

Terapia de feridas por pressão negativa para o manejo de ulcerações crônicas neuropáticas não infectadas do pé diabético – eficácia a curto prazo e resultados a longo prazo

S Borys^{1,2}· J Hohendorff^{1,2}· T Koblik¹· P Witek^{1,2}· AH Ludwig-Slomczynska³· C Frankfurter⁴· B Kiec-Wilk^{1,2}· MT Malecki^{1,2}

Resumo

Objetivo: A terapia de feridas por pressão negativa (TFPN) é um método adjuvante usado no tratamento de ulceração do pé diabético (DFU). Dados do mundo real sobre sua eficácia e segurança são escassos. Neste estudo observacional prospectivo, avaliamos a eficácia a curto prazo, segurança e resultados a longo prazo da TFPN em pacientes com diabetes tipo 2 (DM2) e DFUs neuropáticos não infectados.

Métodos: Com base nas características da ferida, principalmente área (>1 vs. ≤ 1 cm²), 75 pacientes com DFUs tratados em ambulatório foram designados para TFPN (n = 53) ou terapia padrão (n = 22). A redução da área da ferida foi avaliada após 8 ± 1 dias. Os resultados a longo prazo avaliados incluíram o fechamento completo da ulceração e a taxa de recorrência.

Resultados: Os pacientes atribuídos à TFPN foram caracterizados por maior área da ferida (15,7 vs. 2,9 cm²). A redução na área da ferida foi encontrada tanto na TFPN ($-1,1$ cm², $-10,2\%$, $p = 0,0001$) quanto no controle GC ($-0,3$ cm², $-18,0\%$, $p = 0,0038$). Nenhum evento adverso grave relacionado à TFPN foi observado. Em 1 ano, 55,1% (27/49) das DFUs foram encerradas no grupo TFPN e 73,7% (14/19) no controle GC ($p = 0,15$). Na regressão logística, a duração da ferida e a área inicial menor, mas não o modo de tratamento, foram associadas ao fechamento. Um ano de acompanhamento após a resolução do DFU revelou uma taxa de recorrência de $\sim 30,0\%$ em ambos os grupos ($p = 0,88$).

Conclusões: A TFPN é um tratamento seguro para DFU neuropática, não isquêmica e não infectada em pacientes com DM2, embora este estudo observacional não tenha provado sua eficácia em relação à terapia padrão. Além disso, relatamos uma alta taxa de fechamento e recorrência de úlceras, esta última independentemente da área inicial da úlcera.

Palavras-chave Terapia de feridas por pressão negativa • Síndrome do pé diabético • Diabetes tipo 2

Introdução

A expectativa de vida em pessoas com diabetes mellitus, particularmente a forma tipo 2 da doença, é menor em comparação com a população em geral [1]. Isso é principalmente atribuível às suas complicações crônicas, como doença de arte coronária, derrame e insuficiência renal. A síndrome do pé diabético (DFS), ocorre frequentemente juntamente com a ulceração, é outra complicação proeminente. O mecanismo patológico da DFS é complexo e envolve neuropatia diabética, isquemia e função prejudicada do sistema imunológico [2]. A DFS está associada a uma alta taxa de hospitalizações e a um aumento de 20 vezes no risco de amputações de membros inferiores [3, 4]. As úlceras nos pés precedem mais de 80% das amputações não traumáticas de membros inferiores em pacientes com diabetes [5, 6]. A DFS também está associada ao aumento da mortalidade [7, 8].

Estes autores contribuíram igualmente: Borys S, Hohendorff J

MT Malecki malecki_malecki@yahoo.com
maciej.malecki@uj.edu.pl

¹ Departamento de Doenças Metabólicas, Hospital Universitário em Cracóvia, Cracóvia, Polônia

² Departamento de Doenças Metabólicas, Jagiellonian University Medical College, Cracóvia, Polônia

³ Center for Medical Genomics OMICRON, Jagiellonian University Medical College, Cracóvia, Polônia

