











# Feridas crônicas

Vincent Falanga<sup>1,2</sup> , Roslyn Rivkah Isseroff<sup>3,4</sup> , Athena M. Soulika<sup>3,4,5</sup> , Marco Romanelli<sup>6</sup> , David Margolis<sup>7,8</sup> , Suzanne Kapp<sup>9</sup> , Mark Granick<sup>10</sup>  e Keith Harding<sup>11,12</sup> 

**Resumo** | As feridas crônicas são caracterizadas por sua incapacidade de cicatrizar dentro de um período de tempo esperado e emergiram como um problema clínico cada vez mais importante nas últimas décadas, devido à sua incidência crescente e maior reconhecimento da morbidade associada e da carga socioeconômica. Até alguns anos atrás, o manejo de feridas crônicas contava com padrões de atendimento desatualizados. No entanto, a abordagem dessas condições crônicas tem melhorado, com melhor prevenção, diagnóstico e tratamento. Tais melhorias se devem a grandes avanços na compreensão dos aspectos celulares e moleculares da ciência básica, em avanços inovadores e tecnológicos nas modalidades de tratamento da engenharia biomédica e em nossa capacidade de conduzir pesquisas clínicas bem controladas e confiáveis. As abordagens baseadas em evidências resultantes desses avanços tornaram-se o novo padrão de atendimento. Ao mesmo tempo, essas melhorias são atenuadas pelo reconhecimento de que existem lacunas persistentes no conhecimento científico sobre cicatrização prejudicada e na capacidade dos médicos de reduzir a morbidade, a perda de membros e a mortalidade. Portanto, fazer um balanço do que é conhecido e do que é necessário para melhorar a compreensão das feridas crônicas e sua falha associada à cicatrização é crucial para garantir melhores tratamentos e resultados.

As feridas crônicas são caracterizadas por sua incapacidade de cicatrizar dentro de um período de tempo esperado. No entanto, não há estudos prospectivos rigorosos para abordar o 'período de tempo' da cicatrização prejudicada. Portanto, pode-se argumentar que os autores podem estar propondo uma definição de feridas crônicas baseada em quanto tempo leva para uma ferida cicatrizar<sup>1–3</sup>. Essa abordagem é artificial, mas, infelizmente, uma definição melhor que seja cientificamente aceitável não está disponível no momento. Uma das principais razões para o desafio de definição é que as feridas crônicas são bastante heterogêneas em termos de etiologia, patogênese, tamanho, localização corporal, morbidade, risco de perda do membro afetado, fatores do hospedeiro e várias outras variáveis (Fig. 1). As feridas crônicas geralmente acometem a população adulta e são decorrentes de complicações decorrentes de insuficiência venosa, diabetes e neuropatias, incapacidade de locomoção e/ou lesão medular (úlceras por pressão (UP)) e insuficiência arterial<sup>1</sup>. Existem vários outros cenários clínicos em que a lesão inicial é resultado de fatores genéticos (por exemplo, o espectro da epidermólise bolhosa em crianças) ou exposição à radiação (acidental ou terapêutica). Além disso, a disfunção do sistema imunológico tem um papel maior na patogênese de algumas úlceras crônicas, como pioderma gangrenoso e úlceras atípicas (por exemplo, aquelas decorrentes de criofibrinogenemia ou crioglobulinemia)<sup>4</sup>, do que em outras. Estima-se que 1 da 2% população mundial sofrerá uma ferida crônica ao longo da vida<sup>3,5</sup>.

Em países menos desenvolvidos, as etiologias também podem

ser bem diferente dos países desenvolvidos; exemplos incluem deficiências nutricionais, infestação parasitária e fúngica crônica e hanseníase. No entanto, independentemente da causa subjacente, um denominador comum de feridas crônicas é a 'cicatrização prejudicada', que alguns autores e médicos chamam de 'falha na cicatrização'.

Nos últimos anos, tem havido um interesse renovado na compreensão da cicatrização prejudicada em feridas crônicas e seu tratamento. Houve progresso na aplicação dos avanços da pesquisa básica, principalmente celular e molecular, para testar novos tratamentos para feridas crônicas, como aqueles derivados da engenharia de tecidos, células-tronco e fatores de crescimento. Além disso, melhorias nos dispositivos (como melhores curativos e uso de pressão negativa) e nas abordagens cirúrgicas (como maior reconhecimento da importância do desbridamento) contribuíram para melhorar o manejo das feridas crônicas. Apesar desse progresso, as feridas crônicas constituem um problema desafiador, e permanecem lacunas no conhecimento das feridas crônicas em geral e sua característica de cicatrização prejudicada. Muitas das informações sobre a patogênese de feridas crônicas foram obtidas de modelos animais, predominantemente roedores. Os mecanismos identificados nesses estudos nem sempre são aplicáveis a feridas crônicas humanas, pois o objetivo de desenvolver modelos animais válidos de feridas crônicas ainda não foi alcançado. Além disso, estudos em animais de grande porte que poderiam dar maior

✉ e-mail: [vfalanga@bu.edu](mailto:vfalanga@bu.edu)

<https://doi.org/10.1038/s41572-022-00377-3>

## Endereços do autor

<sup>1</sup>Departamento de Dermatologia, Universidade de Boston, Boston, MA, EUA.

<sup>2</sup>Departamento de Bioquímica, Universidade de Boston, Boston, MA, EUA.

<sup>3</sup>Departamento de Dermatologia, Universidade da Califórnia em Davis, Davis, CA, EUA.

<sup>4</sup>Seção de Dermatologia, VA Northern California Health Care System, Mather, CA, EUA.

<sup>5</sup>Shriners Hospital for Children, Sacramento, CA, EUA.

<sup>6</sup>Departamento de Dermatologia, Universidade de Pisa, Pisa, Itália.

<sup>7</sup>Departamento de Dermatologia, Universidade da Pensilvânia, Filadélfia, PA, EUA.

<sup>8</sup>Departamento de Bioestatística, Epidemiologia e Informática, Universidade da Pensilvânia, Filadélfia, PA, EUA.

<sup>9</sup>Departamento de Enfermagem, Universidade de Melbourne, Melbourne, Austrália.

<sup>10</sup>Departamento de Cirurgia, Rutgers New Jersey Medical School, Newark, NJ, EUA.

<sup>11</sup>Clinical Innovation Hub Cardiff University, Cardiff, País de Gales, Reino Unido.

<sup>12</sup>Skin Research Institute of Singapore (SRIS), Cingapura, Cingapura.

as feridas nem sempre são possíveis e muitas vezes não se prestam à manipulação genética mais fácil possível em roedores. No entanto, embora imperfeitos, os modelos animais ainda oferecem oportunidades para melhorar a compreensão da fisiopatologia da cicatrização prejudicada e promover o desenvolvimento de melhores abordagens terapêuticas<sup>1,5</sup>.

Nesta Cartilha, abordamos a epidemiologia das feridas crônicas, os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à sua formação e as complexidades em tratá-las. Exploramos como as feridas crônicas são melhor diagnosticadas e caracterizadas. Além disso, nos concentramos em modalidades de tratamento direcionadas no manejo de feridas crônicas e discutimos como essas feridas afetam a qualidade de vida (QV) dos pacientes. Por fim, discutimos as necessidades de pesquisa em várias áreas de abordagens mecanicistas e clínicas.

## Epidemiologia

As feridas crônicas são um problema mundial<sup>3,5–7</sup>. As discussões epidemiológicas de feridas crônicas são complicadas por variações na terminologia, doenças subjacentes (ou seja, comorbidades) e geodemográficas, bem como propensão à cicatrização ou efeitos do manejo. Em primeiro lugar, o termo 'ferida crônica' inclui muitas doenças humanas cujas etiologias, resultados, tratamento e prognóstico variam amplamente, dificultando uma definição unificada de quais lesões constituem uma ferida crônica<sup>2,8</sup>. As feridas crônicas às vezes são descritas de forma simplista como feridas complexas, mas esse termo é enganoso porque mesmo as feridas traumáticas e agudas são bastante complexas. No entanto, uma ferida crônica geralmente se refere a uma ferida de perda de pele superficial, parcial ou total que cicatriza por segunda intenção. As feridas crônicas têm uma prevalência pontual de 1,47 casos por 1.000 habitantes no Reino Unido<sup>9</sup>. Em segundo lugar, algumas feridas crônicas são definidas como uma comorbidade de outra doença. Por exemplo, para um paciente ter úlcera de pé diabético (UFD), ele deve ter diabetes mellitus.

No entanto, indivíduos com diabetes também são mais propensos a ter outras feridas crônicas, como úlceras venosas de perna (UVs; também conhecidas como úlceras de estase)<sup>10</sup>. A prevalência de feridas crônicas varia de acordo com a idade, e a maioria é mais comum em indivíduos idosos. Terceiro, a incidência e prevalência de feridas crônicas podem variar de acordo com a localização geográfica e comunidade ou unidade em [estudo](#)<sup>11–13</sup>. Finalmente, as feridas crônicas podem cicatrizar, ser tratadas com intervenções que alteram os membros e recorrer, alterando as estimativas de prevalência e incidência.

As UPs são um problema mundial, especialmente entre os pacientes enfermos. A prevalência de UPs é altamente dependente da residência (por exemplo, hospital ou lar de idosos), características do paciente e [idade](#)<sup>14–16</sup>. Em uma revisão mundial de 2019, a prevalência de estudos transversais de UPs variou de 3% a 31% em instituições de longa permanência<sup>16</sup> e também variou por país; entretanto, muitos dos estudos analisados nesta revisão tinham mais de uma [década](#)<sup>16</sup>, portanto, novos dados são necessários. Um estudo de 2019 em Portugal enfatizou a variação da prevalência por residência: 5,8% no hospital, 4,0% em lares de idosos e 0,02% na comunidade<sup>17</sup>. Uma prevalência comunitária semelhante foi observada em um estudo da Espanha, e uma prevalência semelhante em um lar de idosos foi observada em um estudo da [China](#)<sup>18,19</sup>. Uma avaliação de 51 lares de idosos na Suíça revelou uma faixa de prevalência de 0–19%<sup>15</sup>. A prevalência foi altamente dependente da idade do paciente e do escore de Braden (um escore de risco baseado em seis fatores do paciente, incluindo mobilidade, atividade, nutrição e percepção sensorial do paciente)<sup>15,20,21</sup>.

As UVs são o tipo mais comum de ferida crônica após as UPs, com prevalência estimada de 1,5–3 casos por 1.000 [pessoas](#)<sup>18,22–24</sup>. As UVs são mais comuns em mulheres do que em homens e a prevalência também aumenta com a [idade](#)<sup>22,23</sup>. A prevalência em indivíduos >65 anos é de ~1,5% e a incidência anual é de 1,2%<sup>23</sup>. A prevalência de UVs tem se mantido estável ao longo do tempo e por país<sup>25</sup>, mas varia de acordo com o local (ou seja, população total ou ambiente de atenção primária)<sup>26</sup>. No entanto, quanto às UPs, os estudos epidemiológicos para UVs geralmente têm mais de uma década e novos dados são necessários.

