





Nossa compreensão contemporânea da etiologia de úlceras por pressão/lesões por pressão

Amit Gefen¹  | David M. Brienza²  | Janet Cuddigan³ | Emily Haesler^{4,5,6}  | Jan Kottner⁷ 

¹The Herbert J. Berman Chair in Vascular Bioengineering, Department of Biomedical Engineering, Faculty of Engineering, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

²Departments of Rehabilitation Science and Technology & Bioengineering and the McGowan Institute of Regenerative Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

³College of Nursing, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska, USA

⁴School of Nursing, Midwifery and Paramedicine, Curtin University, Perth, Australia

⁵Australian Centre for Evidence Based Aged Care, School of Nursing and Midwifery, LaTrobe University, Melbourne, Victoria, Australia

⁶Australian National University Medical School, Academic Unit of General Practice, Australian National University, Canberra, ACT, Australia

⁷Charité Center 1 for Health and Human Sciences, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

Correspondence

Jan Kottner, Charité Center for Health and Human Sciences, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany.
Email: jan.kottner@charite.de

Resumo

Em 2019, foi publicada e atualizada edição da Diretriz de Prática Clínica (CPG) sobre Prevenção e Tratamento de Úlceras/Lesões por Pressão. Além desta orientação baseada em evidências mais atualizada para os profissionais de saúde, tópicos relacionados, como úlceras por pressão (UPs)/lesões por pressão (LPs), etiologia, classificação e futuras necessidades de pesquisa foram consideradas pelas equipes de especialistas. Para aprofundar esses tópicos, este é o terceiro artigo de uma série de artigos do CPG, que resume a compreensão mais recente da etiologia das UPs/IPs com foco especial nos efeitos da deformação dos tecidos moles. As deformações sustentadas dos tecidos moles causam morte celular inicial e dano tecidual que, em última análise, pode resultar na formação de UPs/IPs. Intensas deformações teciduais resultam em dano celular em um nível microscópico em apenas alguns minutos, embora possa levar horas de carga sustentada para que o dano se torne clinicamente visível. Danos superficiais à pele parecem ser causados principalmente por exposição excessiva ao cisalhamento/estresse, PUs/PIs mais profundos resultam predominantemente de intensas pressões em combinação com cisalhamento na superfície sobre proeminências ósseas ou sob dispositivos médicos rígidos. Portanto, a prevenção primária de UP/PI deve visar minimizar as deformações, seja reduzindo os valores de pico de tensão/estresse nos tecidos ou diminuindo o tempo de exposição.

PALAVRAS CHAVE

Etiologia, Lesão por Pressão, Risco

Mensagem Chave

- A deformação tecidual induzida pela pressão é um dos principais caminhos para o desenvolvimento de úlcera por pressão (UP)/lesão por pressão (PI).
- Compreender o desenvolvimento de UP/PI permite que os profissionais de saúde implementem a prevenção adequada baseada em evidências e individualizada de UP/IP.
- As novas tecnologias concebidas para apoiar a prevenção de UP/PI devem basear-se em mecanismos etiológicos.

1 | INTRODUÇÃO

Em 2019, foi publicada a terceira e atualizada edição do Clinical Practice Guideline (CPG) on Prevention and Treatment of Pressure Ulcers/Injuries pelo European Pressure Ulcer Advisory Panel (EPUAP), National Pressure Injury Advisory Panel (NPIAP) e a Pan Pacific Pressure Injury Alliance (PPPIA).¹ Vinte e oito pequenos grupos de trabalho (SWGs) e o Guideline Governance Group (GGG) apoiados por um metodologista revisaram, resumiram e avaliaram as evidências atuais sobre úlcera por pressão (UP)/lesão por pressão (PI) prevenção e tratamento. Além desta orientação baseada em evidências mais atualizada e abrangente para os médicos, tópicos relacionados como etiologia PU/IP, classificação e necessidades futuras de pesquisa foram

considerados pelos SWGs e GGG.² Para elaborar sobre esses importantes tópicos que fornecem os contextos fisiopatológicos e de pesquisa para a orientação clínica prática, uma série de artigos de periódicos está sendo desenvolvida. Especificamente, depois de descrever os métodos de desenvolvimento do CPG 2019^{3,4} e discutir a classificação PU/PI,⁵ este é o terceiro artigo de uma série de artigos do CPG. O objetivo desta compilação do Capítulo de Etiologia do CPG² de 2019 e da literatura relevante publicada desde então é tornar essas informações etiológicas acessíveis e atualizadas para uso pelas comunidades científica, de pesquisa médica e clínica.

Um PU/PI foi definido no CPG 2019 como “dano localizado na pele e/ou tecido subjacente, como resultado de pressão ou pressão em combinação com cisalhamento; As UPs/IPs geralmente ocorrem sobre uma proeminência óssea, mas também podem estar relacionadas a um dispositivo médico ou outro objeto”.² As UP/IPs podem se apresentar como pele intacta ou como uma ferida aberta e podem ser dolorosas. O dano tecidual ocorre como resultado da exposição intensa e/ou prolongada dos tecidos moles à carga mecânica sustentada, ou seja, deformações pela compressão, tensão ou cisalhamento ou uma combinação dessas forças de carga. O carregamento sustentado (também conhecido como carregamento quase estático, ou seja, um estado de carregamento quase/quase estático) refere-se à cargas que são aplicadas continuamente por longos períodos, como minutos a horas ou mesmo dias. Um fator secundário contribuinte é a percepção sensorial prejudicada (sensação),² que muitas vezes leva à mobilidade/atividade prejudicadas, pois uma pessoa não se move porque não sentem o desconforto e, mais adiante, a dor nociceptiva que aparece como formas de dano nas células e tecidos.⁶ Sem a presença de mobilidade prejudicada,

É improvável que ocorram PUs/PIs, à exceção das lesões causadas por dispositivos médicos.

2 | TERMINOLOGIA

Desde a primeira descrição da ferida referida anteriormente como UP/PI, há um debate contínuo sobre a terminologia.⁷ O termo mais antigo é decúbito, que evoluiu na década de 1950 para úlceras de decúbito ou úlceras isquêmicas. Nenhum desses termos é descritivo com precisão e o último termo usado por Kosiak⁸ implica uma via etiológica excessivamente limitada que se concentra quase exclusivamente na deformação induzida por pressão e na oclusão dos capilares com isquemia tecidual resultante. Embora esta via esteja bem documentada na literatura de pesquisa, ela não explica as vias etiológicas iniciadas pela deformação celular e tecidual que é o foco principal deste artigo. O termo escaras surgiu após a publicação do livro *Bedsore Biomechanics* (1976), editado após a primeira conferência internacional sobre a etiologia da úlcera por pressão realizada em Glasgow no ano anterior. Esse termo indica a associação de feridas com permanência no leito, o que desconsidera a potencial ocorrência dessas feridas em qualquer outro tipo de superfície de apoio. Na década de 1980, o termo úlcera de pressão tornou-se mais popular, deixando de relacionar a lesão (apenas) ao leito. Desde o início da década de 1990, o termo úlcera por pressão, referindo-se a uma úlcera aberta na superfície da pele que é difícil de cicatrizar ou não cicatriza, tem sido de uso comum. No entanto, este termo falha em capturar tanto a forma de lesão por pressão nos tecidos profundos, um dano interno nos tecidos moles sob a pele intacta, quanto a Categoria/Estágio I em que a superfície da pele permanece intacta.² Atualmente, na Europa, o termo úlcera por pressão é amplamente utilizado. Nos Estados Unidos, Canadá, Austrália, Nova Zelândia e alguns países do Sudeste Asiático, o termo lesão por pressão foi amplamente adotado. No entanto, os eventos desencadeantes etiológicos e os fatores determinantes das UPs/LPs são idênticos e todos os termos referem-se ao mesmo fenômeno.⁵ Neste artigo, os termos úlcera por pressão (UP) e lesão por pressão (LP) são usados indistintamente.

Várias vias etiológicas para o desenvolvimento de PI/PU foram propostas e apoiadas por evidências laboratoriais, incluindo isquemia por fechamento capilar, lesão por reperfusão e deformação tecidual. Este artigo concentra-se principalmente em evidências mais recentes sobre os efeitos da deformação tecidual e suas implicações para a prática clínica.

3 CARGAS MECÂNICAS APLICADAS AOS TECIDOS MOLES

As cargas mecânicas aplicadas aos tecidos moles são todos os tipos de forças que podem atuar sobre a pele e os tecidos subjacentes de um indivíduo como resultado do contato entre a pele e uma superfície externa, objeto ou dispositivo médico. Essas cargas incluem as forças do peso corporal tipicamente transferidas através das estruturas ósseas para os tecidos moles. Cargas mecânicas externas são frequentemente caracterizadas como sendo uma força normal (agindo perpendicularmente à pele) ou uma força de cisalhamento (agindo paralelamente à pele). Em cenários do mundo real, as forças externas sempre têm componentes normais e de cisalhamento. A pressão é definida como força normal por unidade de área de superfície (da pele ou tecido subjacente). A tensão de cisalhamento também é definida como a força de cisalhamento (atuando em uma direção paralela à pele ou à superfície do tecido subjacente) por unidade de área de superfície.

