
	Úlcera alcança músculo, tendão ou mais profunda	1
Total		0-6

É um sistema simples e de rápida utilização. O IWGDF recomenda-o como ferramenta de comunicação entre profissionais de saúde (49).

Posto isto, o IWGDF determina que o sistema preferencial de classificação para comunicação entre profissionais de saúde e para auditorias clínicas é o sistema SINBAD. Aconselha a utilização de outros sistemas para situações mais específicas, como o sistema Wifi para avaliar a DAP. E declara que não recomenda nenhum sistema de classificação para determinar o desfecho de uma úlcera num indivíduo específico (49).

4.2 Infeções

4.2.1 Definição

Teoricamente uma infeção é definida como a invasão e multiplicação de microrganismos no tecido do hospedeiro, induzindo uma resposta inflamatória neste e causando danos a nível celular e tecidual (28). A infeção do Pé Diabético consiste na infeção envolvendo a pele, tecidos moles, ossos ou articulações no membro inferior de uma pessoa com diagnóstico de diabetes (54).

Um deficiente controlo glicémico vai, conseqüentemente, provocar uma disfunção imunológica no organismo com prejuízo da atividade leucocitária e da função do complemento. No caso de existir, concomitantemente, neuropatia diabética, uma perfusão prejudicada como resultado da DAP, disfunção de neutrófilos e instabilidade de citocinas, pode promover a entrada de bactérias, conduzindo à infeção (15,23).

Os sinais e sintomas de infeção podem passar despercebidos devido à presença de neuropatia, DAP ou disfunção imunológica (55).

É importante agir rapidamente uma vez que a infeção progride dos tecidos moles superficiais para os mais profundos, alcançando o osso (28).

Existem vários microrganismos envolvidos na infeção do pé diabético, tanto bactérias Gram positivas (*Estafilococos*, *Streptococos*, *Enterococos*) como bacterias Gram negativas (*E. coli*), no entanto, estima-se que a estirpe *Staphylococcus aureus* resistente à Meticilina (MRSA) ocorra em 30% dos casos (21,23).

A infeção por MRSA demonstrou contribuir para o aumento da taxa de hospitalizações e para um maior risco de amputação (23).

Em climas mais quentes, encontram-se frequentemente infeções polimicrobianas que contribuem para infeções crónicas e mais graves (32).

4.2.2 Fatores de risco

Existem alguns fatores que contribuem para aumentar o risco de ocorrência de uma infeção. São exemplo as úlceras profundas, úlceras que existam por mais de trinta dias ou úlceras recorrentes. Lesões por causas traumáticas, alterações imunológicas como a disfunção de neutrófilos, insuficiência renal crónica e/ou coexistência de DAP também representam fontes de risco (22,55).

4.2.3 Classificação de infeções

Foi desenvolvido pela *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) um sistema de classificação de infeções que as diferencia de acordo com a sua gravidade e faz a correlação com os graus do sistema de classificação PEDIS (antigo sistema de classificação criado pelo IWGDF) (Quadro 4.6) (49,56).

Quadro 4.6. Sistema de classificação das infecções (IDSA/IWGDF). *Adaptado de (49,54,56).*

Descrição	Gravidade	Grau no PEDIS
Lesão sem sinais/sintomas de infecção	Sem infecção	1
Infeção superficial (pele e tecido subcutâneo); Presença de dois ou mais sinais de inflamação local (purulência, ou eritema, calor, endurecimento ou sensibilidade); Celulite/eritema a rodear úlcera com extensão menor de 2 cm	Leve	2
Infeção profunda com envolvimento da fáscia plantar, músculos, tendões, articulações ou ossos; Presença de sinais de inflamação como descritos acima; Pode haver abscessos profundos, necrose ou gangrena sem envolvimento sistémico; Celulite superior a 2 cm	Moderada	3
Infeção semelhante à moderada, mas com resposta inflamatória sistémica (febre, taquicardia, taquipneia, hipotensão, confusão, vômitos, leucocitose, acidose, hiperglicemia severa ou azotemia)	Forte	4

Pode ser utilizado para identificar a necessidade de hospitalização. O IWGDF recomenda-o para caracterizar uma pessoa com diabetes e que apresente úlcera infetada (49).

4.2.4 Infecção dos tecidos moles

A infecção do Pé Diabético deve ser diagnosticada clinicamente, juntamente com recolha de amostras da ferida para análise no laboratório e determinação dos microrganismos patogénicos e respetivas sensibilidade aos antibióticos (55).

O diagnóstico clínico baseia-se na presença de sinais de inflamação local (rubor, dor ou sensibilidade, inchaço ou secreção purulenta). Mas, frequentemente, estes sinais encontram-se diminuídos devido à neuropatia, DAP ou disfunção imunológica (55).

A celulite, que pode estar presente, consiste numa infecção precoce nas extremidades e manifesta-se como um inchaço nos tecidos moles (57).

As feridas podem ser colonizadas por biofilme que contribui para a dificuldade em eliminar a infecção e promover a cicatrização (28,58). O conceito de biofilme traduz-se na formação de “agregados de microrganismos inseridos numa matriz de substâncias poliméricas

extracelulares” que pode ser encontrada no tecido do hospedeiro, dispositivos médicos internos ou nos fluidos adjacentes a estes. Nem todos os biofilmes que se formam nas úlceras são prejudiciais, mas, no caso dos que são patogénicos, estes cooperam para atrasar o processo de cicatrização das feridas, contribuindo para o desenvolvimento de infeções persistentes pelo facto de serem tolerantes aos antimicrobianos e à resposta imune do hospedeiro (59).

Devido às consequências devastadoras causadas pelas infeções é necessário um diagnóstico cuidadoso, a correta recolha de amostras para cultura, estabelecimento de um esquema de tratamento efetivo, perceber quando são necessárias intervenções cirúrgicas e oferecer cuidados gerais ao doente (60).

4.2.5 Osteomielite

A infeção dos tecidos moles pode disseminar-se até ao osso subjacente e, quando isso acontece, passa a existir um quadro de osteomielite. Envolve, primeiramente, o córtex e depois a medula óssea (7,61). Pode afetar qualquer osso sendo mais frequente no antepé (90%), seguido do mediopé (5%) e do retropé (5%) (62).

A osteomielite está presente em 20% das infeções leves e até 60% das infeções graves e está associada a uma alta percentagem de recorrência. Esta pode ser devido à resseção incompleta do osso infetado ou a microrganismos resistentes (61,62).

Esta condição contribui para o aumento do número de hospitalizações, tratamento antibiótico prolongado, possibilidade de cirurgia e elevado risco de amputação (56,63).

5 Amputações

A amputação do membro inferior pode ser o desfecho inevitável para algumas pessoas com diabetes, com a isquemia e a infeção como principais fatores desencadeantes (21,64).

Define-se amputação como a “resseção de uma parte de um membro através do osso ou de uma articulação” (7).

Outros fatores de risco que apresentaram evidência científica de contribuírem para esta situação são o aumento da idade e da duração da diabetes, controlo inadequado da glicemia, neuropatia periférica, ulceração, insuficiência renal, características étnicas e hábitos tabágicos (2).

Algumas das situações passíveis de amputação são a destruição óssea extensa, disseminação sem controlo da infeção nos tecidos moles, presença de dor isquémica crónica, necrose progressiva, deformações resultantes de neuro-osteopatia e recorrência de úlceras (64,65).

Calcula-se que cerca de 85% de todas as amputações são antecedidas por úlceras nos pés (21,36).

As amputações podem ser *minor* se a resseção ocorrer abaixo do nível do tornozelo ou *major* caso seja proximal ao tornozelo. Recorre-se às amputações *major* quando já não existem mais opções de tratamento (7).

Dentro das amputações *minor* encontra-se a amputação do dedo do pé, a desarticulação metatarsal, a amputação transmetatarsal, a desarticulação tarso-metatarsal, a desarticulação mediotarsal e desarticulação do tornozelo (7).

Por outro lado, a amputação *major* pode ser classificada em amputação transtibial, desarticulação do joelho, amputação transfemoral, desarticulação da anca e amputação transpelvica (7).

A realização de amputação *major* está associada a uma elevada taxa de mortalidade, registada em 29% nos primeiros dois anos após a cirurgia e, em caso de presença de insuficiência renal crónica, atinge os 52% (22).

Nos Estados Unidos da América, determinou-se que, anualmente, 115 000 pessoas sofrem amputações nos membros inferiores, sendo que 50 000 a 60 000 equivalem a amputações *major*. Note-se que 65% tinham diabetes e 75% tinham DAP (66).

As amputações estão associadas a mudanças na qualidade de vida das pessoas afetando a sua independência e causando sofrimento psicológico. Em países em desenvolvimento, estes fatores são acentuados uma vez que o acesso a cuidados e recursos são limitados (23).

Para além disso, as amputações implicam enormes gastos económicos, estimando-se que nos Estados Unidos da América, atinja 43 800\$ a 66 215\$ para uma amputação de membro inferior, ponderando o custo da cirurgia e cuidados subsequentes (custos de internamento, reabilitação, lar, etc.) (23).

É necessário destacar a importância da prevenção de amputações e que esta deve ser uma prioridade (67).

6 Prevenção do pé diabético

Estima-se que a taxa de incidência de ulceração ao longo da vida de um indivíduo com diabetes alcance até 34% e que, após a cicatrização bem-sucedida, 40% enfrentarão de novo um episódio de úlcera no espaço de um ano e 65% em 3 anos (10).

Sabendo que o Pé Diabético está associado a elevadas taxas de morbi-mortalidade e a avultados custos financeiros, a prevenção do aparecimento de novas úlceras e da sua recorrência é fundamental para evitar a sequência de eventos que se seguem e que culminam na amputação do membro inferior (10,22,68).

As orientações do IWGDF defendem que existem cinco elementos-chave inerentes à prevenção do Pé Diabético (10):

- Identificação do pé em risco;
- Inspeção e exame regular em caso de pé em risco;
- Educação direcionada ao doente, familiares e profissionais de saúde;
- Garantia de uso de calçado adequado;
- Tratamento de fatores de risco responsáveis pela ulceração.

6.1 Identificação do pé em risco

É importante referir que a ausência de sintomas não exclui a possibilidade de doença, uma vez que esta pode estar camuflada pela neuropatia periférica (32).

É recomendado que as pessoas com diagnóstico de diabetes façam uma avaliação aos pés, pelo menos, uma vez por ano. No caso de existirem fatores de risco, estas avaliações devem ocorrer com maior frequência (9).

Na avaliação do risco, é recolhida toda a história clínica do doente, incluindo episódios anteriores de úlceras e amputações, tempo de duração da diabetes, controlo glicémico, existência de neuropatia e DAP, problemas de visão, doença renal, hábitos tabágicos e cuidados praticados com os pés (9,50).

Uma inspeção geral ao pé deve ser realizada a fim de verificar a presença de úlcera (32). Avalia-se a integridade da pele, excesso de calo ou lesões pré-ulcerativas (bolhas, fissuras,

hemorragia) e deformações ao nível dos pés (joanetes, dedos em martelo, cabeças metatarsais proeminentes). Este exame deve ainda incluir uma avaliação neurológica e vascular (9,10).

No exame neurológico é avaliada a LOPS que pode ser identificada por alguns testes clínicos. São eles o teste do monofilamento de 10g, teste do diapasão de 128 Hz, teste de sensação de picada de alfinete, teste dos reflexos do tornozelo, teste de sensação da temperatura e teste do limite de percepção de vibração (8,9,40).

O teste do monofilamento de 10g é um dos testes mais úteis e é recomendado pela Associação Americana de Diabetes (ADA, do inglês *American Association of Diabetes*) e pelo IWGDF como o teste preferencial para determinar a LOPS (9,10). Consiste na aplicação do monofilamento perpendicularmente em alguns locais do pé, exercendo alguma pressão (evitando zonas de calosidade) e avaliando a capacidade de deteção dessa pressão (8,32).

O teste utilizando o diapasão de 128Hz permite avaliar a sensação de vibração que pode ser testada colocando o instrumento na ponta do hálux. Uma resposta anormal é considerada quando o doente perde a sensibilidade à vibração (8,69).

O teste que permite avaliar a sensação de picada de alfinete deve ser feito aplicando um alfinete descartável na zona proximal à unha do hálux. Caso o doente não consiga notar a picada verifica-se um resultado anormal (69).

No teste dos reflexos do tornozelo é utilizado um martelo de percussão para avaliar os reflexos musculares. A ausência total do reflexo do tornozelo é classificada como uma resposta que não é normal (8,69).

No teste de sensação da temperatura, esta é avaliada com um instrumento denominado Tip-therm ou tubos de ensaio, um com água fria e outro com água morna, e coloca-se em contacto com o pé do doente e questiona-se o que ele sente (8).

No teste do limite de percepção de vibração recorre-se a um bioestesiómetro que fornece uma análise semiquantitativa. Esta deve ser testada no hálux e uma leitura superior a 25V é considerada anormal (69).

Deve-se efetuar pelo menos dois destes testes, normalmente recorre-se ao teste do monofilamento de 10g e a um outro dos testes anteriormente mencionados.

Quando, pelo menos, dois testes estão normais e nenhum está anormal descarta-se LOPS, mas no caso de ausência de sensibilidade no teste do monofilamento de 10g juntamente com outro teste anormal então é considerada a existência de LOPS (9,40).

Na avaliação para a DAP, deve-se ter em conta história de fadiga nas pernas, claudicação e dor em repouso (9).