As DFUs são provavelmente o tipo de ferida crônica mais bem estudada<sup>12</sup>, provavelmente devido à importância do diabetes para a saúde pública, bem como à associação desta ferida com uma importante complicação do diabetes, amputação de membros inferiores (LEA), bem como [morte](#)<sup>27,28</sup>. Indivíduos com diabetes e DFU são >10 vezes mais propensos a ter LEA do que aqueles sem DFU<sup>29</sup>. Aqueles com DFU ou LEA têm um risco de morte duas ou três vezes maior, respectivamente, em comparação com aqueles sem nenhuma condição<sup>27,28</sup>. A prevalência de DFUs em indivíduos com diabetes é de 1,2–20% no hospital e 0,02–10% na [comunidade](#)<sup>12,26,30</sup>. A incidência mundial relatada de DFUs entre aqueles com diabetes é de 5 a 41 casos por 100 pessoas-ano<sup>12,31</sup>. No entanto, a prevalência de DFUs também varia de acordo com a idade, outras complicações do diabetes e [região](#)<sup>11,12,29,32</sup>. Por exemplo, em um estudo com todos os beneficiários do Medicare dos EUA, a prevalência anual foi de ~8,0% e a incidência foi de 6 casos por 100 pessoas-ano, mas variou com a idade, de 6,1% e 4,6 casos por 100 pessoas-ano entre 65 e 74 anos. diabéticos de 1 ano para 15,0% e 11,5 casos por 100 pessoas-ano entre aqueles com mais de 95 [anos](#)<sup>33</sup>. Tanto a prevalência quanto a incidência variaram de três a cinco vezes por região de referência hospitalar dos EUA<sup>7,26,27</sup>. A variação regional na prevalência e incidência também foi observada no [Reino Unido](#)<sup>34</sup>.

Espera-se que a pesquisa epidemiológica continue a ter um papel fundamental na prevenção de feridas crônicas e na identificação de terapias direcionadas, tanto estabelecidas quanto novas. Para DFUs, o foco pode necessariamente mudar para um esforço conjunto para evitar amputação de pernas e pés. Sistema de [Vigilância de Diabetes dos Estados Unidos](#)



**Fig. 1 | Fotografias clínicas representativas de feridas crônicas típicas.** **um** | Ulceração diabética devido a neuropatia e insuficiência arterial. O antepé foi previamente amputado. **b** | Úlcera venosa com rosa lipodermatoscle circunvizinha na face medial dos tornozelos. **c** | Úlcera de pressão profunda (decúbito) na área sacral. **d** | Úlcera diabética neuropática na sola de um paciente com diabetes e pé de Charcot. **e** | Ulceração extensa da parte inferior da perna devido à doença venosa e linfática combinada. O tecido de granulação vermelho escuro é anormal e pode significar colonização bacteriana. As bordas da ferida (cercadas por pele endurecida e fibrótica) e a ilha de pele (seta) próxima ao centro da ferida são incapazes de migrar para o tecido de granulação vermelho circundante do leito da ferida.

continua a acumular informações epidemiológicas sobre diabetes.

Por fim, a probabilidade de cicatrização de uma ferida está intimamente associada a fatores ou atributos baseados na ferida e no paciente<sup>6,12</sup>, como tamanho, duração e profundidade da ferida<sup>35,36</sup>. Um modelo matemático publicado que faz uso de atributos mais detalhados (por exemplo, feridas  $\geq 2$  cm<sup>2</sup>

,  $\geq 2$  meses de idade,  $\geq 2$  em grau como medida de profundidade) tem sido usado para prever com sucesso a cicatrização e pode ter um papel crescente na determinação da gravidade da ferida e no manejo clínico<sup>37</sup>.

## Mecanismos/fisiopatologia

### Mecanismos básicos de reparo de feridas

As fases fisiológicas do processo normal de cicatrização de feridas, incluindo detalhes dos processos celulares e moleculares que estão envolvidos nesses eventos fundamentais, foram extensivamente revisados em outros lugares<sup>38</sup>. O processo normal de cicatrização de feridas compreende fases sequenciais e sobrepostas de hemostasia imediata, seguidas de inflamação e fases proliferativas e de remodelação<sup>39</sup>. No entanto, é improvável que o processo de reparo tecidual em feridas crônicas se encaixe facilmente nesse paradigma 'linear' de fases sequenciais e sobrepostas<sup>38-40</sup> e, em vez disso, exibe uma organização não linear das fases (Fig. 2). Outro

Uma consideração importante é que muito do que se sabe sobre a cicatrização de feridas em humanos vem de estudos em modelos animais, que não se aproximam de forma convincente de feridas crônicas<sup>41</sup> e muitas vezes sofrem de contração excessiva (especialmente na pele de roedores)<sup>42</sup>. De fato, não existem modelos animais válidos reconhecidos de feridas crônicas. Portanto, esforços substanciais têm sido despendidos no desenvolvimento de modelos que apresentam algumas características que aproximam a cicatrização retardada e minimizam a contração da ferida<sup>41,43-45</sup>. No entanto, modelos animais adequados continuarão a ter um papel fundamental na obtenção de uma melhor compreensão dos processos fisiopatológicos celulares e moleculares e no teste de novos agentes terapêuticos<sup>46-53</sup>. A FDA publicou um guia valioso para o uso de testes em animais no desenvolvimento de tratamentos para úlceras cutâneas crônicas e queimaduras.

Este guia frequentemente citado provou ser valioso em muitos aspectos de ensaios clínicos e pesquisas<sup>54</sup>. Embora os modelos suínos sejam comumente usados, se modelos animais maiores, como primatas, seriam mais úteis não é claro e envolve considerações éticas.

Como as fases gerais da cicatrização de feridas foram amplamente revisadas em outros lugares<sup>38</sup>, focamos na fase de inflamação, pois seu papel fundamental no processo de reparo durante a cicatrização de feridas está sendo cada vez mais reconhecido

(veja abaixo e Fig. 3). Além disso, para fornecer uma discussão focada, nos concentramos em aspectos investigativos de cicatrização prejudicada que não se baseiam exclusivamente em estudos em animais, mas são derivados de evidências obtidas de feridas crônicas humanas (Fig. 4).

#### Imunidade inata na cicatrização de feridas

A imunidade inata é a defesa primária, inespecífica e de primeira linha que protege o hospedeiro contra patógenos e danos nos tecidos, ao contrário da imunidade adaptativa, que é a resposta a um antígeno específico (revisado em outro lugar<sup>55-58</sup>). A maior parte do conhecimento atual dos efeitos da imunidade inata na cicatrização de feridas deriva de estudos em roedores; no entanto, novos estudos utilizando técnicas avançadas de sequenciamento estão começando a elucidar mecanismos que podem estar associados a feridas crônicas em humanos. Aqui, revisamos a literatura atual em cicatrização de feridas em roedores e humanos, garantindo a distinção de mecanismos que são claramente aplicáveis e focados em feridas crônicas humanas (Fig. 4).

**Queratinócitos, miofibroblastos e fibroblastos.** A lesão da barreira cutânea epidérmica permite a invasão por patógenos que ativam o sistema imune inato e funções pró-reparativas. Os queratinócitos danificados liberam sinais de perigo, padrões moleculares associados a danos (DAMPs)<sup>59</sup>, que são reconhecidos por receptores de reconhecimento de padrões celulares (PRRs), como os receptores Toll-like (TLRs). Os PRRs também respondem a padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) derivados de patógenos invasores<sup>60</sup>. Essas vias, incluindo o aumento da atividade de sinalização de PRR, foram investigadas no contexto de cicatrização prejudicada<sup>61-63</sup>. As respostas também são ligantes

específico: DAMPs, como RNA de fita dupla não codificante do hospedeiro (dsRNA), regulam positivamente a expressão de TLR por queratinócitos<sup>64</sup> e a ativação de TLR3 em incóitos de queratos humanos inicia a síntese de componentes necessários para o reparo da barreira epidérmica, como esfingomielina e transglutaminase 1 (ref. 65).

Os queratinócitos também são importantes produtores de peptídeos ou proteínas antimicrobianas (AMPs), incluindo membros das famílias  $\gamma$ -defensina (hBDs) e catelicidina (hCAP18/LL-37) (Fig. 4). Os queratinócitos expressam constitutivamente hBD1, e o ferimento regula positivamente a expressão de LL-37, hBD2 e hBD3 (ref. 66-68). O LL-37 é regulado positivamente na borda de feridas cirúrgicas humanas agudas, mas está ausente na borda da ferida em feridas crônicas que não cicatrizam, e o bloqueio de sua função com anticorpos LL-37 prejudica a epitelização da ferida<sup>69</sup>.

Além disso, o tratamento com LL-37 acelera a cicatrização de úlceras venosas de difícil cicatrização<sup>68</sup>. Um estudo usando análise de sequenciamento de RNA de célula única (scRNA-seq) mostrou que os queratinócitos em UPs com resultados de cicatrização ruins regulam positivamente o complexo de histocompatibilidade principal classe II (MHC-II) em resposta ao aumento dos níveis de interferon- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) no local da ferida<sup>70</sup>. Além disso, a regulação positiva do MHC-II nos queratinócitos prejudica a ativação das células T nas bordas da ferida.

Outras células também podem contribuir para a imunidade inata e reparo tecidual, por exemplo, um subtipo de miofibroblastos que são derivados de células precursoras adiposas dérmicas<sup>71</sup>. Por outro lado, em feridas de camundongos, as células do folículo piloso podem sinalizar para os miofibroblastos e reprogramá-los para se diferenciarem em adipócitos, sugerindo novos caminhos para diminuir a cicatrização<sup>72</sup>. Os fibroblastos desempenham um papel essencial na cicatrização de feridas, feridas crônicas e medicina regenerativa<sup>73-75</sup>, e a desregulação dos fibroblastos também tem sido associada à cicatrização prejudicada.

Um estudo de scRNA-seq e transcriptômica espacial usando pele de doadores não diabéticos e doadores diabéticos com ou sem úlceras nos pés identificou um novo tipo de célula fibroblástica que expressa IL6, TNFAIP6, MMP1, MMP3, MMP11, HIF1A, CHI3L1 e outros genes<sup>76</sup>. Em um modelo de camundongo de cicatrização de feridas, os fibroblastos positivos de Engrailed 1 foram associados ao aumento da fibrose<sup>77</sup>. De acordo com esse achado, um estudo de transcriptômica unicelular de úlceras de pé diabético e normal mostrou que as populações de fibroblastos estavam desreguladas em DFUs e tinham expressão aumentada de genes fibróticos e inflamatórios<sup>78</sup>. Essas observações sugerem que a diversidade de fibroblastos é outro caminho importante para prosseguir ativamente na pesquisa sobre a fisiopatologia da cronicidade de feridas e cicatrização prejudicada.