O termo fricção é usado como uma abreviação do “coeficiente de fricção” para descrever as propriedades da interface e o potencial de deslizamento de duas superfícies uma em relação à outra. O fenômeno de fricção está associado à deformações de cisalhamento e tensões na superfície da pele, nas camadas da pele e no subcutâneo, que podem ser estáticas (se não houver movimento relativo entre a pele e a superfície/objeto/dispositivo de contato) ou dinâmicas (quando tais movimentos ocorrem).^{9,10} A fricção ou deslizamento contínuo da pele contra materiais têxteis pode resultar em inflamação, escoriações ou feridas referidas como bolhas de fricção¹¹; essas bolhas não são consideradas UPs/IPs.^{1,12}

A pele sob pressão e os tecidos moles mais profundos distorcem e deformam em resposta a cargas mecânicas, resultando em tensão localizada (uma medida da deformação relativa) e tensão (força transferida por unidade de área) nos tecidos. Tensões e tensões internas excessivas ou exposições prolongadas de tecidos às tensões e tensões sustentadas prejudicarão os fenômenos de transporte nas células, causando danos às estruturas celulares, como o citoesqueleto ou a membrana plasmática.^{13,14} Em uma escala intermediária, as tensões também podem impedir o transporte processos nos tecidos, por exemplo, reduzindo a perfusão sanguínea, prejudicando a função linfática e afetando o transporte nos espaços intersticiais. A morte celular, por sua vez, desencadeia uma resposta inflamatória, que gera edema inflamatório^{1,15} que aumenta ainda mais as cargas mecânicas sobre células e tecidos decorrentes da elevação dos níveis de pressão intersticial (Figura 1). Se existir uma condição isquêmica subjacente, que reduz a pressão de perfusão periférica a ponto de o plasma não atravessar a parede vascular, mesmo que a parede seja anormalmente permeável (uma vez que a resistência da parede vascular ao fluxo é muito alta para permitir o movimento do fluido através a parede para o espaço intersticial), então o edema local não se formará.

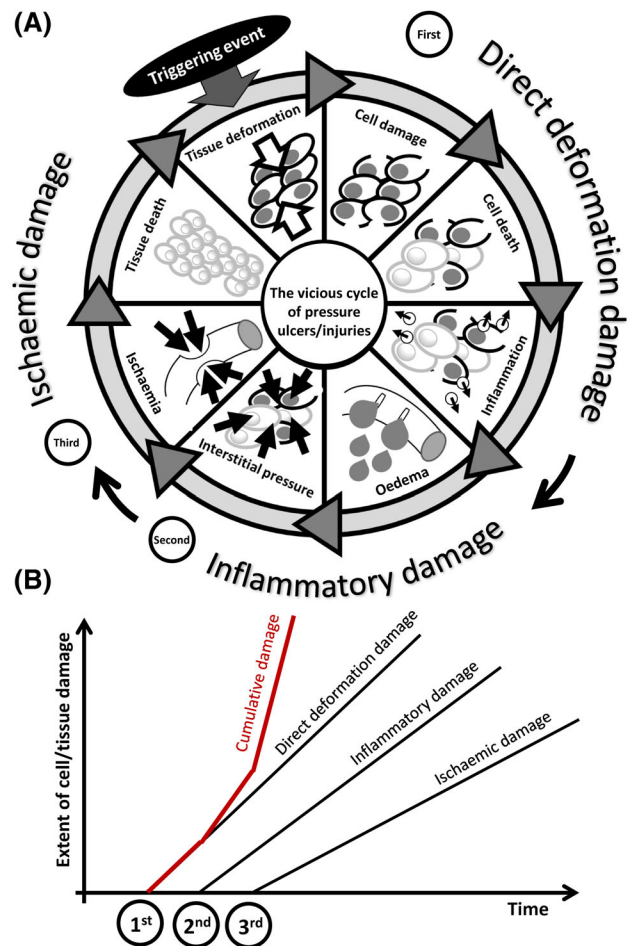


FIGURA 1 - A, Uma descrição esquemática do ciclo vicioso de dano celular e tecidual em úlceras/lesões por pressão (PUs/PIs), resultante de deformações mecânicas sustentadas (o evento desencadeador), que inflige o dano de deformação primário e direto (primeiro evento de dano), levando então ao dano relacionado ao edema inflamatório secundário (segundo evento de dano) e, finalmente, ao dano isquêmico terciário (terceiro evento de dano). B, Cada um desses três fatores contribui para o dano celular e tecidual cumulativo, que se desenvolve de maneira escalonada como resultado das contribuições somadas dos fatores acima. É importante observar que, embora seja provável que o dano isquêmico decorra do dano inflamatório conforme visualizado aqui, a isquemia por se também pode estar presente antes do início do ciclo vicioso PU/PI (por exemplo, devido a uma doença vascular periférica persistente) ou se desenvolver independentemente ou simultaneamente com a inflamação (por exemplo, como resultado de um evento trombótico em um paciente com doença de coronavírus 2019). Em contraste, a inflamação localizada pode ocorrer ou se intensificar devido a uma condição isquêmica existente, especialmente quando a reperfusão é permitida (por exemplo, imediatamente após o reposicionamento). Consequentemente, o processo de acumulação de danos teciduais ao longo do tempo em uma UP/PI em formação como descrito aqui é provável, mas não necessariamente linear (particularmente no que diz respeito à ordem das fases de dano inflamatório e isquêmico)

As formas específicas pelas quais células e tecidos são afetados por cargas mecânicas são processos complexos, que dependem da estrutura anatômica e morfologia,

por exemplo, os tamanhos e formas das diferentes camadas de tecido e as propriedades biofísicas e mecânicas dos tecidos envolvidos. As propriedades biofísicas e mecânicas relevantes do tecido são a densidade e composição, conteúdo de água, rigidez, resistência e coeficientes de difusão. Essas propriedades moldam as magnitudes e distribuições das forças mecânicas que são aplicadas aos tecidos nas regiões de contato com uma superfície de suporte, objeto ou dispositivo médico, e também, dentro das estruturas teciduais.¹⁶ Além disso, a morfologia, propriedades mecânicas e tolerância do tecido à carga podem mudar ao longo do tempo devido ao envelhecimento, estilo de vida, lesão crônica ou doença.¹⁶⁻¹⁸ Em geral, forças aplicadas externamente, mesmo de natureza uniforme, levarão a resultados altamente irregulares respostas de tensão/estresse do tecido interno, ou seja, diferentes intensidades de carga em diferentes locais do tecido, dependendo da anatomia interna, postura corporal e propriedades dos tecidos do indivíduo.¹⁹⁻²² Isso também pode ser referido como respostas de tecidos heterogêneos ou não homogêneos às cargas aplicadas. Outras complicações são introduzidas porque as forças normais na superfície do corpo que sustenta o peso (por exemplo, durante a posição deitada ou sentada) ou devido a um dispositivo de contato com a pele (por exemplo, máscara de oxigênio) serão altamente não uniformes nas áreas suportadas e algumas forças de cisalhamento sempre existirão. Por exemplo, enquanto um indivíduo está sentado em uma cadeira, é comum que os níveis de tensão do tecido interno no músculo possam atingir valores de 50% ou mais.^{19,20,23} Além disso, a rigidez dos tecidos moles aumenta quando sentado com sustentação de peso e pode contribuir para aumentar o risco potencial de UP/PI na posição sentada, em comparação com a posição prona, devido ao comportamento mais rígido dos tecidos observado nas posturas sentadas.¹⁶

As técnicas disponíveis para avaliação de deformações teciduais internas são ressonância magnética, elastografia e ultrassom.^{16,24} Essas modalidades de imagem podem ser usadas em combinação com modelos computacionais teóricos específicos do assunto, como modelos de elementos finitos (FE); A modelagem FE é um método de resolução de problemas (bio) mecânicos por meio de uma estação de trabalho de computador capaz e software dedicado, para estimar deformações, deformações e tensões em todas as estruturas celulares e teciduais e, assim, prever o risco de danos celulares e teciduais. No entanto, mesmo os melhores e mais precisos modelos de FE são pressupostos teóricos²⁵ e a realidade clínica é infinitamente complexa, as UPs/IPs se desenvolvem como resultado da resposta interna do tecido ao estado de carga mecânica do indivíduo. A compreensão da etiologia das UPs/IPs, portanto, depende do conhecimento sobre as respostas internas das células e tecidos às cargas mecânicas (incluindo as respostas das estruturas vasculares e linfáticas) e não apenas do que é aparente na parte externa do corpo ou na pele superfície.²⁶⁻²⁸

4 | RESPOSTAS DE TECIDO MOLE A CARGAS MECÂNICAS SUSTENTADAS

A principal causa de UPs/IPs é a exposição a cargas mecânicas sustentadas que são aplicadas aos tecidos moles, mais frequentemente perto de uma proeminência óssea, mas nem sempre. Essas cargas mecânicas podem se originar das forças do peso corporal (ou seja, a massa corporal puxada pela gravidade) ou do ambiente, por exemplo, fornecidas por um dispositivo médico, como uma máscara de ventilação ou um oxímetro de pulso, que aplicam forças contínuas e deformações na pele e tecidos mais profundos próximos à região de contato com esses dispositivos. Esses dispositivos médicos são tipicamente mais rígidos do que a pele e os tecidos moles subjacentes. A incompatibilidade nas propriedades mecânicas entre o dispositivo e a pele, bem como nos tecidos moles subjacentes, causa deformações focais e concentrações de estresse mecânico nos tecidos próximos aos locais de contato com o dispositivo.^{15,29} Por definição, deformações sustentadas da pele e tecidos mais profundos devido ao peso corporal cargas ou exercidas do ambiente, devem estar presentes para causar a morte celular inicial e danos teciduais que, em última análise, resultam na formação de um PU/PI (Figura 1). Sem o alívio oportuno das cargas localizadas, essa morte celular inicial e dano tecidual associado ao já mencionado controle comprometido sobre o transporte molecular em microescala pode ocorrer em curtos intervalos de tempo, da ordem de minutos.³⁰⁻³⁸

Um grande corpo de pesquisa realizado ao longo de décadas mostrou que a magnitude das cargas mecânicas internas necessárias para levar ao dano tecidual depende da duração do tempo durante o qual as cargas são aplicadas. Tanto uma carga de alta magnitude por um curto período quanto uma carga de baixa magnitude aplicada por um período prolongado podem levar a danos nos tecidos.^{31,33,39-46} Tomados em conjunto, os resultados desses estudos indicam que grandes deformações nos tecidos resultam em danos celulares, que pode ser visível em um nível microscópico em apenas alguns minutos, embora possa levar horas de carga sustentada para que o dano se torne clinicamente visível.

