



# **Eficácia da Terapia de Pressão Negativa no Pé Diabético**

**Bárbara Margarida Almeida Jesus**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor Manuel Carlos Loureiro de Lemos

**abril de 2021**

## **Agradecimentos**

Ao Professor Doutor Manuel Lemos, pela sua disponibilidade, ensinamentos transmitidos e excelente orientação neste projeto.

À Faculdade de Ciências da Saúde, pela formação que me proporcionou.

Aos meus pais, por sempre me apoiarem e me permitirem concretizar este sonho de ser médica, transmitindo-se sempre os melhores valores.

Ao meu namorado, pelo apoio incansável.

Aos meus amigos, pelo incrível percurso que vivemos juntos e por estarem sempre ao meu lado, nos bons e maus momentos.

## Resumo

**Introdução:** Nas últimas décadas, a prevalência da diabetes mellitus tipo 2 aumentou explosivamente, acompanhando o drástico crescimento da obesidade. No espectro das complicações associadas à diabetes, destaca-se o pé diabético, definido como o conjunto de alterações estruturais ou funcionais do pé, incluindo a ulceração, infecção e/ou gangrena, que precede cerca de 85% das amputações de membro inferior. A sua etiologia é multifatorial, coexistindo, geralmente, neuropatia periférica, doença vascular periférica, anomalias biomecânicas e exposição a traumatismos repetidos. O diagnóstico precoce é fundamental para a estratificação do risco, bem como a sua prevenção. O tratamento convencional engloba o desbridamento, o uso de pensos, a diminuição da pressão local, antibióticos, na presença de infecção e revascularização, nos casos de isquemia. Recentemente, têm surgido uma variedade de terapêuticas adjuvantes, entre as quais a terapia de pressão negativa, um método não invasivo, que promove a cicatrização de feridas, através de vários mecanismos: estimulando a formação de tecido de granulação, removendo o exsudado, melhorando a oxigenação tecidual e reduzindo a carga bacteriana. O objetivo deste trabalho foi avaliar a eficácia da terapia de pressão negativa, no tratamento das úlceras de pé diabético, comparativamente aos tratamentos tópicos convencionais.

**Metodologia:** Foi efetuada uma pesquisa bibliográfica no motor de busca PubMed para identificar ensaios clínicos sobre a terapia de pressão negativa, nas úlceras de pé diabético, utilizando os termos “diabetic foot” com “negative pressure”, “negative pressure wound therapy” ou “VAC therapy”. Foram, ainda, consultadas as listas de referências bibliográficas dos artigos identificados.

**Resultados:** Foram identificados 14 ensaios clínicos. A maioria destes revelou uma superioridade da terapia de pressão negativa face à terapia tópica convencional, destacando-se, nomeadamente, uma maior taxa de encerramento, um menor tempo até ao encerramento completo da úlcera, uma diminuição mais significativa das dimensões da lesão, bem como uma formação de tecido de granulação saudável mais rápida. Alguns estudos atestaram, ainda, a segurança deste método, não se demonstrando uma maior taxa de eventos adversos, comparativamente aos pensos tradicionais.

**Discussão/Conclusão:** A terapia de pressão negativa apresenta uma eficácia superior aos pensos utilizados convencionalmente, pelo que pode desempenhar um papel adjuvante de destaque na gestão das úlceras diabéticas neuropáticas, já que nas isquémicas a sua utilização necessita de ser estudada mais extensamente. Porém, os estudos analisados apresentam limitações, nomeadamente amostras pequenas, pelo que são necessários

estudos de maiores dimensões para o estabelecimento de um benefício definitivo da aplicação de pressão negativa nas úlceras de etiologia diabética.

## **Palavras-chave**

Diabetes, endocrinologia, pé diabético, pressão negativa, terapia de feridas por pressão negativa, encerramento assistido por vácuo.

## Abstract

**Introduction:** In the last decades, the prevalence of type 2 diabetes has increased explosively, following the drastic growth of obesity. In the spectrum of diabetes-related complications, the diabetic foot stands out, defined as the set of structural or functional changes of the foot, including ulceration, infection and / or gangrene, which precedes about 85% of lower limb amputations. Its etiology is multifactorial, generally coexisting peripheral neuropathy, peripheral vascular disease, biomechanical abnormalities and exposure to repeated trauma. Early diagnosis is essential for risk stratification, as well as its prevention. The conventional treatment is based on debridement, use of dressings, avoidance of increased local pressure, antibiotics, in the presence of infection and revascularization, in cases of ischemia. Recently, a variety of adjuvant therapies have emerged, including negative pressure therapy, a non-invasive method, that promotes wound healing through various mechanisms: stimulating the formation of granulation tissue, removing exudate, improving tissue oxygenation and reducing the bacterial load. The aim of this work was to evaluate the effectiveness of negative pressure therapy, in the treatment of diabetic foot ulcers, comparatively to conventional topical dressings.

**Methodology:** A bibliographic search was performed in the PubMed search engine to identify clinical trials on negative pressure wound therapy in diabetic foot ulcers, using the terms "diabetic foot" with "negative pressure", "negative pressure wound therapy" or "VAC therapy". The lists of bibliographic references of the articles identified were also consulted.

**Results:** 14 original articles were identified, where the majority revealed a superiority of negative pressure wound therapy compared to conventional topical therapy, highlighting, namely, a higher rate of closure, a shorter time until complete ulcer closure, a more significant reduction of the ulcer's dimensions, as well as faster granulation tissue formation. Some studies have also attested the safety of this method, without evidence of a higher rate of adverse events, compared to traditional dressings.

**Discussion / Conclusion:** Negative pressure wound therapy is more effective than dressings used conventionally, so it can play a prominent adjuvant role in the management of diabetic neuropathic ulcers, since its use in ischemic wounds needs to be studied more widely. However, the studies have limitations, namely a small sample, so larger studies are needed to establish a definite benefit from the application of negative pressure on diabetic ulcers.

## **Keywords**

Diabetes, endocrinology, diabetic foot, negative pressure, negative pressure wound therapy, vacuum-assisted closure

# Índice

Agradecimentos.....	ii
Resumo.....	iii
Abstract.....	v
Índice.....	vii
Lista de Figuras.....	viii
Lista de Tabelas.....	ix
Lista de Acrónimos.....	x
1. Introdução.....	1
1.1. Diabetes mellitus.....	1
1.2. Pé diabético.....	2
1.3. Terapia de pressão negativa.....	8
1.4. Objetivo da dissertação.....	10
2. Materiais e Métodos.....	11
3. Resultados.....	12
3.1. McCallon et al., 2000 (33).....	12
3.2. Eginton et al., 2003 (34).....	12
3.3. Etoz et al., 2004 (35).....	13
3.4. Armstrong et al., 2005 (36).....	13
3.5. Blume et al., 2008 (37).....	14
3.6. Sepúlveda et al., 2009 (38).....	15
3.7. Ulusal et al., 2011 (39).....	16
3.8. Nain et al., 2011 (40).....	17
3.9. Ravari et al., 2013 (41).....	18
3.10. Lone et al., 2014 (42).....	19
3.11. Vaidhya et al., 2015 (43).....	20
3.12. Sajid et al., 2015 (44).....	20
3.13. James et al., 2019 (45).....	21
3.14. Seidel et al., 2020 (46).....	22
4. Discussão e Conclusões.....	27
Referências bibliográficas.....	32

## Lista de Figuras

<b>Figura 1.</b> Locais testados no teste do monofilamento e sua aplicação.....	5
---	---

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1.</b> Sistema de Classificação de Wagner-Meggitt .....	4
<b>Tabela 2.</b> Sistema de Classificação da Universidade de Texas.....	5
<b>Tabela 3.</b> Severidade da doença arterial periférica de acordo com o Índice tornozelo-braço .....	6
<b>Tabela 4.</b> Resumo das principais características e resultados dos estudos analisados .....	24

## Lista de Acrónimos

cFN	<i>Cellular fibronectin</i> (Fibronectina celular)
DAP	Doença arterial periférica
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
EFG	<i>Epidermal growth factor</i> (Fator de crescimento epidérmico)
EPCs	<i>Endothelial progenitor cells</i> (Células endoteliais progenitoras)
FGF	<i>Fibroblast growth factor</i> (Fator de crescimento de fibroblastos)
GM-CSF	<i>Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i> (Fator estimulador de colónias de granulócitos-macrófagos)
HbA1c	Hemoglobina Glicada
IL-8	Interleucina 8
IMC	Índice de Massa Corporal
MEC	Matriz extracelular
MMPs	Metaloproteinases da matriz
PDGF	<i>Platelet-derived growth factor</i> (Fator de crescimento derivado das plaquetas)
PTGO	Prova de Tolerância à Glicose Oral
SNaP	<i>Smart Negative Pressure</i>
TGF- $\beta$ 1	<i>Transforming growth factor beta 1</i> (Fator de crescimento transformador beta 1)
VAC	<i>Vacuum-assisted closure</i> (Encerramento assistido por vácuo)
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i> (Fator de crescimento vascular endotelial)

# 1. Introdução

## 1.1. Diabetes mellitus

O termo diabetes mellitus designa o conjunto de distúrbios metabólicos, cujo principal achado é a hiperglicemia crónica, podendo esta dever-se a uma deficiente secreção de insulina, a uma resistência à sua ação ou, mais frequentemente, a ambas (1).

O diagnóstico pode ser estabelecido com base em vários critérios: glicémia em jejum  $\geq 126$  mg/dL; glicémia às 2 horas na Prova de Tolerância à Glicose Oral (PTGO)  $\geq 200$  mg/dL; Hemoglobina Glicada (HbA1c)  $> 6,5\%$  ou glicémia ocasional  $\geq 200$  mg/dL, acompanhada de sintomas clássicos de hiperglicemia (poliúria/polidipsia). Com exceção deste último critério, o diagnóstico requer dois resultados anormais (2).

Existem diversas categorias de diabetes, porém, as mais comuns são a diabetes mellitus tipo 1 (DM1) e tipo 2 (DM2). A DM1, que constitui 5 a 10% dos casos, resulta da destruição imunomediada das células  $\beta$  pancreáticas, com envolvimento, tanto da imunidade celular, como da humoral, com a presença de vários autoanticorpos. Esta é a forma mais comum em crianças e adolescentes, ainda que se possa surgir mais tardiamente. Já na DM2, responsável por 90 a 95% dos casos, ocorre um défice relativo, e não absoluto, de insulina, juntamente com uma resistência periférica à sua ação. A maioria dos doentes apresenta, concomitantemente, excesso de peso ou obesidade, um importante fator de risco, visto que a obesidade, por si só, diminui a sensibilidade à insulina. O risco de DM2 aumenta, ainda, com a idade, a inatividade física, história de diabetes gestacional e presença de hipertensão arterial ou dislipidemia (2).

Nas últimas décadas, a diabetes emergiu como uma epidemia global, com um aumento explosivo da prevalência da DM2, conseqüente ao drástico crescimento da obesidade (3, 4). Um estudo estimou a prevalência mundial de diabetes, em 2017, na faixa etária dos 20 aos 79 anos, em 425 milhões (8,8%), prevendo um aumento para 629 milhões (9,9%) em 2045. No que respeita ao número de mortes foi estimado em 5 milhões (9,9% de todas as causas de morte) (5). Em Portugal, o Observatório Nacional da Diabetes, aferiu a prevalência da doença em 13,6%, no ano de 2018. Relativamente à mortalidade, mais de um quarto das mortes hospitalares ocorrem em indivíduos portadores de diabetes (6).

A diabetes está associada a um elevado risco de complicações, tanto microvasculares, como macrovasculares, que contribuem para a morbimortalidade (4). Quanto às macrovasculares, nomeadamente, doença coronária, doença vascular periférica e doença cerebrovascular, verificou-se que se desenvolvem cerca de 14,6 anos mais cedo na população

diabética (7). Além disso, os diabéticos apresentam um risco duas vezes superior de desenvolver estas complicações, relativamente aos indivíduos saudáveis, independentemente da idade, Índice de Massa Corporal (IMC), pressão arterial e tabagismo (8). No que concerne às complicações microvasculares, estas englobam a neuropatia, retinopatia e nefropatia diabéticas. A mais comum é a primeira, com quase 60% dos pacientes a exibirem algum grau de lesão nervosa. A nefropatia diabética representa a causa mais frequente de doença renal em estadio terminal e a retinopatia diabética é uma das principais causas de cegueira e défice visual na população ativa (4). Adicionalmente, a diabetes associa-se a uma ampla gama de doenças, nomeadamente, cancro, doenças mentais e do sistema nervoso, infeções, doenças hepáticas, entre outras (9).

O tratamento precoce e agressivo é fundamental para a redução do risco de complicações, sobretudo microvasculares, visto que, nas macrovasculares, o seu efeito é menos notável. O tratamento baseia-se em três pilares que atuam sinergicamente: uma dieta equilibrada, a prática de atividade física, que promove a perda de peso e melhora a sensibilidade à insulina, e a terapia farmacológica hipoglicemiante e de controlo de outros fatores de risco cardiovasculares (3).

## **1.2. Pé diabético**

O pé diabético consiste no conjunto de alterações estruturais ou funcionais do pé, que englobam a ulceração, infeção e/ou gangrena, sendo o principal motivo de internamento, amputações e mortalidade, na população diabética (10, 11). O risco de um diabético desenvolver uma úlcera do pé, ao longo da vida, é de até 25% (12).