A isquemia pode levar a uma diminuição ou ausência de pulsos no membro inferior, pelo que é recomendada a realização da avaliação dos pulsos nos pés (10). No entanto, deve-se ressaltar que no exame da palpação de pulsos, resultados positivos ou negativos não são eliminatórios, a presença de pulsos não exclui absolutamente a possibilidade de DAP, e, por isso, devem ser realizados exames adicionais (9,61). No exame físico para despiste da DAP é também recomendada a avaliação do tempo de preenchimento capilar, rubor ao pender o pé, palidez na elevação do membro e tempo de preenchimento venoso. (9)

Em doentes com sinais ou sintomas de DAP calcula-se o índice tornozelo-braço, utilizando um Doppler manual, caso o resultado seja entre 0,9-1,3 não é sugestivo de obstrução (10,32). No entanto, existem limitações neste teste, uma vez que, devido à calcificação das artérias, o valor resultante pode estar falsamente aumentado, levando a resultados enganadores (9,61).

Existem outros testes que podem ser considerados como a pressão do dedo do pé, pressão de perfusão da pele e pressão transcutânea de oxigénio (TcPO₂) (9,70).

Num doente que apresente úlcera e pressão de tornozelo inferior a 50 mmHg, índice de pressão do dedo do pé inferior a 30 mmHg ou TcPo₂ inferior a 25 mmHg existe maior probabilidade de amputação (70).

6.2 Inspeção e exame regular em caso de pé em risco

Quando LOPS ou DAP estão presentes, a monitorização deve ser mais exaustiva e regular pois existe um risco superior de úlcera.

É questionado o histórico clínico, nomeadamente úlceras anteriores ou amputações realizadas devido ao elevado risco de recorrência, diagnóstico de doença renal terminal, dor ou dormência no pé e claudicação (32).

Ao nível da pele, tem-se atenção à coloração da pele, temperatura, presença de calosidades e sinais pré-ulcerativos. A nível musculoesquelético, verifica-se a presença ou progressão de deformações e a existência de mobilidade articulada (32).

Realiza-se anamnese junto do doente com a recolha dos seguintes dados: grau de isolamento social, dificuldade no acesso a cuidados de saúde e dificuldades monetárias, doenças psicológicas, conhecimento preexistente sobre cuidado dos pés, higienização dos mesmos, limitações físicas como acuidade visual e/ou obesidade e adequabilidade do calçado utilizado (10).

Após o rastreio do pé, os doentes são estratificados de acordo com o risco de desenvolvimento de úlcera no pé. Com base nesse risco, é definida a frequência das consultas seguintes, tal como sugerida no Quadro 6.1 (9,10).

Quadro 6.1. Sistema de estratificação de risco e consequente frequência de rastreio. Adaptado de (10).

Categoria	Risco	Características	Frequência
0	Muito baixo	Sem LOPS nem DAP	Uma vez por ano
1	Baixo	LOPS ou DAP	A cada 6-12 meses
2	Moderado	LOPS + DAP ou LOPS + deformação no pé ou DAP + deformação no pé	A cada 3-6 meses
3	Elevado	LOPS ou DAP e uma ou mais das seguintes condições: -História de úlcera prévia -Amputação da extremidade (<i>major</i> ou <i>minor</i>) -Doença renal em fase terminal	A cada 1-3 meses

Em caso de ausência de LOPS ou DAP o risco para ulceração é considerado muito baixo, pelo contrário, na sua presença o risco aumenta. Se não existirem outros fatores de risco associados, o risco correspondente é baixo e aconselha-se o rastreio a cada 6 a 12 meses. Por outro lado, no caso de perceção de fatores de risco, o risco é classificado como moderado e a frequência das consultas deve ser realizada a cada 3 a 6 meses. (10).

Se porventura existir história anterior de úlceras/ amputações e/ou existência de doença renal em fase terminal, o risco aumenta e é necessário uma monitorização mais assídua, de forma a identificar precocemente sinais pré-ulcerativos e agir prontamente para minimizar complicações mais graves (10).

6.3 Educação direcionada ao doente, familiares e profissionais de saúde

A educação tem um papel crucial na prevenção do pé diabético. Fornecer informações acerca da doença, das suas complicações e consequências constitui o primeiro passo. Dar a conhecer comportamentos preventivos de autocuidado com os pés, ensinar a identificar sinais de alerta e procurar pedir ajuda a um profissional de saúde quando se depara com essa situação, constitui igualmente uma mais-valia (32).

O IWGDF recomenda a educação periódica para profissionais de saúde com o objetivo de melhoria e progresso no trabalho prestado. Este profissional deve ser capaz de transmitir ao doente e seus familiares uma educação estruturada sobre o cuidado com os pés. A informação deve ser adaptada tendo em consideração as características do recetor (32).

Existem informações importantes a transmitir e cuidados preventivos que devem ser estabelecidos. Deve-se aconselhar uma inspeção diária dos pés e explicar a sua exigência. Tentar perceber a dificuldade na execução desta tarefa e a existência de apoio familiar (32). Cuidados a respeito do calçado apropriado devem ser discutidos, assim como cuidados de higiene com os pés (10,32).

A adoção de certos hábitos tem como objetivo prevenir a doença. Os pés devem ser lavados diariamente de forma meticulosa adequando a temperatura da água de forma a prevenir eventuais queimaduras. Os pés devem ser secos com cuidado principalmente nas zonas interdigitais, e não deve ser utilizado um secador para o efeito. Bolsas de água quente estão contraindicadas. Hidratar a pele dos pés é importante para evitar a secura extrema da pele e formação de fissuras. Deve-se ter especial atenção na forma de cortar as unhas dos pés, devendo estas ser cortadas em linha reta tal como demonstrado na Figura 6.1 (10,32).

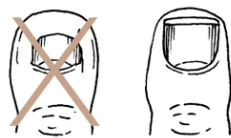


Figura 6.1. Forma correta de cortar as unhas de uma pessoa com diabetes. *Adaptado de (32).*

Para remoção de calosidades existentes deve ser consultado um profissional, não sendo aconselhada a utilização de agentes químicos ou emplastos para a remoção por conta própria.

É fundamental o profissional de saúde avaliar se o doente e familiares interiorizaram toda a informação e o nível de adesão face às suas recomendações (32).

6.4 Garantia de uso de calçado adequado

A utilização de calçado inadequado ou andar descalço são as principais causas de ulceração em pessoas com diabetes e neuropatia (32).

Andar descalço deve ser evitado mesmo que seja por curtos períodos de tempo pois um trauma pode passar despercebido e provocar uma ferida (71).

Um doente com LOPS, DAP, deformação e/ou histórico de úlceras/amputações deve ter atenções redobradas na seleção do calçado a utilizar (10).

Existem certas indicações que respeitadas contribuem para a prevenção de úlceras.

Os sapatos de salto alto são completamente desaconselhados uma vez que deslocam o peso do corpo na direção do antepé, contribuindo para um aumento de pressão na cabeça dos metatarsos (71).

O calçado deve ser adaptado às alterações biomecânicas que afetem o pé, deve ter espaço suficiente para todos os dedos, incluindo largura, comprimento e profundidade apropriados. Os sapatos devem ajustar-se ao formato do pé, mas não devem ser apertados. (Figuras 6.2 e 6.3).

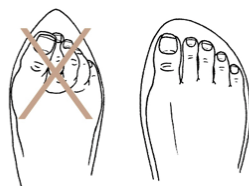


Figura 6.2. Calçado recomendado para evitar possíveis traumas. *Adaptado de* (10).



Figura 6.3. Sapato adaptado a um doente com neuroosteoartropatia de Charcot. *Adaptado de (71).*

As meias devem ser de materiais naturais (algodão), de cor clara para fácil deteção de eventual lesão, não devem ter costuras nem serem apertadas e devem ser trocadas diariamente (10,71).

Se houver suspeita de carga anormal no pé deve-se direcionar o doente para calçado especial e personalizado que alivie a pressão plantar (32).

O uso de calçado terapêutico englobando sapatos, palmilhas ou órteses é considerado uma medida benéfica na prevenção de úlceras (10).

6.5 Tratamento de fatores de risco responsáveis pela ulceração

É recomendado o tratamento de qualquer fator de risco ou sinal pré-ulcerativo numa pessoa com diagnóstico de diabetes (10). A alteração desses fatores constitui um componente importante na prevenção de úlceras (72).

Dentro desses parâmetros incluem-se, por exemplo, a remoção de calosidades. Os calos constituem um risco pois fazem aumentar a pressão plantar conduzindo à rutura do tecido do pé (10,72). A proteção de bolhas e tratamento de unhas encravadas também devem ser considerados, assim como, tratamento antifúngico no caso de infeções fúngicas ou até intervenção cirúrgica (32).

O controlo glicémico demonstrou retardar ou prevenir a neuropatia diabética e, a revascularização, perda de peso, cessação tabágica e limitação do consumo de álcool demonstraram contribuir para reduzir o risco de isquemia derivada da aterosclerose (72). A adesão às recomendações prestadas é fundamental para prevenir úlceras nos pés, estando a não adesão associada a taxas mais elevadas de ulceração (10).

A prevenção constitui o principal foco para a redução de complicações nos membros inferiores, aliada à deteção precoce de fatores de risco e/ou de lesões na sua fase inicial pode contribuir positivamente para a diminuição de morbi-mortalidade associadas a esta doença (73).

7 Tratamento

Os princípios para o tratamento do pé diabético consistem em:

- alívio da pressão e proteção da úlcera;
- tratamento local da úlcera;
- tratamento da infeção;
- restauração da perfusão tecidual;
- controlo metabólico;
- tratamento de comorbilidades pré-existentes;
- educação para a saúde.

Para além destes, existem vários tratamentos promissores em estudo, inseridos como terapêuticas adjuvantes ou avançadas, que visam auxiliar a cicatrização de úlceras difíceis (9,32).

7.1 Tratamento padrão para o pé diabético

7.1.1 Alívio da pressão

A formação de calo, acompanhada por trauma recorrente promove o desenvolvimento de úlceras. Estas, geralmente, localizam-se em regiões com pressão plantar elevada e, devido à neuropatia periférica existente passam, muitas vezes, despercebidas ao doente diabético. Como consequência, este continua a suportar todo o seu peso no local da lesão contribuindo para o seu agravamento e impedindo o processo de cicatrização (37,58).

De forma a contrariar este cenário, é imprescindível aliviar a pressão no membro inferior. Para tal, pode recorrer-se a alguns dispositivos ou cirurgias (58,74).

Dentro dos dispositivos disponíveis encontram-se:

- dispositivos removíveis ou não removíveis pela altura do joelho;
- dispositivos removíveis pela altura do tornozelo;
- calçados terapêuticos.

A seleção do método de alívio de pressão mais indicado vai depender das características da úlcera, assim como, das preferências e capacidade do doente (75).

O dispositivo não removível pela altura do joelho, representado pelo gesso de contacto total (Figura 7.1), é feito para limitar os movimentos do pé e tornozelo e é considerado mais efetivo neste âmbito em comparação com outras intervenções e, por isso, deve tratar-se da primeira escolha no alívio de pressão e promoção da cicatrização (72,74). Não podem ser facilmente removidos pelo doente aumentando, assim, o nível de adesão à terapêutica (74).



Figura 7.1. Gesso de contacto total e bota ortopédica. *Adaptada de (15).*

Contudo, os dispositivos mencionados acima são contraindicados em algumas situações como feridas exsudativas ou infeção moderada.

Uma representação de um dispositivo removível é, por exemplo, a bota-walker (Figura 7.2) (74).



Figura 7.2. Bota removível da altura do joelho. *Adaptada de (15).*

Dispositivos removíveis e não removíveis da altura do joelho demonstram maiores benefícios clínicos e capacidade de cicatrização em relação a dispositivos da altura do tornozelo pois

redistribuem a pressão de forma mais uniforme (37,74). Um exemplo destes últimos dispositivos é o sapato de Barouk(74).

Existe, também, a opção da utilização de sapatos terapêuticos com o mesmo objetivo, no entanto não existem estudos que comprovem existir uma eficácia superior na cicatrização das lesões neuropáticas com a sua utilização. Pelo contrário, existe uma diferença considerável na redução do *stress* mecânico relativamente aos dispositivos referidos anteriormente (74).

Caso não existam outras hipóteses pode-se considerar o uso de espumas de feltro em associação com calçados considerados adequados (74).

De acordo com as últimas diretrizes IWGDF, é recomendada, como primeira linha de tratamento, a utilização de um dispositivo não removível até ao nível do joelho para úlceras neuropáticas plantares do antepé ou mediopé. No caso de existir alguma contraindicação ou intolerância ao dispositivo não removível (a recusa do doente em usar o dispositivo, as circunstâncias em que vive não o permitirem ou a incapacidade de utilização de acordo com o tipo de trabalho que possui), deve ser considerado um dispositivo removível até ao nível do joelho ou tornozelo como segunda opção de tratamento (74).

A terceira opção de tratamento consiste na utilização de espumas de feltro em conjunto com calçado terapêutico ou calçado convencional com espaço suficiente (74).

No caso de existência de infeção ou isquemia leve, numa úlcera plantar do antepé ou mediopé, pode-se considerar a primeira linha de tratamento. Se existir conjuntamente infeção e isquemia leve ou, por outro lado, infeção ou isquemia moderada então deve-se ter em mente a segunda linha de tratamento. Se a infeção e isquemia forem moderadas ou na presença de isquemia ou infeção severa, a abordagem deve passar primeiramente por tratar a infeção e/ou isquemia. Pode-se considerar o uso de um dispositivo removível tendo em conta o nível de autonomia do doente (74).