Por outro lado, o dano por impacto, que geralmente ocorre devido a um acidente ou trauma, não se enquadra na definição de PUs/Pis (embora o impacto danifique células e tecidos de maneira semelhante pela aplicação de cargas mecânicas). A diferença etiológica é essencialmente o tempo de exposição às cargas mecânicas. Para danos por impacto, um impulso de alta carga mecânica é aplicado em uma fração de segundo aos tecidos e órgãos. A massa dos objetos impactantes desempenha um papel importante e os efeitos de inércia que levam a ondas de choque, cisalhamento e pressão nos tecidos podem causar alto dano externo e interno em uma fração de segundo.⁴⁷ Discriminar entre dano traumático e UP/PI requer conhecer o circunstâncias que levaram à ferida.

A função de limiar histórico para dano tecidual desenvolvida por Reswick⁴² dependia das pressões de interface aplicadas à pele humana e da duração dessas pressões aplicadas (Figura 2). No entanto, sua curva exigiu correções, pois não refletia com precisão o risco de dano tecidual nos extremos dos tempos de carga muito curtos e muito longos. Cargas suficientemente altas podem causar danos em minutos aos tecidos em um nível microscópico. Por outro lado, cargas muito baixas não levarão a tecidos danificados, mesmo se aplicadas por longos períodos de tempo.^{48,49} Devido à variabilidade em anatomias individuais, tolerâncias de tecido e fatores de confusão, não é possível determinar valores quantitativos genéricos para limiares de dano de tecido em função das cargas mecânicas e tempo de exposição. A ausência das escalas de tempo e pressão no gráfico da Figura 2 é intencional para enfatizar a necessidade de individualização no cuidado. Um exemplo de um fator de confusão extrínseco que demonstrou ter um efeito profundo na tolerância do tecido ao dano por pressão é a temperatura, que é importante em aspectos de interação com superfícies de suporte e dispositivos médicos.⁵⁰⁻⁵² Outra confusão de fator intrínseco pode ser a insuficiência arteriolar e disfunção endotelial, por exemplo, relacionada ao diabetes mellitus.^{53,54}

Minimizar a pressão e as tensões de cisalhamento na interface entre o corpo e uma superfície de suporte ou em uma região de contato do dispositivo com a pele são intervenções clínicas eficazes para reduzir o risco de desenvolver UPs/IPs.^{1,55-57} No entanto, as medições de pressão sozinhas são medidas não confiáveis para o risco de ruptura do tecido, uma vez que magnitudes de pressão de interface semelhantes se traduzirão em

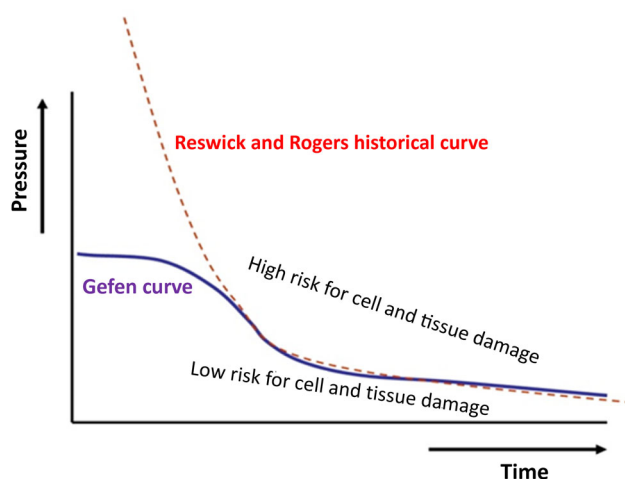


FIGURA 2 Comportamento de tolerância de tecidos moles submetidos a cargas mecânicas sustentadas formuladas por Linder-Ganz et al.³³ e Gefen et al.³² com base em dados experimentais de modelos animais e de engenharia de tecidos, respectivamente (marcado como "curva de Gefen"), em comparação com o histórico Limiar de dano baseado em pressão de Reswick e Rogers proposto para pacientes sentados e reclinados na década de 1970

cargas teciduais internas consideravelmente diferentes em indivíduos diferentes, dependendo de sua anatomia interna (curvatura das proeminências ósseas, massas e composição dos tecidos moles, características de rugosidade da pele e propriedades mecânicas dos tecidos moles). Assim, os limiares de danos baseados apenas nas pressões de interface ou mesmo na exposição a pressões de interface ao longo do tempo não são apropriados.^{19,20,26-28,31,58,59} Em outras palavras, enquanto clinicamente, as medições de pressão de interface são comumente usadas como um guia relativo para reposicionar indivíduos com risco de UPs/IPs, para minimizar certas áreas de alta pressão localizada na interface, essas medições não são apropriadas para prever condições de lesão nos indivíduos examinados ou, de maneira mais geral, como uma medida absoluta de tecido limiares de dano.

Tensões de cisalhamento elevadas na interface entre o corpo e uma superfície de suporte ou dispositivo médico podem exacerbar as deformações prejudiciais causadas apenas por pressões.⁶⁰⁻⁶³ Tensões e tensões internas adjacentes a proeminências ósseas são substancialmente maiores do que aquelas próximas à superfície e aumentam com o nível de nitidez da proeminência óssea, devido aos efeitos de concentração de tensões. Essas concentrações de estresse têm o potencial de causar dano em tecidos profundos antes que o tecido superficial seja danificado e antes que o dano seja visível a olho nu.^{19,20,55,57,58,64-69} Além das concentrações de estresse interno do tecido, superficial tensões de cisalhamento associadas a forças de fricção que atuam na pele podem perturbar a função de barreira do estrato córneo.⁵¹ Assim, superfícies de suporte caracterizadas por alto coeficiente de fricção (COF), ou para as quais o COF aumenta substancialmente devido à umidade (transpiração, exsudatos e fluidos corporais), representam um perigo extra para a saúde da pele. Suporte de peso sustentado ou aplicação de um dispositivo médico em contato com a pele por períodos prolongados, por si só ou em combinação com umidade e umidade na interface pele objeto pode afetar as características da microtopografia da pele (rugosidade), que por sua vez afeta o COF de pele com o objeto em contato.^{9,10,59,70-74}

Caso uma LP seja formada devido às deformações sustentadas, as propriedades dos tecidos moles podem mudar anormalmente. Por exemplo, o músculo esquelético pode exibir locais de rigidez "rigor mortis" localizados (ou seja, contrações patológicas localizadas devido à destruição das membranas das fibras musculares), o que adiciona heterogeneidade aos padrões de carga e promove concentrações de estresse intramuscular que colocam em risco os tecidos adjacentes.^{65,75} Da mesma forma, os tecidos cicatriciais fibrosos na pele ou internamente promovem concentrações de estresse tecidual e contribuem para a inhomogeneidade da carga sustentada, pois as cicatrizes são menos eficazes que os tecidos saudáveis em dissipar as cargas mecânicas por meio de deformações elásticas, devido à sua desorganização microestrutural.^{59,76,77}

Isso fornece uma explicação biomecânica para a recorrência típica de uma PU/PI no local de uma PU/PI de espessura total anterior, já cicatrizada.

5 | DANO TECIDUAL DEVIDO À CARGA MECÂNICA, REPARO E SUSCEPTIBILIDADE INDIVIDUAL

Parece haver diferenças entre a etiologia de UPs/IPs superficiais, que se iniciam como danos à pele, versus aqueles UPs/IPs que se originam e se formam em camadas de tecidos mais profundas.⁷⁸⁻⁸¹ Danos superficiais à pele parecem ser causados principalmente por tensão de cisalhamento exposição ao estresse na superfície da pele. UPs/IPs mais profundos resultam predominantemente de altas pressões em combinação com cisalhamento na superfície sobre proeminências ósseas, ou sob um dispositivo médico rígido onde os tecidos são continuamente distorcidos entre o dispositivo e as estruturas músculo esqueléticas como no caso de tecidos faciais confinados entre uma máscara de oxigênio e o crânio.^{59,72,75,79,82-91}

Uma possível cascata de dano em IPs/PIs, ilustrada na Figura 1A, inclui o dano celular e tecidual sequencial associado à deformação direta (primeiro fator), dano associado à resposta inflamatória (segundo fator) e dano induzido por isquemia (terceiro fator).^{15,41,92} A natureza aditiva desses danos (representada na Figura 1B) destaca a importância da minimização da exposição a deformações teciduais sustentadas e detecção precoce de danos celulares e teciduais para prevenção efetiva de UP/PI. No contexto do referencial teórico descrito na Figura 1, o trabalho de Coleman e colaboradores⁹³ destacou os fatores que caracterizam o risco de UP/LP de um indivíduo. A anatomia interna, incluindo a nitidez das proeminências ósseas, as morfologias dos tecidos e as propriedades mecânicas e térmicas dos tecidos ditarão as deformações, tensões e tensões internas dos tecidos, bem como o estado termodinâmico e as propriedades de transporte (difusional) dos tecidos distorcidos. A capacidade de reparação de células e tecidos e as propriedades de transporte nas escalas de células e tecidos determinarão a capacidade do corpo de reparar danos em vários estágios de progressão. A progressão do dano em relação à progressão do reparo constituirá o tempo para que uma UP/IP se desenvolva (se desenvolvida) no indivíduo e a extensão e gravidade para a qual a lesão progredirá, se esse indivíduo estiver imóvel/inativo.

