

Papel da Insulinorresistência na Patogénese da Diabetes Mellitus Tipo I – A Controversa Hipótese do Acelerador

A.Vieira, F. Carrilho, M. Carvalho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospitais da Universidade de Coimbra - EPE

Resumo

A resistência à insulina pode desempenhar um papel na história natural da diabetes *mellitus* tipo I (DM I) maior do que habitualmente reconhecido. O aumento da prevalência da obesidade em crianças e adolescentes, bem como o diagnóstico mais precoce da doença, contribuíram para alterar a apresentação clínica da DM I. Actualmente, muitas vezes, na altura do diagnóstico, coexistem manifestações típicas de insulinopenia e de insulinorresistência. Isto levou a que se colocasse a hipótese de que a obesidade acelera a falência da célula β não só na DM tipo 2 mas também na DM I. A teoria do acelerador de Terry Wilkin gerou forte controvérsia e não é globalmente aceite. Desta teoria é aceite apenas como muito importante o papel da insulinorresistência na DM I não se confirmando os outros mecanismos etiopatogénicos propostos. Em indivíduos geneticamente de alto risco, aqueles com maior resistência à insulina são mais propensos a desenvolver diabetes. Todavia, o verdadeiro agente causador é a interacção inicial do sistema imune com agente viral/ambiental, que cria o insulto à célula β . A resistência à insulina não é o condutor do desenvolvimento da doença mas uma co-variável.

Abstract

Insulin resistance may play a role in the natural history of type I diabetes *mellitus* greater than commonly recognized. The increasing prevalence of obesity in children and adolescents as well as earlier diagnosis of the disease, helped to alter the clinical presentation of type I diabetes. Currently, many times, at the time of diagnosis, typical manifestations of insulin deficiency and insulin resistance co-exist. This conducted to the hypothesis that obesity accelerates the failure of β cell not only in type 2 diabetes but also in type I diabetes.

The accelerator theory proposed by Terry Wilkin has generated strong controversy and is not globally accepted. From this theory is only accepted the very important role of insulin resistance in type I diabetes; the other etiopathogenic mechanisms proposed where not confirmed.

In individuals genetically at high risk, those with higher insulin resistance are more likely to develop diabetes. However, the true causative agent is the initial interaction of the immune system with viral agent/environment, which creates the insult to the β cell. Insulin resistance is not the driver of the development of the disease but a co-variable.

INTRODUÇÃO

A resistência à insulina pode desempenhar um papel na história natural da diabetes *mellitus* tipo I (DM I) maior do que habitualmente reconhecido ⁽¹⁾. Nas últimas décadas este papel tornou-se mais evidente com o aumento da obesidade e da diminuição da actividade física nos jovens ⁽¹⁾. O aumento na resistência à insulina, concomitante com uma diminuição da massa de células β pode alterar o equilíbrio entre a sensibilidade à insulina e a secreção de insulina e acelerar o início da DM I ⁽¹⁾.

Em 2001, Terry Wilkin propôs a hipótese do acelerador na qual defende um modelo para a patogénese da DM I em que o excesso ponderal contribui para a insulinorresistência resultando num aumento da glicose sanguínea, a qual acelera a apoptose da célula β em todos os indivíduos e induz auto-antígenos num subgrupo geneticamente predisposto conduzindo à DM I ⁽²⁾. Esta hipótese criou alguma controvérsia no meio científico e conduziu a uma série de estudos que

confirmaram a importância da insulinorresistência na patogénese da DM I. Outros mecanismos propostos por Terry Wilkin nomeadamente a acção da insulinorresistência na apoptose da célula β e na indução de auto-imunidade a nível da célula β com produção de auto-anticorpos, não foram confirmados.

A INSULINORRESISTÊNCIA ACELERA A PROGRESSÃO PARA DM I CLÍNICA?

Nos últimos 15 anos, vários estudos sugerem que a insulinorresistência e o excesso de peso estão associados ao desenvolvimento de DM I em indivíduos que apresentam auto-anticorpos positivos para a DM I ^(2,3-7).

A perda da primeira fase de secreção de insulina (PFSI) entre familiares de diabéticos tipo I com auto-anticorpos positivos para as células β é um marcador importante da capacidade individual de desenvolvimento da doença ⁽¹⁾. Entretanto, a velocidade de progressão para a hiperglicemia persistente obedece a variações individuais ^(3,8). Uma parte dessas variações pode ser explicada por diferenças na sensibilidade à insulina ⁽¹⁾. A adolescência e a gestação são duas das condições fisiológicas de resistência à acção da insulina que podem ser responsáveis pela aceleração da DM I ⁽¹⁾. A incidência de DM I aumenta durante a puberdade ^(9,10) e a gravidez pode levar à manifestação de uma DM I latente ⁽¹¹⁾. A resistência à insulina, associada às infecções, também pode con-

Correspondência:

Alexandra Vieira
Praceta Professor Mota Pinto
3000-175 Coimbra, Portugal
Tel.: 239 400 423
Fax: 239 825 879
E-mail: endocdiab@huc.min-saude.pt

tribuir para a deterioração da glicemia, e é frequente o relato destas intercorrências pelos doentes ou seus familiares na altura do diagnóstico clínico de DM I ⁽¹⁾.

Estudos que avaliaram directamente a sensibilidade à insulina durante a fase pré-clínica de DM I são raros ⁽¹⁾.

