



Terapia de pressão negativa para tratamento de úlceras neuropáticas crônicas do pé diabético não infectadas - eficácia de curto prazo e resultados de longo prazo

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

Received: 4 June 2018 / Accepted: 30 July 2018 / Published online: 11 August 2018
© The Author(s) 2018

Abstrato

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

Métodos

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

Resultados: Os pacientes designados para NPWT foram caracterizados por uma área de ferida maior (15,7 vs. 2,9 cm²). A redução na área da ferida foi encontrada na NPWT (-1,1 cm², -10,2%, p = 0,0001) e no grupo comparador (-0,3 cm², -18,0%, p = 0,0038). Nenhum evento adverso sério relacionado à NPWT foi observado. Dentro de 1 ano, 55,1% (27/49) dos DFUs foram fechados no grupo NPWT e 73,7% (14/19) no grupo comparador (p = 0,15). Na regressão logística, a duração da ferida e a menor área inicial, mas não o modo de tratamento, foram associadas ao fechamento. O acompanhamento de um ano após a resolução do DFU revelou uma taxa de recorrência de ~ 30,0% em ambos os grupos (p = 0,88).

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

Palavras-chave: Terapia de pressão negativa ● Síndrome do pé diabético ● Diabetes tipo 2

Introdução

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

Esses autores contribuíram igualmente: Borys S, Hohendorff J

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

- ¹ Department of Metabolic Diseases, University Hospital in Krakow, Krakow, Poland
- ² Department of Metabolic Diseases, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland
- ³ Center for Medical GenomicsOMICRON, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland
- ⁴ Faculty of Medicine, University of Toronto, Toronto, Canada

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

Os objetivos deste estudo observacional prospectivo foram: (1) avaliar a eficácia de curto prazo e os dados de segurança do uso da NPWT em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e feridas neuropáticas, concomitantes nos pés, não isquêmicas e não infectadas; (2) para coletar informações sobre resultados de longo prazo nesses pacientes e compará-los com pacientes não expostos à NPWT e pacientes com diferentes características de feridas, áreas notáveis de úlcera menores.

Assuntos e métodos

Os pacientes incluídos nesta observação clínica prospectiva eram participantes do projeto de pesquisa sobre os mecanismos moleculares da NPWT [13]. O grupo total de estudo consistiu em 75 pacientes consecutivos com DM2 e ulceração (ões) concomitante (s) nos pés tratados entre 2014 e 2018 no Departamento de Doenças Metabólicas do Hospital Universitário de Cracóvia, um centro ambulatorial acadêmico terciário

estudou pacientes com DFS no sul da Polônia. Os pacientes foram qualificados para o estudo se tivessem polineuropatia diabética periférica (diagnosticada com pelo menos dois testes clínicos padrão) complicada por ulcerações neuropáticas superficiais, não infectadas e não isquêmicas do pé. Os critérios de exclusão incluíram osteomielite ativa e neuroartropatia de Charcot ativa que foram verificados por exame clínico (profundidade da ferida, teste da sonda até o osso) e radiografias do pé afetado, bem como isquemia clinicamente significativa, definida como falta de pulsos de ambas as artérias principais do pé e / ou um índice tornozelo-braço <0,9. Os indivíduos foram designados para a terapia padrão sozinha ou combinada com NPWT por 8 ± 1 dias, uma duração rotineiramente usada em nossa prática clínica. A alocação de pacientes com DM2 para estudar os braços não foi aleatória, mas com base nas características da ferida e em critérios pré-especificados. Os pacientes foram designados ao grupo NPWT se tivessem ulcerações neuropáticas não infectadas de uma área > 1 cm² em um pé, ou ao grupo comparador se tivessem ulcerações de uma área ≤1cm² ou SLD bilateral. Por outro lado, os pacientes foram alocados para o grupo comparador, se eles tivessem ulcerações em uma área > 1 cm², se existissem dificuldades técnicas (por exemplo, localização desfavorável para a aplicação da NPWT) ou se o paciente não consentisse com a NPWT. Na visita inicial, os pacientes foram designados para tratamento incluindo, ou não, o uso de NPWT. O curativo NPWT foi trocado 3–5 dias após a visita inicial e, depois de mais 3–5 dias, o tratamento foi encerrado. Os pacientes designados ao grupo comparador tiveram visitas de controle nos mesmos intervalos de tempo. Em cada momento, um exame clínico padrão e desbridamento da ferida foram realizados. Usamos um sistema NPWT comercial (Renasys EZ Plus / Smith & Nephew, Londres, Reino Unido) com um dispositivo portátil e recipiente de fluido ajustado. Pressão negativa contínua de 120 mmHg foi aplicado durante a terapia. As espumas Renasys F foram cortadas e colocadas no leito da ferida, e os soft ports Renasys foram usados como descrito acima quando os curativos foram trocados. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê Bioético da Universidade Jagiellonian e estava de acordo com a Declaração de Helsinque. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes individuais incluídos no estudo.