**Macrófagos.** Os macrófagos têm um papel bem estabelecido na cicatrização de feridas, possivelmente devido à sua plasticidade. Essas células são particularmente importantes no fenótipo de cicatrização e formação de cicatrizes<sup>79,80</sup>. Os macrófagos mudam de um fenótipo pró-inflamatório, classicamente ativado, frequentemente referido como M1 e caracterizado pela secreção de IL-1, TNF, IL-6, IL-12, metaloproteinases de matriz (MMPs) e outras citocinas, para um mais anti-inflamatório. -fenótipo inflamatório, pró-reparativo, ativado alternativamente, muitas vezes denominado M2 e caracterizado pela produção de arginase, TGF $\beta$ , CCL18,

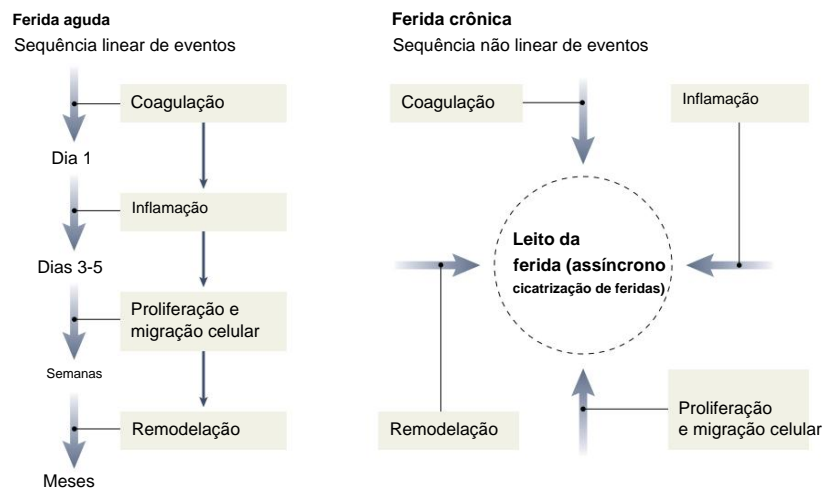


Fig. 2 | Cicatrização de feridas agudas e crônicas. Representação esquemática comparando o processo de cicatrização em feridas agudas e crônicas. Ao contrário da relação linear das fases reconhecidas de cicatrização normal em feridas agudas (esquerda), as feridas crônicas (direita) são caracterizadas por um processo em que as diferentes fases ocorrem de forma aleatória e sem prazo definido. Partes de uma ferida crônica podem estar em diferentes fases de cicatrização, o que é desafiador porque diferentes áreas da ferida crônica podem exigir abordagens terapêuticas separadas ou diferentes. Uma solução clínica comum para este problema é, sempre que possível, realizar o desbridamento cirúrgico e assim, pelo menos por alguns dias a uma semana, sincronizar as diferentes áreas do leito da ferida crônica para uma abordagem terapêutica mais unificada. O desbridamento cirúrgico pode precisar ser realizado com frequência, muitas vezes semanalmente.

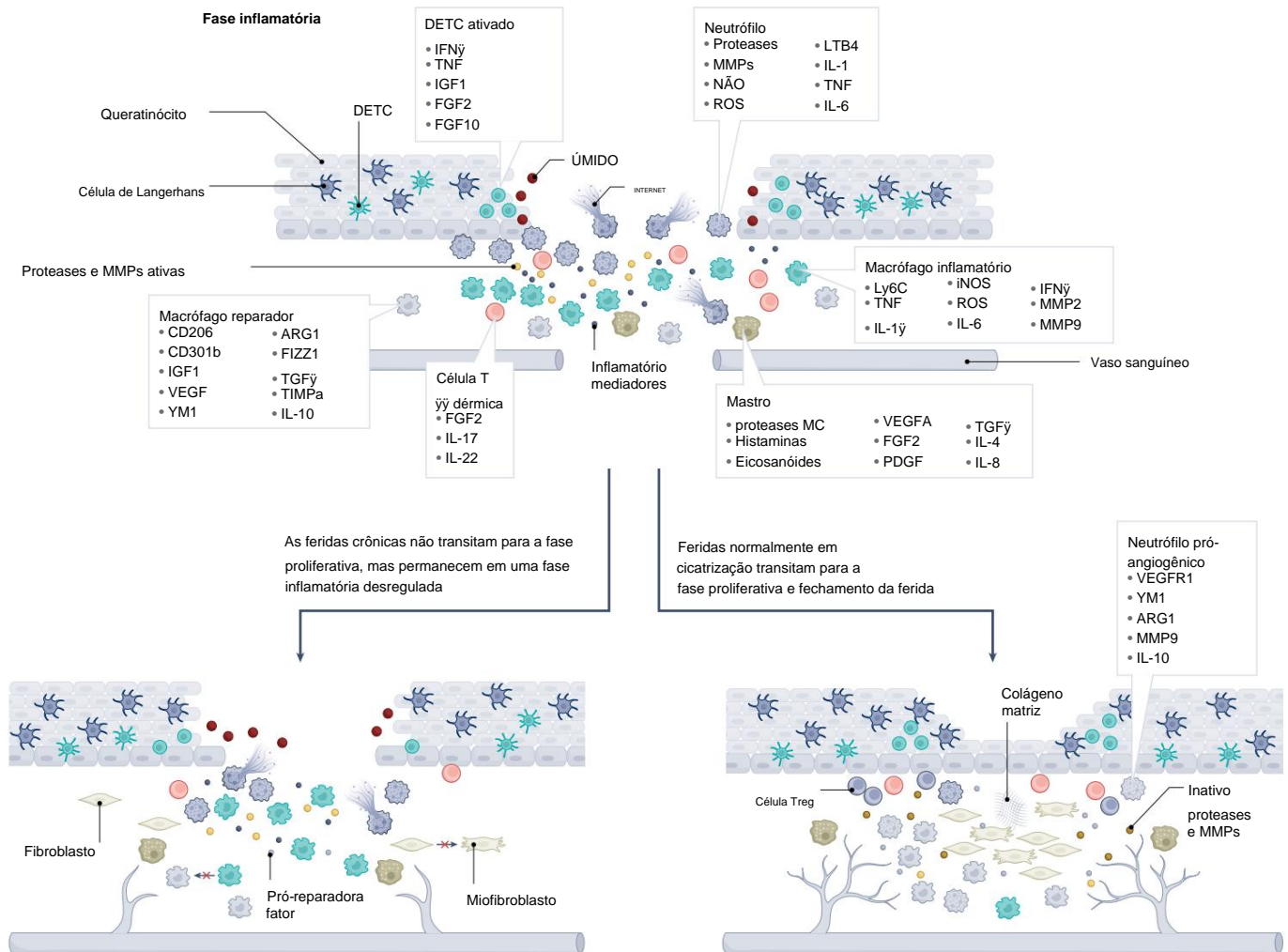


Fig. 3 | **O componente inflamatório da cicatrização de feridas em cicatrização normal e feridas crônicas.** Após a fase inflamatória, as feridas em cicatrização normal podem fazer a transição para a fase proliferativa da cicatrização de feridas, cuja marca registrada é uma mudança das células imunes para respostas anti-inflamatórias e proliferativas para permitir o reparo tecidual (painel inferior direito). No entanto, as feridas crônicas são caracterizadas por uma falha em extinguir as respostas inflamatórias locais, resultando em uma fase inflamatória estagnada e desregulada e, conseqüentemente, não progredem para o reparo tecidual (painel inferior esquerdo). DAMP, padrão molecular associado ao dano; DETC, célula T epidérmica dendrítica; MC, mastócitos; MMP, metaloproteinase de matriz; NET, armadilha extracelular de neutrófilos; NO, óxido nítrico; ROS, espécies reativas de oxigênio; Célula Treg, célula T reguladora.

PGE2 e IL-10, e a regulação positiva de receptores scavenger (como CD206 e CD163). In vitro, esses dois estados de polarização são caracterizados como distintos e mais facilmente controlados do que in vivo.

No entanto, essa nomenclatura está evoluindo e, no microambiente da ferida, os estágios de polarização dos macrófagos podem se apresentar como um contínuo e não como uma dicotomia<sup>81,82</sup>. Em modelos de lesão de camundongo, a geração da citocina CCL2 leva ao recrutamento de macrófagos, inicialmente com um fenótipo Ly6Chigh mais pró-inflamatório, que posteriormente transita para um fenótipo CCR2lowLy6Clow pró-angiogênico que é crucial para a revascularização<sup>83</sup>. Além disso, CD301b+ macrófagos têm sido associados à proliferação de miofibroblastos e reparo de feridas, embora a presença contínua desses macrófagos no local da ferida possa estar ligada à fibrose e formação de queloides<sup>71</sup>. Ablação condicional de macrófagos durante

vários estágios da cicatrização de feridas em camundongos revelaram funções específicas de estágio: a deleção no início da trajetória de cicatrização da ferida diminuiu o tecido de granulação e a formação de miofibroblastos, enquanto a depleção durante o estágio intermediário da cicatrização desestabiliza a vasculatura existente e prejudica a epitelização<sup>84,85</sup>. Curiosamente, a persistência de macrófagos pró-inflamatórios no local da ferida tem sido associada à cicatrização prejudicada da ferida<sup>86</sup>.

A mudança de um ambiente de ferida rico em M1 para um rico em M2 é crucial para a transição da fase inflamatória para a fase proliferativa da cicatrização de feridas, e esse processo de transição pode ser interrompido em feridas crônicas que não cicatrizam ou até variar dentro da mesma ferida. Várias moléculas foram identificadas como pistas para a transição fenotípica, incluindo citocinas produzidas por células T helper 2 (TH2) e eferocitose por neutrófilos<sup>87</sup>. As alterações epigenéticas induzidas por IFN $\gamma$  são