O estudo “Melbourne Pre-Diabetes Family Cohort” demonstrou pela primeira vez de forma clara a importância da insulinoresistência na progressão para DM I ⁽⁶⁾. Os familiares em primeiro grau dos indivíduos com DM tipo I foram seguidos durante um tempo mediano de 4 anos. A insulinossecção foi medida através da primeira fase de secreção de insulina (PFSI) em resposta a glicose endovenosa. A insulinoresistência foi estimada pelo modelo HOMA-IR. Foram comparados os indivíduos que progrediram para diabetes (n=43) com os que não progrediram (n=61). Os que progrediram apresentaram uma relação insulinoresistência /insulinossecção superior (mediana HOMA-IR/PFSI 0,033 vs 0,013, p<0,0001). A razão HOMA-IR/PFSI foi um factor independente de progressão para diabetes. Aqueles que evoluíram para diabetes apresentaram maior glicose plasmática em jejum (5,4 vs 4,8mmol/L, p=0,007), insulinemia em jejum (10,5 vs 7,0mUI/L, p=0,0004) e insulinoresistência estimada (HOMA-IR 2,4 vs 1,4, p=0,0001) comparativamente com os que não progrediram ⁽²⁾.

Para testar a hipótese de que alterações geneticamente determinadas na secreção de insulina ou na sensibilidade à insulina predisõem a DM I, foi realizado um estudo prospectivo em gémeos idênticos, inicialmente discordantes para a doença ⁽¹²⁾. Neste estudo, foram avaliados prospectivamente 27 gémeos e 14 indivíduos controlos durante um período de 18 anos. Destes 27 gémeos, 15 foram considerados de baixo risco por não terem evoluído para DM I e os 12 restantes como gémeos pré-diabéticos, pois evoluíram para DM I durante o período estudado. Nesse trabalho, os indivíduos foram testados ainda quando não eram diabéticos, em pelo menos 2 ocasiões, com relação à PFSI, HOMA-R e a relação HOMA-R/PFSI. Os gémeos de baixo risco e os controlos foram semelhantes em relação à glicemia do jejum, insulinemia, PFSI, HOMA-R e relação HOMA-R/PFSI, tanto na avaliação inicial como na final. Por outro lado, os gémeos pré-diabéticos, quando comparados com os controlos, tinham valores inferiores de PFSI e superiores no índice HOMA-R/PFSI, na avaliação inicial e na final.

A resistência à insulina pode precipitar a eclosão da hiperglicemia quando a função da célula β não consegue acompanhar o aumento das necessidades de insulina por estar comprometida, no caso da DM I, devido a um processo auto-imune ⁽¹⁾. Presume-se que a resistência à insulina e a adiposidade estão fortemente associadas em indivíduos com DM tipo I subclínica visto a adiposidade em crianças e adolescentes contribuir para cerca de 50% da variação observada na sensibilidade à insulina ⁽¹³⁾.

Em indivíduos geneticamente de alto risco, aqueles com maior resistência à insulina são mais propensos a desenvolver diabetes ^(7,14). O verdadeiro agente causador, porém, é a interacção inicial do sistema imune com agente viral/ambiental, que cria o insulto à célula β ⁽¹⁴⁾. A resistência à insuli-

na não é o condutor do desenvolvimento da doença mas uma co-variável. Isso não quer dizer que as intervenções para melhorar a sensibilidade à insulina indivíduos de alto risco sejam erradas ⁽¹⁴⁾.

O EXCESSO DE PESO ESTÁ ASSOCIADO AO DESENVOLVIMENTO DE DIABETES TIPO I?

Numerosos estudos têm demonstrado que as crianças com DM I apresentam maior peso na altura do diagnóstico quando comparadas com controlos da mesma idade e sexo ⁽¹⁵⁻¹⁸⁾, consistente com o papel da insulinoresistência na DM I ⁽²⁾. A diferença de peso provavelmente está subestimada dada a perda de peso que habitualmente antecede o diagnóstico da DM I ⁽²⁾.

Vários outros estudos têm demonstrado uma relação inversa entre IMC e idade de diagnóstico ^(16,19,20). Um estudo finlandês ⁽²¹⁾ mostrou que um aumento de 10% no peso associou-se a um aumento de 50-60% no risco de desenvolver diabetes antes dos 3 anos e a um aumento de 20-40% dos 3-10 anos. Dabelea et al ⁽²²⁾ observou uma associação inversa entre IMC e idade do diagnóstico em crianças com peptídeo C em jejum baixo (inferior à mediana) sugerindo que o peso (presumivelmente associado à insulinoresistência) pode ser importante em indivíduos com deficiência insulínica preexistente.

SERÁ QUE A INSULINORRESISTÊNCIA INDUZ A APOPTOSE DA CÉLULA B?

Não existem dados acerca da relação entre insulinoresistência e apoptose da célula B em indivíduos diabéticos tipo I. É altamente improvável que esta questão seja solucionada num futuro próximo dado o acesso limitado a tecido pancreático humano e às questões éticas relacionadas com a realização de biopsia pancreática para investigação ⁽²⁾.

SERÁ QUE A INSULINORRESISTÊNCIA INDUZ AUTO-IMUNIDADE PANCREÁTICA EM DIABÉTICOS TIPO I?