Após esse período inicial, todos os indivíduos permaneceram sob cuidados médicos de rotina e receberam terapia padrão em nosso centro. Realizamos um acompanhamento para avaliar os resultados de longo prazo da cicatrização da úlcera e potencial recorrência da úlcera em ambos os grupos de estudo com diferentes características basais da úlcera. Após a fase inicial, todos os pacientes permaneceram em atendimento ambulatorial de rotina. Durante todo o período de tratamento e após o fechamento da ferida, o contato telefônico com o centro clínico também foi possível para os pacientes. Um método padrão de descarregamento por meio do uso de calçados adequados, duas muletas e / ou uma cadeira de rodas foi aconselhado durante a terapia. Além disso, técnicas básicas de reabilitação com um perfil de risco mínimo de feridas foram aconselhadas.

Para cuidados domiciliares, os pacientes também foram aconselhados a trocar o curativo padrão duas vezes ao dia após procedimentos de higiene básicos típicos usando gaze estéril e solução salina e / ou fluidos anti-sépticos incolores. Durante as fases inicial e de acompanhamento, a área da úlcera foi medida em cada visita usando o aplicativo MOWA Mobile Wound Analyzer (Healthpath, Itália).

Para a fase inicial, definimos o resultado principal como uma mudança na área da ferida dentro de cada grupo de estudo expressa como um valor absoluto, bem como uma porcentagem. A lista de desfechos para a fase de acompanhamento incluiu o fechamento e a taxa de recorrência em cada grupo, bem como a comparação entre os grupos. Uma epiteliação completa do leito da ferida sem

Table 1 Baseline clinical characteristics and biochemical measurements of the study groups

	Grupo NPWT	Grupo Comparado	<i>p</i> Valor
Número de casos; <i>n</i>	53	22	NA
Sex; <i>n</i> M/F, % M	45/8, 84.9%	17/5, 77.3%	0.42
Idade; em anos	65.4 ± 8.6	64.2 ± 6.8	0.54
Duração da diabetes; em anos	14.3 ± 8.0	17.1 ± 7.4	0.17
BMI; kg/m ² ^a	29.8 ± 5.1	30.5 ± 4.9	0.60
Terapia de insulina; <i>n</i> Y/N, %Y	50/3, 94.3%	20/1, 95.2%	0.87
Dose diária de insulina	55.3 ± 27.5	55.0 ± 25.9	0.97
U ^a HbA1c; % ^a	7.0 ± 1.3	7.4 ± 1.5	0.30
HbA1c, mmol/mol ^a	53.5 ± 13.9	57.4 ± 16.8	0.30
eGFR CKD EPI; ml/min/1,73 m ² ^a	79.6 ± 21.7	74.5 ± 21.1	0.35
eGFR < 60 ml/min/1,73 m ² , % (<i>n</i>)	20.8% (11)	31.8% (7)	0.31
Colesterol Total; mmol/l ^a	3.3 ± 0.8	3.4 ± 0.9	0.75
HDL; mmol/l ^a	0.9 ± 0.4	0.8 ± 0.1	0.90
LDL; mmol/l ^a	2.0 ± 0.8	2.1 ± 0.7	0.45
Triglicérides; mmol/l ^a	1.3 ± 0.6	1.5 ± 0.7	0.60
Fumantes; <i>n</i> atual / anterior / nunca	4/27/18	3/9/8	0.61