Estas úlceras representam um dos fatores chave para a perda de membro, visto que 85% das amputações, ocorridas no contexto da diabetes, são precedidas por uma úlcera que, posteriormente, complica com gangrena ou infeção severa (13). O risco de amputação é 15 a 46 vezes superior nos diabéticos, comparativamente à população geral. Além disso, após uma amputação, existe um elevado risco de amputação do membro contralateral, que atinge os 25 a 68% nos 3 a 5 anos consequentes (14). A sua incidência é duas vezes superior no sexo masculino, sendo uma possível explicação o facto de os homens exercerem trabalhos físicos mais pesados, com maior risco de lesões, podendo, ainda, estar relacionado com os hábitos tabágicos, que continuam a ser mais frequentes em homens (11). O tabagismo é um importante fator de risco, ao provocar hipoxia dos tecidos, o que compromete a vasculatura e os nervos dos membros inferiores (15, 16). Os diabéticos com úlceras dos membros inferiores apresentam o dobro da taxa de mortalidade dos diabéticos sem estas lesões, valor

que se intensifica após amputação. Esta acarreta uma taxa de mortalidade, aos 5 anos, entre 39 e 68%, comparável a uma neoplasia agressiva (11).

Quanto à prevalência mundial de úlceras de pé diabético, um estudo estimou-a em 6,3%, com a maior prevalência detetada na América do Norte (13,0%) (16).

Para o desenvolvimento destas complicações é necessário a coexistência de vários fatores, entre eles, neuropatia periférica, alterações biomecânicas dos pés e tornozelos, um traumatismo repetido, bem como doença micro e macrovascular (17, 18). De uma forma geral, o pé diabético pode ser classificado em neuropático, quando apenas se associa a neuropatia, em isquémico, quando o principal fator contribuinte é a doença arterial periférica (DAP) ou neuroisquémico, quando ambas estão presentes. Os últimos dois subtipos estão associados a um pior prognóstico, com a isquemia a ser responsável por 90% das amputações (14, 19, 20). Na neuropatia ocorre lesão das várias fibras nervosas, sensitivas, motoras e autonómicas. A neuropatia sensitiva ocasiona perda da sensação dolorosa, térmica, propriocetiva e de pressão, pelo que o indivíduo não percebe traumatismos externos que, assim, podem desencadear uma úlcera silenciosamente. Por outro lado, a lesão das fibras motoras suscita atrofia muscular do membro inferior, responsável pelo aparecimento de deformidades, como os dedos em garra ou em martelo (14, 20, 21). Por sua vez, estas anomalias originam locais de alta pressão que, associadas à perda de sensibilidade, culminam na formação de úlceras. Por fim, a neuropatia autonómica provoca secura da pele, sendo também um fator de risco, ao gerar fissuras (21). As calosidades são, igualmente, áreas de hiperpressão, assim como os joanetes, causados pelo hálux valgo (14).

A hiperglicemia ativa, de forma adicional, a via do metabolismo de glicose poliol, resultando na acumulação de sorbitol, uma substância tóxica para o tecido nervoso. Além disso, provoca disfunção das células endoteliais, com diminuição da sinalização da via da angiogénese e da produção do óxido nítrico o que, conseqüentemente, diminui a capacidade de vasodilatação, com isquemia dos membros e nervos. Além disso, a hipertensão, dislipidemia, obesidade e tabagismo também contribuem para o desenvolvimento da neuropatia (22).

Após o desenvolvimento da úlcera, esta pode infectar, agravando o prognóstico, o que ocorre em até 60% dos pacientes. A maioria das infeções, cerca de 80%, está limitada aos tecidos moles, porém, 20% envolvem os tecidos subcutâneos e os ossos, como nos casos de fascíte necrotizante, osteomielite e artrite séptica (17, 20, 23). Considera-se uma úlcera infectada quando existe exsudado, juntamente com dois ou mais marcadores de inflamação: eritema, edema, dor e hipersensibilidade ao toque (23). Este risco aumentado de infeção, nos

pacientes diabéticos, deve-se a vários motivos: à ausência de dor, decorrente da neuropatia, com procura de cuidados de saúde mais tardios, aos défices de imunidade e à doença arterial, que diminui a penetração dos antibióticos nos tecidos (17). Microscopicamente, a infeção define-se por uma carga bacteriana superior a 100 mil microrganismos por grama de tecido. Os agentes patogénicos mais frequentemente associados às feridas diabéticas são o *Staphylococcus aureus* e os estreptococos  $\beta$ -hemolíticos. Em infeções ligeiras é comum o isolamento de apenas um organismo, mas, em úlceras severamente infetadas e crónicas, é frequente o crescimento polimicrobiano, com anaeróbios, enterococos e bacilos gram-negativos (23).

A cicatrização de feridas requer múltiplos fatores de crescimento e citocinas libertados por fibroblastos, células endoteliais, fagócitos, plaquetas e queratinócitos. A angiogénese desempenha um papel de destaque, sendo regulada por citocinas, como o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), fator de crescimento de fibroblastos (FGF), fator estimulador de colónias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) e interleucina-8 (IL-8). A cicatrização segue quatro fases: hemostase, inflamação, proliferação e remodelamento. Enquanto as feridas agudas progridem, de modo organizado, por estas fases, as feridas crónicas diabéticas não seguem esta sequência, devido à neuropatia, microangiopatia e défices na função imunitária. Um dos principais problemas é a hipoxia tecidual, resultante de uma perfusão sanguínea diminuída, juntamente com uma angiogénese inapropriada. Além disso, as úlceras de pé diabético apresentam níveis anormalmente elevados de metaloproteinases (MMPs), propiciando degeneração tecidual e inibição dos processos de reparação (22).

Posteriormente ao surgimento de uma úlcera, é importante classificá-la. Um dos principais sistemas é a classificação de Wagner-Meggitt, baseada na profundidade da úlcera e na extensão da infeção, com seis níveis (Tabela 1). Apesar da sua popularidade, não considera fatores importantes para o prognóstico, como a isquemia (14, 23).

**Tabela 1.** Sistema de Classificação de Wagner-Meggitt (23)

Grau	Tipo de lesão
0	Ausência de úlcera ou celulite
1	Úlcera superficial
2	Úlcera profunda atingindo os tendões e tecidos articulares
3	Úlcera profunda com abscesso, osteomielite e sépsis articular
4	Gangrena local no antepé ou calcanhar
5	Gangrena total do pé

Um sistema alternativo é a classificação da Universidade de Texas, que estadia as lesões consoante a sua profundidade e a presença de infeção e isquemia (Tabela 2). Possui quatro graus (0 a 3), relacionados com a gravidade da úlcera, com cada grau a dividir-se em quatro estadios, de A a D, de acordo com a presença ou ausência de infeção e isquemia. Quanto maior o grau e o estadio, menor a probabilidade de cicatrização sem reparação vascular ou amputação (14, 23).

**Tabela 2.** Sistema de Classificação da Universidade de Texas (23)

Estadio	Graus			
	0	1	2	3
<b>A</b>	Lesão pré ou pós-ulcerativa completamente epitelizada	Úlcera superficial que não atinge osso, tendão ou cápsula articular	Úlcera que invade o tendão ou cápsula articular	Úlcera que invade o osso ou articulação
<b>B</b>	Com infeção	Com infeção	Com infeção	Com infeção
<b>C</b>	Com isquemia	Com isquemia	Com isquemia	Com isquemia
<b>D</b>	Com infeção e isquemia	Com infeção e isquemia	Com infeção e isquemia	Com infeção e isquemia

Quanto ao diagnóstico, é primordial a deteção precoce da doença, assim como dos doentes em risco, através de um exame físico completo e do rastreio da neuropatia periférica e da DAP. Em cada consulta é essencial que o médico examine, minuciosamente, ambos os pés, procurando infeções fúngicas, fissuras, unhas deformadas, calosidades, deformidades ou qualquer outra alteração que eleve o risco de úlceras. Para o rastreio da neuropatia periférica é recomendado o teste do monofilamento de 10g, no qual se pressiona este filamento, durante 1 a 2 segundos, em 10 pontos do pé (Fig. 1).



**Figura 1.** Locais testados no teste do monofilamento e sua aplicação

Quando o doente é incapaz de perceber o estímulo três vezes, num determinado local, considera-se que apresenta perda da sensibilidade protetora (21).

Para investigar a presença de DAP é importante, primeiro, questionar o doente acerca de sintomas sugestivos, como claudicação intermitente e dor em repouso. No exame objetivo, deve verificar-se a presença ou ausência de pulsações nas artérias tibial posterior e dorsal do pé, porém, estas encontram-se ausentes numa pequena percentagem da população saudável (14, 21). Um teste adicional é o índice tornozelo-braço, que consiste no rácio entre a pressão sistólica no tornozelo e a pressão sistólica no braço, medidas em decúbito (Tabela 3) (21).

**Tabela 3.** Severidade da doença arterial periférica de acordo com o Índice tornozelo-braço (21)

Índice tornozelo-braço	Interpretação
<b>0,91 – 1,3</b>	Normal
<b>0,70 – 0,90</b>	Obstrução ligeira
<b>0,40 – 0,69</b>	Obstrução moderada
<b>&lt; 0,40</b>	Obstrução severa
<b>&gt; 1,3</b>	Vaso pouco compressível

Após esta avaliação, os pacientes são estratificados em risco baixo, moderado ou elevado de pé diabético (21).

A melhor arma contra o pé diabético é a prevenção, sendo crucial um seguimento médico regular, para examinação frequente dos membros inferiores e sensibilização quanto à importância dos cuidados com os pés, do controlo glicémico e de outros fatores de risco (21). Quanto aos cuidados com os pés, estes incluem a sua inspeção constante, uma lavagem diária, com secagem total, especialmente entre os dedos; hidratação, se pele seca, mas não entre os dedos; prevenção de traumatismos e exposição a fontes potencialmente lesivas, como aquecedores ou botijas de água quente; não remover calosidades em casa; usar sapatos com meias, evitar caminhar descalço e notificar o médico aquando do aparecimento de uma bolha, arranhão ou ferida (20, 21). Outra componente importante é o uso de calçado adequado, com uma caixa alta e larga, sola acolchoada, gola almofadada, com poucas costuras e palmilha destacável, assim como atacadores ou velcro para ajustar o tamanho, devendo, ainda, ter um centímetro extra de comprimento. Na presença de deformidades, os sapatos devem ser adaptados, através de palmilhas ou moldes. No caso de amputações minor ou deformidades graves, podem utilizar-se órteses (20).

Por fim, relativamente ao tratamento, um elemento de destaque é o acompanhamento do indivíduo por uma equipa multidisciplinar, que contribui para a diminuição das amputações, da estadia hospitalar e para uma melhoria da cicatrização (17). Em Portugal, a

primeira consulta multidisciplinar de pé diabético surgiu em 1987, no Hospital de Santo António, integrando endocrinologistas, ortopedistas, cirurgiões vasculares, enfermeiros, podologistas, fisiatras, dermatologistas, assistentes sociais e profissionais da consulta da dor. A sua introdução teve resultados extraordinários, com uma diminuição da taxa de amputação superior a 50%. Esta consulta proporciona uma abordagem individualizada ao distinguir, adequadamente, casos de pé isquémico de neuropático pois, anteriormente à sua criação, eram tratados de igual modo, muitas vezes com amputação. Esta, apesar de ser frequentemente necessária no pé isquémico, no neuropático raramente se equaciona atualmente (20).

O tratamento convencionalmente utilizado inclui o desbridamento da ferida, pensos, redução da pressão local, antibióticos, para tratamento de infeções, revascularização, nos casos de isquemia severa, e controlo da diabetes e outras comorbilidades (22). O desbridamento é um dos componentes mais relevantes, permitindo a remoção de tecido necrótico da úlcera que, se não for retirado, previne o encerramento da ferida (10). Além disso, elimina o biofilme bacteriano, que impede a penetração dos leucócitos e dos antibióticos, estando as bactérias, desta forma, protegidas. (22). Quanto aos pensos, os mais simples utilizam apenas solução salina, sendo o seu principal objetivo promover uma hidratação adequada das feridas (24). O seu exsudado crónico possui uma elevada quantidade de MMPs e outras citocinas pró-inflamatórias, o que contribui para o prolongamento do estado inflamatório. Em contraste, um ambiente seco pode prevenir a atividade celular e a migração de queratinócitos (25). É, também, fundamental a descarga do pé, para aliviar a pressão plantar, através de modificações no calçado ou uso de andarilhos ortopédicos (24).

Recentemente, têm emergido múltiplas técnicas inovadoras como adjuvantes, algumas com resultados impressionantes, nomeadamente, os hidrogéis, que constituem agentes de desbridamento não cirúrgico, que apresentam uma taxa de cicatrização superior aos pensos mais básicos. Estes, são constituídos por polímeros insolúveis que se ligam a uma grande quantidade de água. Esta água pode ser transferida à ferida, contudo, como não está saturada, pode, igualmente, remover exsudado em excesso, resultando num nível ótimo de hidratação. Outro produto tópico já muito manuseado é o alginato, um derivado de algas que, quando aplicado, forma um gel capaz de absorver uma grande quantidade de exsudado (24).