Para as úlceras plantares do calcanhar, deve-se ponderar a utilização de um dispositivo de alívio de pressão não removível até ao nível do joelho (74).

Para cicatrização de úlceras não plantares, deve ser utilizado um dispositivo removível, modificações no calçado, espaçadores digitais ou ortóteses, de acordo com o tipo e localização da úlcera (74).

Deve-se incentivar a adesão do doente à utilização do dispositivo recomendado, explicando-lhe a importância do mesmo e reforçando que o tratamento farmacológico por si só não consegue levar ao resultado desejável sem o alívio de pressão adequado (74,75).

Se porventura a úlcera não cicatrizar, medidas cirúrgicas devem ser ponderadas. Consoante a localização da úlcera, as intervenções são diferentes (37,74).

Em doentes com diabetes e úlcera plantar neuropática da cabeça do metatarso, deve-se considerar o alongamento do tendão de Aquiles, ressecção da cabeça do metatarso ou osteotomia do metatarso. No caso de uma úlcera digital que não cicatriza, deve ser realizada artroplastia articular (74).

Estão a ser desenvolvidas novas tecnologias para otimizar o procedimento de alívio de pressão no pé, nomeadamente a criação de um sistema que alerta em tempo real sobre comportamentos prejudiciais de sustentação de peso no pé. Este é composto por um par de sapatos com uma palmilha e relógio inteligentes, responsáveis pela geração desses avisos (75).

7.1.2 Tratamento local de úlceras

Devido à fisiopatologia multifatorial do pé diabético, o tratamento local das úlceras constitui um grande desafio (11).

As técnicas deste tipo de tratamento têm como objetivo a preparação do leito da ferida para promover o processo de cicatrização (28,76).

Entre estas técnicas encontram-se o desbridamento de tecido desvitalizado, a seleção e utilização de pensos para controlar o excesso de exsudação, a manutenção do ambiente húmido adequado, a escolha de tratamento adjuvante quando necessário e controlo da infeção local (28,32).

7.1.2.1 Desbridamento

A preparação do leito da ferida é um processo que consiste no desbridamento das margens e do leito da ferida com o propósito de remover substâncias que inibam as etapas de cicatrização e ajudar a aumentar a eficácia do sistema imunológico (11,29,77).

Baseia-se na remoção de tecido necrosado, bactérias e potenciais biofilmes, células senescentes e material estranho de uma ferida (78). Existem várias técnicas para desbridar uma ferida, entre as quais, o desbridamento físico (cirúrgico), enzimático, biológico e autolítico (58,76,79).

O desbridamento cirúrgico é a abordagem mais rápida e, por isso, é utilizado para situações urgentes em que há envolvimento de estruturas mais profundas como ossos, articulações ou tendões. Uma explicação mais detalhada acerca deste procedimento é feita mais à frente. (29,59).

O desbridamento enzimático recorre a enzimas como a colagenase, varidase, papaína e bromelaína para eliminar tecido necrosado (58). Estes agentes químicos são seletivos, conseguem remover o tecido morto sem danificar o tecido saudável envolvente. Este método é indicado para úlceras neuro-isquémicas e isquémicas quando o desbridamento cirúrgico se torna bastante doloroso (76).

Já o desbridamento biológico aplica larvas estéreis da mosca verde *Lucilia sericata*, nas feridas. Estas larvas secretam uma enzima que digere seletivamente o tecido necrosado e os biofilmes preexistentes (59). Este método é apropriado para úlceras infetadas, com exsudado acentuado e regiões com gangrena seca (76).

Por último, o desbridamento autolítico assenta na utilização de pensos que fornecem um ambiente húmido ao leito da ferida e, desta forma, as enzimas proteolíticas do próprio organismo vão desbridar o tecido inviável, de forma seletiva (76). São empregues pensos autolíticos como hidrogéis, hidrocolóides e formulações de membrana polimérica (59).

7.1.2.2 Pensos

Os pensos constituem uma barreira física entre a ferida e o ambiente externo, com a finalidade de protegê-la, promover o processo de cicatrização e prevenir infeções.

O penso ideal deve (76,80):

- remover o excesso de exsudado mantendo um ambiente húmido adequado, aumentando a atividade das células e enzimas e a proliferação do tecido granular;
- estar isento de contaminantes;
- proteger contra infeções secundárias;

- permitir a troca gasosa;
- ser cómodo;
- de fácil remoção sem agredir os tecidos da pele;
- ser transparente ou, no caso de não ser possível, ser trocado com regularidade para permitir a monitorização da ferida;
- ser económico e acessível aos hospitais e à comunidade.

Existe uma grande variedade de pensos com ação terapêutica disponíveis para utilização (75).

Aquando da seleção do penso mais adequado devem ser considerados alguns critérios como a aparência da ferida (presença de necrose, tecido de granulação ou epitelização), quantidade de exsudado, profundidade da ferida e odor, adesão do doente, alergias ou intolerâncias precedentes e o custo associado (77).

Os pensos podem ser categorizados em pensos básicos de contacto com feridas (gaze simples absorvente), pensos avançados (alginato, espuma, hidrogéis e hidrocolóides), pensos antimicrobianos (mel, prata, iodo) e pensos especializados (pensos de matriz moduladora de protease, influenciando a atividade desta enzima) (75).

O IWGDF não recomenda a utilização de pensos antimicrobianos ou pensos de alginato para cicatrização de úlceras nos pés relacionadas com diabetes (79).

7.1.3 Tratamento da infeção

Uma úlcera infetada prejudica o processo normal de cicatrização de uma ferida e aumenta o risco de amputação do membro inferior (81).

Na abordagem ao tratamento da infeção do pé diabético é importante fazer o correto diagnóstico da condição, recolher amostras adequadas para cultura, selecionar a terapêutica antimicrobiana mais correta, perceber prontamente quando é necessário uma intervenção cirúrgica e, ainda, oferecer cuidados adicionais ao doente (55).

Numa infeção, existem alguns fatores que podem comprometer o sucesso do tratamento nomeadamente o envolvimento do osso, microrganismos resistentes a antibióticos, presença de DAP e doença renal terminal (58).

No caso de suspeita de infecção no pé, é importante avaliar globalmente o doente e não limitar apenas a avaliação ao membro inferior. A análise das características clínicas como a perfusão arterial, existência de neuropatia e outras comorbilidades, assim como a sua condição psicossocial deve ser efetuada (54,55).

De forma a alcançar uma avaliação mais precisa é aconselhada a limpeza prévia e o desbridamento do calo ou tecido necrosado que possa existir para obter uma melhor visualização da ferida (8,55).

Segundo as orientações do IWGDF, o diagnóstico clínico da infecção do pé diabético é realizado de acordo com a presença de sinais e sintomas locais ou sistémicos de infecção e a avaliação da sua gravidade é feita com recurso à classificação da IDSA/IWGDF. Dependendo da gravidade da situação, a necessidade de hospitalização é considerada (55).

Alguns exemplos dos fatores sugestivos de internamento são a existência de infecção grave, instabilidade metabólica ou hemodinâmica, necessidade de terapêutica intravenosa e realização de testes diagnósticos que não estão disponíveis para doentes de ambulatório, presença de isquemia no pé, necessidade de procedimentos cirúrgicos, necessidade de trocas de curativos mais complexos ou necessidade de observação contínua (55).

Quando existe suspeita de infecção, a radiografia é, geralmente, o primeiro exame radiológico a ser pedido (57).

No entanto, as radiografias não apresentam sensibilidade à osteomielite quando esta se encontra em fases iniciais e não permite, desta forma, determinar a extensão do envolvimento ósseo ou dos tecidos moles (57).

A realização de exames laboratoriais (taxa de sedimentação eritrocitária, proteína C reativa, procalcitonina, leucocitose, acidose, hiperglicemia, azotemia) ajudam a estabelecer o diagnóstico (28,55).

Os valores da taxa de sedimentação de eritrócitos costumam ser superiores em indivíduos com infecção do pé diabético, principalmente em casos de infecção óssea. Os valores são afetados por várias comorbilidades como anemia ou azotemia e podem não estar elevados em infecções agudas devido à sua resposta lenta (55).

Níveis séricos de procalcitonina elevados são encontrados em úlceras infetadas, assim como os níveis de proteína C reativa. Estes aumentam rapidamente com a infecção e decrescem com a sua resolução (55).

A determinação do nível de leucócitos é utilizado como um dos critérios da classificação IDSA/IWGDF para classificar a infecção como grau 4 (forte) (55).

A realização do teste de sondagem óssea ajuda no diagnóstico de osteomielite, contudo quando existe suspeita de abscesso ou incerteza no diagnóstico de osteomielite é realizada uma ressonância magnética (8,54). É o exame de imagem que permite avaliar a infecção, permitindo detetar com bastante sensibilidade a patologia dos tecidos moles e medula óssea (57). Está disponível nos países desenvolvidos e tem custos mais baixos do que algumas das tecnologias mais avançadas.

Porém, o critério padrão para diagnosticar a infecção óssea e determinar o patogénico causador é a biópsia óssea (55).

Após o diagnóstico ter sido feito com recurso a critérios clínicos, devem ser recolhidas amostras microbiológicas de forma a confirmá-lo e a orientar a abordagem terapêutica (28). A obtenção de amostras adequadas para cultura fornece informações alusivas aos patogénicos causadores e a sua sensibilidade aos antibióticos, permitindo a seleção apropriada da terapia antibiótica (55).

Depois da avaliação da gravidade da infecção, dos patogénicos etiológicos prováveis bem como das principais características que estão presentes, pode-se estabelecer a estratégia de tratamento. A escolha do tratamento adequado vai refletir-se no desenlace da infecção (58).

7.1.3.1 Terapia antibiótica

A infecção dos tecidos moles do Pé Diabético deve ser tratada com recurso à antibioterapia oral e parenteral, não sendo aconselhado nenhum agente antimicrobiano tópico para esta condição (55).

A escolha do antibiótico deve ser fundamentada com base nos microrganismos existentes ou suspeitos e na sua sensibilidade, na gravidade da infecção, na evidência científica publicada, efeitos adversos e interações medicamentosas, alergias, hospitalização recente e tratamento

antibiótico prévio, comorbilidades concomitantes, acessibilidade ao fármaco e o seu custo (55).

A implementação precoce da terapêutica antimicrobiana apropriada melhora o prognóstico da infeção e contribui para a diminuição das taxas de amputação e mortalidade. Em contrapartida, um atraso pode gerar diversas complicações e, por isso, geralmente não se aguarda pelos resultados das culturas microbianas iniciando-se terapêutica empírica (82).

Desta forma, os doentes iniciam terapêutica empírica que, posteriormente, é ajustada ao final de 48/72h após reavaliação do médico com base na resposta clínica observada e consoante o resultado obtido nas amostras microbiológicas recolhidas pelo laboratório (28,55).

Para a seleção do regime de tratamento empírico é preciso ter em linha de conta a região e os seus agentes patogénicos mais comuns. Em climas temperados o regime antibiótico selecionado deve cobrir cocos Gram-positivos aeróbios (principalmente *Staphylococcus aureus*) enquanto em climas tropicais/ sub-tropicais deve cobrir bacilos Gram-negativos aeróbios. É necessário analisar a exposição recente a antibióticos, a gravidade da infeção e se o doente é proveniente de uma região característica de patogénicos resistentes aos antibióticos comumente utilizados (55).

Quando a infeção é classificada como leve ou moderada a via de administração preferencial é a oral. No caso de a infeção ser considerada grave, o antibiótico deve ser administrado por via parentérica de forma a atingir os níveis séricos mais rapidamente. Se a infeção evoluir de forma favorável poder-se-á fazer a troca para via oral (55).

As recomendações para a escolha de um regime antibiótico empírico para as infeções do pé diabético sugeridas pelo IWGDF encontram-se no Quadro 7.1. Úlceras não infetadas não devem ser tratadas com terapia antibiótica pois não existe evidência de que melhore a cicatrização ou previna a infeção (55).

