

Aplicação de Factores de Crescimento Autólogos em Úlceras de Pé Diabético

A. Giestas¹, J. Martins², S. Pinto¹, R. Almeida², C. Amaral¹, C. Freitas¹, J. Dores¹, H. Neto¹,
R. Guimarães¹, J. Mura³, I. Gonçalves³, I. Palma¹, R. Carvalho¹

Centro Hospitalar do Porto

1- Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

2- Serviço de Cirurgia Vascular

3- Serviço de Ortopedia

Resumo

A úlcera do pé diabético acarreta numerosos custos económicos e sociais para a instituição e pacientes, principalmente devido à cicatrização lenta das úlceras.

Vários estudos demonstraram a eficácia dos factores de crescimento em potenciar a cicatrização das feridas.

Apresentamos o caso de uma mulher, 70 anos, seguida na consulta do pé diabético por úlceras crónicas com oito anos de evolução.

Apesar dos múltiplos internamentos com cursos de antibioticoterapia, repouso e cuidados de penso as úlceras não melhoravam. Iniciou tratamento com factores de crescimento autólogos de aplicação tópica na tentativa de encerramento mais rápido das úlceras. A aplicação de factores de crescimento, conjugada aos bons cuidados prestados por uma equipa multidisciplinar, melhorou significativamente a cicatrização de úlceras crónicas do pé diabético.

Abstract

The ulcer of the diabetic foot carries numerous economic and social costs for the institution and patient, mainly due to the slow wound healing.

Several studies demonstrated the effectiveness of the growth factors in stimulating wound healing.

We report the case of a 70 year-old woman, on follow-up consultation of the diabetic foot for chronic diabetic ulcers with eight years of evolution.

Despite multiple hospitalizations with antibiotic courses, rest and wound dressing, the ulcers didn't get better. She started treatment with autologous growth factors of topical application in the attempt to faster the rate of wound healing.

The application of growth factors, conjugated with good cares rendered by a multidisciplinary team, increased significantly wound healing of chronic diabetic ulcers.

INTRODUÇÃO

A úlcera do pé diabético é uma complicação séria da diabetes *mellitus* e acarreta numerosos custos económicos e sociais para a instituição e pacientes. A maioria destes custos deve-se à cicatrização lenta das úlceras.

A cicatrização das feridas caracteriza-se por uma série de complexos eventos celulares e moleculares ⁽¹⁾. Estão envolvidos numerosos factores de crescimento (Quadro I) nestes processos, que actuam através da estimulação da quimiotaxia, proliferação celular, formação de matriz extracelular e angiogénese, com contracção e restabelecimento da integridade celular ⁽¹⁾. Estes factores de crescimento libertados durante o processo de cicatrização são produzidos por várias células, nomeadamente as plaquetas. São exemplos o PDGF (*platelet-derived growth factor*), EGF (*epidermal growth factor*), FGF (*fibroblast growth factor*), IGF (*insulin-like growth factor*), KGF (*keratinocyte growth factor*), TGF (*transforming growth factor*) e VEGF (*vascular endothelial growth factor*) ⁽¹⁾.

Quadro I - Factores de crescimento.

Platelet Derived Growth Factor (PDGF-aa, PDGF-ab, PDGF-bb)

- Estimulação da replicação celular
- Promoção da angiogénese
- Promoção da epitelialização
- Promoção de formação de tecido de granulação

Transforming Growth Factor (TGF-B1, TGF-B2)

- Promoção da formação de matriz extracelular
- Regulação do metabolismo da célula óssea

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

- Promoção da angiogénese

Epidermal Growth Factor (EGF)

- Promove a diferenciação celular
- Estimulação da re-epitelialização, angiogénese e actividade da collagenase

Fibroblast Growth Factor (FGF)

- Promoção da proliferação das células endoteliais e fibroblastos
- Estimulação da angiogénese

Na diabetes *mellitus* a incapacidade de progressão do normal processo de cicatrização deve-se a vários factores:

- 1- Diminuição da expressão de factores de crescimento e dos seus receptores;
- 2- Migração de queratinócitos e reepitelialização anómalas;
- 3- Resposta inflamatória exagerada, inibindo a progressão para a cura;
- 4- Deposição de colagénio insuficiente, formando uma matriz desorganizada e imatura.