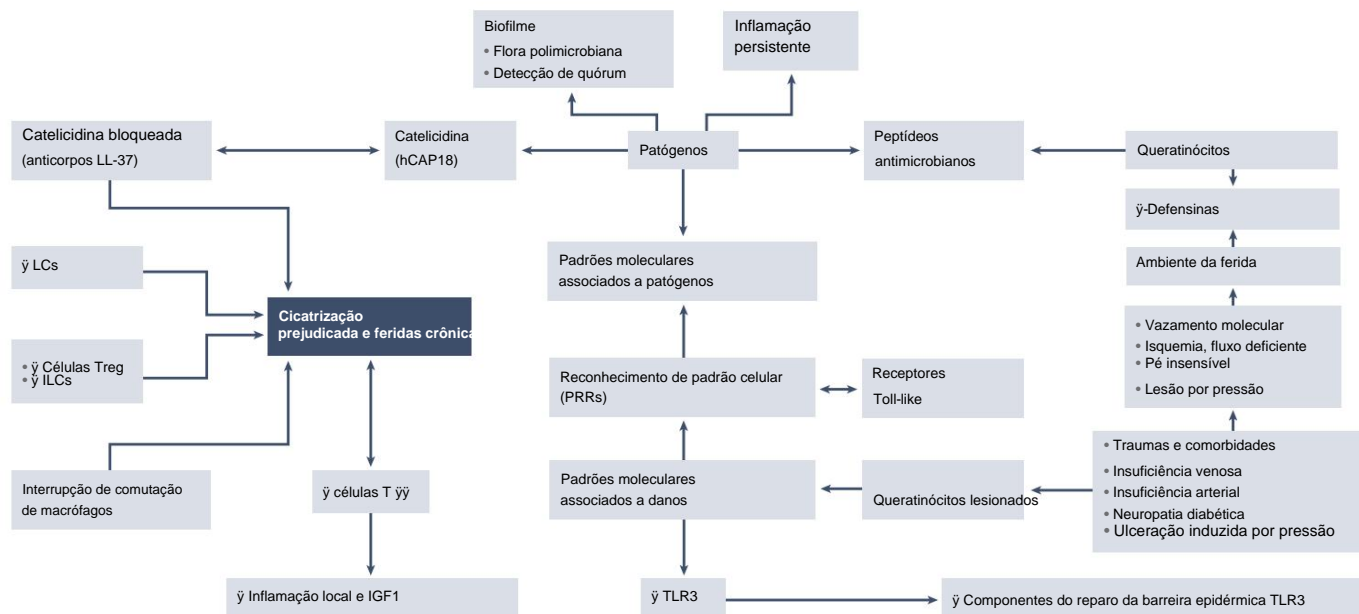


Fig. 4 | **Principais componentes da via para cicatrização prejudicada em feridas crônicas.** Representação esquemática de componentes fisiopatológicos selecionados subjacentes à cicatrização prejudicada e feridas crônicas. Separar esses componentes (amplamente estudados em feridas crônicas) daqueles que foram estudados mais extensivamente ou exclusivamente em feridas agudas é difícil. A complexidade das várias vias envolvidas em feridas crônicas, como aspectos imunológicos gerais, imunidade inata, anormalidades celulares, infecção e formação de biofilme e aspectos clínicos, é muito desafiadora, e mais pesquisas são necessárias para melhorar a compreensão dessa complexa rede de componentes e suas interações.

ILC, célula linfóide inata; LC, célula de Langerhans; PRR, receptor de reconhecimento de padrões; Célula Treg, célula T reguladora.

crucial para a transição de macrófagos do fenótipo M1 para o M2. O IFN $\gamma$  é suprarregulado em feridas com cicatrização normal, o que promove a expressão da histona metiltransferase SETDB2 em macrófagos<sup>88</sup>. SETDB2 trimetila a lisina 9 na histona 3 (H3K9me3) e resulta na abolição da ligação do fator nuclear- $\gamma$ B (NF- $\gamma$ B) ao DNA e na transição de M1 para M2. Feridas diabéticas apresentam níveis reduzidos de IFN $\gamma$  e, portanto, níveis diminuídos de SETDB2, levando a um aumento do número de macrófagos M1 no local da ferida. O estado metabólico da ferida também é crucial nesses eventos e respostas<sup>89,90</sup>. Por exemplo, o perfil redox, que afeta múltiplas vias de sinalização, leva a diferenças nos padrões moleculares entre feridas agudas e crônicas<sup>91</sup>. Outro exemplo é o papel da arginina.

A sinalização da arginase tem um papel importante no contexto do estado metabólico da ferida crônica<sup>92</sup>. A progressão não linear para cicatrização de feridas crônicas (Fig. 2) é outra característica complicadora; é bem possível, por exemplo, que diferentes áreas da ferida crônica possam estar em estados metabólicos variados. Essas descobertas e observações apresentam desafios para uma compreensão completa das feridas crônicas e também oportunidades para pesquisas muito necessárias.

A suplementação de feridas diabéticas e agudas com macrófagos polarizados M2 não só não promove, como também retarda a cicatrização de feridas<sup>93,94</sup>. Em apoio a esse achado, uma análise de scRNA-seq mostrou que a abundância de macrófagos M1 foi maior na cicatrização do que em DFUs não cicatrizantes<sup>76</sup>, e outros estudos descobriram que a abundância de neutrófilos e macrófagos foi menor em feridas agudas diabéticas do que em não-diabéticas<sup>95</sup>. Estes aparentemente

resultados contraditórios podem ser devidos ao momento da investigação em relação à transição de um subtipo de macrófago para outro e/ou falta de compreensão das características específicas de um macrófago 'curativo' que suporta a cicatrização e um macrófago que prejudica a cicatrização<sup>96</sup>. De fato, um estudo longitudinal mostrou que a proporção de M1 para M2 foi aumentada nas fases iniciais de DFUs de cicatrização em comparação com DFUs que não cicatrizaram, mas, durante os estágios posteriores, foi aumentada em DFUs que não cicatrizaram em comparação com aqueles que cicatrizaram. Esse resultado sugere uma relação entre uma resposta inflamatória sustentada e falha na cicatrização<sup>97</sup>. O processo de envelhecimento pode, de fato, levar a mais inflamação e cicatrização prejudicada<sup>98</sup>.

As células de Langerhans são macrófagos residentes em tecidos que são as principais células apresentadoras de antígenos na epiderme. Essas células expressam níveis elevados de MHC-II e migram para linfonodos de drenagem para apresentação de antígenos. Além disso, expressam lectinas do tipo C, incluindo langerina (também conhecida como CD207), CD205 e CD206, que são PRRs que facilitam a motilidade das células de Langerhans<sup>99</sup>. Números aumentados de células de Langerhans são encontrados nas bordas de feridas em cicatrização, e números reduzidos estão presentes em feridas diabéticas em camundongos e humanos<sup>100,101</sup>.

Em apoio mecanicista a esses achados, a depleção de células de Langerhans positivas para a langerina resulta em melhora da cicatrização em um modelo de camundongo<sup>102</sup>.

**Neutrófilos.** As células de origem mielóide povoam a pele após a lesão e exibem funções pró-inflamatórias (muitas vezes prejudiciais) ou pró-reparativas. Embora os neutrófilos tenham sido considerados principalmente como

combatendo a infecção microbiana e removendo o tecido danificado, eles são realmente essenciais para o reparo da ferida103–105.

No entanto, a persistência de neutrófilos em uma ferida está associada à degradação do colágeno recém-formado e ao reparo tecidual prejudicado; de fato, feridas de cicatrização lenta, como feridas diabéticas, são povoadas por um grande número de neutrófilos51,106–108. Em feridas excisionais, a depleção de pan-neutrófilos usando um anticorpo GR1 resulta em cicatrização acelerada em camundongos diabéticos e não diabéticos109. Curiosamente, a cicatrização é prejudicada em camundongos deficientes para CXCR2 (refs.110), um dos principais receptores que medeiam a migração de neutrófilos para a ferida102,111. As armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs) compreendem DNA nuclear contendo histonas, proteases e outras proteínas que auxiliam na captura e morte de microrganismos112. Pacientes com diabetes e feridas que não cicatrizam têm níveis aumentados de neutrófilos com marcadores NET, e camundongos diabéticos não infectados em que a formação de NET está prejudicada cicatrizam mais rapidamente51,108.

Os neutrófilos apresentam heterogeneidade fenotípica e plasticidade funcional: uma subpopulação pró-reparativa e pró-angiogênica expressa MMP9 para remodelação tecidual, que, por sua vez, libera VEGFA da matriz extracelular113. Além disso, os neutrófilos também expressam o próprio VEGF114.

**Mastócitos.** Os mastócitos são outro tipo de granulócito que tem sido estudado na cicatrização de feridas. Os mastócitos têm funções pró-reparativas, incluindo a secreção de fatores de crescimento que resultam na ativação da angiogênese das células endoteliais, síntese de colágeno pelos fibroblastos e restauração da barreira epitelial115. Elevado número de mastócitos é encontrado em feridas crônicas, onde prejudica o reparo tecidual devido ao aumento da degranulação e atividade de protease116. Além disso, os mastócitos foram associados à fibrose em alguns, mas não em todos os estudos117.

#### **Imunidade adaptativa na cicatrização de feridas**

Tanto a pele de camundongo quanto a humana contém células T  $\gamma\delta$ 118,119, que podem promover o reparo. Na epiderme do camundongo, as células T  $\gamma\delta$  residentes também são conhecidas como células T epidérmicas dendríticas (DETCs) e são ativadas após lesão na pele120. Após a ativação, os DETCs expressam os fatores de crescimento de queratinócitos FGF7 e FGF10 e IGF1, que promovem a cicatrização de feridas118,119. As células T  $\gamma\delta$  também são encontradas na derme e expressam IL-17 em feridas excisionais, que promove inflamação local e suprime o IGF1, que promove seus efeitos pela ligação a receptores celulares específicos121. Em feridas crônicas, o número de células T  $\gamma\delta$  é reduzido e as que permanecem são disfuncionais122, apoiando ainda mais um papel pró-reparo dessas células em feridas com cicatrização normal.

Outros linfócitos residentes em tecidos, como células T reguladoras (Treg), estão envolvidos na aceleração do reparo de feridas123,124. As células Treg são geralmente identificadas por sua expressão de FOXP3, mas também expressam GATA3 (um fator de transcrição associado às respostas das células TH2) pelo qual inibem a fibrose123. Células linfoides inatas não citotóxicas (ILCs) também estão implicadas na cicatrização de feridas em feridas humanas e animais experimentais, e a depleção de um subgrupo de ILC, ILCs do grupo 2 (ILC2s), resulta em reepitelização de feridas de camundongo prejudicada 125,126 (Fig. 4).

#### **Sinalização imunológica na cicatrização de feridas**

A rede em constante expansão de citocinas e vias de sinalização de citocinas56,58 apresenta uma grande oportunidade para investigação adicional de falha na cicatrização. Algumas das citocinas mais estudadas que contribuem para a cicatrização incluem CCL2 (que recruta a primeira onda de macrófagos para a ferida), IL-8 (que sinaliza através de CXCR2 na epiderme humana para apoiar a reepitelização)127 e IL-6 (que é pró-inflamatório nos estágios iniciais de cicatrização e estimula a migração de queratinócitos).

Curiosamente, camundongos deficientes em IL-6 têm cicatrização retardada, assim como camundongos deficientes em IL-17 (uma citocina pró-inflamatória também conhecida como IL-17A) ou IL-22 (uma citocina com efeitos pró-inflamatórios e anti-inflamatórios) 119,128.

#### **Infecção e hipóxia em feridas crônicas**

Os mecanismos fisiopatológicos que resultam na transição de uma ferida aguda destinada a cicatrizar para uma ferida crônica que não cicatriza não são claros. Muitos fatores têm sido associados à cronicidade da ferida, incluindo, mas não limitado a, as aberrações acima mencionadas nas células imunes inatas e adaptativas na ferida, bem como inflamação sustentada, alterações na angiogênese, deposição de matriz desregulada, neuropatia e neuropeptídeo prejudicada sinalização e senescência celular; fur thermore, infecção bacteriana e formação de biofilme, e hipóxia da ferida, também estão implicados na patogênese de feridas crônicas129.