Quadro 7.1. Regime antibiótico empírico para tratamento de úlceras infectadas. *Adaptado de (55).*

Gravidade da infecção	Características adicionais	Agente patogénico	Regime empírico possível
Leve	Sem complicações	Bactérias Gram positivas	<ul style="list-style-type: none"> • Penicilina semissintética resistente à penicilinase • Cefalosporina de 1^a geração
	Alergia ou intolerância a β -lactâmicos	Bactérias Gram positivas	<ul style="list-style-type: none"> • Clindamicina • Fluoroquinolona (levofloxacina ou moxifloxacina) • Sulfametoxazol/trimetoprim • Macrólido • Doxiciclina
	Exposição recente a terapia antibiótica	Bactérias Gram positivas + Gram negativas	<ul style="list-style-type: none"> • Inibidor das β-lactamases (amoxicilina/ ácido clavulânico, ampicilina/sulbactam); • Sulfametoxazol/trimetoprim • Fluoroquinolona (levofloxacina ou moxifloxacina)
	Risco elevado para MRSA	MRSA	<ul style="list-style-type: none"> • Linezolida • Sulfametoxazol/trimetoprim • Clindamicina • Doxiciclina • Fluoroquinolona (levofloxacina ou moxifloxacina)
Moderado ou grave	Sem complicações	Bactérias Gram positivas \pm Gram negativas	<ul style="list-style-type: none"> • Inibidor das β-lactamases (amoxicilina/ácido clavulânico, ampicilina/sulbactam) • Cefalosporina de 2^a/3^a geração (cefuroxima, cefotaxima, ceftriaxona)
	Exposição recente a terapia antibiótica	Bactérias Gram positivas \pm Gram negativas	<ul style="list-style-type: none"> • Inibidor das β-lactamases (ticarcilina/ácido clavulânico, piperacilina/tazobactam) • Cefalosporina de 2^a/3^a geração (cefuroxima, cefotaxima, ceftriaxona); • Carbapenemo (ertapenemo); (depende de

			terapêutica anterior prescrita)
	Úlcera com maceração ou clima quente	Bactérias Gram negativas, incluindo <i>Pseudomonas sp.</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Inibidor das β-lactamases (ticarcilina/ácido clavulânico, piperacilina/tazobactam); • Penicilina semissintética resistente à penicilinase (cloxacilina)+ caftazidima ou ciprofloxacina • Carbapenemos (imipenemo, meropenemo)
	Isquémia/necrose/formação de gás	Bactérias Gram positivas ± Gram negativas ± anaeróbios	<ul style="list-style-type: none"> • Inibidor das β-lactamases • Carbapenemos • Cefalosporina 2^a/3^a geração + clindamicina ou metronidazol
	Risco elevado para MRSA	MRSA	Considerar adicionar/substituir: <ul style="list-style-type: none"> • Glicopeptídeos • Linezolida • Daptomicina • Ácido fusídico • Sulfametoxazol/trimetoprim • Doxiciclina
	Risco de resistência a bactérias Gram-negativas	Microrganismo produtor de β-lactamases de amplo espectro	<ul style="list-style-type: none"> • Carbapenemo • Fluoroquinolona (Ciprofloxacina) • Aminoglicosídeo (amicacina) • Colistina

O tratamento definitivo deve ter em vista um espectro estreito, limitada duração, mínimos efeitos adversos, a via de administração mais segura e com menores custos.

O período do tratamento deve reger-se entre 1 a 2 semanas com possibilidade de prolongamento até 3 ou 4 semanas no caso de ser uma infecção muito extensa, apresentar uma resposta mais lenta do que o esperado ou presença de DAP grave (28,55).

Quando se inicia terapêutica por via parentérica, deve haver alteração do esquema para via oral se estiverem reunidas as condições favoráveis para a sua alteração (55).

No caso da infeção não se resolver em 4 semanas devem ser ponderadas outras alternativas terapêuticas como recolha de uma amostra de osso para cultura, ressecção cirúrgica ou alteração do esquema antibiótico (55).

Nos estudos publicados não existiu nenhuma classe ou agente antimicrobiano significativamente superior em relação às restantes. E em relação à dose dos antibióticos prescritos, esta deve ser a dose padrão, podendo ser aumentada em caso de presença de osteomielite (55).

A maioria das classes de antibióticos consegue atingir a dose terapêutica ao nível do osso, no entanto a biodisponibilidade local pode ficar comprometida pela isquémia presente (28,55).

Alguns dos fármacos que demonstraram eficácia no tratamento da osteomielite são a clindamicina, vários betalactâmicos e inibidores da β -lactamase (ampicilina/sulbactam) e fluoroquinolonas (55).

7.1.3.2 Tratamento cirúrgico

A maioria dos doentes necessita, para além da terapia com antimicrobianos, de algum tipo de procedimento cirúrgico (55).

Deve ser solicitada avaliação pelo cirurgião, para eventual realização de cirurgia em doentes com infeção grave ou moderada com complicações como abscessos profundos, necrose, gangrena extensa, gases teciduais, síndrome compartimental e/ou isquemia severa (40,55).

O desbridamento cirúrgico e a drenagem de abscessos são as cirurgias propostas em casos urgentes para impedir a progressão da infeção (28,55).

Na primeira intervenção procede-se à excisão de todos os tecidos contaminados e desvitalizados de forma a ficar apenas tecido viável. É importante remover biofilmes que estejam presentes e inseridos em áreas profundas pois estes podem voltar a colonizar a ferida. Ao remover todos estes elementos consegue-se dar início ao processo de cicatrização (59).

É importante referir que o pé está dividido em compartimentos nos quais podem surgir abscessos (Figura 7.3).



Figura 7.3. Compartimentos fasciais do pé: 1) compartimento medial; 2) compartimento central; 3) compartimento lateral; 4) compartimento interósseo. *Adaptada de* (56).

As infeções podem propagar-se nesses compartimentos sendo necessário recorrer a cirurgia de drenagem. A drenagem cirúrgica de infeções profundas nos tecidos moles, em especial de abscessos, deve ser realizada logo que possível (56,59).

7.1.3.3 Terapia adjuvante na infeção

A terapia adjuvante não se insere em tratamento antibiótico nem em cirúrgico, consiste num tratamento que pode ser utilizado em conjunto com os anteriores. Existem vários exemplos como o tratamento com oxigénio hiperbárico, tratamento com fatores de crescimento, terapia fotodinâmica e tratamento com pressão tópica negativa. Contudo, as evidências disponíveis que apoiam a sua recomendação para o tratamento específico de infeções são limitadas (55,59).

7.1.4 Revascularização

A revascularização é um procedimento cirúrgico que tem como objetivo restaurar o fluxo sanguíneo no membro inferior e, conseqüentemente melhorar o processo de cicatrização (50,70).

Existem critérios que ajudam na decisão de que doentes devem ser submetidos a este tipo de intervenção. O IWGDF recomenda a utilização do sistema de classificação Wifi para avaliar o risco de amputação e a necessidade de revascularização. Sugere celeridade na realização de exames de imagem vascular e a realização de revascularização em doentes com pressão de tornozelo < 50mmHg, índice tornozelo-braço < 0,4, pressão do dedo do pé < 30 mmHg ou TcPO₂ < 30 mmHg ou verificação de curvas monofásicas ou ausentes no Doppler (70).

Esta cirurgia também pode ser considerada em doentes cuja úlcera não apresenta sinais de cicatrização ao fim de quatro semanas após intervenções, podendo ser, também, uma opção em casos de iminência de amputação major (70).

Existem diferentes técnicas de revascularização, entre as quais, a revascularização aberta e a revascularização endovascular. A combinação dessas duas técnicas também é uma possibilidade (procedimento híbrido) (50). A escolha baseia-se nas características do doente (comorbilidades, distribuição morfológica da DAP, disponibilidade de veia autógena) e na experiência do cirurgião (70).

7.1.5 Controlo metabólico e tratamento de comorbilidades

Diversas comorbilidades como a DAP, neuropatias e funções imunológicas prejudicadas podem dificultar o processo de cicatrização de feridas agudas nos pés, promovendo o desenvolvimento de feridas crónicas do pé diabético. Em parte, todas essas condições têm por base níveis elevados de glicose no sangue que influenciam a função das células inflamatórias, neuronais e das células presentes quando ocorre uma lesão (como fibroblastos, células epiteliais e células endoteliais vasculares) (59). O controlo glicémico adequado é de extrema importância na população diabética (9,37).

O nível ideal de hemoglobina glicada (HbA1c) em doentes diabéticos com úlceras deve manter-se controlado entre 7% a 8% (26). No entanto, o objetivo deve ser individualizado de acordo com o doente. Em jovens com diabetes de curta duração e sem evidência de doença cardiovascular, podem estabelecer-se metas mais rigorosas, desde que toleradas, como HbA1c de 6,5%. Nos idosos com diabetes de longa data, expectativa de vida limitada e com múltiplas comorbilidades ou doentes propensos a hipoglicemia, o alvo glicémico poderá ser alargado para $HbA1c \leq 8$ ou $\leq 9\%$ (68).

Um nível de glicémia ajustado é benéfico para prevenir e retardar complicações micro e macrovasculares (26).

A hiperglicemia está associada a um aumento da probabilidade de amputação do membro inferior (83). Foi demonstrado que um controlo glicémico rigoroso pode ter efeitos positivos na cicatrização de úlceras e na prevenção de amputações, essencialmente por otimizar o microambiente vascular e a imunidade celular (37).

A terapia farmacológica de 1ª linha para diabetes tipo 2 inclui de forma geral a metformina. No caso de indivíduos com diabetes tipo 2 e alto risco de doença cardiovascular aterosclerótica, insuficiência cardíaca e/ou doença renal crónica, o tratamento inicial passa por outros medicamentos (análogos do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon, inibidores do co-transportador de sódio-glicose do tipo 2), com ou sem metformina, com base nas necessidades glicémicas (84).

A introdução da insulina pode ser considerada no caso de existir evidente perda de peso (catabolismo contínuo), em caso de sintomas associados a hiperglicemia ou se os níveis de HbA1c forem superiores a 10% ou os níveis de glicose no sangue forem acima de 300 mg/dL (84).

Além do controlo glicémico, é importante realizar o controlo lipídico de forma a evitar a aterosclerose e prevenir o desenvolvimento da DAP (37). É fundamental uma intervenção ao nível dos fatores de risco cardiovasculares e alterações do estilo de vida.

A pressão arterial deve estar controlada para reduzir o risco de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares. Em caso de DAP podem ser considerados fármacos diuréticos, bloqueadores da entrada de cálcio (BEC), inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs), antagonistas dos recetores da angiotensina (ARAs) e bloqueadores β . Deve existir atenção redobrada na utilização deste último fármaco em casos de isquemia crónica que ameaça os membros (24).

Reduzir o colesterol para níveis adequados também é uma prioridade sendo o tratamento com estatinas de alta intensidade recomendado a todos os doentes com DAP. Para aqueles que apresentem DAP sintomática e naqueles que sofreram uma cirurgia de revascularização é indicada a terapia com agentes antiplaquetários. Estes são eficazes na prevenção de eventos cardiovasculares, com o clopidogrel a assumir o lugar de fármaco antiplaquetário recomendado (24).

A prática de exercício físico melhora a qualidade de vida e reduz o risco de doenças cardiovasculares, contribuindo, também para a melhoria da claudicação que aparece habitualmente nestes doentes (24).

A cessação tabágica é de extrema importância uma vez que o tabagismo é um fator de risco para as placas ateroscleróticas, contribuindo para aumentar a gravidade das lesões ulcerosas e predispondo para a amputação e morte (26).

O IWGDF recomenda, ainda, o tratamento do edema, da desnutrição, de problemas psicológicos e/ou psicossociais, em caso de estarem presentes (32).

7.2 Terapêutica Adjuvante

7.2.1 Oxigénio Hiperbárico

É conhecida a importância do oxigénio na produção de energia e no metabolismo celular (85). Quando existe falta de oxigénio nos tecidos gera-se um quadro de hipoxia, que promove o *stress* oxidativo responsável pelo aparecimento e progressão de várias doenças (86).

Tal como mencionado anteriormente, as doenças macro e microvasculares podem constituir um obstáculo à circulação sanguínea nos membros inferiores, causando uma redução na capacidade de fornecer oxigénio e favorecendo o risco de isquemia (87). A cicatrização de úlceras fica comprometida uma vez que as feridas necessitam de oxigénio para regenerarem os tecidos de forma adequada e aumenta o risco de infeções graves e gangrena (86,87).

Desta forma, o oxigénio tem sido considerado um potencial agente terapêutico para o tratamento destas lesões.

O tratamento com oxigénio hiperbárico consiste na exposição de oxigénio 100% puro em câmaras com pressão atmosférica aumentada, levando ao aumento dos níveis de oxigénio no sangue (hiperoxemia) e nos tecidos (hiperóxia) (11,86).

Estas alterações conduzem ao aumento da produção de espécies reativas de oxigénio e espécies reativas de azoto, necessários nas primeiras etapas do processo de cicatrização de feridas (11,86). Estes induzem uma maior expressão de fatores de crescimento, promovem a neovascularização e aprimoram propriedades imunomoduladoras (86). As espécies reativas de oxigénio, como o peróxido de hidrogénio e o superóxido, também são importantes na morte oxidativa de bactérias (87).

Não esquecendo que uma produção em excesso de espécies reativas de oxigénio e espécies reativas de azoto pode levar ao surgimento de *stress* oxidativo, dano no DNA (do inglês

deoxyribonucleic acid), alterações metabólicas, disfunção endotelial, lesão pulmonar aguda e neurotoxicidade.

As principais complicações deste tratamento avançado englobam barotrauma, miopia, catarata e hipoglicemia (86).

A ADA considera que as evidências disponíveis para a recomendação desta terapia como tratamento adjuvante para o pé diabético permanecem inconclusivas. Até ao momento, os resultados obtidos são incoerentes, não existindo consenso para a sua indicação (9).

A administração tópica de oxigénio no tecido lesado, com recurso a sistemas de difusão contínua de oxigénio puro sobre a superfície da ferida, tem ganho algum reconhecimento como terapêutica adjuvante, nos últimos anos (79,87). Uma das suas vantagens é que podem ser administrados no domicílio, sem a necessidade de deslocação diária aos serviços de saúde. (9)

Um estudo realizado recentemente, demonstrou que este tratamento é positivo em úlceras classificadas do tipo 1 ou 2 da classificação de Wagner, na ausência de infeção ou isquemia (88).