Correspondência:

Dra. Anabela de Fátima Dantas Giestas

Centro Hospitalar do Porto, Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

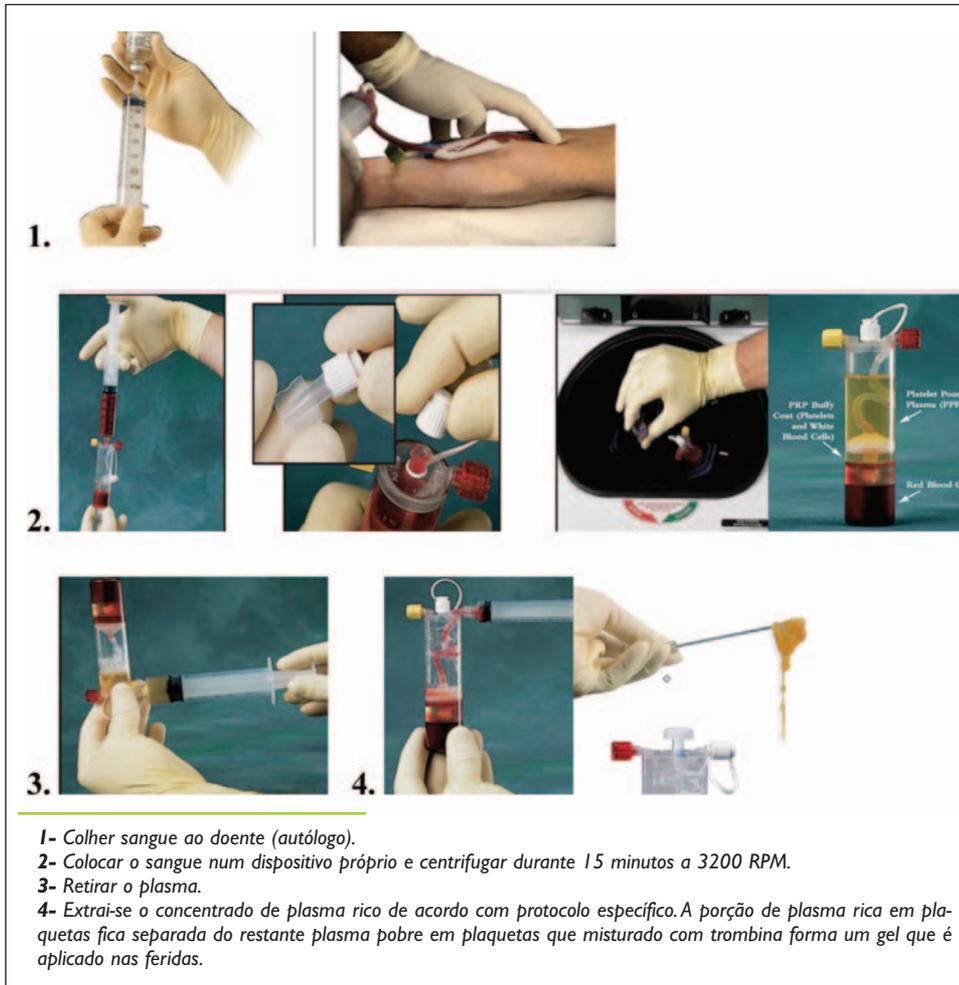
Largo Professor Abel Salazar

4099-001 Porto

Tel.: +351 222077520

Fax: +351 1022086429

E-mail: anabelagiestas@hotmail.com



1- Colher sangue ao doente (autólogo).
 2- Colocar o sangue num dispositivo próprio e centrifugar durante 15 minutos a 3200 RPM.
 3- Retirar o plasma.
 4- Extraí-se o concentrado de plasma rico de acordo com protocolo específico. A porção de plasma rica em plaquetas fica separada do restante plasma pobre em plaquetas que misturado com trombina forma um gel que é aplicado nas feridas.

Figura 1 - Preparação do concentrado de plaquetas.

Estas alterações no mecanismo da cicatrização explicam a cronicidade das úlceras e maior susceptibilidade à infecção em doentes diabéticos ⁽²⁾.

Vários estudos “in vivo” e “in vitro” demonstraram a eficácia dos factores de crescimento em potenciar a cicatrização das feridas, sendo a aplicação tópica de PDGF a mais amplamente investigada ^(1,3-7).

Os PDGF autólogos ou concentrados de plaquetas autólogas têm sido utilizados com sucesso no tratamento de feridas crónicas não cicatrizantes. No entanto, ainda não há evidência suficiente na literatura sobre a eficácia dos produtos derivados de plaquetas autólogas, pelo que estão indicados como tratamento investigacional nas seguintes situações ⁽³⁾:

- 1- Feridas crónicas de difícil cicatrização, incluindo úlceras do Pé Diabético;
- 2- Epicondilitis;
- 3- Fasceíte plantares;
- 4- Contractura de Dupuytren;
- 5- Adjuvante na fusão de vértebras;
- 6- Cirurgia periodontal.