A insulinoresistência leva ao aumento das necessidades de insulina aumentando o “trabalho” da célula β ⁽²⁾. Esse trabalho excessivo pode estar associado a stress celular o qual pode promover a expressão de “neo-antígenos”, por exemplo através de modificações pós-translacionais de proteínas celulares ou por alteração no processamento e apresentação de antígenos ao sistema imunitário ⁽²⁾. O stress sobre da hiperglicemia aumenta a expressão de antígenos e a sensibilidade da célula β a lesão por citocinas ⁽²³⁾.

Não existem estudos que mostrem que a resistência à insulina, medida ao nascimento (isto é, antes do desenvolvimento de auto-anticorpos) despoleta ou aumenta a probabilidade de desenvolvimento de autoimunidade pancreática ⁽²⁾. A insulinoresistência pode acelerar o desenvolvimento da hiperglicemia mas não necessariamente acelera a apoptose da célula β ou a autoimunidade ⁽²⁾ (Figura 1).

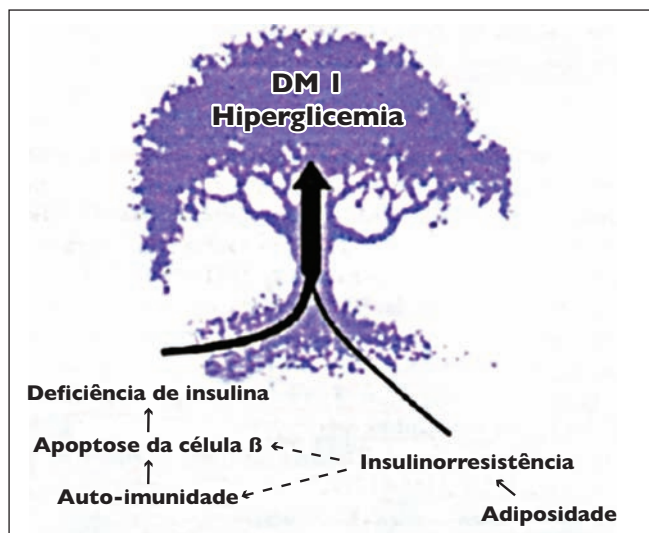


Figura 1 - Resumo do papel estabelecido (linha sólida) e hipotético (linha a tracejado) da insulinorresistência na patogênese da DM I (adaptado de Fournanos et al)⁽²⁾.

CONCLUSÕES

Atualmente existe forte evidência que mostra que a insulinorresistência acelera a progressão para DM I em indivíduos com auto-anticorpos para os ilhéus pancreáticos⁽²⁾. Na prática clínica, verifica-se muitas vezes que situações associadas ao aumento da resistência à insulina (gestação, puberdade, infecções) conduzem à aceleração do desenvolvimento da DM I.

Não se comprovam as teses iniciais de Terry Wilkin uma vez que não se comprovou que a insulinorresistência esteja na origem do processo auto-imune e da apoptose da célula β . Há sim uma aceitação parcial referente à importância da insulinorresistência no aparecimento da hiperglicemia.

Vários estudos, apontam para que o excesso ponderal esteja associado ao desenvolvimento mais precoce de DM I, especialmente em indivíduos com deficiência insulínica preexistente. Neste subgrupo deve ser incentivada a promoção de estilos de vida saudáveis, nomeadamente a nível da dieta e da prática do exercício físico no sentido de atrasar o mais possível o aparecimento da diabetes.

Em indivíduos geneticamente de alto risco, aqueles com maior resistência à insulina são mais propensos a desenvolver diabetes. O verdadeiro agente causador, porém, é a interação inicial do sistema imune com agente viral/ambiental, que cria o insulto à célula β ⁽¹⁴⁾. A resistência à insulina não é o condutor do desenvolvimento da doença mas uma co-variável.

A insulinorresistência pode acelerar o desenvolvimento de DM I em indivíduos geneticamente predispostos, mas não necessariamente acelera a apoptose da célula β ou desencadeia autoimunidade.

BIBLIOGRAFIA

1. Dib S. Resistência à insulina e síndrome metabólica na diabetes melito do tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006; 50: 250-263.

2. Fournanos S, Harrison L, Colman P. The accelerator hypothesis and increasing incidence of type 1 diabetes. *Cur Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008; 15: 321-25.

3. Fournanos S, Narendran P, Byrnes GB, Colman PG, Harrison LC. Insulin resistance is a risk factor for progression to type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2004; 47: 1661-67.

4. Chase H, Cuthbertson D, Dolan L, Kaufman F, Krischer J, Schatz D et al. First-phase insulin release during the intravenous glucose tolerance test as a risk factor for type 1 diabetes. *J Pediatr.* 2001; 138: 244-49.

5. Xu P, Cuthbertson D, Greenbaum C, Palmer J, Krischer J. Role of insulin resistance in predicting progression to type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2007; 30: 2314-20.

6. Gale E, Bingley P, Emmett C, Collier T. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet.* 2004; 363: 925-31.

7. Bingley P, Mahon J, Gale E. Insulin Resistance and Progression to Type 1 Diabetes in the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT). *Diabetes Care.* 2008; 31: 146-150.