7.2.2 Pressão tópica negativa

A terapia por pressão negativa utiliza a pressão subatmosférica para drenar, reduzir o edema e alterar o microambiente de uma ferida (30). Na base do seu funcionamento está uma espuma de poliuretano (por vezes utiliza-se compressas de gaze) e uma bomba de vácuo ligada a um reservatório que recolhe o exsudado aspirado (76,87).

A literatura publicada sugere que esta técnica de tratamento promove o fluxo sanguíneo, diminui o edema e remove o exsudado, citocinas pró-inflamatórias e bactérias proporcionando o ambiente húmido ideal à ferida, aumentando o tecido de granulação e acelerando a cicatrização (76,87).

Existem diferentes sistemas de terapia tópica negativa disponíveis, podendo variar de pequenos aparelhos portáteis de uso ambulatorial a aparelhos mais complexos direcionados à utilização em internamento (87,89).

Atualmente, este tratamento é apenas recomendado na diabetes como terapia adjuvante em úlceras submetidas a procedimentos cirúrgicos significativos (77,79).

7.2.3 Fatores de crescimento

Os fatores de crescimento são proteínas sinalizadoras que promovem a formação de tecido de granulação, estimulam a angiogénese e a imunomodulação (30). Constituem uma potencial estratégia de tratamento uma vez que estão envolvidos nas fases de cicatrização e existe uma desregulação dos mesmos em feridas crónicas (11). Alguns exemplos são: o fator de crescimento derivado de plaquetas, o fator de crescimento epidérmico e o fator de crescimento de fibroblastos (9).

Os estudos publicados em relação a este tratamento revelaram incerteza na eficácia, no custo e falta de viabilidade em alguns sistemas de saúde (79).

7.2.4 Adesivo tópico de leucócitos, fibrina e plaquetas

A utilização de plasma rico em plaquetas ou fibrina rica em plaquetas pode ser benéfica em úlceras que não cicatrizam uma vez que libertam citocinas e fatores de crescimento essenciais às etapas de reparação tecidual, angiogénese e inflamação (87).

Foram desenvolvidos adesivos multicamadas de fibrina contendo leucócitos autólogos e plaquetas (87). Este dispositivo médico denomina-se LeucoPatch® e é produzido a partir do sangue venoso do próprio doente, sem adição de outros reagentes (76).

O IWGDF recomenda o tratamento com o adesivo autólogo de leucócitos, plaquetas e fibrina em úlceras que não cicatrizam apesar do melhor tratamento convencional. (79).

7.2.5 Produtos baseados em células

Os produtos baseados em células incluem produtos baseados em células de bioengenharia, produtos acelulares e produtos derivados da placenta (58).

O tratamento baseado em células de bioengenharia consiste na aplicação de um revestimento em pele, temporário ou permanente, em feridas agudas ou crónicas (90). Este substituto celular de pele foi desenvolvido pela bioengenharia tal como o nome indica e, inicialmente, destinava-se a casos de queimaduras com acentuada perda de pele (77). Contribuem para uma

melhoria da cicatrização das feridas, pelo fornecimento de fatores de crescimento e citocinas e para uma melhoria a nível estético e funcional (77,90).

A *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou a utilização de dois destes produtos, classificados como dispositivos de classe III, o Apligraf® e o Dermagraft® (58). O primeiro é uma construção alogénica, constituído por duas camadas, derivadas de fontes humanas e animais (90). Apresenta uma camada epidérmica composta por queratinócitos humanos e uma camada dérmica com fibroblastos humanos neonatais numa matriz de colagénio de bovino (76). O segundo é considerado um substituto dérmico da pele composto por células fibroblásticas humanas cultivadas numa estrutura de poliglactina (75).

Em relação aos produtos acelulares da pele, estes podem derivar da doação da derme humana, membranas placentárias humanas ou tecidos animais. É possível obter-se matrizes dérmicas acelulares por processos laboratoriais onde se remove o material celular imunogénico (proteínas do complexo principal de histocompatibilidade) de forma a não causar uma forte resposta imune no hospedeiro. Ainda assim, retém citocinas e fatores de crescimento, fundamentais para auxiliar o processo de cicatrização (90). O tratamento é fundamentado pela importância da matriz extracelular na cicatrização de feridas, que concede suporte estrutural e melhora a sinalização entre células e fatores de crescimento para os tecidos lesados (75).

Os aloenxertos e os xenoenxertos são os substitutos acelulares mais comuns (90).

As terapias celulares de bioengenharia e a terapia com recurso a tecidos de matriz acelular têm tido uma evidência crescente que suporta a sua utilização e são comumente aplicadas como terapêutica adjuvante para aceleração da cicatrização de úlceras crónicas mais superficiais. (9)

Os produtos derivados da placenta conservam os componentes nativos da membrana placentária humana por meio de preparações criopreservadas (58). Esta membrana contém uma mistura de fatores de crescimento, matriz extracelular repleta de colagénio e células (células-tronco mesenquimais, fibroblastos neonatais e células epiteliais), essenciais para o processo de cicatrização (79).

Assim, desenvolveram-se diversos produtos derivados dos componentes da placenta para melhorar as feridas do pé diabético. O IWGDF recomenda a sua utilização como tratamento adjuvante quando o tratamento conservador falhou (79).

7.2.6 Penso de octasulfato de sacarose

Pode existir um excesso de expressão de metaloproteases da matriz em feridas crônicas que tem como repercussão a degradação anormal dos tecidos e o atraso da cicatrização (87).

O penso de octasulfato de sacarose atua inibindo o excesso destas metaloproteases e interagindo com os fatores de crescimento presentes no local da lesão, levando, desta maneira, à promoção da cicatrização (81).

O IWGDF recomenda a aplicação deste penso em úlceras neuro-isquémicas não infetadas, difíceis de cicatrizar apesar da aplicação do tratamento padrão (79).

7.2.7 Terapia com células-tronco

O tratamento com células-tronco tem gerado um crescente interesse para o tratamento das feridas da pessoa com diabetes (11).

Diferentes tipos de células-tronco estão a ser estudados para esta finalidade, autólogas ou alogénicas, como por exemplo, células-tronco mesenquimais derivadas da medula óssea, células-tronco derivadas do tecido adiposo, células mononucleares derivadas da medula óssea e células mononucleares derivadas do sangue periférico.

As células-tronco são células com grande capacidade de diferenciação e auto-renovação (75). Acredita-se que têm grande potencial na reparação de feridas, no que respeita à aceleração da cicatrização, redução da inflamação, aumento da angiogénese e melhoria da migração celular (29,91).

As células-tronco mesenquimais provenientes de adultos demonstraram potencial nas feridas crônicas da população diabética, no entanto, as células-tronco mesenquimais embrionárias revelaram-se superiores. Estas últimas apresentam uma alta capacidade proliferativa e um fenótipo consistente, contudo, a sua utilização levanta questões éticas. Além disso, é um tratamento que requer técnicas de colheita invasivas, associado a imunogenicidade e sobrevivência celular limitada *in vivo* (75,92).

A utilização de células-tronco pluripotentes induzidas constitui um progresso na investigação desta terapia. Derivam de células somáticas adultas, não de embriões, e tal como as anteriores, por serem pluripotentes, podem diferenciar-se em qualquer tipo de célula da pele saudável. A

colheita pode ser feita em qualquer tecido adulto (como a pele) e não é invasiva. Podem ser transplantadas de forma autóloga para evitar a imunogenicidade e aumento da sobrevivência in vivo (75,92).

Ainda que os resultados sejam promissores, são necessários mais estudos para avaliar o perfil de segurança deste tipo de tratamento e o seu papel como terapia adjuvante no pé diabético (75,92).

7.2.8 Terapias baseadas em energia

Existem algumas terapias à base de energia que estão a ser estudadas como possíveis complementos ao tratamento convencional, para o pé diabético. Entre elas a terapia por ondas de choque, fototerapia, estimulação elétrica, terapia eletromagnética e terapia fotodinâmica (75).

A terapia extracorporal por ondas de choque consiste na transformação de energia mecânica em energia química que resulta no aumento da perfusão sanguínea e promoção da angiogénese, à eliminação do biofilme e à produção de fatores de crescimento (75).

A fototerapia gera reações fotoquímicas que provocam um rápido aumento da atividade metabólica celular e crescimento celular, vasodilatação e angiogénese que contribuem positivamente para a cicatrização de feridas (93).

O conceito que suporta a estimulação elétrica consiste em imitar a corrente elétrica que normalmente é gerada nos tecidos danificados com o intuito de induzir a proliferação celular, secretar fatores de crescimento e inibir o crescimento bacteriano.

Na terapia por ressonância magnética propõem que a interação de campos eletromagnéticos com processos biológicos possibilita a melhoria dos componentes da matriz extracelular e a diminuição das citocinas pró-inflamatórias (75).

Por fim, a terapia fotodinâmica utiliza uma substância fotossensibilizante e luz visível e demonstrou matar in vitro bactérias, fungos e vírus. Os tratamentos à base de energia são inovadores, no entanto baseiam-se em dados limitados pelo que, atualmente, não são recomendados como adjuvantes no tratamento para o pé diabético (79).

7.2.9 Suplementação

Sabe-se que hábitos nutricionais adequados são importantes para a cicatrização de feridas (72).

Na verdade, nos cuidados intensivos e pós-operatórios, rotineiramente, é considerado o fornecimento de suporte nutricional precoce, normalmente por via parentérica (94).

As evidências que demonstram que a suplementação nutricional resultará numa melhor cicatrização de feridas do pé diabético ou prevenirá o seu surgimento numa primeira instância são poucas e sem robustez (72).

A suplementação com o objetivo de melhorar a cicatrização desta complicação não é recomendada pelo IWGDF, em detrimento do melhor tratamento convencional (79).

Somente se encontra indicada em situações específicas e justificáveis como o caso da suplementação de vitaminas e minerais em casos de deficiência sustentada. A toma de metformina, por exemplo, está relacionada com a deficiência de vitamina B12. (95,96).

8 Educação para a saúde

A Educação para a Saúde é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma oportunidade de aprendizagem para melhorar a literacia em saúde, através da transmissão de informações relacionadas à mesma. Tem como objetivo aumentar o conhecimento pessoal e desenvolver habilidades, motivar e proporcionar confiança nas pessoas para gerar atitudes que conduzam à saúde individual e comunitária (97).

Uma educação estruturada consiste em providenciar aos doentes modalidades de ensino de uma forma estruturada. Encontram-se disponíveis diversas formas de o colocar em prática, seja através de explicação verbal em contexto individual, através de uma entrevista motivacional, em sessões educacionais em grupo, educação por meio de vídeos, panfletos, aplicações, questionários ou educação pictórica com recurso a desenhos ou imagens explicativas, entre outros (10).

A educação no que respeita aos cuidados com os pés tem como propósito fornecer à pessoa com diabetes conhecimentos essenciais acerca da sua doença, consciencializar para fatores de risco individuais e comportamentos de risco e promover a autogestão da doença, com a finalidade de a incentivar a aderir aos cuidados recomendados (68,98).

A relação entre controlo glicémico, estilo de vida e complicações nos pés deve estar bem assente em todos os doentes com diabetes, em especial aos que estejam em risco. Aos que apresentem neuropatia deve ser explicada a importância que a monitorização dos pés tem na sua rotina (68). Promover a adesão ao tratamento e fomentar a realização de exames clínicos aos pés também não devem ser esquecidos (37).

Deste modo, a educação estruturada no que concerne aos cuidados com os pés deve consistir em prestar esclarecimentos sobre (10):

- As úlceras nos pés e quais as suas consequências;
- A adoção de comportamentos preventivos de autocuidado com os pés;
- A utilização de calçado adequado com proteção apropriada;
- A realização de exames regulares aos pés;
- A higiene adequada dos pés;
- A procura de ajuda profissional em caso de identificação de problemas nos pés.

Acredita-se que a educação sobre o Pé Diabético tenha impacto positivo nos indicadores da doença. De acordo com um estudo realizado recentemente sobre este tema, determinou-se que a educação sobre o Pé Diabético melhorou o nível de conhecimento e comportamentos dos doentes (99). Num outro estudo, em que dividiram doentes diabéticos tipo 2 em dois grupos, um com educação terapêutica acerca da doença e outro sem acesso a essa educação, foi identificado que, no primeiro grupo, ocorreu uma percentagem significativamente superior de úlceras curadas, uma percentagem menor de amputações tanto *major* como *minor*, persistência de úlcera e mortes (100). Constatou-se que a educação terapêutica abrangente poderá ter resultados positivos na cicatrização de feridas, recorrência de úlcera e mortalidade de pessoas por Pé Diabético (100).

No entanto, são necessários mais estudos, com recurso a escalas válidas e confiáveis de forma a minimizar o risco de viés (99).

Apesar dos resultados serem limitados, as diretrizes do IWGDF recomendam fortemente o fornecimento de educação estruturada sobre autocuidado com os pés, por considerarem essencial o conhecimento e envolvimento da pessoa com diabetes na própria doença e cuidado (10).

Segundo a ADA, a educação e o apoio à autogestão da diabetes contribuem para um melhor conhecimento acerca da doença e comportamentos de autocuidado. Estão associados à diminuição da HbA1c e relatos de diminuição de peso, melhoria de qualidade de vida, redução do risco de mortalidade por todas as causas e também da redução dos custos de saúde. Sustenta, ainda, que especialistas em educação e cuidados com diabetes como, por exemplo, enfermeiros, nutricionistas e farmacêuticos, devem contribuir para esta causa (96).