⁴ Faculdade de Medicina, Universidade de Toronto, Toronto, Canadá

Apesar das novas terapias para diabetes mellitus que se tornaram disponíveis nas últimas décadas, a DFS ainda afeta milhares de pacientes em todo o mundo e constitui um grande problema médico, organizacional e econômico. Existem várias abordagens no tratamento da DFS com ulceração que são usadas subsequentemente ou simultaneamente, dependendo do tipo de ferida, acessibilidade e diretrizes locais [9]. Essa lista inclui desbridamento cirúrgico do leito da lesão, descarregamento do pé afetado, administração sistêmica de antibióticos de amplo espectro na presença de infecção, otimização do controle glicêmico e tratamento endovascular (angioplastia e colocação de stent) ou cirurgia para doença arterial periférica, se aplicável. No entanto, em alguns pacientes, esses procedimentos convencionais não são eficazes, resultando em cicatrização prolongada das ulcerações nos pés. Entre os métodos adjuvantes que parecem acelerar a cicatrização de feridas, a terapia de feridas por pressão negativa (TFPN) parece ser particularmente eficaz nas ulcerações do pé diabético. A TFPN envolve o uso de um dispositivo que é conectado ao leito da ferida por meio de um conjunto especial e gera uma pressão negativa [10]. Os mecanismos propostos de sua ação no nível tecidual e celular incluem redução do edema, melhora do fluxo sanguíneo local, indução de granulação e angiogênese, epitelialização das bordas da ferida e facilitação da migração e proliferação celular [10]. O mecanismo de macro tensão da TFPN envolvem tanto a união das bordas da ferida quanto a remoção de exsudatos com materiais infecciosos do leito da ferida. A TFPN demonstrou ser segura e eficaz na cicatrização de feridas, especialmente em lesões pós-operatórias. Sua eficácia nas úlceras do pé diabético foi confirmada por vários ensaios clínicos randomizados em pacientes internados [11, 12]. No entanto, ainda há necessidade de dados observacionais do mundo real de ambulatórios relativos ao seu uso em subtipos específicos de úlcera.

Os objetivos deste estudo observacional em potencial foram:

(1) avaliar os dados de eficácia e segurança de curto prazo do uso de TFPN em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e feridas neuropáticas, não isquêmicas e não infectadas concomitantes nos pés (2) coletar informações sobre os resultados a longo prazo nesses pacientes e compará-los com pacientes não expostos à TFPN e pacientes com diferentes características de feridas, notadamente áreas de úlcera menores.

Assuntos e método

Os pacientes incluídos nesta observação clínica prospectiva foram participantes do projeto de pesquisa sobre os mecanismos moleculares do TFPN [13]. O grupo de estudo total consistiu em 75 pacientes consecutivos com DM2 e

ulceração(ões) do pé concomitante(s) tratados entre 2014 e 2018 no Departamento de Doenças Metabólicas do Hospital Universitário de Cracóvia, um ambulatório acadêmico terciário para pacientes com DFS no sul da Polônia. Os pacientes foram qualificados para o estudo se tivessem polineuropatia diabética periférica (diagnosticada com pelo menos dois testes clínicos padrão) complicada por ulcerações do pé neuropáticas superficiais, não infectadas e não isquêmicas. Os critérios de exclusão incluíram osteomielite ativa e neuroartropatia de Charcot ativa que foram verificadas por exame clínico (profundidade da ferida, teste sonda-osso) e radiografias do pé afetado, bem como isquemia clinicamente significativa definida como a falta de pulsos de ambas as artérias principais do pé e/ou índice tornozelo-braquial <0,9. Os indivíduos foram designados para a terapia padrão isolada ou combinada com TFPN por 8 ± 1 dias, uma duração usada rotineiramente em nossa prática clínica. A alocação de pacientes com DM2 para os braços do estudo não foi aleatória, mas baseada nas características da ferida e critérios pré-especificados. Os pacientes foram designados para o grupo TFPN se tivessem ulcerações neuropáticas não infectadas de uma área > 1 cm² em um pé, ou para o controle GC se tivessem ulcerações de uma área ≤ 1 cm² ou DFS bilateral. Por outro lado, os pacientes foram alocados no controle GC se tivessem ulcerações de área > 1 cm², se existissem dificuldades técnicas (por exemplo, localização desfavorável para aplicação da TFPN) ou se o paciente não consentisse com a TFPN. Na visita inicial, os pacientes foram designados para tratamento incluindo ou não o uso de TFPN. O curativo da TFPN foi trocado 3 a 5 dias após a visita inicial e, após outros 3 a 5 dias, o tratamento foi encerrado. Os pacientes designados para o controle GC tiveram visitas de controle nos mesmos intervalos de tempo. Em cada ponto de tempo, foi realizado um exame clínico padrão e desbridamento da ferida. Utilizou-se um sistema TFPN comercial (Renasy EZ Plus/Smith & Nephew, Londres, Reino Unido) com dispositivo portátil e recipiente de fluido ajustado. Os pacientes designados para o comparatou grupo tiveram visitas de controle ao mesmo tempo. Em cada ponto de tempo, foi realizado um exame clínico padrão e desbridamento da ferida. Usamos um sistema TFPN comercial (Renasy EZ Plus/Smith & Nephew, Londres, Reino Unido) com um dispositivo portátil e um cilindro de fluido ajustado. Pressão negativa contínua de -120 mmHg foi aplicado durante a terapia. As espumas Renasy F foram cortadas e ajustadas ao leito da ferida, e as portas flexíveis Renasy foram usadas como acima quando os curativos foram trocados. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Bioética da Universidade Jagiellonian e estava de acordo com a Declaração de Helsinque. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes individuais incluídos no estudo.