A terapia de oxigénio hiperbárico, onde uma câmara de compressão fornece 100% de oxigénio, também se tem destacado, assentando na premissa de que o oxigénio é fundamental na cicatrização de feridas. Especificamente, contribui para a proliferação celular, síntese de colagénio, re-epitelização e defesa contra agentes patogénicos, tendo

demonstrado uma rápida cicatrização de úlceras severas e uma pequena diminuição do risco de amputação (22, 24).

Adicionalmente, tem-se verificado um crescente interesse na utilização de fatores de crescimento humanos recombinantes, como o fator de crescimento epidérmico (EFG), o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), GM-CSF e VEGF, bem como nas terapias baseadas em energia. Entre estas, destaca-se a terapia por ondas de choque, um método minimamente invasivo, que permitiu diminuir o tempo de cicatrização e as dimensões da úlcera em vários estudos, de forma segura (22, 24).

Por fim, um tratamento adjuvante já muito empregue consiste nos enxertos de pele, com o intuito de reconstruir defeitos na pele. Pensa-se que estes promovem a cicatrização ao adicionarem, à ferida, matriz extracelular (MEC) (24).

### **1.3. Terapia de pressão negativa**

A terapia de pressão negativa (TPN), também denominada terapia de pressão subatmosférica, terapia de vácuo ou encerramento assistido por vácuo (VAC, em inglês), foi introduzida, pela primeira vez, na década de 1990 para a gestão de feridas crónicas de difícil tratamento (26).

Este método consiste num sistema não invasivo, que emprega pressão subatmosférica, de modo localizado, para impulsionar a cicatrização de feridas, tanto crónicas, como agudas. Tem-se demonstrado que a pressão negativa estimula a formação de tecido de granulação, remove o exsudado, melhora a oxigenação dos tecidos e reduz a carga bacteriana, efeitos cruciais para o processo de cicatrização. Estes, podem dividir-se em efeitos diretos e indiretos. Diretamente, a TPN permite a manutenção de um ambiente hidratado e quente, devido ao uso de uma espuma semipermeável e à extração de exsudado, proporcionada pelo gradiente de pressão gerado (25). Pensa-se que a remoção deste exsudado produz modificações ao nível do fluxo sanguíneo local e remove substâncias potencialmente tóxicas. A presença deste fluido aumenta a pós carga, a nível capilar e venoso, prejudicando a oxigenação e a entrega de nutrientes, pelo que a sua remoção permite a melhoria local da circulação (27). Quanto aos efeitos indiretos, reduz a carga bacteriana, a atividade das MMPs e produz uma microdistensão, que promove a atividade celular e o aumento dos fatores de crescimento, como o VEGF e FGF (25). Um estudo de Karirinos et al. verificou que a força compressiva, causada pela sucção, decorrente da pressão negativa, arrasta diretamente o fluido do edema, permitindo a sua redução, estimulando, em simultâneo, a diferenciação dos miofibroblastos e a contração da úlcera (26, 28). A espuma deve ser

substituída a intervalos de 48 a 72h, de forma a evitar a contaminação da ferida e o reaparecimento de biofilmes bacterianos (25).

Num estudo com 84 participantes, pretendeu-se estudar se a TPN promove o aumento de células endoteliais progenitoras (EPCs) em úlceras de pé diabético com isquemia ligeira ou moderada concomitante. As EPCs correspondem às precursoras das células endoteliais vasculares que, quando estimuladas, são mobilizadas para locais de isquemia, a partir da medula óssea, para reparar os vasos, tendo-se verificado, em ratos, que estas células são capazes de aumentar o VEGF, o FGF, assim como favorecer a neovascularização. Deste modo, após o tratamento, no grupo da TPN ocorreu um aumento significativo do número de EPCs e VEGF, ao passo que, no grupo convencional, estas variáveis não sofreram alterações significativas, pelo que se conclui que a terapia de vácuo tem a capacidade de mobilizar diretamente as EPCs, a partir da medula óssea (29).

Outro problema, já referido, nas úlceras de pé diabético, são os elevados níveis de MMPs, que causam uma destruição excessiva da MEC, impedindo a cicatrização. Um estudo com quatro pacientes, portadores de úlceras de pé diabético com alta atividade de MMPs, demonstrou que, após duas semanas de TPN, a atividade destas proteases se encontrava normalizada em todos os participantes, um ponto fundamental para a preparação do leito da ferida para posterior cicatrização (30).

Adicionalmente, vários estudos demonstraram que a fibronectina celular (cFN) e o fator de crescimento transformador beta-1 (TGF- $\beta$ 1) estão muito reduzidos nas úlceras associadas à diabetes. A fibronectina, um componente da MEC, é essencial na promoção da cicatrização, ao estimular a adesão e migração celular e a organização do citoesqueleto. Por sua vez, o TGF- $\beta$ 1 estimula a produção de cFN, de colagénio e regula a proliferação e diferenciação celulares, bem como a contração da ferida, sendo, assim, fundamental no processo de cura. Num estudo, Yang et al. verificaram que a terapia de vácuo está associada à elevação dos níveis de cFN e TGF- $\beta$ 1, um mecanismo de ação de destaque para a cicatrização (31).

A pressão considerada ótima para atingir os efeitos da TPN é de -125 mmHg, no entanto, alguns estudos revelaram que pressões menos negativas podem ser igualmente eficazes. Também se tem sugerido que a estimulação da angiogénese e do tecido de granulação é mais eficaz com a aplicação de pressão de modo intermitente, isto é, pressão durante 5 minutos, intercalada com 2 minutos de pausa, no entanto, o seu uso é limitado pela dor induzida e, portanto, menor adesão do paciente (25).

O sistema usado na TPN utiliza uma espuma de poliuretano, com poros de dimensões entre os 400 e os 600  $\mu$ m, de modo a maximizarem o crescimento tecidual. Estes poros permitem a distribuição equitativa da pressão a toda a superfície da ferida. A espuma é cortada, de

modo a cobrir adequadamente a úlcera e, em seguida, é selada com um adesivo, que se deve estender até à pele adjacente saudável, a fim de criar um ambiente hermético. Embutido na espuma encontra-se um tubo de evacuação que, por sua vez, é conectado a um recipiente, para onde é coletado o exsudado. Por fim, este está ligado a uma bomba de vácuo que gera a pressão negativa (32).

A terapia de vácuo é habitualmente segura e bem tolerada, porém, existem algumas contra-indicações à sua utilização, nomeadamente, osteomielite ou infeção não tratada, úlcera maligna, exposição de estruturas vitais e presença de tecido necrótico na úlcera (25). Além disso, a cicatrização está dependente do fornecimento vascular disponível, pelo que, pacientes com DAP severa, não são os melhores candidatos a VAC, sendo preferidas outras modalidades de tratamento (27).

#### **1.4. Objetivo da dissertação**

O objetivo deste trabalho foi comparar, através de uma revisão da literatura, o tratamento de úlceras de pé diabético utilizando a TPN, com os tratamentos convencionais, à base de pensos, de modo a averiguar a sua eficácia e segurança.

## **2. Materiais e Métodos**

Foi efetuada uma pesquisa bibliográfica no motor de busca PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), para identificar ensaios clínicos sobre a terapia de pressão negativa, nas úlceras de pé diabético. Foram utilizados os termos “diabetic foot” com “negative pressure”, “negative pressure wound therapy” ou “VAC therapy”. Não foi colocada limitação de data de publicação. Foram excluídos os artigos que não se encontravam redigidos em português, inglês ou espanhol. Através da análise dos resumos foram, adicionalmente, rejeitados todos os estudos não relevantes para o tema, nomeadamente, os que não se tratavam de ensaios clínicos. Foram, ainda, consultadas as listas de referências bibliográficas dos artigos. No final, foram identificados um total de 14 ensaios clínicos publicados sobre o tema.

## **3. Resultados**

### **3.1. McCallon et al., 2000 (33)**

McCallon et al. (33) conduziram um estudo piloto, com a finalidade de comparar a TPN com a terapia padrão, à base de gazes embebidas em solução salina, no tocante ao tempo decorrido até à resolução de úlceras de pé diabético, após desbridamento cirúrgico.

O ensaio clínico envolveu 10 pacientes, selecionados de uma clínica de pé diabético da Faculdade de Medicina de Luisiana, nos EUA, os quais foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos. No grupo experimental, os participantes foram submetidos à TPN, a uma pressão de -125 mmHg, contínua nas primeiras 48h e intermitente, posteriormente, com mudança do material a intervalos de 48 horas. No grupo controlo, aplicou-se a terapia convencional, substituída duas vezes por dia.

Relativamente aos resultados, relatou-se um intervalo de tempo até ao encerramento definitivo da lesão de  $22,8 \pm 17,4$  dias, no grupo de estudo e de  $42,8 \pm 32,5$  dias, no grupo controlo. No que se refere à redução da área das úlceras, esta foi, em média, de  $28,4 \pm 24,3\%$ , no grupo exposto à terapia de vácuo vs  $9,5 \pm 16,9\%$ , no grupo do tratamento tradicional. Devido à reduzida amostra não foi efetuada análise estatística. Adicionalmente, no grupo de estudo, 4 dos 5 pacientes desenvolveram um tecido de granulação adequado ao encerramento, através de enxertos o que, no grupo controlo, apenas se relatou em dois casos.

### **3.2. Eginton et al., 2003 (34)**

Este ensaio clínico, decorrido em dois hospitais da cidade de Wisconsin, nos EUA, incluiu 10 pacientes que, no total, exibiam 11 úlceras, todas adequadamente desbridadas. Os participantes foram sujeitos a um tratamento cruzado de quatro semanas: duas semanas de tratamento com gel hidrolóide e gazes, com substituição diária e duas semanas de terapia de vácuo, com troca do material 3 vezes por semana. A modalidade terapêutica inicial para cada paciente foi selecionada aleatoriamente.

Efetuaram-se registos fotográficos de cada úlcera após o desbridamento e, em seguida, semanalmente, para avaliação das suas dimensões (comprimento, largura, profundidade), área e volume.

Dos 10 participantes, apenas seis terminaram o protocolo, tendo sido analisadas sete feridas.

Quanto aos resultados, no final das quatro semanas, apenas se relatou uma diminuição significativa da profundidade da úlcera ( $p < 0,05$ ). Porém, analisando separadamente as duas semanas de tratamento convencional e de pressão negativa, verificou-se que a terapia de vácuo diminuiu o tamanho da ferida nas suas três dimensões ( $-4,3 \pm 4,7\%$  no comprimento;  $-12,9 \pm 5,2\%$  na largura e  $-49 \pm 11,1\%$  na profundidade) e, portanto, também a sua área e volume ( $-16,4 \pm 6,2\%$  e  $-59 \pm 9,7\%$  respetivamente). Já com os pensos tradicionais, verificou-se um aumento do comprimento ( $+6,7 \pm 11,5\%$ ), largura ( $+2,4 \pm 7,5\%$ ) e área da ferida ( $+5,9 \pm 17,4\%$ ). Porém, estas diferenças somente obtiveram significado estatístico na profundidade ( $p < 0,05$ ) e no volume ( $p < 0,005$ ).

### **3.3. Etoz et al., 2004 (35)**

O estudo dirigido por Etoz et al. (35) teve como objetivo comparar a eficácia da TPN com os pensos tradicionais de solução salina, como modo de preparação para encerramento cirúrgico, através de enxertos de pele.

O ensaio abrangeu 24 pacientes com úlceras de pé diabético, divididos pelos dois grupos referidos, após desbridamento adequado. Em seguida, no grupo controlo, os pensos foram substituídos 2 vezes ao dia, ao passo que a espuma usada no sistema de pressão negativa foi permutada apenas a cada 48 h. Aplicou-se uma pressão contínua de  $-125$  mmHg. O grupo da TPN apresentava, inicialmente, úlceras com uma área de superfície média de  $109$  cm<sup>2</sup>, enquanto que, no grupo controlo, essa área era de  $94,8$  cm<sup>2</sup>, uma diferença estatisticamente não significativa ( $p > 0,05$ ), provavelmente em razão da pequena amostra.

A duração média até ao alcance de tecido de granulação adequado revelou-se de  $11,25$  dias, no grupo de estudo e de  $15,75$  dias, no grupo controlo ( $p = 0,05$ ). Quanto à área média final, observou-se ser, respetivamente,  $88,6$  cm<sup>2</sup> (redução de  $20,4$  cm<sup>2</sup>) e  $85,3$  cm<sup>2</sup> (redução de  $9,5$  cm<sup>2</sup>), uma diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,032$ ).

### **3.4. Armstrong et al., 2005 (36)**

Armstrong et al. (36) coordenaram um ensaio clínico randomizado, ao longo de 16 semanas, em San Antonio, Texas, com o propósito de comparar a eficácia da TPN com o tratamento padrão, à base de pensos e substâncias hidratantes como hidrogéis e alginatos, em lesões secundárias a amputação parcial do pé, em indivíduos diabéticos. O objetivo principal foi

determinar se a terapia de vácuo aumenta a proporção de feridas com encerramento completo, isto é, com 100% de re-epitelização e sem exsudado. Como objetivos secundários, analisou-se a taxa de cicatrização ou facilitação do encerramento cirúrgico, taxa de nova amputação e efeitos adversos dos tratamentos.