9 Papel do farmacêutico na prevenção e controlo

Os farmacêuticos são profissionais de saúde que se encontram numa posição privilegiada para facilitar o acesso dos cidadãos a cuidados de saúde (101,102).

São profissionais altamente qualificados e de confiança que colocam o doente e as suas necessidades no centro da prestação de cuidados, tendo um papel essencial na comunidade (102,103).

Para além da dispensa ativa da medicação e da indicação farmacêutica, este profissional está envolvido em muitas outras atividades e serviços. Desempenha um papel fundamental na gestão de doenças crónicas, na revisão e reconciliação terapêutica, acompanhamento farmacoterapêutico, na educação e promoção da saúde (101,102). Contribui para melhorar a adesão aos medicamentos e reduzir as despesas médicas associadas à doença (101).

Cabe aos farmacêuticos contribuírem para melhorar a literacia em saúde e o uso racional de medicamentos (102).

A integração dos farmacêuticos em equipas multidisciplinares tem sido considerada uma mais-valia. Tem havido destaque para equipas formadas por médicos, enfermeiros, farmacêuticos, especialistas em desporto e nutricionistas para o cuidado da doença de diabetes (104). É de extrema importância estreitar as relações entre os diversos profissionais (105).

Nas farmácias comunitárias, é de ressaltar a disponibilidade do farmacêutico em prestar um conjunto de cuidados de saúde cada vez maior, em articulação com outros profissionais de saúde que ali se deslocam (enfermeiros, nutricionistas, podologistas e psicólogos) (106).

O farmacêutico tem evoluído positivamente enquanto profissional de saúde multidisciplinar e traz para a comunidade inúmeros benefícios.

A inserção deste profissional em equipas multidisciplinares merece ser solidificada à semelhança do que acontece noutros países onde o papel do farmacêutico nestas equipas é reconhecido (106).

Equipas multidisciplinares contribuem para que exista um maior foco na pessoa com doença e se estabeleça o melhor tratamento para a mesma. Da mesma forma, contribuem para a diminuição dos erros cometidos e para o aumento da eficiência e eficácia dos serviços (105).

No Reino Unido, por exemplo, o farmacêutico desempenha uma elevada intervenção clínica em conjunto com os outros profissionais de saúde e está envolvido em todas as decisões terapêuticas (105).

Um estudo realizado em França avaliou o papel do farmacêutico comunitário e hospitalar na prevenção de doença no âmbito da saúde pública. Os resultados demonstraram que este profissional de saúde melhora a qualidade de vida dos doentes e contribui para uma melhoria das relações interprofissionais. Demonstraram, também, que os doentes podem encontrar facilmente no farmacêutico aconselhamento para a prevenção de doenças (107).

Desta forma, os farmacêuticos estão idealmente posicionados para promover hábitos de vida saudáveis a pessoas com diabetes ou pré-diabetes, rastrear a doença e referenciar ao médico nos casos justificados, contribuir para a monitorização da diabetes, educar e aconselhar acerca das complicações da mesma (108).

9.1 Promoção de estilos de vida saudáveis

A maioria dos casos de diabetes 2 poderia ser evitada com a implementação de uma alimentação saudável e prática de atividade física. A promoção de estilos de vida saudáveis é uma das funções do farmacêutico. No caso de o diagnóstico já ter sido estabelecido, o tratamento não farmacológico passa, também, pela melhoria dos estilos de vida. Este profissional tem o papel de consciencializar acerca da doença e motivar a adoção de hábitos saudáveis de forma a evitar o seu agravamento (108).

Existem algumas recomendações que o farmacêutico pode fazer e que, quando implementadas, são benéficas para o doente, nomeadamente a redução da ingestão de calorias se o doente estiver em sobrepeso ou obesidade, a substituição de gorduras saturadas (queijo, manteiga) por gorduras insaturadas (abacate, nozes, azeites vegetais), redução do consumo de açúcar, aumento do consumo de fibras (fruta, legumes, cereais integrais), cessação tabágica e redução do consumo de bebidas alcoólicas.

As recomendações devem ser adaptadas às necessidades de cada doente e pequenas mudanças devem ser encorajadas (108).

A prática de exercício físico é uma das medidas mais importantes, contribui beneficentemente para a saúde física, mas também psicológica dos cidadãos. Nas pessoas com diabetes, ajuda a

reduzir a glicemia e pressão arterial, melhora a perfusão tecidual, ajuda na perda de peso, melhora o humor, a memória em idosos e o sono (108).

O farmacêutico também pode ter um papel crucial na cessação tabágica alertando para os riscos associados ao tabaco. Este é um fator de risco para o desenvolvimento e agravamento da diabetes, assim como para o surgimento de complicações, entre elas, o Pé Diabético (108).

O farmacêutico tem a função de apoiar e incentivar as pessoas com diabetes a adotarem os estilos de vida recomendados. Algumas das intervenções que o farmacêutico realiza junto das pessoas com diabetes consistem em procurar aumentar a autoeficácia e abordar as deficiências cognitivas, apoiando e intervindo para diminuir o stress e depressão relacionados à diabetes (103,107).

9.2 Rastreio e encaminhamento ao médico

Sendo o farmacêutico o profissional de saúde mais acessível, desempenha um papel muito importante no rastreio e encaminhamento precoce de doentes em risco. Em Portugal, no que respeita à composição da taxa de prevalência da diabetes, 44% dos indivíduos desconheciam o seu diagnóstico. Esta situação pode levar a inúmeras complicações, potencialmente fatais (43,108).

O farmacêutico deve estar atento a possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes como obesidade, hábitos alimentares não saudáveis, sedentarismo, hábitos tabágicos, história de doença cardiovascular, hipertensão e/ou dislipidemia e até a toma de determinados medicamentos. Estes são os fatores de risco modificáveis, aqueles cujo farmacêutico pode intervir e contribuir para a sua alteração (108).

Em contrapartida, os fatores de risco não modificáveis não são possíveis de controlar e incluem história de diabetes na família, etnia, idade e histórico de diabetes gestacional (108).

Para além disso, deve saber identificar sinais e sintomas da doença de forma a agir prontamente e encaminhar o doente ao médico caso seja necessário. Entre os sintomas da diabetes encontram-se frequentemente a polidipsia, polifagia e poliúria. Quanto aos sinais, podem-se encontrar, por exemplo, as complicações diabéticas como o caso do Pé Diabético (108).

9.3 Gestão da doença

O controlo da doença depende da sua monitorização e do nível de adesão da pessoa às recomendações propostas. O farmacêutico tem oportunidade de monitorizar a doença e avaliar de perto o doente, ajudando-o a atingir o seu objetivo terapêutico (108). Pode realizar medições de glicemia, prestar aconselhamento sobre os medicamentos e técnicas de administração subjacentes, concretamente em relação a fármacos injetáveis para a diabetes (101,109).

A adesão à medicação é essencial para evitar o surgimento de complicações. Estima-se que a adesão ao tratamento para doenças crónicas em países desenvolvidos seja, em média, 50% e que nos países em desenvolvimento seja inferior. O farmacêutico deve tentar compreender as preocupações e crenças do doente em torno da medicação e tentar ajudá-lo a ultrapassá-las (108).

Na resolução de problemas, a tomada de decisão partilhada é muito importante e o farmacêutico deve incentivar o envolvimento do doente na alteração dos planos com o objetivo de melhores resultados (101,109).

Existem estratégias que os farmacêuticos podem utilizar para melhorar a adesão dos doentes à terapêutica, como pedir ao doente que explique pelas próprias palavras a informação que acabou de lhe ser transmitida, de forma ao profissional de saúde conseguir avaliar a compreensão do doente face às suas recomendações (108).

A otimização de outras comorbilidades como a hipertensão e a dislipidemia são, de igual modo, objetivos importantes para a redução de complicações e onde o farmacêutico pode intervir também (110,111).

Existem vários estudos que demonstram a importância das intervenções deste profissional de saúde em doenças crónicas como a diabetes. Foi realizada uma meta-análise onde se analisou se as intervenções realizadas pelo farmacêutico demonstraram valor acrescentado. Incluíram educação sobre complicações da diabetes, medicação, alterações de estilo de vida e autogestão da diabetes. Foi demonstrado que teve impacto positivo nos valores de HbA1c, pressão arterial, índice de massa corporal (IMC) e habilidades de autogestão. Os resultados obtidos mostraram, ainda, que as intervenções realizadas ao nível da autogestão da diabetes

contribuíram para um aumento da adesão à medicação, melhoraram o conhecimento em relação à doença e melhoraram a qualidade de vida dos doentes (112).

Uma outra revisão sistemática, teve, também, o objetivo de analisar os efeitos das intervenções dos farmacêuticos clínicos na gestão da diabetes tipo 2. Foram várias as intervenções analisadas, entre as quais, promoção de estilos de vida saudáveis, educação para a saúde (distribuição de folhetos educativos), revisão da medicação, monitorização e aconselhamento sobre administração de insulina. Obtiveram-se resultados positivos na HbA1c, na glicemia, pressão arterial, perfil lipídico e IMC em quase todos os estudos analisados nessa revisão. Uma melhoria nestes indicadores contribui para a diminuição da probabilidade de desenvolvimento de complicações relacionadas com a diabetes. Concluiu-se que as intervenções farmacêuticas são benéficas para o controlo e gestão da doença (113).

No entanto, nem sempre estão reunidas as condições necessárias para adotar os hábitos aconselhados e aderir às recomendações fundamentais para um bom controlo da doença. Fatores psicológicos e características comportamentais/ habilidades constituem as barreiras mais prepotentes ao autocontrolo da diabetes. É necessário motivar as pessoas diabéticas a gerirem a sua doença, para além do conhecimento acerca da mesma. O farmacêutico tem oportunidade para ajudar nesse sentido, aliás, é fundamental investir em apoio social e em abordagens inovadoras de cuidados comunitários envolvendo enfermeiros e farmacêuticos em prol da obtenção de melhores resultados em saúde (114).

Durante a pandemia de COVID-19, os comportamentos saudáveis de autocuidado mostraram-se difíceis de manter. O *stress* psicológico, mudanças de hábitos de alimentação e de exercício físico em consequência das ordens de restrição, interrupção de campanhas de prevenção de doenças devido à exaustão dos recursos para travar a pandemia, constituíram entraves ao controlo da diabetes (109).

E, considerando que diabéticos apresentam um risco aumentado de contrair infeções virais em geral e que os que contraem a infeção por COVID-19 têm uma taxa de mortalidade significativamente maior do que os que não têm diabetes, tornou-se imperativo o desenvolvimento de serviços e mecanismos de prestação de cuidados e prevenção de complicações, a nível comunitário (109).

Face às adversidades experienciadas, os profissionais de saúde, incluindo farmacêuticos, desempenharam um papel notório para tentar contornar as consequências adversas de desenvolver ou não controlar a diabetes durante a pandemia.

Foram implementados alguns programas farmacêuticos para apoiar e sensibilizar as pessoas com diabetes, pré-diabetes, os seus familiares ou amigos, mesmo à distância. Esses programas vão desde a criação de aulas virtuais gratuitas de educação em diabetes até ao recurso à telefarmácia, onde existe prestação de serviços realizada por telefone. Também através de sessões de aconselhamento e aulas em grupo presenciais conseguiram promover hábitos saudáveis e apoiar a prevenção e controlo de diabetes (109).

9.4 Aconselhamento no Pé Diabético

A educação é a base da prevenção do Pé Diabético e o farmacêutico como um profissional de saúde acessível está bem posicionado para consciencializar sobre a importância de adotar cuidados adequados com os pés às pessoas com diagnóstico de diabetes e ajudá-las a prevenir o desenvolvimento de úlceras (106).

Pode ser estabelecida uma correlação entre baixos níveis de literacia em saúde e o aumento do número de hospitalizações, aumento do recurso aos serviços de urgência e má gestão de tecnologias de saúde (102).

A educação pode levar a um aumento do receio de complicações, mas também pode ser uma oportunidade para as pessoas esclarecerem as suas dúvidas (10). Segundo a ADA, o conhecimento é rapidamente esquecido e precisa de ser reforçado regularmente (9). O farmacêutico está numa ótima posição para preencher a lacuna na compreensão do doente acerca das complicações da doença (108,115).

O farmacêutico tem a oportunidade de promover cuidados específicos com os pés, em particular a (108,111):

- Inspeção diária aos pés: a fim de encontrar cortes, bolhas, vermelhidão ou problemas nas unhas;
- Higienização diária: lavar os pés todos os dias com água a temperatura apropriada, para evitar queimaduras e secar os pés cuidadosamente, especialmente entre os dedos;
- Hidratação: utilizar um hidratante para evitar a secura da pele e a criação de fissuras;

- Inspeção ao interior dos sapatos antes de calçá-los: com o objetivo de verificar a presença de objetos estranhos ou áreas ásperas;
- Utilização de sapatos sempre: aconselhar a não andar descalço, recomendar o uso de sapatos mesmo no interior de casa para evitar traumatismos;
- Utilização de calçado apropriado, o mais indicado face à situação clínica.

Os farmacêuticos devem estar atentos e levantar questões aos doentes que apresentem sinais de lesões nos membros inferiores, doentes que pretendam tratar unhas encravadas, calosidades e outros problemas relacionados com os pés sem aconselhamento médico, assim como doentes que pretendam aliviar constantemente pés frios, com má circulação. Podem, para além disso, intensificar a importância de não negligenciarem as consultas com o médico e referenciá-los ao primeiro sinal de problema no pé (111).