Após esse período inicial, todos os indivíduos permaneceram sob cuidados médicos de rotina e receberam

terapia padrão em nosso centro. Realizamos um acompanhamento para avaliar os resultados a longo prazo da cicatrização da úlcera e potencial recorrência da úlcera em ambos os grupos de estudo com diferentes características iniciais da úlcera. Após a fase inicial, todos os pacientes permaneceram em atendimento ambulatorial de rotina. Durante todo o período de tratamento e após o fechamento da ferida, o contato telefônico com o centro clínico também foi possível para os pacientes. Durante a terapia foi aconselhado um método padrão de descarga através do uso de calçado apropriado, duas muletas e/ou cadeira de rodas. Além disso, técnicas básicas de reabilitação com um perfil mínimo de risco de dano à ferida foram aconselhadas. Para atendimento domiciliar, os pacientes também foram aconselhados a trocar um curativo padrão duas vezes ao dia após os procedimentos básicos típicos de higiene usando gaze estéril e soro fisiológico e/ou líquidos antissépticos incolores. Durante as fases inicial e de acompanhamento, a área da úlcera foi medida em cada visita usando o aplicativo MOWA Mobile Wound Analyzer (Healthpath, Itália).

Tabela 1 Características clínicas da linha de base e medidas bioquímicas dos grupos de estudo

	Grupo TFPN	Grupo comparativo	p valor
Número de casos; <i>n</i>	53	22	Em
Sexo; <i>n</i> M/F, % M	45/8, 84,9%	17/5, 77,3%	0.42
Idade; anos ^{um}	65,4 ± 8,6	64,2 ± 6,8	0.54
Duração do diabetes; anos ^{um}	14,3 ± 8,0	17,1 ± 7,4	0.17
IMC; kg/m ^{2a}	29,8 ± 5,1	30,5 ± 4,9	0.60
Terapia de insulina; <i>n</i> Y/N, %Y	50/3, 94,3%	20/1, 95,2%	0,87
Dose diária de insulina; U ^a	55,3 ± 27,5	55,0 ± 25,9	0,97
HbA1c; % ^a	7,0 ± 1,3	7,4 ± 1,5	0,30
HbA1c, mmol/mol ^a	53,5 ± 13,9	57,4 ± 16,8	0,30
eGFR CKD EPI; ml/min/1,73 m ^{2a}	79,6 ± 21,7	74,5 ± 21,1	0,35
eGFR < 60 ml/min/1,73 m ² , % (<i>n</i>)	20,8% (11)	31,8% (7)	0,31
Colesterol total; mmol/l ^a	3,3 ± 0,8	3,4 ± 0,9	0,75
HDL; mmol/l ^a	0,9 ± 0,4	0,8 ± 0,1	0,90
LDL; mmol/l ^a	2,0 ± 0,8	2,1 ± 0,7	0,45
Triglicérides; mmol/l ^a	1,3 ± 0,6	1,5 ± 0,7	0,60
Fumar; <i>n</i>	4/27/18	3/9/8	0,61
atual/antigo/nunca			