^aDados apresentados como média ± SD

Tabela 2 Características e resultados do estudo relacionado a feridas

	NPWT group	Comparator group	<i>p</i> Valor
Duração da ferida, semanas	21.1 ± 24.7	14.4 ± 14.3	0.10
Área da ferida; cm ² ^a	15.7 ± 14.6	2.9 ± 4.4	0.0000
Redução da área da ferida após 8 ± 1 dias; cm ² ^a	1.1 ± 1.7	0.3 ± 0.7	0.20 ^b
Redução da área da ferida após 8 ± 1 dias; % ^a	10.2 ± 14.41	18.0 ± 15.7	0.04 ^b
Resolução completa da úlcera em 1 ano; % (<i>n</i>)	55.1 (27/49)	73.7 (14/19)	0.15
Recidivas da úlcera dentro de 1 ano após a resolução completa da úlcera; % (<i>n</i>)	29.2 (7/24)	31.3 (5/16)	0.88
Acompanhamento mediano, meses, DP médio, mediana, intervalo de QI	21.1 ± 9.1 21.1 (IQR: 15.9–28.3)	23.8 ± 10.4 29.8 (IQR: 15.2–31.7)	0.26
Amputações grandes; <i>n</i>	0	1	0.11
Mortes; <i>n</i>	3	2	0.61

Dados apresentados como média ± SD

O valor *p* para a redução na área da ferida após 8 ± 1 dias no NPWT foi *p* = 0,0001, enquanto no grupo comparador foi 0,0038

a presença de secreção ou crosta foi necessária para considerar a úlcera fechada. Também acompanhamos mortes e grandes amputações.

A análise estatística foi realizada com o software Statistica v. 13.0 (TIBICO Software, Palo Alto, CA, EUA). Um valor de *p* < 0,05 foi considerado significativo. Testes paramétricos *t* ou testes *U* não paramétricos foram realizados para descrever as características clínicas de base dos grupos de estudo. Para avaliar as mudanças nas áreas da ferida após o tratamento nos grupos de estudo, foram realizados testes de Wilcoxon. Fatores clínicos que afetam o fechamento dentro de 12 meses nos grupos de estudo foram avaliados com regressão logística. A lista de variáveis independentes consistia em idade, sexo, IMC, modo inicial de tratamento (NPWT vs. padrão), duração da ferida, área da ferida, duração do diabetes, valor de HbA1c, função renal (TFG) e tabagismo.

Resultados

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

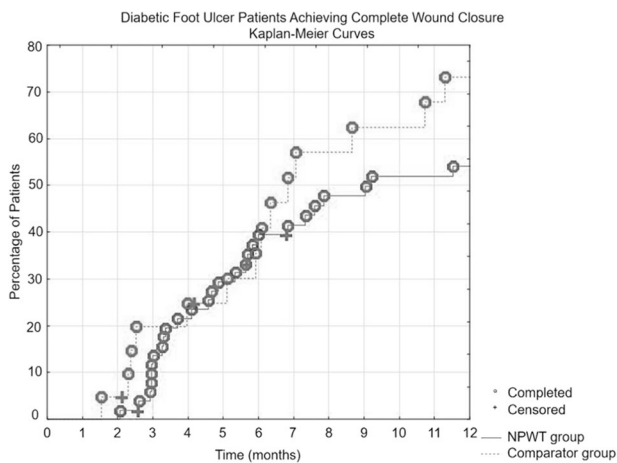


Fig. 1 Curvas de sobrevivência Kaplan-Meier mostrando a porcentagem de pacientes com síndrome do pé diabético atingindo o fechamento completo da ferida

A redução na área da ferida após 8 ± 1 dias foi encontrada em ambos os grupos NPWT e comparador ($-1,1 \pm 1,7$ cm², $-10,2\% \pm 14,4\%$, $p = 0,0001$ e $-0,3 \pm 0,6$, $-18,0\% \pm 15,7\%$, $p = 0,0038$, respectivamente). Durante a fase inicial, não observamos complicações graves locais ou sistêmicas com NPWT, incluindo dor, celulite, infecções, necrose, hemorragia e trombose. Dois pacientes do grupo NPWT e nenhum do grupo comparador foram perdidos para acompanhamento no final da fase inicial do estudo.