Biofilmes e sua formação estão agora bem documentados em feridas crônicas, e eles provavelmente têm um papel crucial na cicatrização prejudicada e na recorrência e, possivelmente, na ocorrência inicial de feridas crônicas (Fig. 4). O campo de pesquisa de biofilmes é vasto, e o papel dos biofilmes na patogênese de feridas crônicas foi revisado em outros lugares130-133.

Os biofilmes protegem efetivamente as bactérias dos antibióticos sistêmicos. Além disso, está ficando claro que a evolução do biofilme também inclui a formação de comunidades polimicrobianas, tornando-as menos suscetíveis a antibióticos que poderiam eliminar uma população bacteriana mais uniforme; exemplos de evolução de biofilme foram documentados134.

A hipóxia no ambiente da ferida resulta na liberação de mediadores que regulam a angiogênese e a reepitelização, via ativação do fator de transcrição fator 1 induzível por hipóxia (HIF1)135,136. Estudos in vitro e pré-clínicos in vivo demonstram as consequências pró-reparativas a jusante da translocação de HIF1 para o núcleo (extensamente revisadas em outros lugares137,138), o que levou à proposta de uso de deferoxamina, um indutor e estabilizador de HIF1 $\gamma$ , como agente terapêutico para feridas crônicas135,136. De fato, um ensaio clínico está atualmente em andamento para examinar se a deferoxamina aplicada topicamente pode melhorar a cicatrização em DFUs139, e um adesivo projetado para administração transdérmica de deferoxamina está sendo testado para o tratamento de úlceras em indivíduos com anemia falciforme140,141. O resultado desses estudos pode fornecer novas abordagens tanto para a prevenção quanto para o tratamento de úlceras crônicas.

#### **Avanços metodológicos**

**RNA não codificante.** Desde sua descoberta, a diversidade de papéis dos RNAs não codificantes (ncRNAs) vem se expandindo. A maioria das pesquisas se concentrou em um subconjunto de ncRNAs,

microRNAs (miRNAs), que são ~22-23 nucleotídeos de comprimento e desempenham funções reguladoras<sup>142</sup>. As primeiras investigações do papel cutâneo de miRNAs focaram em seus padrões de expressão específicos de tecido e tipo de célula e papéis na manutenção da stemness em populações de células-tronco epiteliais e ciliadas<sup>143,144</sup>. O padrão de expressão de múltiplos miRNAs muda durante as várias fases do reparo de feridas<sup>145-148</sup>. Um dos mais estudados é o miR-21, que é suprarregulado tanto em queratinócitos quanto em fibroblastos na margem da ferida em feridas de camundongos, e a inibição do miR-21 prejudica a cicatrização em camundongos<sup>149</sup>. A expressão de miR-21 promove um fenótipo anti-inflamatório em macrófagos humanos *in vitro* e aumenta a diferenciação de células-tronco mesenquimais de rato em fibroblastos<sup>150</sup>. No entanto, miR-21 é superexpresso em úlceras venosas<sup>151</sup>, sugerindo que possivelmente inibe a epitelização.

A remodelação dérmica é modulada pelo miR-29, que tem como alvo vários transcritos responsáveis pela geração da matriz extracelular e pode diminuir a contração da ferida e a deposição de colágeno<sup>152,153</sup>. A supressão das ações a jusante do miR-29 pela ligação competitiva ao RNA não codificante longo (lncRNA) H19 está associada ao aumento da síntese de matriz extracelular e proliferação de fibroblastos; no entanto, a superexpressão de lncRNA H19 pode melhorar a cicatrização em camundongos diabéticos<sup>154</sup>. Outro miRNA, miR-127-3p, regula a transição da fase proliferativa para a fase de remodelação de feridas de camundongos, possivelmente por inibir a proliferação de miofibroblastos<sup>155</sup>. Na cicatrização de feridas humanas, o miR-127-3p pode funcionar como um ativador epigenético que regula a transição do reparo para a remodelação durante a cicatrização de feridas cutâneas<sup>155,156</sup>. Finalmente, miR-210 é induzido por hipóxia tecidual e tem como alvo a proliferação de queratinócitos<sup>157</sup>, e a inibição de miR-210 está sendo investigada como forma de aumentar a proliferação de queratinócitos e acelerar a cicatrização. A inflamação da ferida e sua resolução podem ser controladas por miRNAs específicos, como o miR-132, cuja expressão é diminuída em feridas diabéticas em humanos<sup>158,159</sup>.

Membros de outra classe de ncRNAs, lncRNAs (aqueles ~200 nucleotídeos de comprimento), têm como alvo redes genéticas e têm funções epiteliais<sup>160</sup>. Notavelmente, dois lncRNAs regulam o equilíbrio entre proliferação e diferenciação na epiderme humana cultivada organotipicamente: o RNA não codificante antidiferenciação (ANCR) mantém o status de progenitor dos queratinócitos basais na epiderme humana; seu contraparte, o RNA não codificante induzido por diferenciação terminal (TINCR) promove a diferenciação no compartimento epidérmico superior<sup>161,162</sup>. Estudos sugerem que a cicatrização pode ser acelerada pelo direcionamento de lncRNAs específicos, seja inibindo a expressão de um novo lncRNA, lncRNA 2 associado à migração de queratinócitos (WAKMAR2), que está presente em feridas que não cicatrizam, ou induzindo a expressão de o lncRNA Gas5 pró-proliferativo pelo uso de estatinas (inibidores de HMG-CoA redutase), que são agentes administrados por via oral que são amplamente utilizados clinicamente para diminuir os níveis elevados de colesterol<sup>163,164</sup>. Outro mecanismo pelo qual os lncRNAs podem regular a função celular é por competição ligando-se a, ou 'esponjando', vários outros miRNAs para limitar sua função<sup>154,165,166</sup>.

**A microbiota.** A microbiota compreende microrganismos tanto na forma de flutuação livre (o estado planctônico) quanto aderentes à mucosa externa (como o biofilme), e ambos provavelmente têm papéis importantes em feridas crônicas<sup>167</sup>.

A compreensão da relação entre microbiota e biofilme melhorou na última década, em grande parte devido aos avanços na metatranscriptômica, metabolômica e outras tecnologias<sup>168-170</sup>. Com o advento de novas ferramentas moleculares, o papel da microbiota da ferida está sendo cada vez mais investigado como contribuinte para a cronicidade da ferida<sup>171,172</sup>. O estado inflamatório prolongado da ferida crônica está associado à infecção persistente ou formação de biofilme<sup>131</sup>.

Um papel basal<sup>150</sup> demonstrado em muitos estudos usando modelos animais. Por exemplo, a aplicação de um inóculo bacteriano ou a transferência de biofilme pré-formado resulta em retardo na cicatrização em feridas agudas experimentais em suínos<sup>173,174</sup>. A transferência da microbiota da pele de um camundongo com uma mutação que prejudica a resposta imune inata e a cicatrização para um camundongo selvagem resulta na aquisição do fenótipo de cicatrização prejudicado pelo tipo selvagem<sup>175</sup>. *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* estão entre as espécies mais comumente encontradas por técnicas moleculares ou baseadas em cultura<sup>172,176</sup>. No entanto, a bactéria comensal da pele clássica *Staphylococcus epidermidis* induz um programa imunológico tipo 17, que é uma resposta imune pró-inflamatória induzida por células TH17 geralmente associada a doenças autoimunes. e reparo acelerado por meio de mecanismos ligados à produção de peptídeos antimicrobianos e ativação de um subconjunto de células T residentes na pele que reconhecem comensais específicos ('células T comensais específicas')<sup>177</sup>. *S. epidermidis* também aumenta a expressão da molécula antimicrobiana perforina 2 em queratinócitos<sup>172</sup>. Assim, a ligação entre microrganismos específicos na microbiota da ferida e a cronicidade da ferida permanece incerta.

Um melhor prognóstico da cronicidade da ferida pode ser a diversidade bacteriana geral da microbiota da ferida<sup>178</sup>. Uma relação linear inversa foi documentada entre a diminuição da diversidade da microbiota da ferida e a taxa de cicatrização de feridas em duas coortes (cada uma com ~ 80 pacientes) com feridas crônicas<sup>179</sup>. Associações semelhantes foram observadas em feridas de pacientes com epidermólise bolhosa distrófica, um distúrbio genético que faz com que a pele e as superfícies da mucosa do trato gastrointestinal superior se tornem frágeis e embalem facilmente<sup>180</sup>. Progresso mecanicista adicional pode ser alcançado em estudos futuros por meio de sequenciamento mais profundo proporcionado pela metagenômica shotgun<sup>181</sup>.

Além disso, foram descobertos mecanismos neuroimunes do hospedeiro que medeiam a resposta inflamatória a patógenos e afetam o reparo de feridas. Os nociceptores na pele que expressam o potencial receptor transitório do canal de cátions da subfamília V membro 1 (TRPV1) são ativados por um desafio cutâneo com a levedura *Candida albicans* e respondem expressando o neurotransmissor peptídeo relacionado ao gene calcitonina (CGRP). As consequências a jusante são a ativação de células dendríticas dérmicas para gerar IL-23, que então induz a produção da citocina protetora, antimicrobiana e pró-reparativa IL-17A pelas células T γγ dérmicas<sup>182</sup>. No entanto, a infecção da pele



Tabela 1 | Características de feridas crônicas e características diagnósticas comuns

Tipo de ferida crônica	Localização típica do corpo	Causa	Achados do exame físico	Teste de diagnóstico
Úlceras de pressão	Áreas sacrais e quadris	Incapacidade de se mover, pressão	Paralisia, seqüela de lesão na coluna vertebral, fraqueza muscular	Descartar osteomielite
Úlceras arteriais	Mais baixo extremidades, especialmente tornozelo e dedos dos pés	Aterosclerose	Pele pálida e pulsos arteriais periféricos pobres ou ausentes Queda de cabelo nas extremidades inferiores	Ultrassonografia Doppler do tornozelo e/ou índice braquial Medidas Estudos vasculares, angiografia
Úlceras venosas	Aspecto medial da parte inferior das pernas	Hipertensão venosa	Varizes na perna, pele endurecida e hiperpigmentada (lipodermatoesclerose), hiperpigmentação, edema	Ultrassonografia Duplex (Doppler e modo B) Se houver suspeita, biópsia para descartar malignidade Ultrassonografia Doppler do tornozelo e/ou medida do índice braquial
Úlceras diabéticas	Dedos dos pés, solas dos pés	Neuropatia com ou sem obstrução arterial	Pulsos arteriais do pé, extremidade inferior e pé insensível	Teste de neuropatia Estudos vasculares se os pulsos não forem adequados
Feridas crônicas atípicas	Qualquer local, mas mais comum nas extremidades inferiores	Vários: vasculite, criofibrinogenemia, crioglobulinemia, imunológica (como no pioderma gangrenoso), epidermólise bolhosa distrófica	Padrão de pele em forma de rede ao vivo, púrpura, sinais de radiação anterior Bordas de feridas minadas	Crioglobulina sérica e criofibrinogênio plasmático Biópsia para descartar câncer de pele, vasos sanguíneos dérmicos ocluídos ou vasculite

com *Streptococcus pyogenes* também ativa os nociceptores TRPV1+ para liberar CGRP, mas o resultado é a inibição do recrutamento e função de neutrófilos, que pode ser revertida pela administração de um antagonista de CGRP<sup>183,184</sup>. Essas respostas divergentes do nociceptor podem ser devidas à expressão de diferentes variantes de splicing do TRPV ou podem ser específicas do patógeno<sup>179</sup>. O potencial das terapias direcionadas ao TRPV1 para melhorar a cicatrização pode exigir uma abordagem de medicina personalizada que seja adaptada à variante de emenda do canal expressa ou ao patógeno específico que infecta a ferida<sup>185</sup>.