^aDados apresentados como média ± SD

Para a fase inicial, definimos o desfecho principal como uma mudança na área da ferida dentro de cada grupo de estudo expressa como um valor absoluto, bem como uma porcentagem. A lista de desfechos para a fase de seguimento incluiu o fechamento e a taxa de recorrência em cada grupo, bem como a comparação entre eles. Uma epitelização completa do leito da ferida sem a presença de corrimento ou crosta foi necessária para considerar a úlcera fechada. Também acompanhamos óbitos e grandes amputações.

A análise estatística foi realizada no software Statistica v. 13.0 (TIBICO Software, Palo Alto, CA, EUA). Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo. Testes *t* paramétricos ou testes *U* não paramétricos foram realizados para descrever as características clínicas basais dos grupos de estudo. Para avaliar as alterações nas áreas da ferida após o tratamento nos grupos de estudo, foram realizados testes de Wilcoxon. Fatores clínicos que afetam o fechamento dentro de 12 meses nos grupos de estudo foram avaliados com regressão logística. A lista de variáveis independentes consistiu em idade, sexo, IMC, modo inicial de tratamento (TFPN vs. padrão), duração da ferida, área da ferida, duração do diabetes, valor de HbA1c, função renal (TFG) e tabagismo.

Resultados

No geral, incluímos 75 pacientes com DM2 nesta observação. Havia 53 pacientes atribuídos ao grupo TFPN e 22 ao grupo controle (GC). A maioria dos pacientes foi designada para o controle GC com base na área da ferida (ulcerações ≤ 1 cm²), em vez de outros critérios. Não foram encontradas diferenças entre os grupos de estudo em termos de características basais, conforme resumido na Tabela 1. O grupo TFPN foi caracterizado por maiores áreas de feridas do que no controle GC (Tabela 2), o que estava de acordo com a forma como os pacientes foram alocados. A área média da ferida foi $15,7 \pm 14,6$ cm² no grupo TFPN e $2,9 \pm 4,4$ cm² no controle GC. No entanto, após a remoção de 4 valores discrepantes com uma grande área de úlcera, a área média da ferida no controle GC foi de $1,6 \pm 1,2$ cm².

Tabela 2 Características e desfechos do estudo relacionados à ferida

	Grupo TFPN	Grupo comparativo	p valor
Duração da ferida, semanas	21.1 ± 24.7	14.4 ± 14.3	0.10
Área da ferida; cm ^{2a}	15.7 ± 14.6	2.9 ± 4.4	0.0000
Redução da área de feridas após 8 ± 1 dia; cm ^{2a}	1.1 ± 1.7	0,3 ± 0,7	0,20 ^b
Redução da área de feridas após 8 ± 1 dia; % ^a	10.2 ± 14.41	18.0 ± 15.7	0,04 ^b
Resolução completa da úlcera dentro de 1 ano; % (n)	55.1 (27/49)	73.7 (14/19)	0.15
Recorrências da úlcera dentro de 1 ano após a resolução completa da úlcera; % (n)	29.2 (24/7)	31.3 (16/5)	0.88
Acompanhamento mediano, meses, média SD, mediana, faixa de QI	21.1 (IQR: 15.9-28.3)	23.8 ± 10.4 29,8 (IQR: 15.2-31.7)	0.26
Grandes amputações; n	0	1	0.11
Mortes; n	3	2	0.61

^aDados apresentados como média ± SD

^bO valor *p* para a redução da área de ferida após 8 ± 1 dia no TFPN foi *p* = 0,0001, enquanto no grupo comparador foi de 0,0038