Após a fase inicial, todos os pacientes foram observados em média a cada $5,2 \pm 2,6$ semanas até que toda a ulceração fosse fechada. Dentro de 1 ano, 55,1% (27/49) das úlceras nos pés foram curadas no grupo NPWT e 73,7% (14/19) no grupo comparador ($p = 0,1525$). Durante o acompanhamento médio (tempo para concluir o fechamento da ulceração ou tempo para perda de acompanhamento) de 7,6 meses (IQR: 4,1–17,3 meses) no grupo NPWT e 6,3 meses (IQR: 4,0–11,3 meses), uma úlcera completa o fechamento em 78,4% (40/51) e 77,3% (17/22) dos pacientes, respectivamente ($p = 0,9126$). Com base na regressão logística, os fatores associados ao fechamento completo da ferida dentro de um ano entre o grupo foram menores em duração da ferida (OR: 0,885, IC de 95%: 0,799–0,982) e área menor da ferida (OR: 0,905, IC de 95%: 0,830–0,986), mas não outros fatores, incluindo o modo de tratamento. As curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier são mostradas na Fig. 1. Um acompanhamento de um ano após a resolução da ulceração revelou 29,1% (7/24) e 31,3% (5/16) de recorrências na ulceração do pé no grupo NPWT e comparador, respectivamente ($p = 0,8880$). Durante todo o acompanhamento médio de 21,8 meses (IQR: 15,6–29,9), uma grande amputação ocorreu em um paciente e 5 pacientes morreram (3 deles após a cicatrização completa da ferida; 3 mortes ocorreram em pacientes do grupo NPWT e 2 de o grupo de comparação).

Além disso, houve 5 pacientes com feridas não cicatrizadas perdidas para acompanhamento (4 pacientes do grupo NPWT após 3, 7, 15 e 16 meses e 1 paciente do grupo comparador após 4 meses). Além disso, 8 pacientes perderam o acompanhamento após a cicatrização completa da úlcera (média de $4,3 \pm 4,8$ meses). Os resultados do tratamento estão resumidos na Tabela 2.

Discussão

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

Pacientes com ulcerações plantares neuropáticas, não isquêmicas e não infectadas constituem aproximadamente um quarto dos pacientes em clínicas de pés diabéticos [14]. Embora o fechamento seja alcançado em 1 ou 2 meses em vários indivíduos afetados, os pacientes restantes experimentam uma cura prolongada e constituem um verdadeiro desafio na prática clínica. O Grupo de Trabalho Internacional sobre o Pé Diabético (IWGDF) sugere o uso de um elenco de contato total não removível (TTC) que se mostrou benéfico na cicatrização de feridas para ulcerações diabéticas com tais características [15–17]. No entanto, devido à sua natureza demorada e possibilidade infrequente de reembolso, entre outras causas, o TTC é aplicado apenas em 6% dos pacientes que são potencialmente bons candidatos para tal tratamento [18]. NPWT é outra opção recomendada para o tratamento de úlceras de pé diabético por alguns grupos internacionais de especialistas [19]. Sua eficácia foi confirmada em 2 ensaios randomizados de longo prazo, ambos com duração de 112 dias, onde mostrou superioridade sobre as abordagens padrão ou terapia avançada de feridas úmidas no tratamento de úlceras de pé diabético, atingindo taxas de fechamento de 43 e 56% nos dois ensaios, respectivamente [11, 12]. Mesmo assim, as evidências relativas à sua eficácia no mundo real são escassas.

Em nosso estudo, uma redução de aproximadamente 10% da área da ferida foi alcançada após 8 dias de exposição à NPWT. Isso foi semelhante a uma redução de 12% alcançada em um estudo semelhante com uma duração duas vezes maior que o nosso [20]. Deve-se observar que, devido à natureza observacional deste estudo, não fomos capazes de comparar totalmente objetivamente a eficácia da NPWT em relação à terapia padrão. Ao contrário do estudo israelense, nenhum evento adverso sério foi registrado neste estudo.