8. Barker J, McFann K, Harrison L, Fournanos S, Krischer J, Cuthbertson D et al. Pre-type 1 diabetes dysmetabolism: maximal sensitivity achieved with both oral and intravenous glucose tolerance testing. *J Pediatr.* 2007; 150(1): 31-36.

9. Smith C, Archibald H, Thomas J, Tarn A, Williams A, Gales E et al. Basal and stimulated insulin levels rise with advancing puberty. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1988; 28: 7-14.

10. Acerini C, Vheetham T, Ege J, Dunger D. Both insulin sensitivity and insulin clearance in children and young adults with type 1 (insulin-dependent) diabetes vary with growth hormone concentrations and with age. *Diabetologia.* 2000; 43: 61-8.

11. Buschard K, Hougaard P, Molsted-Pedersen L, Kuhl C. Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus diagnosed during pregnancy: a clinical and prognostic study. *Diabetologia.* 1990; 33: 31-5.

12. Hawa M, Bonfanti R, Valeri C, Castelli M, Beyan H, Leslie R. No evidence for genetically determined alteration in insulin secretion or sensitivity predisposing to type 1 diabetes. A study of identical twins. *Diabetes Care.* 2005; 28: 1415-8.

13. Caprio S. Insulin resistance in childhood obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002; 15 (Suppl 1): 487-92.

14. Booker C. The accelerator hypothesis: insulin resistance as the central cause of type 1 and type 2 diabetes. *Int J Obes.* 2010; 34 (Editorial), 210-211.

15. Knerr I, Wolf J, Reinehr T, Stachow R, Grabert M, Schober S et al. The 'accelerator hypothesis': relationship between weight, height, body mass index and age at diagnosis in a large cohort of 9,248 German and Austrian children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2005; 48: 2501-2504.

16. Kibirige M, Metcalf B, Renuka R, Wilkin T. Testing the Accelerator Hypothesis: The relationship between body mass and age at diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26: 2865-2870.

17. Hyppönen E, Kenward M, Virtanen S, Piitulainen A, Virta-Autio P et al. Infant feeding, early weight gain, and risk of type 1 diabetes. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Diabetes Care.* 1999; 22: 1961-1965.

18. Bruining G. Association between infant growth before onset of juvenile type-1 diabetes and autoantibodies to IA-2. Netherlands Kolibrie study group of childhood diabetes. *Lancet.* 2000; 356: 655-6.

19. Betts P, Mulligan J, Ward P, Smith B, Wilkin T. Increasing body weight predicts the earlier onset of insulin-dependant diabetes in childhood: testing the 'accelerator hypothesis' (2). *Diabet Med.* 2005; 22(2): 144-51.

20. Kordonouri O, Hartmann R. Higher body weight is associated with earlier onset of Type 1 diabetes in children: confirming the 'Accelerator Hypothesis'. *Diabet Med.* 2005; 22(12): 1783-4.

21. Hyppönen E, Virtanen S, Kenward M, Knip M, Akerblom H. Obesity, increased linear growth, and risk of type 1 diabetes in children. *Diabetes Care.* 2000; 23: 1755-1760.

22. Dabelea D, D'Agostino RB, Mayer-Davis EJ, Pettitt DJ, Imperatore G, Dolan LM et al. Testing the accelerator hypothesis. Body size, β -cell function, and age at onset of type 1 autoimmune diabetes. *Diabetes Care.* 2006; 29: 290-294.

23. Campbell I, Harrison L. Molecular pathology of type 1 diabetes. *Mol Biol Med.* 1990; 7: 229-309.

Tratamento com Vácuo no Pé Diabético

A. Giestas¹, S. Pinto¹, C. Amaral¹, C. Freitas¹, J. Dores¹, H. Neto¹, R. Guimarães¹,
J. Martins², R. Almeida², J. Muras³, I. Gonçalves³, I. Palma¹, R. Carvalho¹

1- Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto

2- Serviço de Cirurgia Vasculiar, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto

3- Serviço de Ortopedia, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto

Resumo

A aplicação de pressão negativa através de um dispositivo de vácuo sobre a superfície de uma ferida acelera a formação de tecido de granulação, reduz o edema e estimula a circulação capilar local. Adicionalmente, o efeito mecânico do vácuo aproxima os bordos da ferida, reduzindo o seu volume.

O método pode ser usado no tratamento de uma enorme variedade de feridas, incluindo úlceras de pé diabético, úlceras venosas e feridas traumáticas cirúrgicas.

O artigo faz uma revisão do papel da pressão negativa através do vácuo na abordagem terapêutica das úlceras do pé diabético, e apresenta um caso de sucesso em paciente com pé diabético.

Abstract

Negative pressure applied by a vacuum device over a wound surface accelerates granulation tissue formation, reduces oedema and promotes increased capillary circulation. Moreover, the mechanical effect of the vacuum attracts the borders of the wound towards the center, thus reducing the wound volume.

The method can be used for the treatment of a wide variety of wounds, including diabetic ulcers, venous ulcers and surgical traumatic wounds.

This article reviews the use of negative pressure wound therapy in the management of diabetic foot, and reports a successful case in a patient with diabetic foot.

INTRODUÇÃO

O tratamento de feridas com pressão negativa (*negative pressure wound therapy*) baseia-se no princípio de que a aplicação de pressão negativa através de um dispositivo de vácuo (VAC, *vacuum assisted wound closure*) sobre a superfície de uma ferida acelera a sua cicatrização e encerramento⁽¹⁾. Este método foi descrito pela primeira vez em 1997 por Morikwas e Argenta I e foi aprovado pela FDA (*United States Food and Drug Administration*) para promover a cicatrização de vários tipos de feridas (Quadro I)⁽²⁾.