Foram recrutados 162 pacientes, de 18 clínicas especializadas em pé diabético, dos quais 85, selecionados aleatoriamente, efetuaram o tratamento padrão, com mudanças diárias do penso e 77 submeteram-se à TPN, com substituição da espuma a cada 48 horas. A totalidade dos participantes apresentava uma lesão resultante de uma amputação transmetatársica, de grau 2 ou 3, segundo o sistema de classificação da Universidade de Texas. Realizaram-se registos fotográficos em diversos dias: 0, 7, 14, 28, 56, 84 e 112 e estimou-se a taxa de granulação, subdividindo-a em diversas categorias: 0-25%, 26-50%, 51-75% e 76-100%.

Deste modo, decorridas as 16 semanas, obtiveram-se os seguintes resultados: 56% dos pacientes submetidos à terapia de pressão subatmosférica alcançaram o encerramento completo da lesão, num tempo médio de 56 dias. Já no outro grupo, o mesmo ocorreu em 39%, em média, em 77 dias ( $p=0,04$  e  $p=0,05$ , respetivamente). Avaliando o tecido de granulação, daqueles que inicialmente apresentavam 0-10%, atingiram mais rapidamente o intervalo de 76-100% aqueles submetidos à terapia de vácuo do que os que receberam o tratamento convencional (42 dias vs 84 dias,  $p=0,002$ ). Quanto a uma segunda amputação, esta revelou-se necessária em 3% dos pacientes do grupo experimental e em 11% dos pacientes do grupo controlo, contudo, esta diferença não foi estatisticamente significativa ( $p=0,06$ ). Além disso, nesses 3%, nenhuma amputação se executou ao nível do joelho, enquanto que no grupo controlo, tal se observou em 6% ( $p=0,06$ ). Finalmente, em relação à ocorrência de efeitos adversos relacionados com o tratamento, estes relataram-se em 52% dos participantes do grupo da TPN e em 54% dos do grupo convencional, ou seja, não se detetaram diferenças significativas ( $p=0,875$ ).

### **3.5. Blume et al., 2008 (37)**

O presente ensaio clínico prospetivo randomizado visou avaliar a eficácia e perfil de segurança do encerramento assistido por vácuo, em relação à terapia com alginatos e géis hidrocolóides. O objetivo primário consistiu na determinação da taxa de encerramento completo da lesão, enquanto que, os objetivos secundários foram a redução da área de superfície, o tempo decorrido até ao fecho da úlcera, por procedimentos cirúrgicos ou por segunda intenção, e as complicações associadas.

Participaram no estudo 342 diabéticos, porém sete não terminaram o tratamento, pelo que se analisaram 335. Todos possuíam uma úlcera no pé, de grau 2 ou 3, segundo a classificação de Wagner, e com uma área superior a 2 cm<sup>2</sup>, após apropriado desbridamento. Dos 335, 169 foram sujeitos à TPN, com troca do material a cada 48-72h e 166, ao tratamento com hidrocolóides e alginatos. O tratamento foi aplicado até ao encerramento da ferida ou até ao dia 112.

No que concerne aos resultados, diversas variáveis foram exploradas: primeiramente, verificou-se que, no grupo da terapia de vácuo, 43,2% dos indivíduos alcançaram o encerramento completo da úlcera, num intervalo de tempo médio de 96 dias, enquanto que, no grupo controlo, essa percentagem foi de 28,9%, com o tempo médio a não poder ser estimado ( $p=0,007$  e  $p=0,001$ , respetivamente). Determinou-se, também, a percentagem de pacientes que obteve um encerramento de 75% que foi, de igual modo, significativamente superior no grupo experimental, comparativamente ao grupo onde se aplicou a terapia convencional (62,1% vs 51,2%,  $p=0,044$ ). Além disso, essa observação foi mais rápida no primeiro grupo, com uma média de 58 dias, contra 84 dias, no segundo ( $p=0,014$ ). Analisou-se, em seguida, a diminuição da área da úlcera que, no grupo submetido à pressão subatmosférica, foi de -4,32 cm<sup>2</sup> e, no grupo controlo, de -2,53 cm<sup>2</sup> ( $p=0,021$ ). Num subgrupo da amostra, com taxa de granulação inicial de 0-10%, 24 do grupo de estudo e 22 do grupo controlo, avaliou-se, ainda, a taxa de participantes que atingiu uma granulação de 76-100%. Esta revelou-se de 70,8% no grupo de estudo, numa média de 56 dias e de 36,4%, no controlo, atingido em média após 114 dias ( $p=0,019$  e  $p=0,022$ , respetivamente). Por último, confrontou-se a segurança dos dois tratamentos, através das taxas de amputação, edema, infeção, celulite, osteomielite, entre outras. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nestes efeitos adversos, com a exceção das amputações, onde a taxa foi significativamente menor no grupo submetido à TPN, 4,1%, vs 10,2% ( $p=0,035$ ).

### **3.6. Sepúlveda et al., 2009 (38)**

Neste estudo, decorrido em Santiago, Chile, entre 2006 e 2007, no Departamento de Cirurgia Vascular do Hospital Dipreca, pretendeu-se comparar a eficácia da TPN com a terapia standard, no que concerne ao intervalo de tempo até ao surgimento de 90% de tecido de granulação, em feridas de amputação de diabéticos tipo 2. Participaram 24 indivíduos, aleatoriamente divididos em dois grupos, 3 a 5 dias após a cirurgia de amputação: Grupo A, submetidos a TPN contínua, a -100 mmHg e grupo B, tratados de acordo com a quantidade de exsudado presente na ferida, sendo que, quando a saturação do penso fosse inferior a

50%, utilizava-se um gel hidrocolóide. Por outro lado, quando a saturação fosse superior a 50%, recorria-se a alginato.

As feridas eram tratadas a cada 48-72 horas e fotografadas semanalmente sendo, posteriormente, analisadas para cálculo da percentagem de granulação.

Das 24 feridas, quanto à profundidade, 23 eram de grau 2 e uma de grau 3, segundo a classificação da Universidade de Texas. 50% tratavam-se de amputações tarsometatársicas, 25% eram apenas do primeiro dedo e outras 25% de dois ou mais dedos contíguos.

No que respeita aos resultados, 23 doentes, isto é, 96%, alcançou a taxa de granulação de 90% sendo que, o único que não atingiu pertencia ao grupo B. O tempo médio global até esse objetivo foi de 25,6 dias, porém revelou-se bastante díspar entre os grupos, de 18,8 dias, no grupo A e de 32,3 dias, no grupo B, uma diferença significativa do ponto de vista estatístico ( $p=0,007$ ).

Quanto aos efeitos adversos, no grupo A apenas um paciente apresentou hemorragia; no grupo B, um exibiu queixas algícas e outro uma infeção, porém, em nenhum grupo se relataram segundas amputações ou mortes.

### **3.7. Ulusal et al., 2011 (39)**

Ulusal et al. (39) desenharam um estudo na Turquia, entre 2000 e 2008, com a finalidade de comparar a TPN com o tratamento padrão, em termos de duração da estadia hospitalar e prevenção de amputação.

Integraram a experiência 35 pacientes portadores de úlceras de pé diabético severamente infetadas, com exsudado e necrose, correspondendo, a maioria, a um grau de Wagner de 3 ou 4. Os participantes realizaram, primeiramente, um adequado desbridamento cirúrgico e, de seguida, dividiram-se em 2 grupos. O grupo 1, composto por 20 pacientes, recebeu o tratamento convencional, à base de gazes e solução salina; o grupo 2, constituído por 15 pacientes, com 16 úlceras, foi tratado com o sistema de pressão negativa, cuja espuma era substituída a cada 2 dias. Empregou-se uma pressão contínua de -125 mmHg, nas primeiras duas sessões e, posteriormente, a mesma pressão, mas de modo intermitente.

Analisando os resultados, o grupo 1 apresentou uma estadia hospitalar média de 59 dias (15 a 181 dias), ao passo que, no grupo 2, essa média foi de 32 dias (6 a 136 dias). Já a taxa de amputação foi de 100% no grupo tratado com os pensos tradicionais, tendo 50% sido submetido a amputação major (acima ou abaixo do joelho) e outros 50% a amputação minor (em nível inferior a abaixo do joelho). Em contrapartida, no grupo exposto à terapia de

vácuo, atingiu-se uma taxa de cicatrização completa de 63%, tendo-se observado, no decorrer do follow-up, amputação major em dois pacientes (12,5%) e minor em quatro (25%). Por fim, quanto à opinião dos participantes relativamente ao sistema de pressão subatmosférica, estes relataram um maior conforto, visto requerer menos permutas e estar associado a uma menor escorrência de exsudado e cheiro desagradável. O estudo não apresenta os valores de significado estatístico para as variáveis analisadas.

### **3.8. Nain et al., 2011 (40)**

Este ensaio, conduzido no Hospital Universitário de Dayanand, situado em Ludhiana, Índia, recrutou 30 pacientes com úlceras diabéticas, os quais se dividiram, aleatoriamente, em 2 grupos. No grupo A, os participantes foram sujeitos a TPN, com pressões compreendidas entre os -50 e os -125 mmHg, 3 vezes ao dia, de modo intermitente. No grupo B, o grupo controlo, foram utilizadas gazes embebidas em solução salina, duas vezes ao dia. Previamente, todas as úlceras foram adequadamente desbridadas.

O tratamento foi efetuado até se documentar o encerramento espontâneo ou cirúrgico da lesão ou até às 8 semanas, dependendo de qual situação fosse alcançada primeiro. Foram recolhidas amostras das úlceras para a execução de culturas semanais.

Para avaliar os resultados, os investigadores consideraram diversos fatores: presença de exsudado, tecido de granulação, tamanho da úlcera, colonização bacteriana e intervalo de tempo até ao encerramento da ferida.

Em relação ao primeiro fator, todas as úlceras apresentavam exsudado no início do estudo, sendo que se verificou uma remissão mais rápida deste no grupo A: apenas 13,3% mantinham o exsudado na sétima e oitava semanas, enquanto que, no grupo B, se obtiveram percentagens de 33,3% e 26,7%, respetivamente.

No que concerne ao tecido de granulação, a sua presença foi avaliada durante a primeira semana, estando ausente em apenas 4 pacientes no grupo A e em 10 no grupo B. Além disso, constatou-se que, no grupo de estudo, o tecido de granulação surgiu na segunda semana em 75% dos pacientes e, nos restantes, surgiu na quarta. Em contrapartida, no grupo B, na segunda semana estava presente em apenas 30% dos pacientes, na quarta em outros 30% e, na quinta, em mais 20%. Em 20% permaneceu ausente até ao final do período de observação. Estas diferenças revelaram-se estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

Relativamente ao tamanho da úlcera, no grupo A ocorreu redução em todos, exceto num paciente, onde o tamanho se manteve; já no grupo B, não houve alteração do tamanho em

três participantes e ainda ocorreu um aumento em dois. Por outro lado, a diminuição foi mais significativa no grupo A ( $-16,14 \pm 13,04 \text{ cm}^2$ ), comparativamente ao grupo B ( $-5,98 \pm 14,41 \text{ cm}^2$ ) ( $p < 0,05$ ).

Quanto à colonização bacteriana, detetou-se uma eliminação mais célere no grupo A, com 40% dos pacientes a não demonstrarem qualquer crescimento bacteriano na terceira semana de tratamento, em contraste com 20%, no grupo B.

Por fim, verificou-se, no final da quarta semana, o encerramento da úlcera em 60% dos pacientes do grupo A vs 20% do grupo B, porém essa diferença não apresentou significado estatístico ( $p > 0,10$ ).

### **3.9. Ravari et al., 2013 (41)**

O artigo descreve o estudo randomizado, desenvolvido em 2013, por Ravari et al. (41), na Universidade de Medicina de Mashhad, no Irão, com o intuito de comparar a eficácia clínica da TPN com os pensos tradicionais, à base de gazes embebidas em solução salina, bem como a satisfação dos participantes.

Selecionaram-se 23 diabéticos com úlceras no pé, nos quais se empregou a terapia convencional em 13 e a terapia de vácuo em 10. O equipamento, programado a uma pressão de  $-125 \text{ mmHg}$ , foi aplicado durante 2 semanas, com permuta da espuma a cada 3 dias. Já os pensos convencionais, eram substituídos 2 vezes ao dia. Registou-se o tamanho e profundidade de cada úlcera, previamente ao início do tratamento e, em seguida, em intervalos de 3 dias.

O grupo controlo apresentou um aumento da profundidade da úlcera após o tratamento ( $17 \pm 6 \text{ mm}$  vs  $20 \pm 8 \text{ mm}$  no final;  $p = 0,5$ ), bem como do tamanho ( $36,9 \pm 10,4 \text{ cm}^2$  no início e  $54,2 \pm 12,5 \text{ cm}^2$  no final;  $p = 0,1$ ). Já no grupo sujeito à TPN, verificou-se uma redução, tanto da profundidade (de  $19 \pm 7 \text{ mm}$  para  $12 \pm 4 \text{ mm}$ ), como do tamanho da lesão (de  $39,5 \pm 9,1 \text{ cm}^2$  para  $28,8 \pm 8,5 \text{ cm}^2$ ), ambas estatisticamente significativas ( $p = 0,007$  e  $p = 0,02$ ). A diferença entre os dois grupos foi também significativa para ambas as variáveis ( $p = 0,02$  e  $p = 0,03$ , respetivamente). No que respeita à formação de tecido de granulação, durante as 2 semanas, esta ocorreu em 70% dos doentes submetidos à pressão negativa e em 50% dos pacientes tratados convencionalmente. Relatou-se, também, uma diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,004$ ) entre os grupos, em relação à satisfação dos pacientes, visto que, no grupo experimental, todos os envolvidos se revelaram satisfeitos com o método de tratamento, enquanto que, no grupo controlo, apenas 23,1% demonstrou essa mesma satisfação. Por fim, constataram-se desigualdades consideráveis nas taxas de

amputação ( $p=0,03$ ) e de cura nos dois grupos: no grupo da TPN nenhum paciente requereu amputação, enquanto que, 7, isto é, 70%, experienciaram cicatrização completa. Em contrapartida, no grupo da terapia tradicional, cinco pacientes (38,5%) necessitaram de amputação major e um (7,69%) de amputação minor, tendo atingido a cura total apenas quatro doentes (30,76%).