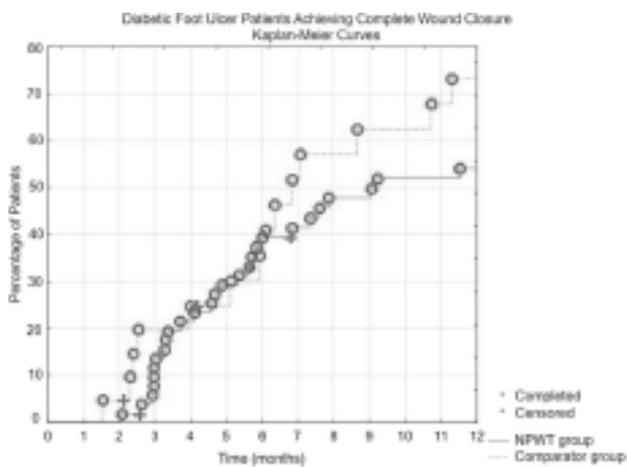


Fig. 1 Curvas de sobrevivência kaplan-meier mostrando porcentagem de pacientes com síndrome do pé diabético alcançando fechamento completo da ferida

A redução na área da ferida após 8 ± 1 dias foi encontrada tanto no grupo TFPN quanto no comparador (-1,1 ± 1,7 cm², -10,2% ± 14,4%, *p* = 0,0001 e -0,3 ± 0,6, -18,0% ± 15,7%, *p* = 0,0038, respectivamente). Durante a fase inicial, não observamos complicações graves locais ou sistêmicas com TFPN, incluindo dor, celulite, infecções, necrose, hemorragia e trombose. Houve 2 pacientes do grupo TFPN e nenhum do controle GC que foram perdidos no acompanhamento ao final da fase inicial do estudo. Após a fase inicial, todos os pacientes foram observados em média a cada 5,2 ± 2,6 semanas até que toda a ulceração fosse fechada.

Em 1 ano, 55,1% (27/49) das ulcerações nos pés foram curadas no grupo TFPN e 73,7% (14/19) no controle GC (*p* = 0,1525). Durante o acompanhamento mediano (tempo para completar o fechamento da ulceração ou tempo para perda de acompanhamento) de 7,6 meses (IQR: 4,1–17,3 meses) no grupo TFPN e 6,3 meses (IQR: 4,0–11,3 meses), uma úlcera completa o fechamento foi obtido em 78,4% (40/51) e 77,3% (17/22) pacientes, respectivamente (*p* = 0,9126). Com base na regressão logística, os fatores associados ao fechamento completo da ferida dentro de um ano entre o grupo agrupado foram menor duração da ferida (OR: 0,885, 95% CI: 0,799–0,982) e menor área da ferida (OR: 0,905, 95% CI: 0,830–0,986), mas não outros fatores, incluindo o modo de tratamento. As curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier são mostradas na Fig.

1. O acompanhamento de um ano após a resolução da ulceração revelou 29,1% (7/24) e 31,3% (5/16) de recorrências na ulceração do pé no grupo TFPN e comparador, respectivamente (*p* = 0,8880). Durante todo o acompanhamento médio de 21,8 meses (IQR: 15,6–29,9), uma grande amputação ocorreu em um paciente e 5 pacientes morreram (3 deles após cicatrização completa da ferida; 3 mortes ocorreram em pacientes do grupo TFPN e 2 do controle GC).

Além disso, houve 5 pacientes com feridas não expostas perdidas para acompanhar (4 pacientes do grupo TFPN após 3, 7, 15 e 16 meses e 1 paciente do controle GC após 4 meses). Além disso, 8 pacientes foram perdidos no acompanhamento após a cicatrização completa da úlcera (média de 4,3 ± 4,8 meses) os resultados do tratamento estão resumidos na Tabela 2.

Discussão

Apresentamos os resultados de uma observação ambulatorial prospectiva de pacientes com DM2 e úlceras de pé concomitantes. Relatamos a resposta inicial e rápida efetiva à TFPN em pacientes com feridas neuropáticas, não isquêmicas e não infectadas nos pés. Além disso, dados de acompanhamento de longo prazo com taxa de cicatrização e recorrência são fornecidos para úlceras de diferentes áreas.