Embora a maioria dos estudos da microbiota da ferida tenha se concentrado em bactérias, trabalhos emergentes implicam fungos (o 'micobioma') e vírus (o 'viroma') na ferida como potenciais contribuintes para a cronicidade da ferida. Uma maior abundância de espécies fúngicas na microbiota da ferida está associada a tempos de cicatrização mais longos<sup>186</sup>. A ativação fúngica de uma resposta celular TH17 específica do fungo pode exacerbar a inflamação local e prejudicar a cicatrização<sup>187</sup>. Embora os vírus sejam reconhecidos como membros da microbiota da ferida, e a modulação viral das respostas inflamatórias em feridas esteja documentada, atualmente existem poucos estudos sobre os efeitos dos vírus na microbiota sobre os resultados da ferida ou cronicidade<sup>62</sup>.

### Diagnóstico, rastreamento e prevenção

As feridas crônicas são heterogêneas em sua etiologia, patogênese, abordagem adequada de manejo e prevenção. Assim, a avaliação clínica é um passo essencial para chegar a um diagnóstico final e estabelecer uma estratégia terapêutica específica. Os tipos mais comuns de feridas crônicas (úlceras arteriais, venosas, diabéticas e por pressão), bem como as feridas atípicas, que são menos comuns, mas têm

mostraram-se difíceis de curar, diferem em sua localização corporal típica, causa, características observadas no exame e os exames diagnósticos apropriados a serem realizados (Tabela 1). Feridas atípicas e seu diagnóstico e manejo foram revisados em outros lugares<sup>4</sup>. O termo 'atípico' é usado porque essas feridas não apresentam achados clínicos típicos. Estas feridas são muitas vezes o resultado de fatores imunológicos, micro-oclusão de vasos sanguíneos das extremidades inferiores (como na criofibrinogenemia ou crioglobulinemia), vasculites de várias causas etiológicas (como doenças vasculares do colágeno, deposição de cálcio dentro e ao redor dos vasos sanguíneos. por exemplo, calcifilaxia no contexto de doença renal)), quebra de metástases para a pele e cânceres de pele primários. Independentemente do tipo de ferida e causa subjacente ou etiologia, é essencial uma avaliação abrangente do estado do paciente, incluindo a história médica e farmacológica.

Várias características diagnósticas devem ser analisadas a partir da história médica, exame físico e exames de imagem ou laboratoriais (Tabela 1). Além das considerações cirúrgicas imediatas que surgem durante a fase de diagnóstico, como desbridamento cirúrgico e planejamento para enxertos ou procedimentos vasculares e ortopédicos, os critérios clínicos fundamentais envolvem três componentes principais da ferida: o leito da ferida, as bordas da ferida e a pele circundante. A Figura 5 descreve as principais abordagens diagnósticas e intervencionistas. É importante notar que os consórcios estão cada vez mais sendo estabelecidos para desenvolver uma melhor compreensão dos biomarcadores em feridas crônicas<sup>188</sup>. Dadas as complicações médicas e cirúrgicas das DFUs, agências governamentais estão estabelecendo consórcios, como o [Diabetic Foot Consortium](#), uma rede de seis instituições financiada pelo NIH dos EUA encarregada de encontrar maneiras de tratar

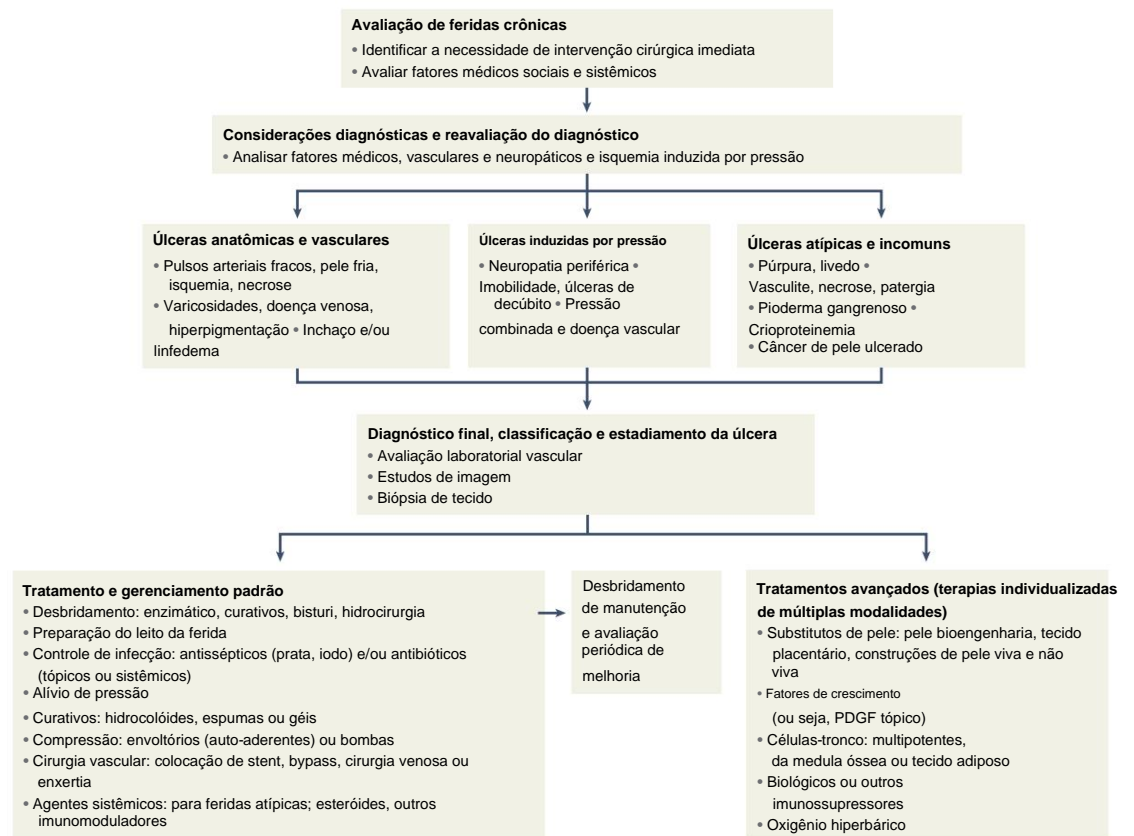


Fig. 5 | **Algoritmo geral de avaliação, diagnóstico e tratamento de feridas crônicas.** Algoritmo proposto que delinea as opções terapêuticas disponíveis para o manejo de feridas crônicas. A consideração inicial é essencial para identificar feridas que requerem tratamento imediato, como úlceras do pé diabético. A progressão da terapia leva de modalidades de tratamento básicas a mais complexas. O desbridamento é importante e alguns aspectos da terapia são mais aplicáveis a certos tipos de feridas crônicas do que outros. PDGF, fator de crescimento derivado de plaquetas.

e reduzir as complicações das DFUs. O Diabetic Foot Consortium visa identificar biomarcadores, mecanismos biológicos e moleculares relacionados às DFUs e prevenção de complicações graves das DFUs, como amputação.

#### Características clínicas de feridas crônicas

As feridas crônicas mais comuns são úlceras vasculares (incluindo aquelas por insuficiência venosa e/ou arterial), DFUs (de etiologia neuropática, vascular ou mista por neuropatia e obstrução vascular), insuficiência arterial e UPs (também conhecidas como úlceras de decúbito). A etiologia dessas feridas crônicas é facilmente estabelecida pela inspeção clínica devido a características como localização corporal, detecção e medição de pulsos arteriais, achados neuropáticos, estado do leito da ferida, características incomuns na pele circundante e outras características (Tabela 1).

As características das UVs refletem a principal fisiopatologia, que envolve veias perfurantes (ou comunicantes) incompetentes entre o sistema profundo e venoso e falha da pressão venosa ambulatorial em diminuir ao caminhar ou se exercitar (hipertensão venosa)189,190. A classificação clínico-etiológica-anatomia-fisiopatologia (CEAP) para UVs mostrou-se útil em várias diretrizes191,192. Neste sistema de classificação, cada parâmetro é dividido em vários

subclasses, que permitem ao clínico pontuar a complexidade da condição do paciente. As VLUs estão tipicamente localizadas acima do maléolo medial, mais comumente na face medial da perna, têm bordas irregulares e tendem a ser superficiais (ou seja, não envolvem músculo ou osso). Varizes ao redor (varizes visíveis ao exame clínico) e edema são comuns.

O leito da ferida é tipicamente amarelo ou vermelho pálido devido à deposição de material fibrinoso, e pode haver exsudato considerável mesmo na ausência de infecção. Essas úlceras geralmente não são muito dolorosas, principalmente, exceto quando a ulceração está próxima ou sobre os maléolos e, portanto, perto do perióstio rico em nervos. A pele circundante da perna é frequentemente caracterizada por pele endurecida (endurecida) e hiperpigmentada, que é denominada lipodermatoesclerose e representa um processo profundamente fibrótico50,190,193–195. As úlceras arteriais da perna tendem a ocorrer mais comumente no lado lateral da perna, são frequentemente localizadas distalmente (como no dorso do pé ou dedos dos pés e no calcanhar) e apresentam má aparência proximal (femoral ou poplítea) ou distal (pedis ou tibial posterior) pulsos por palpação ou exame de ultrassonografia Doppler. As úlceras arteriais são menores em tamanho do que as VLUs, são mais profundas (muitas vezes até músculos e até tendões ou ossos), mais dolorosas e mais regulares na configuração (aparência perfurada). O leito da ferida muitas vezes

apresenta tecido necrótico preto. A pele circundante pode apresentar atrofia, com coloração pálida da pele e perda de cabelo.

As DFUs são categorizadas como neuropáticas, isquêmicas ou neuroisquêmicas, de acordo com seus mecanismos etiológicos e patogênicos preponderantes<sup>196,197</sup>.

As úlceras diabéticas neuropáticas geralmente ocorrem em áreas de alta pressão na superfície plantar do pé e, tipicamente, sobre as cabeças dos metatarsos. Eles podem ser precedidos por um processo inflamatório que leva à distorção dos ossos subjacentes (referido como *pé de Charcot*)<sup>198,199</sup>.