### **3.10. Lone et al., 2014 (42)**

Neste artigo de Lone et al. (42) retrata-se um estudo decorrido no serviço de cirurgia plástica e endocrinologia de um hospital do Norte da Índia, em Srinagar. Incluíram-se 56 pacientes, portadores de úlceras de pé diabético, de grau 2 ou 3 na classificação de Wagner. Estes, após desbridamento, foram divididos em 2 grupos de igual número: no grupo A submeteram-se a encerramento assistido por vácuo, com pressões negativas entre os 80 e os 125 mmHg, de forma contínua; no Grupo B, o grupo controlo, efetuou-se o tratamento com gazes e solução salina, com substituição diária.

O objetivo do estudo consistiu em comparar a eficácia entre as duas formas de tratamento, tendo em consideração a taxa de cura, a segurança e a satisfação do paciente. O tratamento foi aplicado até ao encerramento da úlcera ou até às 8 semanas.

Relativamente aos resultados, observaram-se vários parâmetros: quanto ao desaparecimento do exsudado, este verificou-se na quarta semana em 44,4% do grupo A e em nenhum do grupo B. Já na oitava semana, relatou-se em 28% do grupo controlo e, apenas, em 7,4% no grupo de estudo ( $p<0,0001$ ). No que concerne ao tecido de granulação, este surgiu no final da segunda semana em 92,85% do grupo A vs 53,57% no grupo B. Em relação à colonização bacteriana, um menor número de pacientes apresentava culturas positivas no grupo A (35,7%), comparativamente ao grupo B (50%) ( $p=0,187$ ), porém, na maioria dos pacientes do grupo A, as culturas revelaram-se estéreis de modo mais célere, logo na primeira semana, em contraste com o grupo B, onde tal ocorreu, somente, na segunda semana. Em 78,6% dos indivíduos do grupo A, a úlcera diminuiu de tamanho, contra 53,6%, no segundo grupo e grande parte das feridas (81,8%) encerraram em cerca de 5 semanas, no primeiro grupo, enquanto que, no segundo, apenas 60% encerraram em 8 semanas. Quanto à necessidade de amputação, verificou-se unicamente num paciente do grupo da TPN; já no grupo de tratamento convencional foi necessária em três ( $p=0,299$ ). Por fim, o último parâmetro examinado foi a satisfação do paciente, que se revelou excelente em 78,6% dos participantes do grupo A, contrastando com o grupo B (apenas 10,7%), uma diferença estatisticamente significativa ( $p=0,00$ ).

### **3.11. Vaidhya et al., 2015 (43)**

Vaidhya et al. (43) dirigiram um ensaio clínico na Índia, no hospital Civil de Ahmedabad, com o objetivo de comprovar a eficácia da TPN na cicatrização de úlceras de pé diabético, bem como analisar a sua custo-efetividade, porém utilizando um sistema de pressão negativa modificado, com um equipamento de preço reduzido e materiais facilmente acessíveis nos hospitais.

Participaram 60 pacientes portadores de uma úlcera, localizada no dorso do pé, com uma área superior a 10 cm<sup>2</sup>. Todos foram sujeitos a desbridamento cirúrgico previamente ao início do estudo. Posteriormente, foram alocados em 2 grupos, de 30 doentes cada. No grupo experimental, os participantes receberam a terapia de vácuo, a pressões compreendidas entre -80 e -150 mmHg, com o sistema 30 minutos ligado e 30 minutos desligado e com troca do material a cada 48 a 72 horas. No grupo controlo, efetuou-se a limpeza da ferida com iodopovidona e aplicou-se gaze embebida em solução salina, com duas substituições diárias. O tratamento foi aplicado até ao surgimento de tecido de granulação adequado para posterior enxerto de pele. Os autores estudaram o tempo necessário até à preparação da ferida para encerramento cirúrgico, o total de substituições do material e o custo médio do tratamento.

Acerca dos resultados, relativamente à taxa de sucesso, isto é, aquisição de tecido de granulação adequado a posterior encerramento da úlcera, esta foi de 90% no grupo experimental e de 76,7% no grupo controlo. Quanto aos dias necessários até essa observação, registaram-se uma média de 17,2 dias no grupo da pressão negativa, contra 34,9 no grupo da terapia padrão ( $p < 0,001$ ). Para isso, no primeiro grupo efetuaram-se, em média, 7,5 substituições do penso vs 69,8, no segundo ( $p < 0,001$ ). Por fim, no que respeita à análise económica, cada troca de material custou 500 rupias, no caso do sistema de pressão negativa modificado usado e 200 rupias, no caso da terapia convencional. Logo, o custo total do tratamento foi inferior no grupo da terapia de vácuo (3750 vs 7000 rupias), devido às substituições bastante menos frequentes. Além disso, os pacientes submetidos à TPN requereram um menor número de antibióticos e analgésicos, contribuindo, também, para a diminuição dos custos.

### **3.12. Sajid et al., 2015 (44)**

Entre 2010 e 2012, os autores executaram um estudo, no Hospital Militar de Rawalpindi, no Paquistão, de modo a comparar a eficácia clínica da TPN com a terapia tópica avançada (alginate, hidrocolóides, entre outros), nas úlceras de pé diabético.

Selecionaram-se 278 pacientes diabéticos que, inicialmente, realizaram desbridamento cirúrgico do tecido necrótico e, posteriormente, se distribuíram aleatoriamente em dois grupos. No grupo A, os participantes receberam os tratamentos tópicos avançados, que mantêm um ambiente ótimo de hidratação, com troca diária dos pensos. No grupo B submeteram-se ao encerramento assistido por vácuo, a uma pressão de -125 mmHg, aplicada intermitentemente, com permutas da espuma a cada 48 a 72 horas. Relativamente às úlceras, a maioria correspondia ao grau 2, na classificação de Wagner, com uma área inicial média de  $15,07 \pm 2,92 \text{ cm}^2$ , no grupo A e de  $15,09 \pm 2,81 \text{ cm}^2$ , no grupo B, uma diferença estatisticamente não significativa ( $p=0,95$ ).

Duas semanas após o tratamento, verificou-se uma redução da área para  $13,70 \pm 2,92 \text{ cm}^2$ , no grupo controle e para  $11,53 \pm 2,78 \text{ cm}^2$ , no grupo de estudo, uma diferença estatisticamente significativa ( $p<0,001$ ).

### **3.13. James et al., 2019 (45)**

O artigo descreve um estudo prospectivo, conduzido ao longo de dois anos, num hospital do Sul da Índia, onde participaram 60 pacientes com úlceras de pé diabético, de graus 1 e 2 na classificação de Wagner. Todos realizaram desbridamento do tecido necrótico, antibióticos e controle da glicémia. A posteriori, foram aleatoriamente distribuídos em 2 grupos: o grupo de estudo, A, onde receberam a TPN a -125 mmHg, de modo contínuo; e o grupo controle, B, onde se administrou a terapia convencional, com o uso de duas gazes embebidas em solução salina, cobertas com uma ligadura, após limpeza da ferida, sendo permutadas diariamente. No primeiro grupo também se empregaram estas gazes, colocando-se a espuma sobre elas, com substituição do material a cada 48h. Posteriormente, dentro de cada grupo, originaram-se 2 subgrupos, de acordo com a dimensão mais longa da úlcera: inferior ou superior a 10 cm.

O principal resultado a analisar consistiu no tempo decorrido até à completa cicatrização, porém, analisou-se, também, secundariamente, a formação de tecido de granulação e a taxa de complicações, nomeadamente de hemorragia, dor e infeção.

No final do estudo, dos 30 pacientes em cada grupo foram analisados 27, que possuíam úlceras de área e tamanho semelhantes. Porém, relativamente aos graus, estes estavam divididos de modo desigual no grupo A e B (8 vs 2 de grau 1 e 19 vs 25 de grau 2).

Explorando os resultados, verificou-se que o tempo decorrido até à cicatrização completa foi de 21 dias no grupo A e de 34 dias no grupo B, uma diferença estatisticamente significativa ( $p<0,0001$ ). Tendo em conta os subgrupos, o tempo revelou-se, também,

inferior para ambos no grupo A (17,5 dias nas úlceras < 10 cm e 30 dias nas > 10 cm), comparativamente com o grupo B (30 e 39,5 dias, respetivamente;  $p < 0,0001$  para úlceras < 10 cm e  $p = 0,0042$  para úlceras > 10 cm). No que concerne à redução média da área da ferida, relatou-se uma redução de  $10,34 \text{ cm}^2$  no grupo experimental, contra  $3,5 \text{ cm}^2$  no grupo controlo ( $p < 0,0001$ ). Esta foi superior nas úlceras de maior dimensão ( $25 \text{ cm}^2$  no grupo A, contra  $6,9 \text{ cm}^2$  no grupo B;  $p = 0,0005$ ), comparativamente às úlceras inferiores a 10 cm ( $7,7 \text{ cm}^2$  vs  $3 \text{ cm}^2$ ;  $p = 0,0018$ ). Já o tempo necessário até alcançar um tecido de granulação superior a 75% foi de 23,3 dias no grupo de estudo e de 32,2 dias no grupo da terapia convencional ( $p < 0,0001$ ).

Acerca das complicações, nomeadamente queixas álgicas, na primeira semana não se evidenciaram diferenças entre os dois grupos ( $p = 0,271$ ), tendo ambos uma média de 8,5, na escala numérica da dor. Contudo, 2 semanas mais tarde, esta média diminuiu para 3, no grupo submetido à pressão negativa e para 4, no grupo convencional ( $p = 0,004$ ). Em relação a complicações hemorrágicas, ainda que o grupo experimental tenha obtido um maior número de pacientes que não experienciaram qualquer episódio hemorrágico, esse facto não se revelou estatisticamente significativo ( $p = 0,584$ ). Por fim, em relação à infeção, mensurada através de culturas bacterianas, estas, inicialmente, revelaram *S. aureus* em 35 pacientes. Durante o tratamento, foi eliminado em 28, 16 do grupo A e 12 do grupo B, porém sem significado estatístico.

### **3.14. Seidel et al., 2020 (46)**

Este ensaio clínico multicêntrico randomizado, conduzido entre 2011 e 2014, em mais de 40 hospitais e clínicas especializadas em pé diabético da Alemanha, destinou-se a avaliar a eficácia e segurança da TPN, nomeadamente se é superior à terapia convencional, à base de pensos hidratantes. O estudo integrou 367 pacientes diabéticos com úlceras do pé crónicas com, pelo menos, 4 semanas de evolução e de grau 2 a 4, de acordo com a classificação de Wagner. Previamente, todos realizaram desbridamento ou, se necessário, amputação. Posteriormente, 181 indivíduos foram alocados à terapia de vácuo e 187 aos pensos tradicionais. Além disso, subdividiram-se os participantes de cada grupo, consoante a área da úlcera: úlceras pequenas, se área inferior à média de todas as úlceras,  $483 \text{ mm}^2$ , ou úlceras grandes, se superior. O tempo de estudo limitou-se a um máximo de 16 semanas e, visto que o tratamento decorreu no domicílio, marcaram-se visitas de reavaliação nas semanas 1, 3, 5, 12 e 16, e 2 semanas após conclusão. Posteriormente, os pacientes foram acompanhados durante 6 meses.

No que se refere aos resultados, estudaram-se diversas variáveis. Quanto à taxa de encerramento da lesão, em 16 semanas, esta revelou-se de 14,6% no grupo de estudo e de 12,1% no grupo controlo, uma diferença estatisticamente não significativa ( $p=0,53$ ). Ainda assim, na quinta semana, o número de pacientes com úlceras abertas era inferior no primeiro grupo. Relativamente à recorrência da lesão após 6 meses, sucedeu-se somente num caso, pertencente ao grupo da TPN. Observou-se ainda que, seis meses depois do começo do estudo, o grupo controlo apresentava um maior número de feridas encerradas, 20,7%, comparativamente ao grupo experimental, 14,0%, porém também não obteve significado estatístico ( $p=1,00$ ). Já o tempo necessário até à preparação da ferida para posterior tratamento, definido como o aparecimento de um mínimo de 95% de tecido de granulação, foi significativamente menor no grupo submetido ao encerramento assistido por vácuo (35,6 dias vs 51,4 dias,  $p=0,008$ ).

Em relação ao risco de amputação, concluiu-se ser semelhante nos dois grupos: 35% no experimental e 36% no controlo ( $p=1,00$ ). O nível de dor revelou-se, também, muito equivalente, sendo, no geral, baixo e diminuindo no decorrer do estudo. Mediu-se ainda a qualidade de vida, recorrendo ao questionário Euro Quol 5D, sendo, inicialmente, muito limitada, com melhorias significativas após instituição de qualquer uma das terapias.