Estudos realizados concluíram que as intervenções do farmacêutico são benéficas para a prevenção e controlo do pé diabético como foi estudado, por exemplo, numa revisão sistemática sobre as intervenções conduzidas por farmacêuticos em farmácias comunitárias para cuidados com os pés em adultos diabéticos tipo 2. Essas intervenções centravam-se na melhoria dos comportamentos de autocuidado dos pés e na promoção de realização de exames com vista à deteção precoce de problemas e prevenção da progressão de complicações. Como, por exemplo, lembretes regulares de autocuidado dos pés, consultas farmacêuticas e educação realizada por farmacêuticos.

Concluiu-se que as atividades praticadas na farmácia desempenhadas por farmacêuticos resultam em melhores resultados em relação ao cuidado com os pés, nomeadamente num aumento do número de dias relatados de autocuidado e uma melhoria nas taxas de exames ou visitas a podologistas. Desta forma, consegue-se detetar problemas precocemente o que leva a uma intervenção imediata. Uma deteção e intervenção atempadas levam a uma redução do número de hospitalizações e amputações indesejáveis (104).

A intervenção e gestão precoces das complicações do pé também são cruciais para diminuir o impacto dos custos associados ao tratamento do Pé Diabético. Esta doença está fortemente relacionada com elevados custos financeiros e o farmacêutico tem um papel substancial na redução dos mesmos (104).

Assim, uma participação ativa dos farmacêuticos no sistema de saúde contribui não só para melhorar o acesso dos cidadãos a cuidados de saúde, mas também para aumentar os ganhos em saúde (102,116).

Em Portugal, a portaria nº 97/2018 define os serviços farmacêuticos que podem ser prestados nas farmácias comunitárias e estão contemplados cuidados de nível I na prevenção e tratamento do Pé Diabético, segundo as orientações da Direção-Geral da Saúde (117).

Esses cuidados incluem educar a pessoa com diabetes e respetivos familiares sobre a patologia em questão, avaliar o risco e medidas de prevenção necessárias a adotar, prestar cuidados em lesões não ulcerativas, tratar úlceras superficiais e monitorizar as úlceras existentes e que estão a receber acompanhamento noutra nível de cuidados de saúde (118).

10 Conclusão

O Pé Diabético é uma das complicações mais graves da diabetes, está associado a uma elevada morbi-mortalidade e a avultados custos financeiros.

São necessárias medidas preventivas para reduzir a incidência e prevalência desta complicação e os farmacêuticos, como profissionais de saúde acessíveis, estão numa posição privilegiada para intervir, sensibilizar e ajudar na prevenção do Pé Diabético.

Neste âmbito, as intervenções farmacêuticas englobam a educação para a saúde com o objetivo de aumentar ou reforçar o conhecimento acerca das complicações da diabetes, aconselhamento acerca dos comportamentos a adotar, nomeadamente cuidados específicos de autocuidado com os pés e promoção de estilos de vida saudáveis de forma a prevenir ou evitar o agravamento da doença. O rastreio com vista à deteção precoce, avaliação de risco de desenvolvimento de complicações e encaminhamento atempado ao médico também constituem intervenções importantes. Uma vez diagnosticada, a gestão da doença e sua monitorização, bem como avaliação da adesão ao tratamento são essenciais e constituem funções desempenhadas pelo farmacêutico.

Podem ser implementadas consultas farmacêuticas ou até a prática da telefarmácia, podem também ser distribuídos folhetos educativos, publicada informação *online*, recorrer-se a vídeos explicativos ou até promover sessões de promoção para a saúde. Todos estes serviços/atividades têm como objetivo comum prevenir e/ou tratar o Pé Diabético.

Os farmacêuticos representam fontes de disseminação de informação credíveis na sociedade, é-lhes depositada confiança e reconhecida a preocupação que colocam no envolvimento dos problemas, dúvidas e dificuldades do doente.

Deste modo, o farmacêutico é um profissional de saúde que impacta de forma positiva a saúde pública e desempenha um papel de elevada importância na prevenção e controlo da saúde associada ao Pé Diabético.

11 Referências bibliográficas

1. Mariadoss AVA, Sivakumar AS, Lee CH, Kim SJ. Diabetes mellitus and diabetic foot ulcer: Etiology, biochemical and molecular based treatment strategies via gene and nanotherapy. Vol. 151, Biomedicine and Pharmacotherapy. Elsevier Masson s.r.l.; 2022.
2. Rodrigues BT, Vangaveti VN, Urkude R, Biros E, Malabu UH. Prevalence and risk factors of lower limb amputations in patients with diabetic foot ulcers: A systematic review and meta-analysis. Vol. 16, Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews. Elsevier Ltd; 2022.
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 10th edition [Internet]. 2021 [cited 2022 Oct 13]. Available from: www.diabetesatlas.org
4. Cuddapah GV, Vallivedu Chennakesavulu P, Pentapurthy P, Vallakati M, Kongara A, Reddivari P, et al. Complications in Diabetes Mellitus: Social Determinants and Trends. *Cureus*. 2022 Apr 23;
5. Giri B, Dey S, Das T, Sarkar M, Banerjee J, Dash SK. Chronic hyperglycemia mediated physiological alteration and metabolic distortion leads to organ dysfunction, infection, cancer progression and other pathophysiological consequences: An update on glucose toxicity. Vol. 107, Biomedicine and Pharmacotherapy. Elsevier Masson SAS; 2018. p. 306–28.
6. Balasubramanian G, Vas P, Chockalingam N, Naemi R. A Synoptic Overview of Neurovascular Interactions in the Foot. Vol. 11, Frontiers in Endocrinology. Frontiers Media S.A.; 2020.
7. van Netten JJ, Bus SA, Apelqvist J, Chen P, Chuter V, Fitridge R, et al. Definitions and criteria for diabetes-related foot disease (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2023 May 15;
8. International Diabetes Federation. Clinical Practice Recommendation on the Diabetic Foot: A guide for health care professionals: International Diabetes Federation. 2017.
9. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Supplement_1):S203–15.
10. Bus SA, Sacco ICN, Monteiro-Soares M, Raspovic A, Paton J, Rasmussen A, et al. Guidelines on the prevention of foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2023 Jun 11;
11. Burgess JL, Wyant WA, Abujamra BA, Kirsner RS, Jozic I. Diabetic wound-healing science. Vol. 57, Medicina (Lithuania). MDPI; 2021.
12. Rolo AP, Palmeira CM. Diabetes and mitochondrial function: Role of hyperglycemia and oxidative stress. Vol. 212, Toxicology and Applied Pharmacology. 2006. p. 167–78.
13. Papachristoforou E, Lambadiari V, Maratou E, Makrilakis K. Association of Glycemic Indices (Hyperglycemia, Glucose Variability, and Hypoglycemia) with Oxidative Stress and Diabetic Complications. Vol. 2020, Journal of Diabetes Research. Hindawi Limited; 2020.
14. Deng L, Du C, Song P, Chen T, Rui S, Armstrong DG, et al. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Diabetic Wound Healing. Vol. 2021, Oxidative Medicine and Cellular Longevity. Hindawi Limited; 2021.
15. Bandyk DF. The diabetic foot: Pathophysiology, evaluation, and treatment. *Semin Vasc Surg*. 2018 Jun 1;31(2–4):43–8.

16. Yang K, Wang Y, Li Y wei, Chen Y gong, Xing N, Lin H bin, et al. Progress in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. Vol. 148, *Biomedicine and Pharmacotherapy*. Elsevier Masson s.r.l.; 2022.
17. Zilliox LA. Diabetes and Peripheral Nerve Disease. Vol. 37, *Clinics in Geriatric Medicine*. W.B. Saunders; 2021. p. 253–67.
18. Román-Pintos LM, Villegas-Rivera G, Rodríguez-Carrizalez AD, Miranda-Díaz AG, Cardona-Muñoz EG. Diabetic polyneuropathy in type 2 diabetes mellitus: Inflammation, oxidative stress, and mitochondrial function. Vol. 2016, *Journal of Diabetes Research*. Hindawi Publishing Corporation; 2016.
19. Mapanga RF, Essop MF. Damaging effects of hyperglycemia on cardiovascular function: spotlight on glucose metabolic pathways. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2016 Jan 15;310(2):H153–73.
20. Makrilakis K. Diabetic Neuropathy. In: *Atlas of the Diabetic Foot*. Third Edition. 2019. p. 11–22.
21. Tentolouris N. Introduction. In: *Atlas of the Diabetic Foot*. Third Edition. 2019. p. 1–10.
22. Ferreira RC. Diabetic foot. Part 1: Ulcers and infections. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo)*. 2020 Aug 1;55(4):389–96.
23. Rubitschung K, Sherwood A, Crisologo AP, Bhavan K, Haley RW, Wukich DK, et al. Pathophysiology and molecular imaging of diabetic foot infections. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2021.
24. Soyoye DO, Abiodun OO, Ikem RT, Kolawole BA, Akintomide AO. Diabetes and peripheral artery disease: A review. *World J Diabetes*. 2021 Jun 15;12(6):827–38.
25. Katakami N. Mechanism of development of atherosclerosis and cardiovascular disease in diabetes mellitus. Vol. 25, *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. Japan Atherosclerosis Society; 2018. p. 27–39.
26. Yang L, Rong GC, Wu QN. Diabetic foot ulcer: Challenges and future. *World J Diabetes*. 2022 Dec 15;13(12):1014–34.
27. Makrilakis K. Peripheral Vascular Disease. In: *Atlas of the Diabetic Foot*. Third Edition. 2019. p. 91–106.
28. Blanchette V, Brousseau-Foley M. Multidisciplinary management of diabetic foot ulcer infection. Vol. 42, *Revue de Medecine Interne*. Elsevier Masson s.r.l.; 2021. p. 193–201.
29. Dasari N, Jiang A, Skochdopole A, Chung J, Reece EM, Vorstenbosch J, et al. Updates in Diabetic Wound Healing, Inflammation, and Scarring. *Semin Plast Surg*. 2021 Aug 1;35(3):153–8.
30. Raziyeva K, Kim Y, Zharkinbekov Z, Kassymbek K, Jimi S, Saparov A. Immunology of acute and chronic wound healing. Vol. 11, *Biomolecules*. MDPI AG; 2021.
31. Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Curr Diabetes Rev*. 2019 Oct 28;16(5):442–9.
32. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Fitridge R, Game F, et al. Practical guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2023 May 27;
33. Urso B, Ghias M, John A, Khachemoune A. Neuropathic ulcers: a focused review. Vol. 60, *International Journal of Dermatology*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. e383–9.
34. Primadhi RA, Herman H. Diabetic foot: Which one comes first, the ulcer or the contracture? *World J Orthop*. 2021;12(2):61–8.
35. Boulton AJM. The diabetic foot. *Medicine*. 2019 Feb;47(2):100–5.
36. American Diabetes Association. Pathogenesis of Diabetic Foot Complications. In: *Clinical Care of the Diabetic Foot*. 3rd Edition. 2016. p. 1–6.

37. Sorber R, Abularrage CJ. Diabetic foot ulcers: Epidemiology and the role of multidisciplinary care teams. *Semin Vasc Surg.* 2021 Mar;34(1):47–53.
38. Monteiro-Soares M, Santos J. IDF Diabetes Atlas report on diabetes foot-related complications [Internet]. 2022 [cited 2023 Jan 16]. Available from: www.diabetesatlas.org
39. National Diabetes Foot Care Audit (NDFCA). NDFCA Interval Review: July 2014–March 2021. 2022.
40. Bowling FL, Foley KJ, Boulton AJM. Diabetic foot. In: *Diabetic Neuropathy.* Elsevier; 2022. p. 223–34.
41. Hughes W, Goodall R, Saliccioli JD, Marshall DC, Davies AH, Shalhoub J. Trends in Lower Extremity Amputation Incidence in European Union 15+ Countries 1990–2017. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2020 Oct;60(4):602–12.
42. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional para a Diabetes 2019. Desafios e Estratégias. 2019.
43. Observatório Nacional da Diabetes. Diabetes: Factos e Números- Edição de 2023 (os anos de 2019, 2020 e 2021). 2023.
44. American Diabetes Association. Ulcer Assessment and Classification. In: *Clinical Care of the Diabetic Foot.* 3rd Edition. 2016. p. 27–33.
45. Saluja S, Anderson SG, Hambleton I, Shoo H, Livingston M, Jude EB, et al. Foot ulceration and its association with mortality in diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetic Medicine.* 2020 Feb 2;37(2):211–8.
46. Kokkinos A, Makrilakis K. Neuropathic Ulcers. In: *Atlas of the Diabetic Foot.* Third Edition. 2019. p. 75–90.
47. Tsapogas P, Liatis S. Ischemic and Neuro-Ischemic Ulcers and Gangrene. In: *Atlas of the Diabetic Foot.* Third Edition. 2019. p. 107–34.
48. Kokkinos A, Tsapogas P. Heel Ulcers. In: *Atlas of the Diabetic Foot.* Third Edition. 2019. p. 135–45.
49. Monteiro-Soares M, Hamilton EJ, Russell DA, Srisawasdi G, Boyko EJ, Mills JL, et al. Guidelines on the classification of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2023 May 14;
50. Normahani P, Shalhoub J. Diabetic foot disease. *Surgery (Oxford).* 2022 Jan;40(1):53–61.
51. Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal. Doença Vascular Periférica na Diabetes. In: *Pé diabético: Caminhando para um futuro melhor.* 2010. p. 47–60.
52. Monteiro-Soares M, Dinis-Ribeiro M. A new diabetic foot risk assessment tool: DIAFORA. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016 May;32(4):429–35.
53. Monteiro-Soares M, Boyko EJ, Jeffcoate W, Mills JL, Russell D, Morbach S, et al. Diabetic foot ulcer classifications: A critical review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020 Mar 16;36(S1).
54. American Diabetes Association. Infection in the Diabetic Foot. In: *Clinical Care of the Diabetic Foot.* 3rd Edition. 2016. p. 107–17.
55. Senneville É, Albalawi Z, Asten S, Abbas Z, Allison G, Aragón-Sánchez J, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2023;
56. Tsapogas P. Infections. In: *Atlas of the Diabetic Foot.* Third Edition. 2019. p. 169–96.
57. Morrison WB, Kransdorf MJ. Infection. In 2021. p. 215–27.
58. Boulton A, Armstrong D, Krisner R, Attinger C, Lavery L, Lipsky B, et al. Diagnosis and Management of Diabetic Foot Complications. *ADA Clinical Compendia.* 2018 Oct;2018(2):1–20.