Foram já publicados mais de 300 artigos sobre a terapia com vácuo e os principais encontram-se resumidos no Quadro II⁽³⁻¹⁵⁾.

Existem vários sistemas de VAC comercializados, como por exemplo o “Vacuum Assisted Closure (VAC®) Therapy” (Kinetic Concepts Inc, San António, Texas)⁽¹⁶⁾ e o “Chariker-Jeter® wound sealing Kit” (Smith and Nephew PLC, London, UK).

O dispositivo de vácuo é composto por uma bomba de vácuo portátil, sistema de tubagem e um contentor para os líquidos drenados (Figura 1)⁽¹⁶⁾. Coloca-se espuma na ferida aberta e esta é coberta por uma película plástica limpa e permeável ao vapor. Um tubo estende-se desde a esponja até um contentor para o líquido. A bomba portátil exerce 125 mmHg de sucção controlada sobre o sistema (Figura 2). A pressão subatmosférica (sucção) aplicada através do tubo

Quadro I - Indicações e contra-indicações do VAC (*Vacuum Assisted wound Closure*).

Indicações*	Contra-indicações
Feridas complexas:	Tecidos necróticos com desbridamento incompleto
- Pé diabético	Vasos sanguíneos/orgãos expostos
- Enxertos de pele	Malignidade
- Feridas traumáticas e queimaduras	Osteomielite não tratada
- Feridas de deiscência cirúrgica	Fístulas abertas para órgãos ou cavidades
- Infecções (sob antibiótico e desbridadas)	
- Úlceras de pressão	
Feridas crónicas	

*Aprovadas pela FDA (*United States Food and Drug Administration*).

de forma contínua ou intermitente (5 minutos de sucção e 2 minutos de pausa) é distribuída de forma uniforme pela ferida, causando evacuação do fluido da lesão (Figura 3)⁽¹⁶⁾.

Os pensos devem mudados de 48 em 48 horas, e em caso de infecção devem ser mudados cada 12 a 24 horas^(17,18).

A pressão negativa sobre a ferida aplicada através do vácuo (Figura 3) ao evitar a acumulação de fluido intersticial (sem secar a ferida completamente) permite não só reduzir o edema e exsudado como também manter um ambiente favorável na ferida, promove a proliferação epitelial e migração de fibroblastos, acelera a formação de tecido de granulação, permite a remoção de bactérias da ferida e estimula a circulação capilar local⁽²⁾. Adicionalmente, o efeito mecânico do vácuo aproxima os bordos da ferida, reduzindo o seu volume⁽²⁾.

O VAC pode ser usado no tratamento de uma enorme variedade de feridas complexas e crónicas (Quadro I), incluindo pé diabético, feridas traumáticas, úlceras de pressão, úlceras venosas ou arteriais dos membros inferiores, fixação de enxertos de pele e feridas de deiscência cirúrgica⁽¹⁶⁾.

Correspondência:

Anabela de Fátima Dantas Giestas
Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar do Porto
Largo Professor Abel Salazar
4099-001 Porto, Portugal
Tel.: 222 077 520
Fax: 102 208 642 9
E-mail: anabelagiestas@gmail.com

Quadro II - Estudos randomizados e controlados publicados acerca da terapia com VAC (*Vacuum Assisted wound Closure*).

Autor e ano	Tópico do estudo	Nº de pacientes
Armstrong ⁽³⁾ 2005	Amputação de pé diabético	162
Timmers-Jukema ⁽⁴⁾ 2005	Fluxo de sangue na pele	10
Jones-Banwell ⁽⁵⁾ 2005	Camadas de interface	40
Jeschke ⁽⁶⁾ 2004	VAC® com Integra	12
Moisis ⁽⁷⁾ 2004	Enxertos de pele	22
Moues ^(8,9) 2004	Contagem bacteriana	54
Eginton ⁽¹⁰⁾ 2003	Úlceras de pé diabético	10
Wanner ⁽¹¹⁾ 2003	Úlceras de pressão	22
Ford ⁽¹²⁾ 2002	Úlceras de pressão	28
Joseph ⁽¹³⁾ 2000	Úlceras crónicas	24
McCallon ⁽¹⁴⁾ 2000	Úlceras de pressão	10
Genecov ⁽¹⁵⁾ 1998	Re-epitelização de enxerto de pele de dador	10

No entanto, está contra-indicado em tecidos com necrose e infecção não tratada, mas pode ser usado como adjuvante no tratamento de feridas infectadas em conjunto com o desbridamento e tratamento com antibiótico (Quadro I) ⁽¹⁹⁾. Existem dispositivos de VAC que englobam sistemas de instalação de antibióticos (ex. VAC®Instill®System) e com espumas de prata para tratar a infecção (ex. VAC®GranuFoam®Silver Dressing) ⁽¹⁶⁾. O VAC não deve ser usado em feridas com malignidade mas pode ser aplicado na reconstrução cirúrgica de doentes em tratamento para neoplasias ósseas ou de



Figura 1 - Componentes do dispositivo de vácuo (*Vacuum Assisted wound Closure*, VAC).