No que concerne à segurança, o grupo submetido à pressão negativa registou um número mais elevado de efeitos adversos (56,1% vs 41,4%;  $p=0,007$ ), todavia apenas 10,2% foram considerados seguramente relacionados com o sistema. No caso dos efeitos adversos graves, não ocorreram diferenças relevantes entre os grupos (36,8% e 33,3%;  $p=0,50$ ), sendo que nenhum foi definido como certamente relacionado ao equipamento da terapia de vácuo.

No que respeita aos subgrupos da área das úlceras, relatou-se uma taxa de encerramento, em 16 semanas, superior com a TPN nas úlceras de maior área: 14,8% contra 6,0%, no grupo da terapia standard ( $p=0,08$ ). No subgrupo das feridas pequenas, o tempo até se atingir 95% de tecido de granulação também foi bastante menor utilizando a pressão negativa ( $p=0,005$ ), ainda que a taxa de encerramento completo e tempo até esse encerramento não tenham revelado diferenças estatisticamente significativas.

**Tabela 4.** Resumo das principais características e resultados dos estudos analisados

Publicação	País	Nº doentes (grupo de estudo vs controlo)	Duração do tratamento	Características relevantes das úlceras	Parâmetros analisados e principais resultados (Grupo de estudo vs grupo controlo)
McCallon et al., 2000 (33)	EUA	10 (5 vs 5)	Indefinido	- Duração > 1 mês	- Tempo médio até encerramento completo: 22,8 dias vs 42,8 dias - Evolução da área: redução média de 28,4% vs 9,5%
Eginton et al., 2003 (34)	EUA	10 (11 úlceras) – no final 6 (7 úlceras)	4 semanas (tratamento cruzado)	Dimensões iniciais médias: - Comprimento: 7,7 cm - Largura: 3,5 cm - Profundidade: 3,1 cm	- Evolução das úlceras: redução das 3 dimensões, área e volume vs aumento do comprimento, largura e área da ferida (significado estatístico apenas na profundidade e volume, $p < 0,05$ e $p < 0,005$ , respetivamente)
Etoz et al., 2004 (35)	Turquia	24 (12 vs 12)	Indefinido	Área média: - Grupo de estudo: 109 cm <sup>2</sup> - Grupo controlo: 94,8 cm <sup>2</sup>	- Tempo até preparação para encerramento cirúrgico: 11,25 dias vs 15,75 dias ( $p = 0,05$ ) - Evolução da área: -20,4 cm <sup>2</sup> vs -9,5 cm <sup>2</sup> ( $p = 0,032$ )
Armstrong et al., 2005 (36)	EUA	162 (77 vs 85)	16 semanas	- Secundárias a amputação transmetatársica - Grau 2 ou 3 (classificação de Texas) - Área média: 20,7 cm <sup>2</sup>	- Taxa de encerramento completo e tempo médio até ao encerramento: 56%, em 56 dias vs 39%, em 77 dias ( $p = 0,04$ e $p = 0,05$ , respetivamente) - Tempo até formação de 76-100% de tecido de granulação: 42 dias vs 84 dias ( $p = 0,002$ ) - Taxa de segunda amputação: 3% vs 11% ( $p = 0,06$ ) - Segurança: efeitos adversos em 52% vs 54% ( $p = 0,875$ )
Blume et al., 2008 (37)	EUA e Canadá	342 - no final 335 (169 vs 166)	Até encerramento da ferida ou até ao dia 112	- Grau 2 ou 3 (classificação de Wagner) - Área $\geq 2$ cm <sup>2</sup> após desbridamento	- Taxa de encerramento completo e tempo médio até ao encerramento: 43,2%, em 96 dias vs 28,9%, com o tempo a não poder ser estimado ( $p = 0,007$ e $p = 0,001$ , respetivamente) - Evolução da área: -4,32 cm <sup>2</sup> vs -2,53 cm <sup>2</sup> ( $p = 0,021$ ) - Segurança: sem diferenças nos efeitos adversos, exceto na taxa de amputações: 4,1% vs 10,2% ( $p = 0,035$ )

**Tabela 4 (continuação).** Resumo das principais características e resultados dos estudos analisados.

Publicação	País	Nº doentes (grupo de estudo vs controlo)	Duração do tratamento	Características relevantes das úlceras	Parâmetros analisados e principais resultados (Grupo de estudo vs grupo controlo)
Sepúlveda et al., 2009 (38)	Chile	24 (12 vs 12)	Indefinido	- Feridas de amputação transmetatarsica - 23 grau 2 e 1 grau 1 (classificação de Texas)	- Tempo médio até encerramento completo: 22,8 dias vs 42,8 dias - Evolução da área: redução média de 28,4% vs 9,5%
Ulusal et al., 2011 (39)	Turquia	35 (15 vs 20)	Indefinido	- Úlceras severamente infectadas - Grau 3 ou 4 (classificação de Wagner)	- Evolução das úlceras: redução das 3 dimensões, área e volume vs aumento do comprimento, largura e área da ferida (significado estatístico apenas na profundidade e volume, $p < 0,05$ e $p < 0,005$ , respetivamente)
Nain et al., 2011 (40)	Índia	30 (15 vs 15)	Até encerramento ou 8 semanas	- Área de 50-200 cm <sup>2</sup>	- Tempo até preparação para encerramento cirúrgico: 11,25 dias vs 15,75 dias ( $p = 0,05$ ) - Evolução da área: -20,4 cm <sup>2</sup> vs -9,5 cm <sup>2</sup> ( $p = 0,032$ )
Ravari et al., 2013 (41)	Irão	23 (10 vs 13)	2 semanas	Grupo de estudo vs controlo: - Área média inicial: 39,5 cm <sup>2</sup> vs 36,9 cm <sup>2</sup> - Profundidade média inicial: 19 mm vs 17 mm	- Taxa de encerramento completo e tempo médio até ao encerramento: 56%, em 56 dias vs 39%, em 77 dias ( $p = 0,04$ e $p = 0,05$ , respetivamente) - Tempo até formação de 76-100% de tecido de granulação: 42 dias vs 84 dias ( $p = 0,002$ ) - Taxa de segunda amputação: 3% vs 11% ( $p = 0,06$ ) - Segurança: efeitos adversos em 52% vs 54% ( $p = 0,875$ )
Lone et al., 2014 (42)	Índia	56 (28 vs 28)	Até encerramento da úlcera ou 8 semanas	- Grau 2 ou 3 (classificação de Wagner)	- Exsudado: desaparecimento mais rápido no grupo da TPN ( $p < 0,0001$ ) - Tecido de granulação: surgiu na 2ª semana em 92,85% vs 53,57% - Colonização bacteriana: esterilização mais rápida no grupo da TPN - Taxa de diminuição da área da úlcera: 78,6% vs 53,6% - Satisfação do paciente: excelente em 78,6% vs 10,7% ( $p = 0,00$ )

**Tabela 4 (continuação).** Resumo das principais características e resultados dos estudos analisados

Publicação	País	Nº doentes (grupo de estudo vs controlo)	Duração do tratamento	Características relevantes das úlceras	Parâmetros analisados e principais resultados (Grupo de estudo vs grupo controlo)
Vaidhya et al., 2015 (43)	Índia	60 (30 vs 30)	Indefinido	- Localização: dorso do pé - Área > 10 cm <sup>2</sup>	- Taxa e tempo médio até aquisição de tecido de granulação para posterior encerramento: 90%, em 17,2 dias vs 76,7%, em 34,9 dias (p<0,001) - Custo total do tratamento: 3750 vs 7000 rupias
Sajid et al., 2015 (44)	Paquistão	278 (139 vs 139)	2 semanas	- Grau 1 e 2 (classificação de Wagner) - Área: 15,07 ± 2,92 cm <sup>2</sup> no grupo controlo e 15,09 ± 2,81 cm <sup>2</sup> no de estudo	- Evolução da área: redução, com uma área final de 11,53 ± 2,7 cm <sup>2</sup> vs redução, com uma área final de 13,70 ± 2,92 cm <sup>2</sup> (p<0,001)
James et al., 2019 (45)	Índia	60 - no final 54 (27 vs 27)	Indefinido	- Grupo de estudo: 8 úlceras grau 1 e 19 grau 2 (Wagner). 11 com área ≥ 10 cm <sup>2</sup> e 16 < 10 cm <sup>2</sup> - Grupo controlo: 2 úlceras grau 1 e 25 grau 2. 10 com	- Tempo até cicatrização completa: 21 dias vs 34 dias (p<0,0001) - Evolução da área: -10,34 cm <sup>2</sup> vs -3,5 cm <sup>2</sup> (p<0,0001) - Tempo até aquisição de tecido de granulação > 75%: 23,33 dias vs 32,15 dias (p<0,0001) - Segurança: sem diferenças quanto a efeitos adversos
Seidel et al., 2020 (46)	Alemanha	367 (181 vs 187)	16 semanas	- Grau 2 a 4 (classificação de Wagner) - Área média: 483 mm <sup>2</sup>	- Taxa de encerramento completo: 14,6% vs 12,1% (p=0,53). Maior diferença nas úlceras de maior área: 14,8% contra 6,0% (p=0,08) - Tempo médio até preparação para encerramento cirúrgico: 35,6 dias vs em 51,4 dias (p=0,008) - Taxa de amputação: 35% vs 36% (p=1,00) - Segurança: efeitos adversos em 56,1% vs 41,4% (p=0,007)

## 4. Discussão e Conclusões

Os diversos ensaios clínicos demonstraram, na maioria dos parâmetros analisados, uma superioridade da TPN em relação à terapia tópica convencional, podendo, por isso, desempenhar um papel de relevo no tratamento das úlceras diabéticas. De entre os resultados, destaca-se uma maior taxa de encerramento, comprovada tanto em estudos pequenos (40-42), como em estudos com amostras maiores (36, 37), com a exceção do estudo alemão de Seidel (46), onde a diferença não foi significativa. O intervalo de tempo até esse encerramento foi, também, consistentemente inferior no grupo experimental, por vezes em 20 dias (33, 36), porém com variações entre os estudos. Por exemplo, McCallon (33) obteve um tempo médio de 22,8 dias, Armstrong (36) de 56, e Blume (37) de 96 dias, o que provavelmente se deve às diferenças nas características das úlceras e nos protocolos de tratamento. A evolução das dimensões das úlceras, nos vários estudos, revelou, igualmente, uma redução mais significativa com o recurso à terapia de vácuo, destacando-se reduções até 3 vezes superiores (33, 45). Um outro estudo, onde se submeteram 11 pacientes à TPN, registou uma redução média da área de 24,9%, semelhante à taxa de 28,4% obtida por McCallon (47).

Uma das principais explicações para a eficácia da terapia de vácuo é a sua capacidade de estimular a formação de tecido de granulação saudável, de forma mais rápida, o que se comprovou em todos os ensaios clínicos onde tal foi avaliado. No estudo de Armstrong (36), obteve-se uma taxa de granulação de 76 a 100% em 42 dias, com a pressão negativa vs 84 dias, com a terapia convencional; no de Blume (37), em 56 dias vs 114 dias e no de Sepúlveda (38), os pacientes atingiram uma taxa de 90% em 18,8 dias vs 32,3 dias. Esta propriedade é de grande interesse, não só para o encerramento espontâneo da lesão, mas, também, para a preparação das úlceras para um posterior encerramento cirúrgico, através de enxertos de pele. Esta técnica permite uma estadia hospitalar mais curta, bem como melhores resultados cirúrgicos, podendo ser uma valiosa aliada quando as dimensões da lesão não permitem o encerramento espontâneo ou quando se prevê muito prolongado. Vários estudos testaram essa hipótese: Etoz (35) verificou uma preparação do leito da ferida adequado a posterior cirurgia, com a TPN, após 11,25 dias vs 15,75 dias, no grupo controlo; Vaidhya (43) apurou que 90% dos pacientes possuíam tecido de granulação adequado para encerramento cirúrgico em 17,2 dias, em comparação com 76,7%, em 34,9 dias, no grupo de terapia convencional. Mesmo no estudo de Seidel (46), o único que não revelou superioridade da terapia de vácuo no que respeita ao encerramento das lesões, concluiu-se que a preparação é significativamente mais rápida no grupo da TPN: 35,6 dias vs 51,4 dias. Possíveis fatores contribuintes para a formação mais acelerada desse tecido de granulação,

no grupo tratado com pressão negativa, são um desaparecimento mais rápido do exsudado, bem como uma esterilização, também, mais célere da ferida, o que Nain et al. (40) e Lone et al. (42) comprovaram nos seus ensaios. Adicionalmente, um estudo turco com 21 pacientes comparou a espuma tradicional utilizada no sistema da TPN (10 pacientes) com uma espuma com nanopartículas de prata incorporadas (11 pacientes). Estas partículas têm um conhecido efeito antimicrobiano, ao destruírem a parede celular bacteriana e inibirem as enzimas necessárias à sua replicação. Após o tratamento, verificou-se uma redução da área semelhante nos 2 grupos, porém a duração do tratamento foi, aproximadamente, 2,5 vezes inferior com o sistema impregnado com partículas de prata, com um maior número de culturas negativas no final do tratamento e menor taxa de recorrência. Isto sugere que a esterilização das culturas é um dos mecanismos de ação da TPN, podendo ser potenciada por dispositivos contendo nanopartículas de prata (48).