Digno de nota, embora seja provável que o dano isquêmico decorra do dano inflamatório conforme visualizado na Figura 1, a isquemia *per se* também pode estar presente antes do início do ciclo vicioso PU/PI (p. doença vascular ou fechamento capilar induzido por pressão prolongada), ou se desenvolvem independentemente ou concomitantemente com a inflamação

(por exemplo, como resultado de um evento trombótico em um paciente com doença de coronavírus).⁹⁴ Em contraste, a inflamação localizada pode decorrer ou se intensificar devido a uma condição isquêmica existente, especialmente quando a reperfusão e possível lesão de reperfusão são permitidas (por exemplo, imediatamente após reposicionamento).^{34,35,95-101} Assim, o processo de acúmulo de dano tecidual ao longo do tempo em uma formação de PU/PI como descrito aqui é provável, mas não necessariamente linear (particularmente no que diz respeito à ordem de as fases de dano inflamatório e isquêmico).

Uma vez que o ciclo vicioso de uma UP/PI entra na fase isquêmica no modelo de deformação celular (Figura 1A), o estresse bioquímico se desenvolve nos tecidos afetados devido à falta de suprimento de moléculas essenciais e à eliminação prejudicada de produtos metabólicos residuais. Especificamente, a isquemia resultante do edema inflamatório (através de um aumento no nível de pressão intersticial que distorce a vasculatura) pode levar à hipóxia, redução do suprimento de glicose e hormônios essenciais (por exemplo, insulina) e remoção prejudicada de dióxido de carbono e compostos nitrogenados (por exemplo, amônia, uréia, ácido úrico e creatinina). Os impedimentos linfáticos também estão associados a pressões intersticiais anormalmente altas.^{102,103} A privação de nutrientes e a diminuição do pH do líquido intersticial em direção a um ambiente extracelular mais ácido, devido ao acúmulo de resíduos metabólicos, levará eventualmente à morte celular e dano tecidual necrótico; no entanto, as células são capazes de sobreviver por um tempo considerável, da ordem de horas, mudando para um metabolismo anaeróbico.^{39,40,61,104} A exposição prolongada a condições isquêmicas, incluindo um ambiente extracelular ácido (ou seja, pH < 7,4) mostrou retardar migração celular coletiva, particularmente de fibroblastos, em modelos de cultura de células,¹⁰⁵ que pode comprometer as tentativas do corpo de reparar danos em microescala e, portanto, contribuir para uma taxa geral acelerada de dano tecidual em UPs/PIs.

A duração do tempo durante o qual as células e tecidos podem suportar isquemia sem dano irreversível difere para os tipos de tecido (ou seja, músculo esquelético, adiposo e pele) que estão potencialmente envolvidos em UPs/IPs. Os tecidos musculares esqueléticos são mais suscetíveis a danos por PU/PI do que a pele, provavelmente devido à maior densidade de volume capilar e mitocondrial nos músculos, que está associada à sua maior demanda metabólica.^{43,44,61,62,106} A pele também é con- consideravelmente mais rígido do que os tecidos muscular ou adiposo e, portanto, deforma-se em menor extensão na maioria dos cenários clinicamente relevantes, o que, por sua vez, o torna menos suscetível a danos isquêmicos. Em experimentos com animais, os primeiros sinais de dano isquêmico são encontrados no músculo esquelético após 2 a 4 horas de deformações sustentadas.^{33-35,39,40,61,69,104}

As deformações sustentadas do músculo esquelético em tensões superiores a 50% ocorrerão quase imediatamente (dentro de

minutos) levam a danos teciduais em escala microscópica.³¹ Nesses níveis de tensão, há uma forte correlação entre a magnitude da tensão e a quantidade de dano infligido às células e fibras musculares. Este dano infligido por deformação direta às células é o resultado de (i) perda de integridade e suporte estrutural fornecido ao corpo celular pelo citoesqueleto;

(ii) distensão excessiva da membrana plasmática, que aumenta quando diminui o suporte estrutural fornecido à membrana pelo citoesqueleto; e (iii) vias de sinalização interna relacionadas a essas deformações celulares excessivas que causam morte celular apoptótica.^{13,14,44-46,107-110} Trabalhos recentes de mecanobiologia com foco na escala celular indicaram ainda que estimular células mecanicamente, aplicando baixo nível, não -deformações mecânicas prejudiciais (tensões), acelera a migração celular coletiva para locais danificados em culturas de células de laboratório.^{111,112} Dado que PUs/PIs se formam quando a taxa de morte celular e tecidual é maior que a taxa correspondente de regeneração (ou seja, através da proliferação celular, migração e diferenciação), a pesquisa de mecanobiologia já identificou certas características de estímulos para promover processos de reparo, particularmente a migração de células para um local danificado no início de uma UP/PI.^{111,112}

O equilíbrio nos espaços intersticiais, onde ocorre o transporte de nutrientes e resíduos, é crítico para a homeostase do tecido saudável. Especificamente, a difusão de nutrientes e a eliminação de produtos residuais e hormônios que regulam o metabolismo do tecido podem ser prejudicadas por carga mecânica sustentada.^{32,38,113,114} A cultura celular, a engenharia de tecidos e o trabalho de modelagem computacional sugeriram que as grandes deformações teciduais sustentadas localizadas em regiões do corpo que suportam peso sob proeminências ósseas se traduzem em grandes deformações celulares em microescala, causando distorção de organelas celulares, por exemplo, estiramento considerável das membranas plasmáticas celulares.^{14,91,108,113-119} A exposição prolongada a grandes cepas tensionais da membrana plasmática pode interferir na homeostase celular normal, principalmente por afetar o transporte através da membrana plasmática, que se torna mais permeável quando é altamente distendida. Isso foi visualizado e quantificado em culturas de células submetidas a deformações fisiologicamente relevantes por períodos de 2 a 3 horas, usando marcadores biomoleculares fluorescentes.^{13,14,107} A progressão da morte celular e necrose tecidual causa alterações locais graduais das propriedades mecânicas dos tecidos lesionados que podem, por sua vez, alterar as distribuições de tensões e tensões em formas que provavelmente exacerbam a lesão em evolução, por exemplo, através do desenvolvimento de edema inflamatório e rigor mortis localizado nos músculos esqueléticos.^{65,69, 75,120-122} Edema inflamatório localizado, um dos

os primeiros sinais de morte celular em UPs/PIs, podem ser detectados por meio da medição de um marcador biofísico chamado bio capacitância dos tecidos.^{15,121-132} A reperfusão que segue um período de isquemia prolongada pode aumentar ainda mais a extensão do dano tecidual, pois envolve a liberação de radicais livres de oxigênio prejudiciais.^{95-100,133}

O microclima entre a pele e a superfície de suporte ou qualquer dispositivo ou objeto médico em contato com a pele desempenha um papel importante no desenvolvimento de UPs/IPs.^{51,55,134} Microclima refere-se à temperatura temporal e espacial, umidade e fluxo de ar nas proximidades da superfície externa da pele. As características de um microclima ideal ainda são uma questão de debate e pesquisa em andamento; no entanto, com o aumento da temperatura e umidade, a pele fica mais vulnerável a danos.^{51,55,135} A pele excessivamente seca também pode ser indesejável.¹³⁶ A umidade da interface desempenha um papel importante nas interações mecânicas entre a pele e uma superfície de suporte, um dispositivo médico, roupas, lençóis ou outros objetos.^{9,10,52,134,135,137,138} Materiais com uma molhabilidade mais alta, incluindo a pele, geralmente mostra um aumento maior no COF quando exposto a condições quentes e úmidas.^{9,139} As temperaturas do núcleo do corpo e da superfície da pele influenciam a perda trans epidérmica de água¹⁴⁰ e a sudorese.¹⁴¹ A evaporação da transpiração da superfície da pele depende de a umidade local e ambiente.^{51,135} Essas condições microclimáticas acabam impactando nas propriedades friccionais da pele, ou seja, o COF da pele com objetos em contato. A magnitude deste COF influencia a intensidade das forças de fricção que atuam no corpo e, em última análise, as deformações da pele e do tecido subdérmico resultantes de qualquer movimento de deslizamento de fricção entre a pele e uma superfície de suporte, um dispositivo médico ou outros objetos.^{1,9,10,52,59} No geral, há fortes conexões entre microclima e fricção e, portanto, as cargas superficiais e internas dos tecidos e a exposição das células vivas a essas cargas mecânicas dependem fortemente das condições do microclima.^{52, 72,73,134}

6 | CONCLUSÃO: O QUE ISSO SIGNIFICA PARA A PRÁTICA CLÍNICA E PARA A PESQUISA?