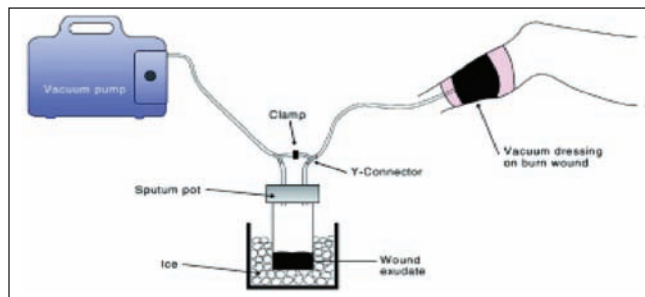


Figura 2 - Funcionamento do dispositivo de vácuo (*Vacuum Assisted wound Closure*, VAC).

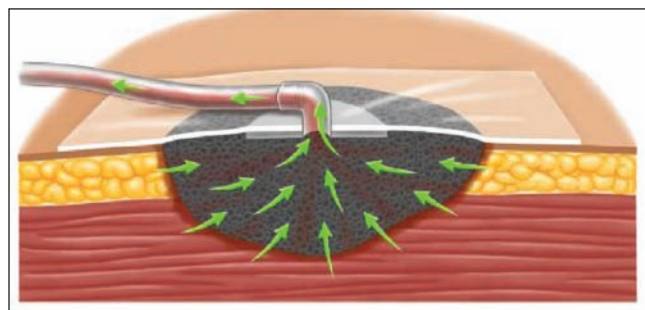


Figura 3 - Mecanismo de acção da pressão negativa na ferida.

tecidos moles ⁽¹⁶⁾. Não deve também ser usado em fístulas abertas nem em vasos sanguíneos ou tecidos expostos devido ao risco de hemorragia ⁽²⁰⁾. No caso dos doentes hipocoagulados o risco de hematoma ou hemorragia com VAC é maior pelo que deve ser usado com precaução e com monitorização da hipocoagulação ⁽¹⁶⁾.

Não existe consenso quanto á duração do tratamento com vácuo, podendo ser usado até a ferida ter um fundo com tecido de granulação e aspecto viável para posteriormente se considerarem outras abordagens ou procedimentos cirúrgicos ⁽¹⁶⁾.

Deve-se suspender e reavaliar a situação se o paciente tiver queixas de dor e desconforto ou não aderir ao tratamento ⁽²¹⁾, se surgir hematoma ou hemorragia, e se houver deterioração, infecção de novo ou ausência de melhoria da ferida após uma semana de terapia.

TRATAMENTO COM VÁCUO NO PÉ DIABÉTICO

As úlceras do pé diabético causam morbilidade significativa e custos em saúde. Estima-se que a probabilidade de um doente diabético desenvolver úlceras do pé ao longo da vida é de 25% ⁽²²⁾. O tratamento convencional das úlceras do pé diabético inclui desbridamento cirúrgico de tecidos necrosados, boa circulação sanguínea, alívio da pressão, cuidados de penso e antibioticoterapia ⁽¹⁶⁾.

A terapia com pressão negativa através do vácuo (VAC) provou ser um tratamento adjuvante eficaz na abordagem do pé diabético em vários estudos ^(3,4,10,14,16,18,19,23,24), particularmente em úlceras complexas e no pós-operatório de feridas do pé, ao reduzir de forma significativa o tempo de cicatrização e encerramento da lesão.

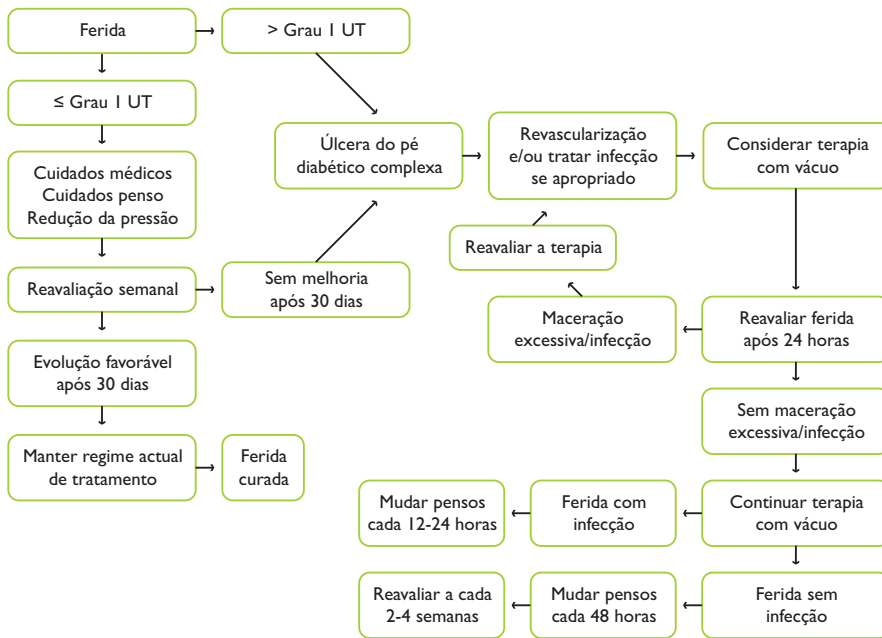


Figura 4 - Tratamento de úlceras do pé diabético com terapia com vácuo (VAC).