Perante o potencial da terapia de vácuo surgiram, de seguida, preocupações acerca da sua segurança. Deste modo, vários autores estudaram os efeitos adversos e complicações advindas da aplicação do sistema de encerramento assistido por vácuo, nomeadamente queixas algicas, hemorragia, infeção e morte. Na generalidade dos ensaios clínicos não se demonstrou qualquer diferença relativamente ao tratamento tópico (36-38, 45), com a exceção do estudo alemão (46). Neste, a taxa de efeitos adversos foi significativamente superior no grupo de estudo (56,1% vs 41,4%;  $p=0,007$ ), ainda que apenas 10,2% tenham sido considerados seguramente relacionados com o sistema. A única disparidade consistente constatou-se na taxa de amputação, com vantagens para a TPN que, no estudo de Armstrong (36), se revelou cerca de 4 vezes inferior comparativamente ao grupo controlo, ainda que a diferença não tenha sido estatisticamente significativa. Blume (37), com uma amostra de 335 pacientes, obteve um resultado semelhante, mas estatisticamente significativo, com uma taxa de 4,1% vs 10,2%. No estudo de Ulusal (41), a desigualdade foi ainda mais considerável: 37,5% vs 100%, provavelmente decorrente da pequena amostra e da gravidade das úlceras. Estas encontravam-se severamente infetadas e exsudativas, pelo que a TPN pode ser um importante aliado em feridas mais graves, a fim de evitar amputações. Já o estudo de Seidel (46) revelou taxas de amputação sobreponíveis: 35% vs 36%.

Em três dos estudos analisados determinou-se, adicionalmente, a satisfação dos participantes face à modalidade de tratamento, tendo sido consistentemente superior no grupo exposto à pressão subatmosférica (39, 41, 42).

Desta forma, testada a eficácia e segurança da TPN, outra barreira à sua implementação é o custo associado, visto que os equipamentos são bastante dispendiosos. No entanto, no estudo indiano de Vaidhya et al. (43), estes conceberam um sistema modificado, de preço

mais reduzido, o que, juntamente com as mudanças menos frequentes de material, menor tempo de enfermagem e menor número de antibióticos, contribuiu para que o preço total do tratamento fosse, praticamente, metade do custo do tratamento convencional. Outro estudo retrospectivo que englobou 162 pacientes, 77 submetidos a terapia de vácuo e 85 a tratamento convencional tópico, calculou os custos diretos de cada tratamento. No grupo da pressão negativa verificou-se uma taxa de cicatrização completa superior, 55,8% vs 38,8%, menos procedimentos cirúrgicos, incluindo desbridamentos e amputações, menos substituições do material (43 vs 120), menor número de visitas domiciliares e menor número de eventos adversos. Deste modo, tendo em conta todos estes aspetos e não apenas o gasto inicial, aquando da aquisição do sistema, concluiu-se que o custo total médio do tratamento, por paciente, foi bastante inferior no grupo exposto à TPN (\$27 270 vs \$36 090). Esta diferença é ainda mais exacerbada quando se calcula o custo médio do tratamento até atingimento de cicatrização completa (\$25 954 vs \$38 806) (49).

O estudo de Seidel (46) destaca-se por ser o único que não revela superioridade da terapia de vácuo, em relação aos pensos tópicos tradicionais, porém essa conclusão pode dever-se a diferenças nos critérios de inclusão e exclusão. Neste estudo incluíram-se pacientes com insuficiência venosa, DAP, úlceras de grau 4 na classificação de Wagner, hiperglicemia descontrolada, que, geralmente, correspondem a critérios de exclusão dos ensaios clínicos que aplicam a TPN. Assim, apesar de estas complicações estarem igualmente distribuídas nos dois grupos, correspondem a situações onde a pressão negativa, geralmente, não é tão eficaz. Apesar de a terapia de vácuo estar contraindicada nos casos de isquemia grave, devido ao risco de hipoperfusão adicional e necrose, pode ter algum benefício na isquemia ligeira a moderada. Num estudo prospetivo com cinco casos de pé diabético, três de grau 3 e dois de grau 4, dois dos quais com isquemia, conseguiu-se evitar a amputação em todos os casos utilizando a TPN. Ou seja, esta revelou-se eficaz e segura no tratamento do pé diabético isquémico, visto que, ao manter um ambiente húmido, proteger contra infeções e diminuir o edema, otimiza a microcirculação (50). Na investigação, já mencionada, que estudou o efeito da pressão negativa sobre o número de EPCs em úlceras de pé diabético, com isquemia ligeira a moderada, verificou-se que a terapia de vácuo aumentou significativamente o número de EPCs e o VEGF, diferentemente do grupo não exposto (29).

Outro problema no estudo alemão (46), referido pelos próprios autores, foi a constatação de desvios perante as guidelines, referentes à aplicação do sistema de pressão negativa, o que pode ter influenciado negativamente os resultados deste grupo. Assim, o estudo deveria ser repetido com o cumprimento de todas as regras, para que as conclusões possam ser efetivamente válidas. Uma limitação geral de todos os estudos nesta área é a impossibilidade de se fazer um ensaio clínico de modo cego, devido ao equipamento

utilizado para fornecer a pressão negativa. Adicionalmente, a generalidade dos ensaios clínicos apresenta um pequeno número de participantes, com apenas 4 dos 14 a possuir uma amostra superior a 150 participantes (36, 37, 44, 46), pelo que, apesar dos resultados concordantes da maioria dos estudos, são necessários ensaios de maior porte para se estabelecer um benefício definitivo da TPN, aplicada ao pé diabético.

Ainda acerca do estudo de Seidel (46), outro dos motivos que poderá ser atribuído aos resultados díspares consiste no facto de o tratamento ter decorrido no domicílio, o que pode conduzir ao uso indevido do aparelho, levantando receios acerca da segurança, ao não estar disponível uma equipa de profissionais de saúde de forma permanente. Num estudo de Tamir et al. (51), 66 pacientes com úlceras de grau 3A foram sujeitos a TPN ambulatorial, 4 a 7 dias após adequado desbridamento cirúrgico. Os resultados foram bastante positivos, com um quarto dos pacientes a apresentar uma redução de 75% da área da ferida e metade, superior a 50%. Porém, apesar de o tratamento ser igualmente eficaz, verificou-se uma taxa de efeitos adversos significativa, de 9% (3 casos de infeção localizada, 1 sépsis, 1 abscesso e 1 morte), pelo que é fundamental a implementação de protocolos de reconhecimento de complicações. Apesar disso, não se verificou nenhuma hemorragia, a complicação mais frequentemente associada ao sistema de vácuo, o que, provavelmente, se atribui aos 4 a 7 dias de espera até à colocação do sistema, facto que permite o controlo de infeção e hemostasia (51). Em contrapartida, outro estudo onde se analisaram 1299 feridas não expostas a TPN e 72 expostas, no domicílio, estas últimas de maior dimensão, concluiu que os pacientes que receberam a terapia de vácuo ambulatorial acompanharam-se de menos complicações em torno da ferida e menos prescrições de antibióticos. Além disso, não se verificaram diferenças na prescrição de analgésicos e não houve qualquer hemorragia, pelo que o estudo concluiu que o uso da VAC em ambulatório é seguro, exercendo até um efeito protetor frente à terapia convencional, no que toca à infeção de feridas de maior dimensão (52).

A superioridade da TPN foi, igualmente, confirmada em estudos com animais: em 2015, Li et al. (53) dividiram 40 ratos saudáveis em dois grupos: grupo da TPN e grupo controlo. Adicionalmente, noutros 40 ratos, induziram-lhes diabetes e, de seguida, separaram-nos de igual modo pelos dois grupos, após lhe terem infligido uma ferida no dorso. Os autores constataram que a terapia de vácuo acelerou significativamente a cicatrização das lesões, tanto nos ratos saudáveis, como nos diabéticos, comparativamente à terapia convencional e, ainda, que melhorou profundamente a perfusão sanguínea da lesão, especialmente nos dias 3 e 7. Além disso, mostrou uma melhor densidade de vasos, no dia 3 e vasos estruturalmente bem desenvolvidos, no dia 7. A nível molecular demonstrou-se um aumento muito significativo dos níveis de VEGF (fundamental para a formação precoce dos

vasos sanguíneos), no dia 3 e da Ang1 (essencial num estadio mais tardio da formação de vasos) nos dias 3 e 7, em contraste com a terapia convencional, o que confirma o papel da TPN na angiogénese de feridas de pé diabético.

Por último, de realçar que a maioria dos ensaios clínicos efetuados no âmbito da TPN utilizaram o primeiro dispositivo de VAC que surgiu (Kinetic Concepts, Inc - KCI; San Antonio, EUA), porém existem diversos sistemas. Um que merece especial destaque consiste no designado SNaP (Smart Negative Pressure; KCI), um dispositivo ultraportátil, de pequenas dimensões, ideal para lesões pequenas, que correspondem à maioria das úlceras de pé diabético, e para o ambiente ambulatorial. Este é um sistema de uso único, que utiliza energia mecânica, através de molas especializadas, em vez de energia elétrica, para gerar a pressão negativa, pelo que é muito prático. Um estudo comparou a eficácia deste novo sistema com o tradicional em 83 feridas crónicas, entre as quais úlceras diabéticas. Relativamente à diminuição da área e à proporção de feridas cicatrizadas, o sistema SNaP não revelou inferioridade em relação ao tradicional. Os efeitos adversos revelaram-se, de igual modo, similares em ambos os grupos. Por fim, avaliou-se a perspetiva dos pacientes, sendo que, os submetidos ao SNaP denotaram menor impacto nas atividades da vida diária, na atividade em geral, no sono, nas atividades sociais, bem como menos ruído, com uma satisfação geral superior (54).

Concluindo, a TPN poderá ser um aliado importante no complexo tratamento das úlceras de pé diabético, sobretudo nas neuropáticas, embora também possa ser útil nos casos de isquemia ligeira a moderada, uma vez que a pressão negativa apresenta um impacto positivo ao nível da microcirculação e da angiogénese. A sua eficácia foi comprovada em vários ensaios clínicos, com um encerramento mais rápido das úlceras, seja espontâneo ou com posterior intervenção cirúrgica, através da formação de um adequado tecido de granulação e em intervalos de tempo mais curtos, comparativamente à terapia tópica convencional. Esta técnica poderá também ter vantagens ao nível da segurança e custo-efetividade, embora sejam necessários estudos de maiores dimensões, visto que a maioria possui amostras pequenas. Futuramente deverá, também, privilegiar-se o mais recente sistema ultraportátil, o SNaP, sendo necessários ensaios clínicos que visem a sua aplicação especificamente ao pé diabético, visto ser uma ferramenta extremamente útil, tanto por causar menor impacto no quotidiano dos pacientes, como por permitir a terapia em ambulatório, bastante mais custo-efetiva.

## Referências bibliográficas

1. Petersmann A, Muller-Wieland D, Muller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(S 01):S1-S7. doi: [10.1055/a-1018-9078](https://doi.org/10.1055/a-1018-9078)
2. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S15-S33. doi: [10.2337/dc21-S002](https://doi.org/10.2337/dc21-S002)
3. Kallikazaros IE. Diabetes mellitus: a sweet-and-sour disease. *Hellenic J Cardiol*. 2013;54(2):153-4. Disponível em: [https://www.hellenicjcardiol.org/archive/full\\_text/2013/2/2013\\_2\\_153.pdf](https://www.hellenicjcardiol.org/archive/full_text/2013/2/2013_2_153.pdf)
4. Kaul K, Tarr JM, Ahmad SI, Kohner EM, Chibber R. Introduction to diabetes mellitus. *Adv Exp Med Biol*. 2012;771:1-11. doi: [10.1007/978-1-4614-5441-0\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-5441-0_1)
5. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;138:271-81. doi: [10.1016/j.diabres.2018.02.023](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023)
6. Raposo JF. Diabetes: Factos e Números 2016, 2017 e 2018. *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2020:19-27. Disponível em: <http://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2020/05/RPD-Mar%C3%A7o-2020-Revista-Nacional-p%C3%A1gs-19-27.pdf>
7. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet*. 2006;368(9529):29-36. doi: [10.1016/S0140-6736\(06\)68967-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68967-8)
8. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-22. doi: [10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9)
9. Seshasai SRK, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011;364(9):829-41. doi: [10.1056/NEJMoa1008862](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1008862)
10. Perez-Panero AJ, Ruiz-Munoz M, Cuesta-Vargas AI, Gonzalez-Sanchez M. Prevention, assessment, diagnosis and management of diabetic foot based on clinical practice guidelines: A systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(35):e16877. doi: [10.1097/MD.00000000000016877](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016877)