O conhecimento etiológico atual confirma que UPs/IPs se desenvolvem devido a carga mecânica sustentada, levando à deformação dos tecidos moles. Portanto, a prevenção primária de PU/IP deve ter como objetivo minimizar as deformações, reduzindo os valores de pico de tensão/estresse nos tecidos (por exemplo, através do uso de uma superfície de suporte de redistribuição de pressão apropriada) ou diminuindo o tempo de exposição contínua dos tecidos a o estado de tensão/estresse sustentado (por exemplo, por meio de reposicionamento).^{1,142}

A detecção precoce do dano tecidual inicial por meio da avaliação regular da pele é uma estratégia para evitar uma possível progressão (prevenção secundária).^{1,128} Outras estratégias de prevenção de PI, como intervenções nutricionais ou uso apropriado de produtos não enxaguáveis, visam aumentar a tolerância do tecido.¹

Os recentes avanços descritos na pesquisa também permitem várias abordagens inovadoras para prevenção primária e secundária de UP/IP.^{53,101,143-147} Essas inovações são promissoras e urgentemente necessárias porque a incidência e a prevalência de UP/IP permanecem altas em todos os ambientes de saúde. 1 Até que as evidências apoiem a eficácia clínica dessas inovações, a prevenção de UP/PI baseada em evidências deve ser baseada nas recomendações de diretrizes mais recentes.¹

RECONHECIMENTOS

Os autores agradecem a todos os voluntários que participaram dos Pequenos Grupos de Trabalho, Organizações Associadas e partes interessadas e consumidores que contribuíram para o desenvolvimento da Prevenção e Tratamento de Úlceras/Lesões de Pressão: Diretriz de Prática Clínica 2019.

CONFLITO DE INTERESSES

Todos os autores estiveram ativamente envolvidos e contribuíram para o International Prevention and Treatment of Pressure Ulcers/Injuries: Clinical Practice Guideline 2019.

DECLARAÇÃO DE DISPONIBILIDADE DE DADOS

O compartilhamento de dados não se aplica a este artigo, pois nenhum conjunto de dados foi gerado ou analisado durante o trabalho atual.

ORCID

Amit Gefen <https://orcid.org/0000-0002-0223-7218> David M. Brienza <https://orcid.org/0000-0001-6335-2925> Emily Haesler <https://orcid.org/0000-0002-5300-8802> Jan Kottner <https://orcid.org/0000-0003-0750-3818>

REFERÊNCIAS

1. EPUAP, NPIAP, PPPIA. Prevention and treatment of pressure ulcers/injuries: clinical practice guideline. In: Haesler E, ed. *European Pressure Ulcer Advisory Panel, National Pressure Ulcer Advisory Panel, Pan Pacific Pressure Injury Alliance*. EPUAP, NPIAP, PPPIA; 2019.
2. Gefen A, Brienza D, Edsberg L, et al. The etiology of pressure injuries. In: Haesler E, ed. *Prevention and Treatment of Pressure Ulcers/Injuries: Clinical Practice Guideline: European Pressure Ulcer Advisory Panel*. Pan Pacific Pressure Injury Alliance: National Pressure Ulcer Advisory Panel; 2019.
3. Kottner J, Cuddigan J, Carville K, et al. Prevention and treatment of pressure ulcers/injuries: the protocol for the second update of the international clinical practice guideline 2019. *J Tissue Viability*. 2019;28(2):51-58.
4. Kottner J, Cuddigan J, Carville K, et al. A closer look at the 2019 international guideline on the prevention and treatment of pressure ulcers/injuries. *J Tissue Viability*. 2020;29(4):225-226. <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2020.09.003>
5. Kottner J, Cuddigan J, Carville K, et al. Pressure ulcer/injury classification today: an international perspective. *J Tissue Viability*. 2020;29(3):197-203. <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2020.04.003>
6. Gefen A, Soppi E. What is new in our understanding of pressure injuries: the inextricable association between sustained tissue deformations and pain and the role of the support surface. *Wound Pract Res*. 2020;28(2):58-65. <https://doi.org/10.33235/wpr.28.2.58-65>
7. Kottner J, Sigauco-Roussel D, Cuddigan J. From bed sores to skin failure: linguistic and conceptual confusion in the field of skin and tissue integrity. *Int J Nurs Stud*. 2019;92:58-59. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2019.01.007>
8. Kosiak M. Etiology and pathology of ischemic ulcers. *Arch Phys Med Rehabil*. 1959;40(2):62-69.
9. Schwartz D, Magen YK, Levy A, et al. Effects of humidity on skin friction against medical textiles as related to prevention of pressure injuries. *Int Wound J*. 2018;15(6):866-874. <https://doi.org/10.1111/iwj.12937>
10. Shaked E, Gefen A. Modeling the effects of moisture-related skin-support friction on the risk for superficial pressure ulcers during patient repositioning in bed. *Front Bioeng Biotechnol*. 2013;14(1):9.
11. Hashmi F, Richards BS, Forghany S, et al. The formation of friction blisters on the foot: the development of a laboratory-based blister creation model. *Skin Res Technol*. 2013;19(1):e479-e489. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0846.2012.00669.x>
12. Berke CT. Pathology and clinical presentation of friction injuries: case series and literature review. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2015;42(1):47-61. <https://doi.org/10.1097/won.0000000000000087>
13. Slomka N, Gefen A. Relationship between strain levels and permeability of the plasma membrane in statically stretched myoblasts. *Ann Biomed Eng*. 2012;40(3):606-618. <https://doi.org/10.1007/s10439-011-0423-1>
14. Leopold E, Gefen A. Changes in permeability of the plasma membrane of myoblasts to fluorescent dyes with different molecular masses under sustained uniaxial stretching. *Med Eng Phys*. 2013;35(5):601-607. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2012.07.004>
15. Lustig M, Levy A, Kopplin K, et al. Beware of the toilet: the risk for a deep tissue injury during toilet sitting. *J Tissue Viability*. 2018;27(1):23-31. <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2017.04.005>
16. Mansur R, Peko L, Shabshin N, et al. Ultrasound elastography reveals the relation between body posture and soft-tissue stiffness which is relevant to the etiology of sitting-acquired pressure ulcers. *Physiol Meas*. 2021;41(12):124002. <https://doi.org/10.1088/1361-6579/abc66d>
17. Gefen A. Tissue changes in patients following spinal cord injury and implications for wheelchair cushions and tissue loading: a literature review. *Ostomy Wound Manag*. 2014;60(2):34-45.
18. Traa WA, van Turnhout MC, Nelissen JL, et al. There is an individual tolerance to mechanical loading in compression induced deep tissue injury. *Clin Biomech*. 2019;63:153-160. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2019.02.015>
19. Linder-Ganz E, Shabshin N, Itzchak Y, Gefen A. Assessment of mechanical conditions in sub-dermal tissues during sitting:

- a combined experimental-MRI and finite element approach. *J Biomech.* 2007;40(7):1443-1454. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2006.06.020>
20. Linder-Ganz E, Shabshin N, Itzchak Y, et al. Strains and stresses in sub-dermal tissues of the buttocks are greater in paraplegics than in healthy during sitting. *J Biomech.* 2008;41(3):567-580. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2007.10.011>
 21. Oomens CW, Broek M, Hemmes B, et al. How does lateral tilting affect the internal strains in the sacral region of bed ridden patients? A contribution to pressure ulcer prevention. *Clin Biomech.* 2016;35:7-13. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2016.03.009>
 22. Sonenblum SE, Sprigle SH. Buttock tissue response to loading in men with spinal cord injury. *PLoS One.* 2018;13(2):e0191868. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191868>
 23. Reger SI, McGovern TF, Chung KC. Biomechanics of tissue distortion and stiffness by magnetic resonance imaging. In: Bader DL, ed. *Pressure Sores: Clinical Practice and Scientific Approach.* London: MacMillan; 1990:177-190.
 24. Swaine JM, Breidahl W, Bader DL, et al. Ultrasonography detects deep tissue injuries in the subcutaneous layers of the buttocks following spinal cord injury. *Top Spinal Cord Inj Rehabil.* 2018;24(4):371-378. <https://doi.org/10.1310/sci17-00031>
 25. Savonnet L, Wang X, Duprey S. Finite element models of the thigh-buttock complex for assessing static sitting discomfort and pressure sore risk: a literature review. *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 2018;21(4):379-388. <https://doi.org/10.1080/10255842.2018.1466117>
 26. Gefen A, Levine J. The false premise in measuring body-support interface pressures for preventing serious pressure ulcers. *J Med Eng Technol.* 2007;31(5):375-380. <https://doi.org/10.1080/03091900601165256>
 27. Oomens CW, Loerakker S, Bader DL. The importance of internal strain as opposed to interface pressure in the prevention of pressure related deep tissue injury. *J Tissue Viability.* 2010;19(2):35-42. <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2009.11.002>
 28. Reenalda J, Jannink M, Nederhand M, et al. Clinical use of interface pressure to predict pressure ulcer development: a systematic review. *Assist Technol.* 2009;21(2):76-85. <https://doi.org/10.1080/10400430903050437>
 29. Levy A, Kopplin K, Gefen A. Device-related pressure ulcers from a biomechanical perspective. *J Tissue Viability.* 2017;26(1):57-68. <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2016.02.002>
 30. Ceelen KK, Stekelenburg A, Loerakker S, et al. Compression-induced damage and internal tissue strains are related. *J Biomech.* 2008;41(16):3399-3404. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2008.09.016>
 31. Gefen A. The compression intensity index: a practical anatomical estimate of the biomechanical risk for a deep tissue injury. *Technol Health Care.* 2008;16(2):141-149.
 32. Gefen A. How much time does it take to get a pressure ulcer? Integrated evidence from human, animal, and in vitro studies. *Ostomy Wound Manage.* 2008;54(10):26-35.
 33. Linder-Ganz E, Engelberg S, Scheinowitz M, et al. Pressure-time cell death threshold for albino rat skeletal muscles as related to pressure sore biomechanics. *J Biomech.* 2006;39(14):2725-2732. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2005.08.010>
 34. Loerakker S, Manders E, Strijkers GJ, et al. The effects of deformation, ischemia, and reperfusion on the development of muscle damage during prolonged loading. *J Appl Physiol.* 2011;111(4):1168-1177. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00389.2011>
 35. Loerakker S, Oomens CWJ, Manders E, et al. Ischemia-reperfusion injury in rat skeletal muscle assessed with T-2-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI. *Magn Reson Med.* 2011;66(2):528-537.
 36. Loerakker S, Stekelenburg A, Strijkers GJ, et al. Temporal effects of mechanical loading on deformation-induced damage in skeletal muscle tissue. *Ann Biomed Eng.* 2010;38(8):2577-2587. <https://doi.org/10.1007/s10439-010-0002-x>
 37. Oomens CWJ. A multi-scale approach to study the aetiology of pressure ulcers. *Wound Repair Regen.* 2010;18(4):A74.
 38. Gefen A, Cornelissen LH, Gawlitta D, et al. The free diffusion of macromolecules in tissue-engineered skeletal muscle subjected to large compression strains. *J Biomech.* 2008;41(4):845-853. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2007.10.023>
 39. Gawlitta D, Li W, Oomens CW, et al. The relative contributions of compression and hypoxia to development of muscle tissue damage: an in vitro study. *Ann Biomed Eng.* 2007;35(2):273-284. <https://doi.org/10.1007/s10439-006-9222-5>
 40. Gawlitta D, Oomens CW, Bader DL, et al. Temporal differences in the influence of ischemic factors and deformation on the metabolism of engineered skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 2007;103(2):464-473. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01374.2006>
 41. Oomens CW, Bader DL, Loerakker S, et al. Pressure induced deep tissue injury explained. *Ann Biomed Eng.* 2015;43(2):297-305. <https://doi.org/10.1007/s10439-014-1202-6>
 42. Reswick JB, Rogers JE. Experience at rancho Los amigos hospital with devices and techniques that prevent pressure sores. In: Kenedi RM, Cowden JM, eds. *Bedsore Biomechanics.* 1st ed. London, UK: The Macmillan Press; 1976:301-310.
 43. Salcido R, Donofrio JC, Fisher SB, et al. Histopathology of pressure ulcers as a result of sequential computer-controlled pressure sessions in a fuzzy rat model. *Adv Wound Care.* 1994;7(5):23-24.
 44. Stekelenburg A, Oomens CW, Strijkers GJ, et al. Compression-induced deep tissue injury examined with magnetic resonance imaging and histology. *J App Physiol.* 2006;100(6):1946-1954.
 45. Breuls RG, Bouten CV, Oomens CW, et al. Compression induced cell damage in engineered muscle tissue: an in vitro model to study pressure ulcer aetiology. *Ann Biomed Eng.* 2003;31(11):1357-1364. <https://doi.org/10.1114/1.1624602>
 46. Breuls RG, Bouten CV, Oomens CW, et al. A theoretical analysis of damage evolution in skeletal muscle tissue with reference to pressure ulcer development. *J Biomech Eng.* 2003;125(6):902-909. <https://doi.org/10.1115/1.1634287>
 47. Friedman R, Haimy A, Epstein Y, Gefen A. Evaluation of helmet and goggle designs by modeling non-penetrating projectile impacts. *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 2019;22(3):229-242.
 48. Gefen A. Reswick and Rogers pressure-time curve for pressure ulcer risk. Part 1. *Nurs Stand.* 2009;23(45):64-68. <https://doi.org/10.7748/ns2009.07.23.45.64.c7115>
 49. Gefen A. Reswick and Rogers pressure-time curve for pressure ulcer risk. Part 2. *Nurs Stand.* 2009;23(46):40-44. <https://doi.org/10.7748/ns2009.07.23.46.40.c7169>

50. Lachenbruch C, Tzen Y, Brienza D, et al. The relative effects of interface pressure, shear stress, and temperature on tissue ischemia: a cross-sectional pilot study. *Ostomy Wound Manage.* 2013;59(3):25-34.
51. Kottner J, Black J, Call E, et al. Microclimate: a critical review in the context of pressure ulcer prevention. *Clin Biomech.* 2018; 59:62-70. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2018.09.010>
52. Zeevi T, Levy A, Brauner N, et al. Effects of ambient conditions on the risk of pressure injuries in bedridden patients—multi-physics modelling of microclimate. *Int Wound J.* 2018; 15(3):402-416. <https://doi.org/10.1111/iwj.12877>
53. Levy A, Kottner J, Gefen A. Release of sodium pyruvate from sacral prophylactic dressings: a computational model. *Int Wound J.* 2019;16(4):1000-1008. <https://doi.org/10.1111/iwj.13137>
54. Zwanenburg PR, Backer SFM, Obdeijn MC, et al. A systematic review and meta-analysis of the pressure-induced vasodilation phenomenon and its role in the pathophysiology of ulcers. *Plast Reconstr Surg.* 2019;144(4):669e-681e. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000006090>
55. Amrani G, Gefen A. Which endotracheal tube location minimises the device-related pressure ulcer risk: the Centre or a corner of the mouth? *Int Wound J.* 2020;17(2):268-276. <https://doi.org/10.1111/iwj.13267>
56. Brienza DM, Karg PE, Geyer MJ, et al. The relationship between pressure ulcer incidence and buttock-seat cushion interface pressure in at-risk elderly wheelchair users. *Arch Phys Med Rehabil.* 2001;82(4):529-533. <https://doi.org/10.1053/apmr.2001.21854>
57. Lustig M, Wiggermann N, Gefen A. How patient migration in bed affects the sacral soft tissue loading and thereby the risk for a hospital-acquired pressure injury. *Int Wound J.* 2020;17(3):631-640. <https://doi.org/10.1111/iwj.13316>
58. Brienza D, Vallely J, Karg P, et al. An MRI investigation of the effects of user anatomy and wheelchair cushion type on tissue deformation. *J Tissue Viability.* 2018;27(1):42-53. <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2017.04.001>
59. Sopher R, Nixon J, Gorecki C, et al. Effects of intramuscular fat infiltration, scarring, and spasticity on the risk for sitting-acquired deep tissue injury in spinal cord injury patients. *J Biomech Eng.* 2011;133(2):021011. <https://doi.org/10.1115/1.4003325>
60. Knight SL, Taylor RP, Polliack AA, et al. Establishing predictive indicators for the status of loaded soft tissues. *J App Physiol.* 2001;90(6):2231-2237.
61. Linder-Ganz E, Gefen A. The effects of pressure and shear on capillary closure in the microstructure of skeletal muscles. *Ann Biomed Eng.* 2007;35(12):2095-2107. <https://doi.org/10.1007/s10439-007-9384-9>
62. Shilo M, Gefen A. Identification of capillary blood pressure levels at which capillary collapse is likely in a tissue subjected to large compressive and shear deformations. *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 2012;15(1):59-71. <https://doi.org/10.1080/10255842.2010.539208>
63. de Wert LA, Geerts M, van der Brug S, et al. The effect of shear force on skin viability in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Res.* 2019;2019:1973704. <https://doi.org/10.1155/2019/1973704>
64. Akins JS, Vallely JJ, Karg PE, et al. Feasibility of freehand ultrasound to measure anatomical features associated with deep tissue injury risk. *Med Eng Phys.* 2016;38(9):839-844. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2016.04.026>
65. Gefen A, Gefen N, Linder-Ganz E, Margulies SS. In vivo muscle stiffening under bone compression promotes deep pressure sores. *J Biomech Eng.* 2005;127:512-524.
66. Oomens CW, Bressers OF, Bosboom EM, et al. Can loaded interface characteristics influence strain distributions in muscle adjacent to bony prominences? *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 2003;6(3):171-180. <https://doi.org/10.1080/1025584031000121034>
67. Peko L, Barakat-Johnson M, Gefen A. Protecting prone positioned patients from facial pressure ulcers using prophylactic dressings: a timely biomechanical analysis in the context of the COVID-19 pandemic. *Int Wound J.* 2020;17(6):1595-1606. <https://doi.org/10.1111/iwj.13435>
68. Todd BA, Thacker JG. Three-dimensional computer model of the human buttocks, in vivo. *J Rehabil Res Dev.* 1994;31(2):111-119.
69. Linder-Ganz E, Gefen A. Mechanical compression-induced pressure sores in rat hindlimb: muscle stiffness, histology, and computational models. *J App Physiol.* 2004;96(6):2034-2049. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00888.2003>
70. Dobos G, Gefen A, Blume-Peytavi U, Kottner J. Weight-bearing-induced changes in the microtopography and structural stiffness of human skin in vivo following immobility periods. *Wound Repair Regen.* 2015;23(1):37-43. <https://doi.org/10.1111/wrr.12259>
71. Gefen A. The bioengineering theory of the key modes of action of a cyanoacrylate liquid skin protectant. *Int Wound J.* 2020;17(5):1396-1404. <https://doi.org/10.1111/iwj.13401>
72. Gefen A, Alves P, Ciprandi G, et al. Device-related pressure ulcers: SECURE prevention. *J Wound Care.* 2020;29(Sup2b):S1-S52. <https://doi.org/10.12968/jowc.2020.29.Sup2a.S1>
73. Gefen A, Ousey K. Update to device-related pressure ulcers: SECURE prevention. COVID-19, face masks and skin damage. *J Wound Care.* 2020;29(5):245-259. <https://doi.org/10.12968/jowc.2020.29.5.245>
74. Tomova-Simitchieva T, Lichtenfeld-Kottner A, Blume-Peytavi U, et al. Comparing the effects of 3 different pressure ulcer prevention support surfaces on the structure and function of heel and sacral skin: an exploratory cross-over trial. *Int Wound J.* 2018;15(3):429-437. <https://doi.org/10.1111/iwj.12883>
75. Gefen A. Deep tissue injury from a bioengineering point of view. *Ostomy Wound Manag.* 2009;55(4):26-36.
76. Levy A, Kopplin K, Gefen A. Simulations of skin and subcutaneous tissue loading in the buttocks while regaining weight-bearing after a push-up in wheelchair users. *J Mechanical Behav Biomed Mater.* 2013;28:436-447. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2013.04.015>
77. Levy A, Kopplin K, Gefen A. Computer simulations of efficacy of air-cell-based cushions in protecting against reoccurrence of pressure ulcers. *J Rehabil Res Dev.* 2014;51(8):1297-1319. <https://doi.org/10.1682/jrrd.2014.02.0048>
78. Black JM, Berke CT. Deep tissue pressure injuries: identification, treatment, and outcomes among critical care patients. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2020;32(4):563-572. <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2020.08.006>
79. Agam L, Gefen A. Pressure ulcers and deep tissue injury: a bioengineering perspective. *J Wound Care.* 2007;16(8):336-342. <https://doi.org/10.12968/jowc.2007.16.8.27854>