59. Boulton A, Armstrong D, Hardman M, Malone M, Embil J, Attinger C, et al. Diagnosis and Management of Diabetic Foot Infections. *ADA Clinical Compendia*. 2020 Jan;2020(1):1–24.
60. Lipsky BA, Senneville É, Abbas ZG, Aragón-Sánchez J, Diggie M, Embil JM, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 Mar 16;36(S1).
61. Diebels I, Hinchliffe RJ. Foot complications in people with diabetes. *Surgery (Oxford)*. 2022 Jul;40(7):438–44.
62. Giurato L, Meloni M, Izzo V, Uccioli L. Osteomyelitis in diabetic foot: A comprehensive overview. *World J Diabetes*. 2017;8(4):135.
63. Aicale R, Cipollaro L, Esposito S, Maffulli N. An evidence based narrative review on treatment of diabetic foot osteomyelitis. *The Surgeon*. 2020 Oct;18(5):311–20.
64. Eleftheriadou I, Makrilakis K. Amputations. In: *Atlas of the Diabetic Foot*. Third Edition. 2019. p. 229–35.
65. Lipsky BA, Uçkay İ. Treating Diabetic Foot Osteomyelitis: A Practical State-of-the-Art Update. *Medicina (B Aires)*. 2021 Apr 1;57(4):339.
66. Bernatchez J, Mayo A, Kayssi A. The epidemiology of lower extremity amputations, strategies for amputation prevention, and the importance of patient-centered care. *Semin Vasc Surg*. 2021 Mar;34(1):54–8.
67. Frykberg RG, Attinger C, Smeets L, Koller A, Bal A, Kavarthapu V. Surgical strategies for prevention of amputation of the diabetic foot. *J Clin Orthop Trauma*. 2021 Jun;17:99–105.
68. Miranda C, da Ros R, Marfella R. Update on prevention of diabetic foot ulcer. *Archives of Medical Science – Atherosclerotic Diseases*. 2021 Jun 30;6(1):123–31.
69. American Diabetes Association. The Comprehensive Diabetic Foot Examination and Risk Assessment. In: *Clinical Care of the Diabetic Foot*. 3rd Edition. 2016. p. 7–14.
70. Fitridge R, Chuter V, Mills J, Hinchliffe R, Azuma N, Behrendt CA, et al. The intersocietal IWGDF, ESVS, SVS guidelines on peripheral artery disease in patients with diabetes mellitus and a foot ulcer. *Diabetes Metab Res Rev*. 2023;
71. Makrilakis K, Kokkinos A. Methods of Prevention . In: *Atlas of the Diabetic Foot*. Third Edition. 2019. p. 197–203.
72. Aldana PC, Khachemoune A. Diabetic Foot Ulcers: Appraising Standard of Care and Reviewing New Trends in Management. *Am J Clin Dermatol*. 2020 Apr 17;21(2):255–64.
73. Frykberg RG, Vileikyte L, Boulton AJM, Armstrong DG. The At-Risk Diabetic Foot: Time to Focus on Prevention. *Diabetes Care*. 2022 Oct 1;45(10):e144–5.
74. Bus SA, Armstrong DG, Crews RT, Gooday C, Jarl G, Kirketerp-Moller K, et al. Guidelines on offloading foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2023 May 25;
75. Eleftheriadou I, Samakidou G, Tentolouris A, Papanas N, Tentolouris N. Nonpharmacological Management of Diabetic Foot Ulcers: An Update. *Int J Low Extrem Wounds*. 2021 Sep 19;20(3):188–97.
76. Tentolouris A, Tentolouris N. Methods of Ulcer Healing . In: *Atlas of the Diabetic Foot*. Third Edition. 2019. p. 205–28.
77. American Diabetes Association. Adjunctive Wound Therapies. In: *Clinical Care of the Diabetic Foot*. 3rd Edition. 2016. p. 67–76.
78. American Diabetes Association. Debridement of the Diabetic Foot. In: *Clinical Care of the Diabetic Foot*. 3rd Edition. 2016. p. 53–65.

79. Chen P, Vilorio NC, Dhatariya K, Jeffcoate W, Lobmann R, McIntosh C, et al. Guidelines on interventions to enhance healing of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2023 May 25;
80. Mirhaj M, Labbaf S, Tavakoli M, Seifalian AM. Emerging treatment strategies in wound care. *Int Wound J*. 2022 Nov 17;19(7):1934–54.
81. Eleftheriadou I, Tentolouris A, Tentolouris N, Papanas N. Advancing pharmacotherapy for diabetic foot ulcers. *Expert Opin Pharmacother*. 2019 Jun 13;20(9):1153–60.
82. García Klepzig JL, Azaña Gómez J, Méndez Bailón M. Important aspects during management of diabetic foot infection. *Revista Española de Quimioterapia*. 2022 Oct 24;35(Suppl3):20–4.
83. Lane KL, Abusamaan MS, Voss BF, Thurber EG, Al-Hajri N, Gopakumar S, et al. Glycemic control and diabetic foot ulcer outcomes: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Diabetes Complications*. 2020 Oct;34(10):107638.
84. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Supplement_1):S140–57.
85. Frykberg RG. Topical Wound Oxygen Therapy in the Treatment of Chronic Diabetic Foot Ulcers. *Medicina (B Aires)*. 2021 Aug 31;57(9):917.
86. Ortega MA, Fraile-Martinez O, García-Montero C, Callejón-Peláez E, Sáez MA, Álvarez-Mon MA, et al. A General Overview on the Hyperbaric Oxygen Therapy: Applications, Mechanisms and Translational Opportunities. *Medicina (B Aires)*. 2021 Aug 24;57(9):864.
87. Boulton A, Armstrong D, Londahl M, Frykberg R, Game F, Edmonds M, et al. New Evidence-Based Therapies for Complex Diabetic Foot Wounds. *ADA Clinical Compendia*. 2022 Feb;2022(2):1–23.
88. Carter MJ, Frykberg RG, Oropallo A, Sen CK, Armstrong DG, Nair HKR, et al. Efficacy of Topical Wound Oxygen Therapy in Healing Chronic Diabetic Foot Ulcers: Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2023 Apr 1;12(4):177–86.
89. Han G, Ceilley R. Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments. *Adv Ther*. 2017 Mar 21;34(3):599–610.
90. Bay C, Chizmar Z, Reece EM, Yu JZ, Winocour J, Vorstenbosch J, et al. Comparison of Skin Substitutes for Acute and Chronic Wound Management. *Semin Plast Surg*. 2021 Aug 10;35(03):171–80.
91. Deng H, Chen Y. The role of adipose-derived stem cells-derived extracellular vesicles in the treatment of diabetic foot ulcer: Trends and prospects. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jul 27;13.
92. Gorecka J, Kostiuk V, Fereydooni A, Gonzalez L, Luo J, Dash B, et al. The potential and limitations of induced pluripotent stem cells to achieve wound healing. *Stem Cell Res Ther*. 2019 Dec 12;10(1):87.
93. Everett E, Mathioudakis N. Update on management of diabetic foot ulcers. *Ann N Y Acad Sci*. 2018 Jan;1411(1):153–65.
94. Vas PRJ, Edmonds ME, Papanas N. Nutritional Supplementation for Diabetic Foot Ulcers: The Big Challenge. *Int J Low Extrem Wounds*. 2017 Dec 18;16(4):226–9.
95. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Supplement_1):S128–39.
96. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes:

- Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Supplement_1):S68–96.
97. World Health Organization. Regional Office for the Eastern Mediterranean. Health education: theoretical concepts, effective strategies and core competencies: a foundation document to guide capacity development of health educators . 2012.
 98. Goodall RJ, Ellauzi J, Tan MKH, Onida S, Davies AH, Shalhoub J. A Systematic Review of the Impact of Foot Care Education on Self Efficacy and Self Care in Patients With Diabetes. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2020 Aug;60(2):282–92.
 99. Yıldırım Ayaz E, Dincer B, Oğuz A. The Effect of Foot Care Education for Patients with Diabetes on Knowledge, Self-Efficacy and Behavior: Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Low Extrem Wounds*. 2022 Sep 16;21(3):234–53.
 100. Coppola A, Montalcini T, Gallotti P, Ferrulli A, Pujia A, Luzi L, et al. A Comprehensive Therapeutic Patient Education May Improve Wound Healing and Reduce Ulcer Recurrence and Mortality in Persons With Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes*. 2023 Feb;47(1):73–7.
 101. Orabone AW, Do V, Cohen E. Pharmacist-Managed Diabetes Programs: Improving Treatment Adherence and Patient Outcomes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022 Jun;Volume 15:1911–23.
 102. Rodrigues AR, Teixeira-Lemos E, Mascarenhas-Melo F, Lemos LP, Bell V. Pharmacist Intervention in Portuguese Older Adult Care. *Healthcare*. 2022 Sep 22;10(10):1833.
 103. Farmácia Distribuição. O farmacêutico na comunidade. *Rubrica Valor do Farmacêutico*. 2020 Jan 1;
 104. Soprovich AL, Sharma V, Tjosvold L, Eurich DT, Johnson JA. Systematic review of community pharmacy–based and pharmacist-led foot care interventions for adults with type 2 diabetes. *Canadian Pharmacists Journal / Revue des Pharmaciens du Canada*. 2019 Mar 15;152(2):109–16.
 105. Farmácia Distribuição. A intervenção hospitalar do farmacêutico no Reino Unido . *Rubrica Valor do Farmacêutico*. 2020 Feb 1;
 106. Farmácia Distribuição. A multidisciplinariedade em contexto de farmácia comunitária . *Rubrica Valor do Farmacêutico* . 2021 Sep 1;
 107. Bouchaud L, Bluze E, Dussart C, Massoubre B, Boulliat C. Le rôle du pharmacien en officine et en pharmacie hospitalière dans la prévention en santé publique en France. *Ann Pharm Fr*. 2022 Nov;80(6):769–77.
 108. International Pharmaceutical Federation (FIP). Diabetes prevention, screening and management: A handbook for pharmacists. The Hague: International Pharmaceutical Federation . 2021;
 109. Elnaem MH, Nuffer W. Diabetes care and prevention services provided by pharmacists: Progress made during the COVID-19 pandemic and the need for additional efforts in the post-pandemic era. *Exploratory Research in Clinical and Social Pharmacy*. 2022 Jun;6:100137.
 110. Khan A, Iqbal M, Syed Sulaiman S, Ibrahim A, Azmi NBY, Iqbal M, et al. Impact of pharmacist-led educational intervention on predictors of diabetic foot at two different hospitals of Malaysia. *J Pharm Bioallied Sci*. 2021;13(1):108.
 111. Bennett MS. Putting Our Best Foot Forward: The Pharmacist’s Role in Preventing Diabetic Foot Ulcers. *Journal of the American Pharmaceutical Association (1996)*. 2001 Mar;41(2):338–40.

112. van Eikenhorst L, Taxis K, van Dijk L, de Gier H. Pharmacist-Led Self-management Interventions to Improve Diabetes Outcomes. A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2017 Dec 14;8.
113. Pousinho S, Morgado M, Plácido AI, Roque F, Falcão A, Alves G. Clinical pharmacists' interventions in the management of type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Pharm Pract (Granada)*. 2020 Aug 28;18(3):2000.
114. Alexandre K, Campbell J, Bugnon M, Henry C, Schaub C, Serex M, et al. Factors influencing diabetes self-management in adults: an umbrella review of systematic reviews. *JBIM Evid Synth*. 2021 May;19(5):1003–118.
115. Knezevich JT, Donihi AC, Drincic AT. Pharmacist Role in Providing Inpatient Diabetes Management. *Curr Diab Rep*. 2022 Sep 13;22(9):441–9.
116. Sousa Pinto G, Bader L, Billberg K, Criddle D, Duggan C, El Bizri L, et al. Beating non-communicable diseases in primary health care: The contribution of pharmacists and guidance from FIP to support WHO goals. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 2020 Jul;16(7):974–7.
117. Portaria nº97/2018 de 9 de abril do Ministério da Saúde [Internet]. *Diário da República*: 1ª série-nº69 2018. Available from: www.dre.pt
118. Orientação da Direção-Geral da Saúde. Organização de cuidados, prevenção e tratamento do Pé Diabético, 003/2011 2011.