Quadro III - Exame das pressões transcutâneas de oxigénio (T_{cpO2}).

	Doente deitado	Doente deitado
TCPO2 Pré-cordial	53 mmHg	57 mmHg
TCPO2 Pé direito	88 mmHg	79 mmHg
TCPO2 Pé esquerdo	—	—

De acordo com um consenso sobre o tratamento com vácuo (VAC) na abordagem do pé diabético ⁽¹⁶⁾ (Figura 4), esta opção terapêutica pode ser utilizada nas seguintes situações:

1. Cirurgia reconstrutiva do pé diabético, ao preparar a ferida para uma cicatrização mais rápida por segunda intenção ou para ser encerrada através de técnicas cirúrgicas mais simples ⁽¹⁶⁾;
2. Feridas complexas do pé diabético ⁽³⁾;
3. Úlceras isquémicas do pé diabético, mas é preferível realizar revascularização antes da aplicação do VAC ⁽¹⁶⁾ e apresentar pressões transcutâneas de oxigénio (T_{cpO2}) superiores a 40 mmHg ⁽²⁵⁾;
4. Enxertos de pele em pé diabético. O VAC pode ser usado antes da aplicação do enxerto até a ferida apresentar um fundo viável, bem vascularizado e com tecido de granulação ⁽²⁶⁾. Pode ainda ser utilizado após a colocação do enxerto para prevenir acumulação de fluido e garantir um bom contacto entre o enxerto e a ferida ⁽²⁶⁾.

Porém são necessários mais estudos antes desta técnica ser totalmente preconizada e recomendada no tratamento do pé diabético.

CASO CLÍNICO

Apresentamos o caso de uma mulher de 42 anos, diabética, com história de úlcera neuropática ao nível do segundo dedo do pé direito na sequência de trauma por agulha e com 2 anos de evolução.

Realizou vários tratamentos de penso locais esporádicos no hospital da área de residência, sem melhorias significativas, acabando por ser referenciada para a consulta do Pé Diabético.

Na admissão apresentava necrose do segundo dedo do pé direito (D2) e fleimão plantar associado. As pressões transcutâneas de oxigénio (T_{cpO2}) em D2 eram superiores a 40 mmHg (Quadro III).

Foi internada e submetida a amputação cirúrgica de D2 e desbridamento dos tecidos necrosados.

No exsudado da ferida houve isolamento de *Corynebacterium species* e *Staphylococcus epidermidis*, tendo cumprido 31 dias de antibioticoterapia com ertapenem endovenoso.

Ao 10º dia pós-operatório, apesar das medidas de repouso, cuidados de penso e antibioticoterapia com ertapenem, foi efectuado novo desbridamento cirúrgico de tecidos necrosados.

Após a última intervenção cirúrgica colocou-se um sistema de vácuo no pé amputado de forma a melhorar e acelerar a cicatrização. O dispositivo de vácuo foi mantido durante duas semanas (15 dias) e verificou-se boa evolução da ferida, com rápida formação de tecido de granulação.

Teve alta ao 31º dia de internamento, sem sinais inflamatórios no pé.

Manteve seguimento em consulta do pé diabético e a evolução em ambulatório foi excelente (Figura 5).

CONCLUSÃO

O caso descrito, à semelhança de muitos descritos na literatura, mostrou a eficácia do VAC na abordagem de feridas complexas no pós-operatório do pé diabético.

O desbridamento cirúrgico removeu o tecido necrótico e o

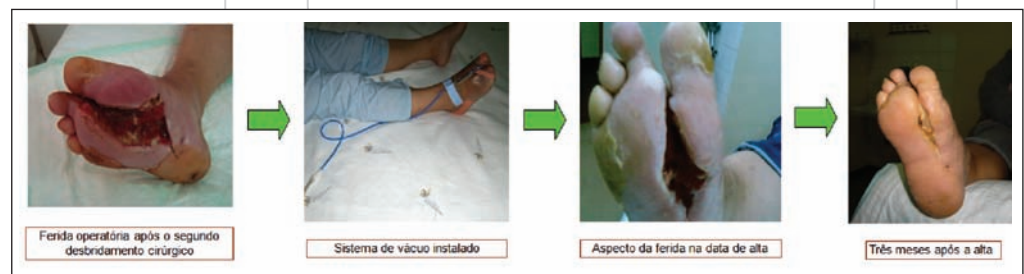


Figura 5 - Evolução clínica no pós-operatório de pé diabético submetido a terapia com vácuo.

uso subsequente do vácuo promoveu a adequada formação de tecido de granulação.

O VAC parece ser seguro e eficaz no tratamento do pé diabético, especialmente na abordagem de feridas pós-operatórias e complexas. No entanto são necessários mais estudos antes desta técnica ser totalmente preconizada e recomendada no tratamento do pé diabético.