80. Kottner J, Gefen A, Lahmann N. Weight and pressure ulcer occurrence: a secondary data analysis. *Int J Nurs Stud*. 2011;48(11):1339-1348. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2011.04.011>
81. Kayser SA, VanGilder CA, Lachenbruch C. Predictors of superficial and severe hospital-acquired pressure injuries: a cross-sectional study using the international pressure ulcer prevalence survey. *Int J Nurs Stud*. 2019;89:46-52.
82. Gefen A. Risk factors for a pressure-related deep tissue injury: a theoretical model. *Med Biolog Eng Comput*. 2007;45(6):563-573. <https://doi.org/10.1007/s11517-007-0187-9>
83. Gefen A. The biomechanics of sitting-acquired pressure ulcers in patients with spinal cord injury or lesions. *Int Wound J*. 2007;4(3):222-231. <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2007.00330.x>
84. Gefen A. Bioengineering models of deep tissue injury. *Adv Skin Wound Care*. 2008;21(1):30-36. <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000305403.89737.6c>
85. Gefen A, Farid KJ, Shaywitz I. A review of deep tissue injury development, detection, and prevention: shear savvy. *Ostomy Wound Manage*. 2013;59(2):26-35.
86. Lahmann NA, Kottner J. Relation between pressure, friction and pressure ulcer categories: a secondary data analysis of hospital patients using CHAID methods. *Int J Nurs Stud*. 2011;48(12):1487-1494. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2011.07.004>
87. Linder-Ganz E, Gefen A. Stress analyses coupled with damage laws to determine biomechanical risk factors for deep tissue injury during sitting. *J Biomech Eng*. 2009;131(1):011003. <https://doi.org/10.1115/1.3005195>
88. Linder-Ganz E, Yarnitzky G, Yizhar Z, et al. Real-time finite element monitoring of sub-dermal tissue stresses in individuals with spinal cord injury: toward prevention of pressure ulcers. *Ann Biomed Eng*. 2009;37(2):387-400. <https://doi.org/10.1007/s10439-008-9607-8>
89. Peko Cohen L, Levy A, Shabshin N, Neeman Z, Gefen A. Sacral soft tissue deformations when using a prophylactic multilayer dressing and positioning system. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2018;45(5):432-437.
90. Shabshin N, Ougortsin V, Zoizner G, et al. Evaluation of the effect of trunk tilt on compressive soft tissue deformations under the ischial tuberosities using weight-bearing MRI. *Clin Biomech*. 2010;25(5):402-408. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2010.01.019>
91. Shoham N, Gefen A. Deformations, mechanical strains and stresses across the different hierarchical scales in weight-bearing soft tissues. *J Tissue Viability*. 2012;21(2):39-46. <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2012.03.001>
92. Van Damme N, Van Hecke A, Remue E, et al. Physiological processes of inflammation and edema initiated by sustained mechanical loading in subcutaneous tissues: a scoping review. *Wound Repair Regen*. 2020;28(2):242-265. <https://doi.org/10.1111/wrr.12777>
93. Coleman S, Nixon J, Keen J, et al. A new pressure ulcer conceptual framework. *J Adv Nurs*. 2014;70(10):2222-2234. <https://doi.org/10.1111/jan.12405>
94. Black J, Cuddigan J, National Pressure Injury Advisory Panel (NPIAP) Board of Directors. Skin manifestations with COVID-19: the purple skin and toes that you are seeing may not be deep tissue pressure injury. *WCET Journal*. 2020;40(2):18-21. <https://doi.org/10.33235/wcet.40.2.18-21>
95. Houwing R, Overgoor M, Kon M, et al. Pressure-induced skin lesions in pigs: reperfusion injury and the effects of vitamin E. *J Wound Care*. 2000;9(1):36-40. <https://doi.org/10.12968/jowc.2000.9.1.25939>
96. Ikebe K, Kato T, Yamaga M, et al. Increased ischemia-reperfusion blood flow impairs the skeletal muscle contractile function. *J Surg Res*. 2001;99(1):1-6. <https://doi.org/10.1006/jsre.2001.6134>
97. Peirce SM, Skalak TC, Rodeheaver GT. Ischemia-reperfusion injury in chronic pressure ulcer formation: a skin model in the rat. *Wound Repair Regen*. 2000;8(1):68-76. <https://doi.org/10.1046/j.1524-475x.2000.00068.x>
98. Reid RR, Sull AC, Mogford JE, et al. A novel murine model of cyclical cutaneous ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res*. 2004;116(1):172-180. [https://doi.org/10.1016/S0022-4804\(03\)00227-0](https://doi.org/10.1016/S0022-4804(03)00227-0)
99. Tsuji S, Ichioka S, Sekiya N, et al. Analysis of ischemia-reperfusion injury in a microcirculatory model of pressure ulcers. *Wound Repair Regen*. 2005;13(2):209-215. <https://doi.org/10.1111/j.1067-1927.2005.130213.x>
100. Unal S, Ozmen S, Demir Y, et al. The effect of gradually increased blood flow on ischemia-reperfusion injury. *Ann Plast Surg*. 2001;47(4):412-416. <https://doi.org/10.1097/0000637-200110000-00009>
101. Yamazaki S, Sekiguchi A, Uchiyama A, et al. Apelin/APJ signaling suppresses the pressure ulcer formation in cutaneous ischemia-reperfusion injury mouse model. *Sci Rep*. 2020;10(1):1349. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58452-2>
102. Gray RJ, Voegeli D, Bader DL. Features of lymphatic dysfunction in compressed skin tissues - implications in pressure ulcer aetiology. *J Tissue Viability*. 2016;25(1):26-31.
103. Gray RJ, Worsley PR, Voegeli D, et al. Monitoring contractile dermal lymphatic activity following uniaxial mechanical loading. *Med Eng Phys*. 2016;38(9):895-903. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2016.04.020>
104. Bader DL, Barnhill RL, Ryan TJ. Effect of externally applied skin surface forces on tissue vasculature. *Arch Phys Med Rehabil*. 1986;67(11):807-811.
105. Topman G, Lin FH, Gefen A. The influence of ischemic factors on the migration rates of cell types involved in cutaneous and subcutaneous pressure ulcers. *Ann Biomed Eng*. 2012;40:1929-1939.
106. Nelissen JL, Traa WA, de Boer HH, et al. An advanced magnetic resonance imaging perspective on the etiology of deep tissue injury. *J Appl Physiol*. 2018;124(6):1580-1596. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00891.2017>
107. Gefen A, Weihs D. Cytoskeleton and plasma-membrane damage resulting from exposure to sustained deformations: a review of the mechanobiology of chronic wounds. *Med Eng Phys*. 2016;38(9):828-833. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2016.05.014>
108. Slomka N, Gefen A. Cell-to-cell variability in deformations across compressed myoblasts. *J Biomech Eng*. 2011;133(8):081007. <https://doi.org/10.1115/1.4004864>
109. Stekelenburg A, Gawlitza D, Bader DL, et al. Deep tissue injury: how deep is our understanding? *Arch Phys Med Rehabil*. 2008;89(7):1410-1413. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2008.01.012>
110. Stekelenburg A, Strijkers GJ, Parusel H, et al. Role of ischemia and deformation in the onset of compression-induced deep