A formação de calos é comum e contribui para a pressão no pé insensível. As úlceras diabéticas nas quais a isquemia tem um papel substancial mostram ausência de pulsos podais ou pobres, alterações atróficas isquêmicas típicas na pele e um leito necrótico da ferida em estágio inicial.

É importante ressaltar que pequenas úlceras diabéticas podem envolver uma porção muito maior do pé e podem se infectar facilmente, desenvolver túneis (a formação de tratos sinusais subdérmicos) e levar à necessidade de amputação<sup>198</sup>. Assim, as úlceras diabéticas correm sempre o risco de causar efeitos clínicos devastadores. A classificação crucial e as abordagens de tratamento para DFUs foram revisadas em outros lugares<sup>200</sup>.

As UPs estão localizadas sobre proeminências ósseas, como calcanhar, quadril e áreas sacrais. Essas ulcerações podem apresentar vermelhidão da pele (estágio I) que se torna não branqueável durante a palpação digital. As UPs podem avançar rapidamente para úlceras profundas envolvendo a derme (estágio II) e tecidos subcutâneos (estágio III), e até mesmo tendões e ossos (estágio IV) (extensamente revisado em outro lugar)<sup>196</sup>. O National Pressure Ulcer Advisory Panel (NPUAP) serviu como uma organização independente sem fins lucrativos para os muitos aspectos das UPs que promoveriam melhorias nos esforços de cuidado, prevenção e pesquisa dedicados a essas feridas crônicas. Em 2019, percebendo que as UPs constituem feridas crônicas que na verdade começam com pele normal e intacta que sucumbe à lesão por forças externas de pressão e imobilidade dos pacientes, a organização mudou seu nome para National Pressure Injury Advisory Panel (NPIAP). Assim, a organização enfatiza o papel da lesão por pressão na patogênese das UPs, ressaltando o fato de que, idealmente e com os devidos cuidados, essas úlceras são tecnicamente totalmente evitáveis. Na Europa, o European Pressure Ulcer Advisory Panel (EPUAP) optou por reconhecer que, independentemente da causa inicial, a presença de úlceras induzidas por pressão continua sendo o componente central que requer estadiamento e atenção, embora evitar a pressão seja primordial.

### **Trabalho de diagnóstico**

As diretrizes clínicas para avaliação de feridas vasculares estão bem estabelecidas<sup>201</sup>. Nas UVs, a avaliação inicial é clínica e baseia-se nos achados clínicos e na exclusão concomitante de insuficiência arterial. No entanto, a detecção de perfurantes incompetentes na ultrassonografia duplex com Doppler é útil no diagnóstico. A investigação diagnóstica vascular começa com a palpação do pulso podal, que pode ser difícil em pacientes obesos, com edema de perna e naqueles com diabetes concomitante e extensa calcificação vascular<sup>196,202</sup>. Os exames diagnósticos para úlceras por insuficiência arterial incluem ultrassonografia com Doppler de onda contínua (CWD), índice de pressão quial tornozelo-braquial (ITB) e oximetria transcutânea

(TcPO<sub>2</sub>). Em pacientes com diabetes, a sonda Doppler deve ser utilizada de acordo com a pressão sistólica do dedo do pé (TP) e o índice dedo braquial (TBI)<sup>203</sup>. Os resultados e, principalmente, a interpretação dos exames orientam o manejo médico-cirúrgico e as possíveis complicações. O ITB envolve a medida do sinal Doppler, dividindo a pressão arterial sistólica do tornozelo pela pressão arterial sistólica braquial; um valor de 1,0 ou 1,1 é considerado normal, enquanto uma razão  $\leq 0,8$  é anormal e aumenta a suspeita sobre o nível de má perfusão com uma razão decrescente<sup>198</sup>. No entanto, devido à calcificação nos vasos sanguíneos, o ITB não é confiável na avaliação de úlceras diabéticas. A palpação dos pulsos pediosos é um teste subjetivo para detecção e intensidade do pulso das artérias dorsal do pé e tibial posterior; a detecção depende das habilidades e experiência do clínico. O uso de uma sonda Doppler para o teste CWD auxilia no reconhecimento do sinal arterial com sons trifásicos ou bifásicos em pacientes normais, e sons monofásicos ou ausentes naqueles com doença arterial periférica<sup>1</sup>. As medições de TcPO<sub>2</sub> são demoradas, requerem equipamento especializado e são mais válidas para avaliação do pé diabético, onde um valor  $<40$  mmHg indica má perfusão de oxigênio e pode até ser usado por cirurgiões para determinar o nível da perna em que a amputação pode ser necessária<sup>204</sup>. A avaliação da UP é usada principalmente para entender o verdadeiro tamanho e profundidade da ferida, e evoluiu da avaliação clínica pura para técnicas de imagem em casos mais difíceis<sup>205</sup>. O principal problema com a avaliação de UPs é avaliar completamente a profundidade e o tamanho, pois essas feridas geralmente têm bordas solapadas; várias opções de avaliação 2D e 3D estão disponíveis, desde ultrassonografia de alta frequência até imagens de scanner a laser ou tomografia de coerência óptica<sup>206</sup>.

O papel do swab bacteriano no tratamento de feridas crônicas é agora claro: deve ser considerado apenas se houver sinais clínicos de infecção<sup>207</sup>. Os resultados do swab simples podem não refletir os organismos causadores da infecção, mas há controvérsias sobre se o número quantitativo de organismos, não necessariamente a presença de espécies específicas, constitui infecção e a necessidade de intervenção clínica<sup>196,197</sup>. No entanto, existem algumas evidências de que, especialmente em DFUs, uma cultura de swab não é totalmente irrelevante para determinar a infecção<sup>208</sup>.

Mais pesquisas precisam ser feitas com o diagnóstico da infecção, também tendo em vista a importância dos biofilmes. Os sintomas e sinais de infecção da ferida são mais cruciais em DFUs e PUs do que em VLUs. Esses sinais e sintomas incluem aumento do exsudato e odor fétido da ferida, aumento da dor na ferida (muitas vezes não útil devido à neuropatia e, portanto, diminuição da sensação de dor), inchaço localizado, aumento do calor da pele circundante, leito da ferida friável e hipergranulante e aumento do eritema e da celulite. Evidências crescentes sugerem que a formação e persistência de biofilme têm um papel importante na formação de feridas crônicas, cronicidade e possivelmente *recorrência*<sup>131,132,207</sup>.

### **Biópsia de ferida**

Quando as feridas não cicatrizam apesar do manejo adequado, é importante realizar uma biópsia da ferida, que é essencial para confirmar o diagnóstico clínico da ferida, para

compreender a falha de cicatrização e de resposta ao tratamento e de descartar neoplasia. A biópsia deve ser realizada na borda da ferida e deve incluir uma porção da pele circundante<sup>209</sup>. Curiosamente, o local da biópsia geralmente cicatriza mais rapidamente do que o próprio tecido do leito da ferida<sup>210</sup>. A biópsia da ferida também é útil na investigação diagnóstica em feridas atípicas, que incluem feridas inflamatórias, como vasculites e aquelas feridas devido à oclusão de canais microvasculares de crioglobulinas e criofibrinogênicos<sup>211</sup>. As úlceras atípicas devido a crioproteínas são circundadas por pequenos vasos sanguíneos que dão a aparência de hiperpigmentação linear, muitas vezes denominada 'micro livedo'<sup>211</sup>. No pioderma gangrenoso, diagnóstico de exclusão, a biópsia pode excluir outras vasculopatias, incluindo calcifilaxia<sup>212</sup>.

### **Biomarcadores**

Os níveis de TNF no pioderma gangrenoso e nas UVs que não cicatrizam apresentam boa correlação com o prognóstico em grupos específicos de [pacientes](#)<sup>213,214</sup>. O TNF está elevado em UVs que não cicatrizam e, quando elevado, o uso terapêutico de bloqueio de TNF pode ser útil para diminuir a inflamação e acelerar a cicatrização de feridas crônicas<sup>213</sup>. Outro biomarcador é a osteopontina, que é usada para detectar a presença de calcifilaxia<sup>215</sup>, pois a expressão da osteopontina pelas células do músculo liso vascular é regulada positivamente na calcifilaxia. Além disso, os níveis de metaloproteinases específicas têm se mostrado promissores como biomarcadores em feridas crônicas que não cicatrizam<sup>216</sup>. O nível elevado de MMPs no fluido da ferida de feridas que não cicatrizam foi correlacionado com taxas de cicatrização reduzidas<sup>217</sup>. O campo de biomarcadores para feridas crônicas provavelmente verá avanços. Por exemplo, GM-CSF e MMP13 como biomarcadores de úlceras venosas podem prever o estado de cicatrização com precisão >80%<sup>218</sup>. Foram encontrados marcadores genéticos que estão ligados à composição da microbiota crônica da ferida e como fatores de risco para cicatrização prejudicada<sup>179</sup>.

### **Prevenção**

Várias diretrizes e recomendações têm sido propostas para a prevenção primária e secundária de feridas crônicas<sup>219</sup>. Um componente cada vez mais reconhecido e importante da prevenção e recidiva da úlcera é que os pacientes com feridas crônicas geralmente não são capazes de aderir a estratégias eficazes de autogerenciamento, devido à ausência de orientação e ensino adequados e contínuos<sup>220</sup>. A prevenção de UVs é conseguida principalmente usando bandagens de compressão nas pernas e meias. O uso contínuo de meias de compressão ajuda a reduzir a taxa de recorrência. Os materiais têxteis modernos ajudaram a aumentar a adesão (adesão) de pacientes e profissionais. Há evidências de que o nível de conforto aprimorado e a compressão melhorada são alcançados com material têxtil que depende menos do nylon e mais das ligações peptídicas de algodão e colágeno na estrutura das meias<sup>221</sup>. O controle do edema da perna é melhor alcançado com meias e elevação da perna<sup>196,197</sup>. Uma iniciativa do Reino Unido chamada [Lindsay Leg Club Foundation](#) ajudou a reforçar a conformidade e/ou adesão<sup>222</sup>.

A prevenção de DFUs é muito complexa e exigente e é melhor alcançada usando uma unidade multidisciplinar de cuidados com os pés. O risco de desenvolver essas úlceras nos pés tem sido

estratificada em baixa, moderada e alta de acordo com a extensão da neuropatia e isquemia do membro<sup>223</sup>. A avaliação da biomecânica do pé e o uso sequencial de órteses, juntamente com o acompanhamento constante, reduzem o risco de ulceração do pé em pacientes com diabetes<sup>224</sup>. A prevenção de UPs é desafiadora, mas essencial, e é alcançada inicialmente por meio de uma escala de avaliação de risco, como a amplamente utilizada [escala de Braden](#)<sup>196,225</sup>, embora existam várias escalas para avaliar o risco em diferentes categorias de pacientes. A abordagem em pacientes com UP é minimizar a pressão, cisalhamento e umidade, reposicionando o paciente de acordo com os protocolos programados e evitando o contato da ferida crônica com urina, fezes e outros [fluidos](#)<sup>196,197</sup>.