Pacientes com ulcerações plantares neuropáticas, não isquêmicas e não infectadas constituem aproximadamente um quarto dos pacientes em clínicas de pés diabéticos [14]. Enquanto o fechamento é atingido dentro de 1 a 2 meses em vários indivíduos afetados, os pacientes restantes experimentam cicatrização prolongada e constituem um desafio real na prática clínica. O Grupo de Trabalho Internacional sobre o Pé Diabético (IWGDF) sugere o uso de um elenco de contato total não imóvel (TTC) que demonstrou ser de benefício na cicatrização de feridas para ulcerações diabéticas com essas características [15-17]. No entanto, devido à sua natureza demorada e possibilidade pouco frequente de reembolso, entre outras causas, o TCC é aplicado apenas em 6% dos pacientes que são potencialmente bons candidatos a esse tratamento [18]. O TFPN é outra opção recomendada para o tratamento de úlceras diabéticas por alguns grupos internacionais de especialistas [19]. Sua eficácia foi confirmada em 2 ensaios randomizados de longo prazo, ambos com duração de 112 dias, onde mostrou superioridade sobre abordagens padrão ou terapia avançada de feridas úmidas no tratamento de úlceras diabéticas, atingindo taxas de fechamento de 43 e 56% nos dois Ensaios, respectivamente [11, 12]. No entanto, as evidências referentes à sua eficácia no mundo real foram escassas.

Em nosso estudo, uma redução de aproximadamente 10% da área da ferida foi alcançada após 8 dias de exposição ao TFPN. Isso foi semelhante a uma redução de 12% alcançada em um estudo semelhante com uma duração duas vezes maior do que a nossa [20]. Deve-se notar que, devido natureza observacional deste estudo, não fomos capazes de comparar objetivamente a eficácia do TFPN sobre a terapia padrão. Ao contrário do estudo de Raeli, nenhum evento adverso grave foi registrado neste julgamento.

Em nosso estudo, 55% das úlceras no grupo TFPN e mais de 70% no controle GC foram completamente curadas em um ano. Análises de dados de 14 centros na Europa realizadas no estudo EURODIALE mostraram uma taxa de resolução de úlcera semelhante [21].

A lista de preditores clínicos independentes de cicatrização completa da úlcera inclui o tempo desde o início da ulceração e a magnitude de sua área. É importante notar que o nível de HbA1c não influenciou esse resultado, de acordo com uma observação publicada recentemente [22]. Além disso, é bem conhecido que a insuficiência renal terminal e a diálise estão associadas à má cicatrização de feridas e amputação de membros. Há também estudos mostrando cicatrização prejudicada de feridas em indivíduos com TFGe moderadamente reduzida [23]. Em nosso estudo, pacientes com TFGe < 60 ml/min/1,73 m² representaram 24% do grupo de estudo e TFGe não foi associada à falha de cicatrização. O seguimento de um ano revelou uma taxa de recorrência de úlcera de mais de 30%, um achado de acordo com outros estudos [24]. Curiosamente, a taxa de recorrência da úlcera foi quase a mesma em ambos os grupos, apesar de uma grande diferença na magnitude de sua área inicial. Esse achado deve alertar os médicos para o fato de que uma alta taxa de recorrência também está presente em úlceras de área relativamente pequena. Na verdade, foi proposto anteriormente que os médicos usem os termos “remissão da úlcera” em vez de “cicatrização da úlcera” na prática clínica [24, 25]. No estudo apresentado, após o fechamento da úlcera, todos os pacientes receberam orientação padrão sobre a prevenção da recorrência da úlcera do pé (por exemplo, manter o controle glicêmico adequado, usar calçados apropriados e inspecionar o pé todos os dias). No entanto, não há certeza de que mesmo programas educacionais estruturados e direcionados estejam associados a benefícios clínicos [26]. Um estudo de base populacional revelou um aumento de mais de 2 vezes no risco de mortalidade entre indivíduos com histórico de úlceras nos pés [27]. O risco de mortalidade entre pacientes com amputação de membros inferiores é comparável aqueles com doenças malignas [8]. Devido ao mau prognóstico associado às úlceras do pé diabético e às amputações de membros inferiores, é necessária uma maior ênfase na prevenção primária e secundária nos sistemas de saúde.