Em nosso estudo, 55% das úlceras no grupo NPWT e

realizado no estudo EURODIALE mostrou uma taxa de resolução de úlcera semelhante [21]. A lista de preditores clínicos independentes de cicatrização completa da úlcera inclui o tempo desde o início da úlcera e a magnitude de sua área. Digno de nota, o nível de HbA1c não influenciou este resultado, de acordo com uma observação publicada recentemente [22]. Além disso, é bem conhecido que a insuficiência renal em estágio terminal e a diálise estão associadas à má cicatrização de feridas e amputação de membros. Também existem estudos que mostram cicatrização de feridas prejudicada em indivíduos com eTFG moderadamente reduzida [23]. Em nosso estudo, os pacientes com eTFG <60 ml / min / 1,73 m² representaram 24% do grupo de estudo e a eTFG não foi associada a falha na cicatrização. O acompanhamento de um ano revelou uma taxa de recorrência da úlcera de mais de 30%, um achado em linha com outros estudos [24]. Curiosamente, a taxa de recorrência da úlcera foi quase a mesma em ambos os grupos, apesar de uma grande diferença na magnitude de sua área inicial. Esse achado deve alertar os médicos para o fato de que uma alta taxa de recorrência também está presente em úlceras de área relativamente pequena. Na verdade, foi proposto anteriormente que os médicos usem os termos "remissão da úlcera" em vez de "cicatrização da úlcera" na prática clínica [24, 25]. No estudo apresentado, após o fechamento da úlcera, todos os pacientes receberam aconselhamento padrão sobre a prevenção da recorrência da úlcera no pé (por exemplo, manter o controle glicêmico adequado, usar calçados apropriados e inspecionar o pé a cada dia). No entanto, não há certeza de que mesmo programas educacionais estruturados e direcionados estejam associados a benefícios clínicos [26]. Um estudo de base populacional revelou um aumento de mais de 2 vezes no risco de mortalidade entre indivíduos com histórico de úlceras nos pés [27]. O risco de mortalidade entre pacientes com amputação de membros inferiores é comparável àqueles com doenças malignas [8]. Devido ao mau prognóstico associado às úlceras de pé diabético e amputações de membros inferiores, é necessária uma maior ênfase na prevenção primária e secundária nos sistemas de saúde.

Existem várias deficiências relacionadas a este estudo. Em primeiro lugar, o estudo é limitado por sua natureza observacional não aleatória. Posteriormente, houve diferenças substanciais na magnitude das áreas de úlcera em ambos os grupos de estudo. Além disso, o uso de métodos mais confiáveis para excluir um componente isquêmico substancial de uma úlcera, como medição da pressão transcutânea de oxigênio ou medição da pressão sistólica do dedo do pé, não estava disponível para este estudo. Muitos fatores de risco conhecidos e provavelmente desconhecidos não foram incluídos na análise de regressão. Além disso, 20% dos pacientes perderam o acompanhamento, pois alguns deles provavelmente decidiram retornar aos ambulatórios locais, principalmente após o fechamento das ulcerações. No entanto, não podemos excluir a possibilidade de que alguns deles tinham úlcera recorrentes, sofreu amputações ou morreu. Apesar dessas limitações, nosso estudo exibiu dados importantes do mundo real sobre o tratamento de ulcerações plantares diabéticas.

Conclusões

Em resumo, NPWT é segura para o tratamento de neuropatas, ulcerações plantares não isquêmicas e não infectadas em pacientes com DM2, embora este estudo observacional não tenha comprovado sua melhor eficácia sobre a terapia padrão. Adicionalmente, relatamos uma alta taxa de fechamento e recorrência de úlceras, esta última independentemente da área inicial da úlcera.

Financiamento: O estudo foi financiado pelo National Science Center na Polônia através do Opus Grant "Avaliação dos mecanismos moleculares da terapia de feridas por pressão negativa no tratamento da ulceração neuropática na síndrome do pé diabético" para MTM (Nr 2013/11 / B / NZ5 / 03298) O laboratório da Omicron (onde os experimentos de microarranjos foram realizados) foi financiado pela União Europeia (7º Programa-Quadro, Call number FP7-REGPOT-2011-1, Grant number 286038).

Contribuições dos autores: S.B., J.H., A.L.S., B.K.W. e M.T.M. realizou a pesquisa. J.H., S.B. e C.F. analisou os dados. B.K.W., S. B., J.H. e M.T.M. delineou o estudo de pesquisa e interpretou os dados. S.B., J.H. e M.T.M. escreveu o jornal. Todos os autores contribuíram com a revisão crítica do manuscrito e aprovaram sua publicação. M.T.M. e B.K.W. são os fiadores deste trabalho.

Conformidade com os padrões éticos

Conflito de interesses: Os autores declaram não haver conflito de interesses.

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

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

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

Referências

1. A.K. Wright, E. Kontopantelis, R. Emsley et al. Life expectancy and cause-specific mortality in type 2 diabetes: a population-based cohort study quantifying relationships in ethnic subgroups. *Diabetes Care* **40**(3), 338–345 (2017)
2. A.J. Boulton, The diabetic foot: grand overview, epidemiology and pathogenesis. *Diabetes Metab. Res. Rev.* **24** (Suppl 1), 3–6 (2008)
3. G.H. Skrepnek, J.L. Mills Sr., L.A. Lavery, D.G. Armstrong, Health care service and outcomes among an estimated 6.7 million ambulatory care diabetic foot cases in the U.S. *Diabetes Care* **40** (7), 936–942 (2017)

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