BIBLIOGRAFIA

1. Argenta LC, Morykwas MJ. Vacuum-assisted closure: a review method for wound control and treatment: clinical experience. *Plast Surg.* 1997; 38(6): 563-76.
2. Wada A, Ferreira M, Tuma J, Arrunátegui G. Experience with local negative pressure (Vacuum method) in the treatment of complex wounds. *São Paulo Med J.* 2006; 124(3):150-3.
3. Armstrong D, Lavery L; Diabetic Foot Study Consortium. Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 366(9498):1704-10.
4. Timmers MS, Le Cessie S, Banwell P, Jukema GN. The effects of varying degrees of pressure delivered by negative-pressure wound therapy on skin perfusion. *Ann Plast Surg.* 2005; 55(6): 665-71.
5. Jones SM, Banwell PE, Shakespeare PG. Interface dressings influence the delivery of topical negative-pressure therapy. *Plast Reconstr Surg.* 2005; 116(4):1023-8.
6. Jeschke MG, Rose C, Angele P, Fuchtmeyer B, Nerlich MN, Bolder U. Development of new reconstructive techniques: use of Integra in combination with fibrin glue and negative-pressure therapy for reconstruction of acute and chronic wounds. *Plast Reconstr Surg.* 2004; 113(2):525-30.
7. Moisisidis E, Heath T, Boorer C, Ho K, Deva AK. A prospective, blinded, randomized, controlled clinical trial of topical negative pressure use in skin grafting. *Plast Reconstr Surg.* 2004; 114(4): 917-22.
8. Moues CM, Vos MC, van den Bemd GJ, Stijnen T, Hovius SER. Bacterial load in relation to vacuum-assisted closure wound therapy: a prospective randomized trial. *Wound Repair Regen.* 2004; 12(1): 11-7.
9. Moues CM, van den Bemd GJ, Meerding WJ, Hovius SE. An economic evaluation of the use of TNP on full-thickness wounds. *J Wound Care.* 2005; 14(5):224-7.
10. Eginton MT, Brown KR, Seabrook GR, Towne JB, Cambria RA. A prospective randomized evaluation of negative-pressure wound dressings for diabetic foot wounds. *Ann Vasc Surg.* 2003; 17(6): 645-9.
11. Wanner MB, Schwarzl F, Strub B, Zaech GA, Pierer G. Vacuum-assisted wound closure for cheaper and more comfortable healing of pressure sores: a prospective study. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 2003; 37(1): 28-33.
12. Ford CN, Reinhard ER, Yeh D, et al. Interim analysis of a prospective, randomized trial of vacuum-assisted closure versus the Healthpoint system in the management of pressure ulcers. *Ann Plast Surg.* 2002; 49(1): 55-61.
13. Joseph E, Hamori CA, Bergman S, Roaf E, Swann NF, Anastasi GW. A prospective, randomized trial of vacuum-assisted closure versus standard therapy of chronic nonhealing wounds. *Wounds.* 2000; 12(3): 60-7.
14. McCallon SK, Knight CA, Valiulus JP, Cunningham MW, McCulloch JM, Farinas LP. Vacuum-assisted closure versus saline moistened gauze in the healing of postoperative diabetic foot wounds. *Ostomy Wound Manage.* 2000; 46(8): 28-34.
15. Genecov DG, Schneider AM, Morykwas MJ, Parker D, White WL, Argenta LC. A controlled subatmospheric pressure dressing increases the rate of skin graft donor site reepithelialization. *Ann Plast Surg.* 1998; 40(3):219-25.
16. Andros G, Armstrong DG, Attinger CE, et al. Consensus statement on negative pressure wound therapy (VAC Therapy) for the management of diabetic foot wounds. *Wounds.* 2006; 52 (Suppl): 1-32.
17. Lambert KV, Hayes P, McCarthy M. Vacuum assisted closure: a review of development and current applications. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005; 29(3): 219-26.
18. Venturi ML, Attinger CE, Mesbahi AN, Hess CL, Graw KS. Mechanisms and clinical applications of the vacuum-assisted closure (VAC) device: a review. *Am J Clin Dermatol.* 2005; 6(3): 185-94.
19. Wongworawat MD, Schnall SB, Holtom PD, Moon C, Schiller F. Negative pressure dressings as an alternative technique for the treatment of infected wounds. *Clin Orthop Relat Res.* 2003; (414): 45-8.
20. White RA, Miki RA, Kazmier P, Anglen JO. Vacuum-assisted closure complicated by erosion and hemorrhage of the anterior tibial artery. *J Orthop Trauma.* 2005; 19:56.
21. Krasner DL. Managing wound pain in patients with vacuum-assisted closure devices. *Ostomy Wound Manage.* 2002; 48(5): 38-4.
22. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA.* 2005; 293(2): 217-28.
23. Page JC, Newswander B, Schwenke DC, Hansen M, Ferguson J. Retrospective analysis of negative pressure wound therapy in open foot wounds with significant soft tissue defects. *Adv Skin Wound Care.* 2004; 17(7): 354-64.
24. Armstrong DG, Lavery LA, Abu-Rumman P, et al. Outcomes of subatmospheric pressure dressing therapy on wounds of the diabetic foot. *Ostomy Wound Manage.* 2002; 48(4): 64-8.
25. Clare MP, Fitzgibbons TC, McMullen ST, Stice RC, Hayes DF, Henkel L. Experience with the Vacuum assisted closure negative pressure technique in the treatment of non-healing diabetic and dysvascular wounds. *Foot Ankle Int.* 2002; 23(10): 896-901.
26. Scherer LA, Shiver S, Chang M, Meredith JW, Owings JT. The vacuum assisted closure device: a method of securing skin grafts and improving graft survival. *Arch Surg.* 2002; 137(8): 930-4.