11. Megallaa MH, Ismail AA, Zeitoun MH, Khalifa MS. Association of diabetic foot ulcers with chronic vascular diabetic complications in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(2):1287-92. doi: [10.1016/j.dsx.2019.01.048](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.01.048)
12. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA.* 2005;293(2):217-28. doi: [10.1001/jama.293.2.217](https://doi.org/10.1001/jama.293.2.217)
13. Lepantalo M, Apelqvist J, Setacci C, Ricco JB, de Donato G, Becker F, et al. Chapter V: Diabetic foot. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011;42 Suppl 2:S60-74. doi: [10.1016/S1078-5884\(11\)60012-9](https://doi.org/10.1016/S1078-5884(11)60012-9)
14. Alavi A, Sibbald RG, Mayer D, Goodman L, Botros M, Armstrong DG, et al. Diabetic foot ulcers: Part I. Pathophysiology and prevention. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(1):1 e-18; quiz 19-20. doi: [10.1016/j.jaad.2013.06.055](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.06.055)
15. Jensen JA, Goodson WH, Hopf HW, Hunt TK. Cigarette smoking decreases tissue oxygen. *Arch Surg.* 1991;126(9):1131-4. doi: [10.1001/archsurg.1991.01410330093013](https://doi.org/10.1001/archsurg.1991.01410330093013)
16. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med.* 2017;49(2):106-16. doi: [10.1080/07853890.2016.1231932](https://doi.org/10.1080/07853890.2016.1231932)
17. Lavery LA, Oz OK, Bhavan K, Wukich DK. Diabetic Foot Syndrome in the Twenty-First Century. *Clin Podiatr Med Surg.* 2019;36(3):355-9. doi: [10.1016/j.cpm.2019.02.002](https://doi.org/10.1016/j.cpm.2019.02.002)
18. Lavery LA, Peters EJ, Armstrong DG. What are the most effective interventions in preventing diabetic foot ulcers? *Int Wound J.* 2008;5(3):425-33. doi: [10.1111/j.1742-481X.2007.00378.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2007.00378.x)
19. Bakker K, Apelqvist J, Schaper NC, International Working Group on Diabetic Foot Editorial Board. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28 Suppl 1:225-31. doi: [10.1002/dmrr.2253](https://doi.org/10.1002/dmrr.2253).
20. Ferreira MA, Carvalho R. Pé Diabético: Doença Complexa, Abordagem Simples. *Revista Portuguesa de Diabetes.* 2013;168-71. Disponível em: <http://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2017/10/RPD-Vol-8-n%C2%BA-4-Dezembro-2013-Artigo-de-Revis%C3%A3o-p%C3%A1gs-168-171.pdf>
21. Mishra SC, Chhatbar KC, Kashikar A, Mehndiratta A. Diabetic foot. *BMJ.* 2017;359:j5064. doi: [10.1136/bmj.j5064](https://doi.org/10.1136/bmj.j5064)
22. Jhamb S, Vangaveti VN, Malabu UH. Genetic and molecular basis of diabetic foot ulcers: Clinical review. *J Tissue Viability.* 2016;25(4):229-36. doi: [10.1016/j.jtv.2016.06.005](https://doi.org/10.1016/j.jtv.2016.06.005)
23. Noor S, Zubair M, Ahmad J. Diabetic foot ulcer--A review on pathophysiology, classification and microbial etiology. *Diabetes Metab Syndr.* 2015;9(3):192-9. doi: [10.1016/j.dsx.2015.04.007](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2015.04.007)

24. Everett E, Mathioudakis N. Update on management of diabetic foot ulcers. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1411(1):153-65. doi: [10.1111/nyas.13569](https://doi.org/10.1111/nyas.13569)
25. Jaffe L, Wu SC. Dressings, Topical Therapy, and Negative Pressure Wound Therapy. *Clin Podiatr Med Surg.* 2019;36(3):397-411. doi: [10.1016/j.cpm.2019.02.005](https://doi.org/10.1016/j.cpm.2019.02.005)
26. Lalezari S, Lee CJ, Borovikova AA, Banyard DA, Paydar KZ, Wirth GA, et al. Deconstructing negative pressure wound therapy. *Int Wound J.* 2017;14(4):649-57. doi: [10.1111/iwj.12658](https://doi.org/10.1111/iwj.12658)
27. Clare MP, Fitzgibbons TC, McMullen ST, Stice RC, Hayes DF, Henkel L. Experience with the vacuum assisted closure negative pressure technique in the treatment of non-healing diabetic and dysvascular wounds. *Foot Ankle Int.* 2002;23(10):896-901. doi: [10.1177/107110070202301002](https://doi.org/10.1177/107110070202301002)
28. Kairinos N, Solomons M, Hudson DA. Negative-pressure wound therapy I: the paradox of negative-pressure wound therapy. *Plast Reconstr Surg.* 2009;123(2):589-98. doi: [10.1097/PRS.0b013e3181956551](https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181956551)
29. Mu S, Hua Q, Jia Y, Chen MW, Tang Y, Deng D, et al. Effect of negative-pressure wound therapy on the circulating number of peripheral endothelial progenitor cells in diabetic patients with mild to moderate degrees of ischaemic foot ulcer. *Vascular.* 2019;27(4):381-9. doi: [10.1177/1708538119836360](https://doi.org/10.1177/1708538119836360)
30. Izzo V, Meloni M, Giurato L, Ruotolo V, Uccioli L. The Effectiveness of Negative Pressure Therapy in Diabetic Foot Ulcers with Elevated Protease Activity: A Case Series. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2017;6(1):38-42. doi: [10.1089/wound.2016.0700](https://doi.org/10.1089/wound.2016.0700)
31. Yang SL, Zhu LY, Han R, Sun LL, Dou JT. Effect of Negative Pressure Wound Therapy on Cellular Fibronectin and Transforming Growth Factor-beta1 Expression in Diabetic Foot Wounds. *Foot Ankle Int.* 2017;38(8):893-900. doi: [10.1177/1071100717704940](https://doi.org/10.1177/1071100717704940)
32. Morykwas MJ, Argenta LC, Shelton-Brown EI, McGuirt W. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation. *Ann Plast Surg.* 1997;38(6):553-62. doi: [10.1097/00000637-199706000-00001](https://doi.org/10.1097/00000637-199706000-00001)
33. McCallon SK, Knight CA, Valiulus JP, Cunningham MW, McCulloch JM, Farinas LP. Vacuum-assisted closure versus saline-moistened gauze in the healing of postoperative diabetic foot wounds. *Ostomy Wound Manage.* 2000;46(8):28-34.
34. Eginton MT, Brown KR, Seabrook GR, Towne JB, Cambria RA. A prospective randomized evaluation of negative-pressure wound dressings for diabetic foot wounds. *Ann Vasc Surg.* 2003;17(6):645-9. doi: [10.1007/s10016-003-0065-3](https://doi.org/10.1007/s10016-003-0065-3)

35. Etoz A, Özgenel Y, Özcan M. The Use of Negative Pressure Wound Therapy on Diabetic Foot Ulcers: A Preliminary Controlled Trial. *Wounds Research* 2004;16(8):264-9. Disponível em: <https://www.woundsresearch.com/article/2941>
36. Armstrong DG, Lavery LA, Diabetic Foot Study Consortium. Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9498):1704-10. doi: [10.1016/S0140-6736\(05\)67695-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67695-7)
37. Blume PA, Walters J, Payne W, Ayala J, Lantis J. Comparison of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure with advanced moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2008;31(4):631-6. doi: [10.2337/dc07-2196](https://doi.org/10.2337/dc07-2196)
38. Sepúlveda G, Espíndola M, Maureira M, Sepúlveda E, Fernández JI, Oliva C, et al. [Negative-pressure wound therapy versus standard wound dressing in the treatment of diabetic foot amputation. A randomised controlled trial]. *Cir Esp*. 2009;86(3):171-7. doi: [10.1016/j.ciresp.2009.03.020](https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2009.03.020)
39. Ulusal AE, Sahin MS, Ulusal B, Cakmak G, Tuncay C. Negative pressure wound therapy in patients with diabetic foot. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2011;45(4):254-60. doi: [10.3944/AOTT.2011.2283](https://doi.org/10.3944/AOTT.2011.2283)
40. Nain PS, Uppal SK, Garg R, Bajaj K, Garg S. Role of negative pressure wound therapy in healing of diabetic foot ulcers. *J Surg Tech Case Rep*. 2011;3(1):17-22. doi: [10.4103/2006-8808.78466](https://doi.org/10.4103/2006-8808.78466)
41. Ravari H, Modaghegh MH, Kazemzadeh GH, Johari HG, Vatanchi AM, Sangaki A, et al. Comparison of vacuum-assisted closure and moist wound dressing in the treatment of diabetic foot ulcers. *J Cutan Aesthet Surg*. 2013;6(1):17-20. doi: [10.4103/0974-2077.110091](https://doi.org/10.4103/0974-2077.110091)
42. Lone AM, Zaroo MI, Laway BA, Pala NA, Bashir SA, Rasool A. Vacuum-assisted closure versus conventional dressings in the management of diabetic foot ulcers: a prospective case-control study. *Diabet Foot Ankle*. 2014;5. doi: [10.3402/dfa.v5.23345](https://doi.org/10.3402/dfa.v5.23345)
43. Vaidhya N, Panchal A, Anchalia MM. A New Cost-effective Method of NPWT in Diabetic Foot Wound. *Indian J Surg*. 2015;77(Suppl 2):525-9. doi: [10.1007/s12262-013-0907-3](https://doi.org/10.1007/s12262-013-0907-3)
44. Sajid MT, Mustafa Q, Shaheen N, Hussain SM, Shukr I, Ahmed M. Comparison of Negative Pressure Wound Therapy Using Vacuum-Assisted Closure with Advanced Moist Wound Therapy in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2015;25(11):789-93. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/284171788\\_Comparison\\_of\\_Negative\\_Pressure\\_Wound\\_Therapy\\_Using\\_Vacuum-Assisted\\_Closure\\_with\\_Advanced\\_Moist\\_Wound\\_Therapy\\_in\\_the\\_Treatment\\_of\\_Diabetic\\_Foot\\_Ulcers](https://www.researchgate.net/publication/284171788_Comparison_of_Negative_Pressure_Wound_Therapy_Using_Vacuum-Assisted_Closure_with_Advanced_Moist_Wound_Therapy_in_the_Treatment_of_Diabetic_Foot_Ulcers)

45. James SMD, Sureshkumar S, Elamurugan TP, Debasis N, Vijayakumar C, Palanivel C. Comparison of Vacuum-Assisted Closure Therapy and Conventional Dressing on Wound Healing in Patients with Diabetic Foot Ulcer: A Randomized Controlled Trial. *Niger J Surg.* 2019;25(1):14-20. doi: [10.4103/njs.NJS\\_14\\_18](https://doi.org/10.4103/njs.NJS_14_18)
46. Seidel D, Storck M, Lawall H, Wozniak G, Mauckner P, Hochlenert D, et al. Negative pressure wound therapy compared with standard moist wound care on diabetic foot ulcers in real-life clinical practice: results of the German DiaFu-RCT. *BMJ Open.* 2020;10(3):e026345. doi: [10.1136/bmjopen-2018-026345](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026345)
47. Nather A, Chionh SB, Han AY, Chan PP, Nambiar A. Effectiveness of vacuum-assisted closure (VAC) therapy in the healing of chronic diabetic foot ulcers. *Ann Acad Med Singap.* 2010;39(5):353-8. Disponível em: <https://www.annals.edu.sg/pdf/39VolNo5May2010/V39N5p353.pdf>
48. Günal Ö, Tuncel T, Turan A, Barut S, Kostakoglu N. The Use of Vacuum-Assisted Closure and GranuFoam Silver® Dressing in the Management of Diabetic Foot Ulcer. *Surg Infect (Larchmt).* 2015;16(5):558-65. doi: [10.1089/sur.2014.093](https://doi.org/10.1089/sur.2014.093)
49. Apelqvist J, Armstrong DG, Lavery LA, Boulton AJ. Resource utilization and economic costs of care based on a randomized trial of vacuum-assisted closure therapy in the treatment of diabetic foot wounds. *Am J Surg.* 2008;195(6):782-8. doi: [10.1016/j.amjsurg.2007.06.023](https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2007.06.023)
50. Dzieciuchowicz L, Espinosa G, Grochowicz L. El sistema de cierre asistido al vacío en el tratamiento del pie diabético avanzado [Vacuum assisted closure (VAC) in the treatment of advanced diabetic foot]. *Cirugía Española.* 2009;86(4):213-8. doi: [10.1016/j.ciresp.2009.06.003](https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2009.06.003)
51. Tamir E, Finestone AS, Wisner I, Anekstein Y, Agar G. Outpatient Negative-Pressure Wound Therapy Following Surgical Debridement: Results and Complications. *Adv Skin Wound Care.* 2018;31(8):365-9. doi: [10.1097/01.ASW.0000531352.93490.24](https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000531352.93490.24)
52. Fife CE, Walker D, Thomson B, Otto G. The safety of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure in diabetic foot ulcers treated in the outpatient setting. *Int Wound J.* 2008;5 Suppl 2:17-22. doi: [10.1111/j.1742-481X.2008.00467.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2008.00467.x)
53. Li X, Liu J, Liu Y, Hu X, Dong M, Wang H, et al. Negative pressure wound therapy accelerates rats diabetic wound by promoting angiogenesis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(3):3506-13. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4443076/>
54. Armstrong DG, Marston WA, Reyzelman AM, Kirsner RS. Comparative effectiveness of mechanically and electrically powered negative pressure wound therapy devices: a multicenter randomized controlled trial. *Wound Repair Regen.* 2012;20(3):332-41. doi: [10.1111/j.1524-475X.2012.00780.x](https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2012.00780.x)