Existem algumas limitações relacionadas a este estudo. Em primeiro lugar, o estudo é limitado por sua natureza não aleatória e observacional. Posteriormente, houve diferenças substanciais na magnitude das áreas de úlcera em ambos os grupos de estudo. Além disso, o uso de métodos mais confiáveis para excluir um componente isquêmico substancial de uma úlcera, como medida transcutânea da pressão de oxigênio ou medida da pressão sistólica do dedo do pé, não estava disponível para este estudo. Muitos fatores de risco conhecidos e provavelmente desconhecidos não foram incluídos na

análise de regressão. Além disso, 20% dos pacientes foram perdidos no seguimento, pois alguns deles provavelmente decidiram retornar aos ambulatórios locais, principalmente após o fechamento de suas ulcerações. No entanto, não podemos excluir a possibilidade de alguns deles terem recidivado úlceras, terem sofrido amputações ou terem morrido. Apesar dessas limitações, nosso estudo exibiu dados importantes do mundo real sobre o tratamento de ulcerações plantares diabéticas.

Conclusões

Em resumo, a TFPN é segura para o tratamento de ulcerações plantares neuropáticas, não isquêmicas e não infectadas em pacientes com DM2, embora este estudo observacional não tenha provado sua melhor eficácia em relação à terapia padrão. Além disso, relatamos uma alta taxa de fechamento e recorrência de úlceras, esta última independentemente da área inicial da úlcera.

O financiamento do estudo foi através do Centro Nacional de Ciências da Polônia através do Opus Grant “Avaliação de mecanismos moleculares de terapia de feridas por pressão negativa no tratamento de ulceração neuropática na síndrome do pé diabético” para MTM (Nr 2013/11/B/NZ5/ 03298). O laboratório Omicron (onde os experimentos de microarrays foram realizados) foi financiado pela União Européia (7º Programa-Quadro, número de chamada FP7-REGPOT-2011-1, número de concessão 286038).

Contribuições dos autores S.B., J.H., A.L.S., B.K.W., and M.T.M. realizou a pesquisa. J.H., S.B. e C.F. analisou os dados. B.K.W., S.B., J.H. e M.T.M. desenhou o estudo de pesquisa e interpretou os dados. S.B., J.H. e M.T.M. escreveram. Todos os autores contribuíram para a revisão crítica do manuscrito e aprovaram sua publicação.

M.T.M. e B.K.W. são os avalistas deste trabalho.

Cumprimento de padrões éticos

Conflito de interesse Os autores declaram não ter conflito de interesse.

Aprovação ética Todos os procedimentos realizados em estudos envolvendo participantes humanos estavam de acordo com os padrões éticos do Comitê de Bioética da Universidade Jagiellonian e com a declaração de Helsinque de 1964 e suas alterações posteriores ou padrões éticos comparáveis.

O consentimento informado foi obtido de todos os participantes individuais incluídos no estudo.

Acesso Aberto Este artigo é distribuído sob os termos da Licença Internacional Creative Commons Atribuição 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite o uso, duplicação, adaptação, distribuição e reprodução em qualquer meio ou formato, desde que você dê os devidos créditos ao(s) autor(es) original(is) e à fonte, forneça um link para a licença Creative Commons e indique se foram feitas alterações.