Obtém-se o concentrado rico em factores de crescimento autólogos através da separação por centrifugação das plaquetas do sangue colhido ao doente (Figura 1). Actualmente existem vários aparelhos de centrifugação comercializados

para a preparação dos PDGF autólogos ⁽³⁾. São exemplos o Autologel™ (Cytomedix), SafeBlood® (SafeBlood Technologies) e Gravitational Platelet Separation (GPS) III System® (Biomet). O plasma rico em plaquetas obtido através de centrifugação é misturado com outros reagentes (solução de trombina e cloreto cálcio), criando um gel que é aplicado sobre a lesão. As plaquetas activadas vão desgranular e libertar os factores de crescimento localmente na ferida, potenciando desse modo o processo de cicatrização ⁽³⁾.

CASO CLÍNICO

Apresentamos o caso de uma mulher de 70 anos, hipertensa, dislipidémica, diabética há 21 anos e com múltiplas complicações microvasculares (retinopatia diabética proliferativa fotocoagulada, polineuropatia periférica sensitivomotora) e macrovasculares (doença arterial periférica grau IV).

Em Agosto de 2000 é observada pela primeira vez na consulta do Pé Diabético por úlcera infectada interdigital entre o 4º e 5º dedos

do pé direito. No exame microbiológico do exsudado da ferida houve isolamento de *Morganella morganii*, *Enterococcus agalactiae* e *Streptococcus hemolyticus* grupo B. Cumpriu antibioticoterapia com imipenem durante 8 semanas com redução dos sinais inflamatórios e manteve seguimento na consulta do Pé Diabético.

A arteriografia realizada em Outubro de 2000 revelou doença arterial poplíteo-distal, sem condições de revascularização, apesar da boa circulação colateral, pelo que foi submetida a amputação trans-metatarsiana do membro inferior direito e desbridamento de tecidos desvitalizados. No entanto, um mês após a amputação surgiram duas úlceras nas face externa e interna do tornozelo do pé direito.

Em Dezembro de 2001 é reinternada por infecção do coto amputação, com isolamento de *Streptococcus*, *Serratia* e *Pseudomonas aeruginosa* e fez curso de antibiótico com imipenem durante 14 dias. Novo internamento em Outubro de 2003 por infecção do orifício plantar distal do pé direito e úlcera do maléolo externo do pé esquerdo com isolamento de *Pseudomonas aeruginosa*. É submetida a alongamento do tendão Aquiles e fixação transarticular com cravo de Steinmann, em Setembro de 2004, por deformidade em pé equino (sequela da amputação trans-metatarsica) e colocou enxerto cutâneo no pé direito com retalho cutâneo da coxa. Conti-

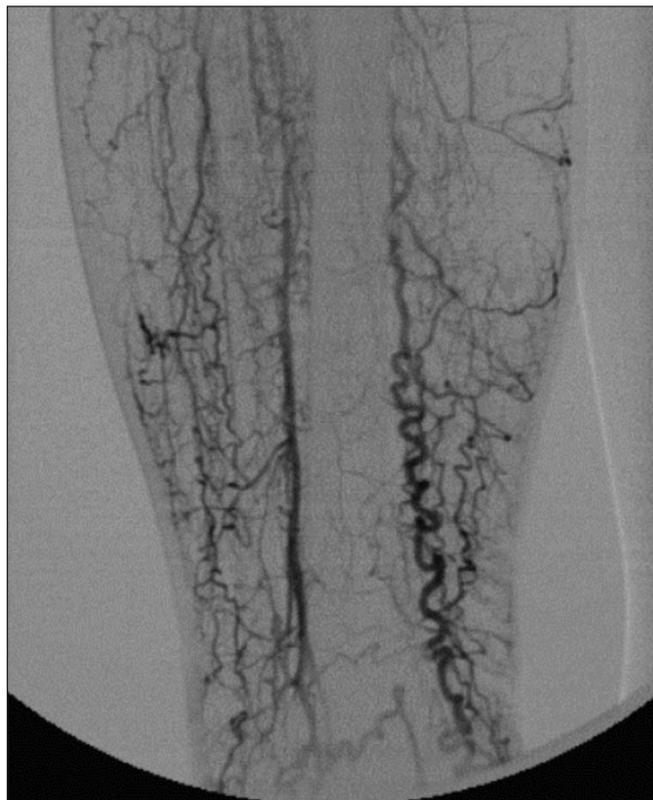


Figura 2 - Angiografia (07/02/2008): Iliaca externa, femoral comum, femoral profunda e femoral superficial permeáveis; tibial anterior ocluída no 1/3 proximal; tibial posterior ocluída; peroneal ocluída na origem e rebita na 1/2 distal; extensa circulação colateral.

nuou a ser vigiada em consulta do Pé Diabético mas as úlceras não encerravam. Repetiu angiografia (Figura 2) em Fevereiro de 2008 que mostrava extensa circulação colateral.