- tissue injury: MRI-based studies in a rat model. *J App Physiol*. 2007;102(5):2002-2011.
111. Katzungold R, Orlov A, Gefen A. A novel system for dynamic stretching of cell cultures reveals the mechanobiology for delivering better negative pressure wound therapy. *Biomech Model Mechanobiol*. 2021;20(1):193-204. <https://doi.org/10.1007/s10237-020-01377-6>
 112. Toume S, Gefen A, Weihs D. Low-level stretching accelerates cell migration into a gap. *Int Wound J*. 2017;14(4):698-703. <https://doi.org/10.1111/iwj.12679>
 113. Ruschkewitz Y, Gefen A. Cell-level temperature distributions in skeletal muscle post spinal cord injury as related to deep tissue injury. *Med Biolog Eng Comput*. 2010;48(2):113-122. <https://doi.org/10.1007/s11517-009-0566-5>
 114. Ruschkewitz Y, Gefen A. Cellular-scale transport in deformed skeletal muscle following spinal cord injury. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*. 2011;14(5):411-424.
 115. Leopold E, Gefen A. Stretching affects intracellular oxygen levels: three-dimensional multiphysics studies. *J Biomech Eng*. 2012;134(6):064501. <https://doi.org/10.1115/1.4006813>
 116. Leopold E, Gefen A. A simple stochastic model to explain the sigmoid nature of the strain-time cellular tolerance curve. *J Tissue Viability*. 2012;21(1):27-36.
 117. Leopold E, Sopher R, Gefen A. The effect of compressive deformations on the rate of build-up of oxygen in isolated skeletal muscle cells. *Med Eng Phys*. 2011;33(9):1072-1078. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2011.04.008>
 118. Slomka N, Gefen A. Confocal microscopy-based three-dimensional cell-specific modeling for large deformation analyses in cellular mechanics. *J Biomech Eng*. 2010;43(9):1806-1816.
 119. Slomka N, Or-Tzadikario S, Sassun D, Gefen A. Membrane-stretch-induced cell death in deep tissue injury: computer model studies. *Cell Mol Bioeng*. 2009;2:118-132.
 120. Edsberg LE, Cutway R, Anain S, et al. Microstructural and mechanical characterization of human tissue at and adjacent to pressure ulcers. *J Rehabil Res Dev*. 2000;37(4):463-471.
 121. Gefen A. The sub-epidermal moisture scanner: the principles of pressure injury prevention using novel early detection technology. *Wounds Int*. 2018;9(3):10-15.
 122. Call E, Tanner L, Cheney A, et al. Results of laboratory testing for immersion, envelopment, and horizontal stiffness on turn and position devices to manage pressure injury. *Adv Skin Wound Care*. 2020;33(10S Suppl 1):S11-S22. <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000696412.04000.98>
 123. Bates-Jensen BM, McCreath HE, Nakagami G, et al. Subepidermal moisture detection of heel pressure injury: the pressure ulcer detection study outcomes. *Int Wound J*. 2018;15(2):297-309. <https://doi.org/10.1111/iwj.12869>
 124. Bates-Jensen BM, McCreath HE, Patlan A. Subepidermal moisture detection of pressure induced tissue damage on the trunk: the pressure ulcer detection study outcomes. *Wound Repair Regen*. 2017;25(3):502-511. <https://doi.org/10.1111/wrr.12548>
 125. Bates-Jensen BM, McCreath HE, Pongquan V, et al. Subepidermal moisture differentiates erythema and stage I pressure ulcers in nursing home residents. *Wound Repair Regen*. 2008;16(2):189-197.
 126. Gefen A, Ross G. The subepidermal moisture scanner: the technology explained. *J Wound Care*. 2020;29(Sup2c):S10-S16. <https://doi.org/10.12968/jowc.2020.29.Sup2c.S10>
 127. Gershon S. Using subepidermal moisture level as an indicator of early pressure damage to local skin and tissue. *Adv Skin Wound Care*. 2020;33(9):469-475. <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000655380.86380.7b>
 128. Okonkwo H, Bryant R, Milne J, et al. A blinded clinical study using a subepidermal moisture biocapacitance measurement device for early detection of pressure injuries. *Wound Repair Regen*. 2020;28(3):364-374. <https://doi.org/10.1111/wrr.12790>
 129. Peko Cohen L, Gefen A. Phantom testing of the sensitivity and precision of a sub-epidermal moisture scanner. *Int Wound J*. 2019;16(4):979-988. <https://doi.org/10.1111/iwj.13132>
 130. Peko L, Gefen A. Sensitivity and laboratory performances of a second-generation sub-epidermal moisture measurement device. *Int Wound J*. 2020;17(3):864-867. <https://doi.org/10.1111/iwj.13339>
 131. Ross G, Gefen A. Assessment of sub-epidermal moisture by direct measurement of tissue biocapacitance. *Med Eng Phys*. 2019;73:92-99. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2019.07.011>
 132. Budri AMV, Moore Z, Patton D, O'Connor T, Nugent L, Avsar P. Sub-epidermal moisture measurement: an evidence-based approach to the assessment for early evidence of pressure ulcer presence. *Int Wound J*. 2020;17(6):1615-1623.
 133. Bullkich E, Kimmel E, Golan S. A novel ischemia reperfusion injury hereditary tissue model for pressure ulcers progression. *Biomech Model Mechanobiol*. 2019;18(6):1847-1866. <https://doi.org/10.1007/s10237-019-01181-x>
 134. Schwartz D, Gefen A. An integrated experimental-computational study of the microclimate under dressings applied to intact weight-bearing skin. *Int Wound J*. 2020;17(3):562-577. <https://doi.org/10.1111/iwj.13309>
 135. Gefen A. How do microclimate factors affect the risk for superficial pressure ulcers: a mathematical modeling study. *J Tissue Viability*. 2011;20(3):81-88. <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2010.10.002>
 136. Lechner A, Lahmann N, Neumann K, et al. Dry skin and pressure ulcer risk: a multi-center cross-sectional prevalence study in German hospitals and nursing homes. *Int J Nurs Stud*. 2017;73:63-69. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2017.05.011>
 137. Gerhardt LC, Strässle V, Lenz A, et al. Influence of epidermal hydration on the friction of human skin against textiles. *J Royal Soc Interface*. 2008;5(28):1317-1328. <https://doi.org/10.1098/rsif.2008.0034>
 138. Sergio N, Jo-Ann C, David Y, Eugene HG. Skin friction coefficient: changes induced by skin hydration and emollient application and correlation with perceived skin feel. *Soc. Cosmet. Chem*. 1981;32:55-65.
 139. Klaassen M, de Vries EG, Masen MA. The static friction response of non-glabrous skin as a function of surface energy and environmental conditions. *Biotribology*. 2017;11:124-131. <https://doi.org/10.1016/j.biotri.2017.05.004>
 140. Akdeniz M, Gabriel S, Lichterfeld-Kottner A, et al. Trans-epidermal water loss in healthy adults: a systematic review and meta-analysis update. *Br J Dermatol*. 2018;179(5):1049-1055. <https://doi.org/10.1111/bjd.17025>
 141. DiPasquale DM, Buono MJ, Kolkhorst FW. Effect of skin temperature on the cholinergic sensitivity of the human eccrine sweat gland. *Jpn J Physiol*. 2003;53(6):427-430. <https://doi.org/10.2170/jjphysiol.53.427>

142. Lechner A, Kottner J, Coleman S, et al. Outcomes for pressure ulcer trials (OUTPUTs) project: review and classification of outcomes reported in pressure ulcer prevention research. *Br J Dermatol*. 2021;184(4):617-626. <https://doi.org/10.1111/bjd.19304>
143. Traa WA, Strijkers GJ, Bader DL, et al. Myoglobin and troponin concentrations are increased in early stage deep tissue injury. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2019;92:50-57. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2018.12.026>
144. Bader DL, Worsley PR. Technologies to monitor the health of loaded skin tissues. *Biomed Eng Online*. 2018;17(1):40. <https://doi.org/10.1186/s12938-018-0470-z>
145. Aloweni FAB, Ang SY, Chang YY, et al. Evaluation of infrared technology to detect category I and suspected deep tissue injury in hospitalised patients. *J Wound Care*. 2019;28(Supplement 12):S9-S16. <https://doi.org/10.12968/jowc.2019.28.Sup12.S9>
146. Amrani G, Peko L, Hoffer O, et al. The microclimate under dressings applied to intact weight-bearing skin: infrared thermography studies. *Clin Biomech*. 2020;75:104994. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2020.104994>
147. Bhargava A, Chanmugam A, Herman C. Heat transfer model for deep tissue injury: a step towards an early thermographic diagnostic capability. *Diagn Pathol*. 2014;9:36. <https://doi.org/10.1186/1746-1596-9-36>

How to cite this article: Gefen A, Brienza DM, Cuddigan J, Haesler E, Kottner J. Our contemporary understanding of the aetiology of pressure ulcers/pressure injuries. *Int Wound J*. 2022;19(3):692-704. <https://doi.org/10.1111/iwj.13667>