Referências

1. A.K. Wright, E. Kontopantelis, R. Emsley et al. Life expectancy and cause-specific mortality in type 2 diabetes: a population-based cohort study quantifying relationships in ethnic subgroups. *Diabetes Care* 40(3), 338–345 (2017)
2. A.J. Boulton, The diabetic foot: grand overview, epidemiology and pathogenesis. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 24(Suppl 1), 3–6 (2008)
3. G.H. Skrepnek, J.L. Mills Sr., L.A. Lavery, D.G. Armstrong, Health care service and outcomes among an estimated 6.7 million ambulatory care diabetic foot cases in the U.S. *Diabetes Care* 40(7), 936–942 (2017)
4. N. Holman, R.J. Young, W.J. Jeffcoate, Variation in the recorded incidence of amputation of the lower limb in England. *Diabetologia* 55(7), 1919–1925 (2012)
5. J. Apelqvist, J. Larsson, What is the most effective way to reduce incidence of amputation in the diabetic foot? *Diabetes Metab. Res. Rev.* 16(Suppl 1), S75–83 (2000)
6. I.S. Muller, W.J. de Grauw, W.H. van Gerwen et al. Foot ulceration and lower limb amputation in type 2 diabetic patients in Dutch primary health care. *Diabetes Care* 25(3), 570–574 (2002)
7. J.W. Walsh, O.J. Hoffstad, M.O. Sullivan, D.J. Margolis, Association of diabetic foot ulcer and death in a population-based cohort from the United Kingdom. *Diabet. Med.* 33(11), 1493–1498 (2016)
8. M. Hoffmann, P. Kujath, A. Flemming et al. Survival of diabetes patients with major amputation is comparable to malignant disease. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 12(4), 265–271 (2015)
9. N.C. Schaper, J.J. Van Netten, J. Apelqvist, B.A. Lipsky, K. Bakker, International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF): prevention and management of foot problems in diabetes: a Summary Guidance for Daily Practice 2015, based on the IWGDF guidance documents. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 124, 84–92 (2017)
10. M.Y. Hasan, R. Teo, A. Nather, Negative-pressure wound therapy for management of diabetic foot wounds: a review of the mechanism of action, clinical applications, and recent developments. *Diabet. Foot Ankle* 6, 27618 (2015)
11. D.G. Armstrong, L.A. Lavery, Diabetic Foot Study Consortium.: negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 366(9498), 1704–1710 (2005)
12. P.A. Blume, J. Walters, W. Payne, J. Ayala, J. Lantis, Comparison of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure with advanced moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 31(4), 631–636 (2008)
13. S. Borys, A. Ludwig-Galezowska, P. Kapusta et al. Negative pressure wound therapy effect in diabetic foot ulcer may be mediated through differential gene expression. *Diabetologia* 60(Suppl 1), S470 (2017)
14. L. Prompers, M. Huijberts, J. Apelqvist et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia* 50(1), 18–25 (2007)
15. S.A. Bus, D.G. Armstrong, R.W. van Deursen et al. IWGDF guidance on footwear and offloading interventions to prevent and heal foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 32(Suppl 1), 25–36 (2016)
16. D.G. Armstrong, H.C. Nguyen, L.A. Lavery et al. Off-loading the diabetic foot wound: a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 24(6), 1019–1022 (2001)
17. M.J. Mueller, J.E. Diamond, D.R. Sinacore et al. Total contact casting in treatment of diabetic plantar ulcers. Controlled clinical trial. *Diabetes Care* 12(6), 384–388 (1989)
18. C.E. Fife, M.J. Carter, D. Walker, Why is it so hard to do the right thing in wound care? *Wound Repair Regen.* 18(2), 154–158 (2010)
19. J. Apelqvist, C. Willy, A.M. Fagerdahl et al. EWMA document: negative pressure wound therapy. *J. Wound Care* 26(Sup3), S1–S154 (2017)
20. E. Tamir, A.S. Finestone, I. Wisner, Y. Anekstein, G. Agar, Out-patient negative-pressure wound therapy following surgical debridement: results and complications. *Adv Skin Wound Care* 31, 365–369 (2018).
21. L. Prompers, N. Schaper, J. Apelqvist et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia* 51(5), 747–755 (2008)
22. B.K. Fesseha, C.J. Abularrage, K.F. Hines et al. Association of hemoglobin A1c and wound healing in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 41, 1478–1485 (2018).
23. Y. He, H. Qian, L. Xu et al. Association between estimated glomerular filtration rate and outcomes in patients with diabetic foot ulcers: a 3-year follow-up study. *Eur. J. Endocrinol.* 177(1), 41–50 (2017)
24. D.G. Armstrong, A.J.M. Boulton, S.A. Bus, Diabetic foot ulcers and their recurrence. *N. Engl. J. Med.* 376, 2367–2375 (2017)
25. D.G. Armstrong, J.L. Mills, Toward a change in syntax in diabetic foot care: prevention equals remission. *J. Am. Pediatr. Med. Assoc.* 103(2), 161–162 (2013)
26. N.B. Lincoln, K.A. Radford, F.L. Game, W.J. Jeffcoate, Education for secondary prevention of foot ulcers in people with diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 51(11), 1954–1961 (2008)
27. M.M. Iversen, G.S. Tell, T. Riise et al. History of foot ulcer increases mortality among individuals with diabetes: ten-year follow-up of the Nord-Trøndelag Health Study, Norway. *Diabetes Care* 32(12), 2193–2199 (2009)