Apesar dos múltiplos internamentos com cursos de antibioticoterapia, repouso e cuidados de penso as úlceras não melhoravam, pelo que, em Abril de 2008, iniciou tratamento com factores de crescimento autólogos de aplicação tópica na tentativa de encerramento mais rápido de úlcera crónica no pé direito. Na última consulta de Novembro desse ano a doente apresentava úlcera com tecido de granulação e sem

exsudados (Figura 3). Faleceu por doença cardíaca isquémica no mês seguinte.

CONCLUSÃO

Este caso demonstra que a aplicação de factores de crescimento, conjugada aos bons cuidados prestados por uma equipa multidisciplinar, aumentou significativamente a cicatrização de úlcera recalcitrante com 8 anos evolução do pé diabético. O preço elevado limita a utilização desta técnica, implicando uma selecção criteriosa de doentes em centros mais diferenciados.

BIBLIOGRAFIA

1. Grazul-Bilska AT, Johnson ML, Bilski JJ, Redmer DA, et al. Wound healing: The role of growth factors. *Drugs of Today*. 2003; 39(10):787.
2. Terranova A. The effects of diabetes mellitus on wound healing. *Plast Surg Nurs*. 1991 Spring; 11(1):20-5.
3. Autologous Blood-Derived Growth Factors as a Treatment for Wound Healing and Other Miscellaneous Conditions. BlueCross and BlueShield Association Medical Policy Reference Manual, Policy No.77.
4. Driver VR, Hanft J, Fylling CP, Beriou JM, Autogel Diabetic Foot Ulcer Study Group. A prospective, randomized, controlled trial of autologous platelet-rich plasma gel for the treatment of diabetic foot ulcers. *Ostomy Wound Manage*. 2006 Jun; 52(6):68-70, 72, 74.
5. Margolis DJ, Kantor J, Santanna J, Strom BL, Berlin JA. Effectiveness of platelet releasate for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. *Diabetes Care*. 2001 Mar; 24(3):483-8.
6. Anitua E, Aguirre JJ, Algorta J, Ayerdi E, Cabezas AI, Orive G, Andia I. Effectiveness of autologous preparation rich in growth factors for the treatment of chronic cutaneous ulcers. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2008 Feb; 84(2):415-21.
7. McAleer JP, Sharma S, Kaplan EM, Persich G. Use of autologous platelet concentrate in a nonhealing lower extremity wound. *Adv Skin Wound Care*. 2006 Sep; 19(7):354-63.

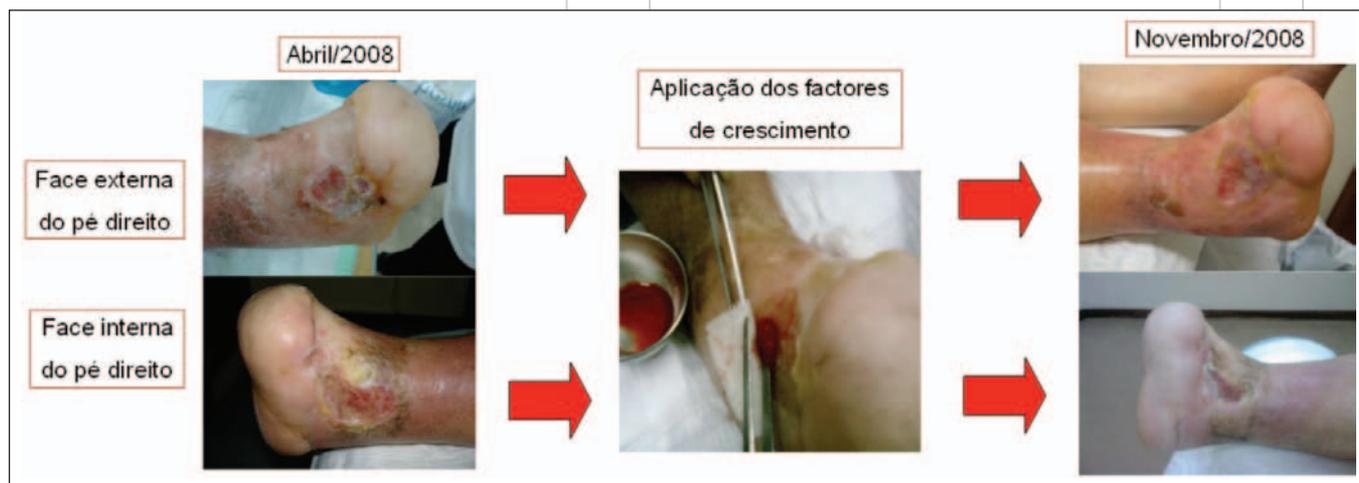


Figura 3 - Evolução das úlceras com aplicação de factores de crescimento.