Em pacientes que não podem receber o reposicionamento adequado, o uso de curativos de silicone multicamadas em áreas de risco diminui a incidência de UPs<sup>226</sup>. Além disso, é necessária uma abordagem mais proativa na identificação de populações que estão em risco de diferentes tipos de ulceração, o que ajudaria a determinar a melhor forma de prevenir a ocorrência de ulcerações em grupos vulneráveis.

## **Gestão**

### **A escala do problema clínico**

A extensão e o custo do tratamento de problemas de feridas na prática moderna não são completamente conhecidos, mas pesquisas sugerem que feridas crônicas podem afetar até 5% da população adulta e consumir até 10% dos gastos com saúde. Por exemplo, o número de pacientes com feridas no Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido aumentou 71% entre 2012/2013 e 2017/2018, o que foi associado a um aumento no custo dos cuidados de [48%3.227.228](#). No passado, os médicos podem ter demorado a reconhecer a natureza e a extensão do desafio desse problema, e houve uma falta geral de apreciação da necessidade de desenvolver um sistema de prestação e atendimento clínico ideal que aproveite os tratamentos emergentes e tecnológicas. Esta situação é agravada pelo fato de que a 'medicina de precisão' para feridas crônicas ainda está em sua infância; ferramentas de diagnóstico molecular e terapêuticas aprimoradas são necessárias para se concentrar em pacientes individuais.

Apesar dessas considerações, o manejo de feridas crônicas melhorou substancialmente nas últimas duas ou três décadas. Os curativos para feridas são um exemplo muito pertinente de cuidados básicos com feridas que podem melhorar claramente o manejo de feridas crônicas. Existem vários tipos de curativos, e a escolha do curativo depende de vários parâmetros clínicos, incluindo exsudato da ferida, fragilidade da pele e desenvolvimento de tecido de granulação favorável após o desbridamento<sup>229</sup>.

As múltiplas definições de feridas crônicas em uso podem dificultar a comparação de resultados de diferentes estudos<sup>2.230.231</sup>. As opções terapêuticas variam de acordo com o tipo de ferida e incluem curativos, dispositivos, drogas sistêmicas e [abordagens](#) cirúrgicas e biológicas<sup>131,232–235</sup>

(Tabela 2 e Fig. 5). Um medicamento sistêmico (pentoxifilina) demonstrou acelerar a cicatrização da [UV](#)<sup>236,237</sup>. É importante ressaltar que as abordagens clínicas básicas também contam com o manejo cirúrgico apropriado. Além da reconstrução vascular, enxertia e salvamento do membro, o desbridamento é crucial para a remoção do tecido necrótico. De fato, o 'desbridamento de manutenção' pode ser necessário para manter o processo de cura na direção certa<sup>238</sup>. Outro valioso

Tabela 2 | Orientação geral de manejo para diferentes tipos de feridas crônicas

Tipo de ferida	Clinicamente bem estabelecidos e cuidados básicos	Curativos comuns e preferidos	Outros curativos ou dispositivos locais	Agentes crônicos e abordagens	Tratamento cirúrgico comum	Abordagens biológicas
Úlceras venosas nas pernas	Bandagens de compressão  Bandagens de compressão em camadas <sup>b</sup>	Espuma b  Hidrocolóides <sup>c</sup>  Alginated <sup>d</sup>	lodo de liberação lenta ou curativo de prata  Pressão negativa	Pentoxifilina oral  Controle de peso	Desbridamento  Enxerto autólogo  Cirurgia endoscópica subfascial de perfurantes	Tratamentos de engenharia de tecidos: construções acelulares ou celulares
Úlcera do pé diabético	Descarregamento para o pé insensível e para Deformidade de Charcot  Acolchoamento e proteção  Remoção regular de calos e desbridamento cirúrgico  Reduzindo a atividade de caminhada	Curativos salinos  Espuma b	Curativos salinos  Fundição de contato (especialmente para deformidade do pé de Charcot): série de gessos de perna/pé, um gesso removível ou um andador ortopédico de retenção de Charcot  Muletas, andador de joelho e cadeira de rodas  Oxigênio hiperbárico	Controle do diabetes com dieta, agentes orais ou insulina  Controle de peso	Desbridamento  Remoção de calo ao redor da ferida  Alongamento do tendão de Aquiles  Colocação de stent, revascularização quando necessário	Factor de crescimento derivado de plaquetas  Bioengenharia de pele e engenharia de tecidos
úlcera de pressão	Evitando a pressão  Virar o paciente com frequência (reposicionar)	Espuma b  Alginated <sup>d</sup>	lodo de liberação lenta ou curativo de prata  Superfícies de apoio (colchões, amortecimento)  Pressão negativa	Controle de peso  Suporte nutricional para normalizar a albumina sanguínea  Controle da dor, especialmente durante o reposicionamento (ibuprofeno, paracetamol (acetomenofeno))	Desbridamento  Enxerto autólogo  Retalho cirúrgico na ausência de cicatrização	Plasma rico em plaquetas  Bioengenharia de pele e engenharia de tecidos

a O curativo em camadas pode ser mais eficaz para a cura. b Para absorção de fluidos. c Para proteção antibacteriana e desbridamento indolor. d Atividade antibacteriana e de absorção. e Antissépticos de liberação lenta de iodo ou prata.

terapia consiste no uso de pressão negativa. Também chamado de fechamento de feridas assistido a vácuo, o princípio da pressão negativa para acelerar a cicatrização de feridas depende de um curativo hermético colocado em uma ferida de drenagem e conectado a um tubo e um dispositivo elétrico que gera pressão negativa. O fluido crônico da ferida demonstrou inibir a proliferação celular *in vitro*<sup>239,240</sup>, e sua remoção demonstrou aumentar o fechamento da ferida *in vivo*<sup>241,242</sup>.

As abordagens antimicrobianas permanecem importantes no tratamento de feridas crônicas. A ocorrência comum de bactérias resistentes a antibióticos em feridas<sup>171</sup> levou à busca por abordagens de tratamento antimicrobiano não antibiótico. De fato, um estudo demonstrou que a aplicação de antibióticos tópicos em uma ferida prejudica marcadamente a cicatrização em camundongos e, possivelmente, em humanos<sup>243</sup>. Múltiplas modalidades antimicrobianas estão sendo investigadas, incluindo bacteriófagos terapêuticos, peptídeos antimicrobianos, drogas reaproveitadas, tratamento com plasma frio, terapia fotodinâmica, probióticos e curativos bioelétricos<sup>244,245</sup>. Ensaio de probióticos administrados topicamente em modelos pré-clínicos de feridas e probióticos administrados por via oral em pacientes foram relatados<sup>246</sup>. Em um estudo controlado randomizado, a suplementação oral de probióticos melhorou a cicatrização na coorte tratada de pacientes com DFU<sup>247</sup>. O eixo intestino-pele e a disbiose intestinal estão implicados na patogênese de doenças de pele, como dermatite atópica e psoríase, e investigações em andamento podem revelar que esse eixo de sinalização também afeta a cicatrização de feridas<sup>248</sup> melhores do que os de 10 a 20 anos atrás. Curativos oclusivos

Outras abordagens básicas para os tipos mais comuns de feridas crônicas são abordadas na Tabela 2; algumas das abordagens são específicas para o tipo de ferida crônica.

#### Seleção de tratamento baseada em evidências

O banco de dados de revisões sistemáticas Cochrane Wounds detalha muitas revisões úteis de estudos focados em curativos, dispositivos, drogas, abordagens cirúrgicas e biológicas e fornece informações valiosas sobre a base de evidências para esses tratamentos, mas também destaca a escassez de dados para tirar conclusões. A incapacidade de tirar conclusões definitivas é multifatorial e pode ter a ver com a análise de baixo poder estatístico ao projetar ensaios de pesquisa clínica, entre outros fatores clínicos e de tratamento. Atualmente, várias recomendações de tratamento ainda são baseadas na opinião de especialistas e diretrizes clínicas.

O estímulo para estabelecer diretrizes de manejo de feridas crônicas veio em grande parte de uma ênfase na [preparação do leito da ferida](#)<sup>131,232–235</sup>. Existem abordagens básicas para o tratamento de feridas crônicas que estão enraizadas tanto na experiência quanto na evidência: compressão para úlceras venosas, off-loading (mantendo a pressão fora do local da ferida) para úlceras neuropáticas diabéticas e UPs, debridamento de tecido necrótico, colocação de stent e revascularização para restaurar o fluxo sanguíneo e oxigênio, e oxigênio hiperbárico para feridas crônicas que não respondem ao tratamento. Os curativos atualmente disponíveis são

ou curativos retentores de umidade, como são freqüentemente chamados, baseiam-se no reconhecimento de que a cicatrização úmida de feridas também pode auxiliar na cicatrização de feridas crônicas ou pelo menos na formação de tecido de granulação<sup>189,229</sup>. Curativos de filme são preferidos para feridas menos exsudativas, espumas para absorver o exsudato excessivo, hidrocolóides para iniciar o desbridamento e alginatos para fornecer umidade aos leitos muito secos [da ferida](#)<sup>229,249</sup>. Compostos desses curativos e variações foram desenvolvidos, como a entrega de antissépticos e antimicrobianos dos curativos<sup>250</sup>. Considerações específicas para terapias padrão e básicas nos diferentes tipos de feridas crônicas são discutidas abaixo.

#### **Tratamentos de base biológica**

Apesar das dificuldades em identificar e estudar tratamentos específicos, um enorme progresso foi feito nas últimas duas ou três décadas no desenvolvimento de abordagens terapêuticas avançadas que podem beneficiar a cicatrização de feridas crônicas. Uma das primeiras abordagens foi o uso de fatores de crescimento tópicos que são importantes na cascata de cicatrização<sup>39,251</sup>. O fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) foi o primeiro fator de crescimento recombinante aplicado topicamente aprovado por uma agência reguladora (o FDA) para o tratamento de úlceras do pé neuropático diabético<sup>39,252–256</sup>. Essa aprovação também ajudou a destacar a importância do desbridamento da ferida<sup>252,257</sup>. No entanto, atualmente, existem limitações aos fatores de crescimento tópicos, incluindo o PDGF. As razões potenciais para a falta geral de eficácia dos fatores de crescimento aplicados topicamente foram revisadas em outros lugares<sup>39,258</sup>. Entre as razões para a inesperada ineficácia ou falha dos fatores de crescimento para estimular a cicatrização em feridas crônicas estão a formulação tópica inadequada, a falta de penetração no leito da ferida, a incapacidade de usar um fator de crescimento em conjunto com outros que possam ser sinérgicos por causa da obstrução regulatória e degradação da proteína no microambiente hostil e colonizado por bactérias do leito da ferida. Outras publicações sugerem que fatores de crescimento podem ser eficazes<sup>259</sup>.

Ao mesmo tempo, a atividade de pesquisa em engenharia de tecidos para o tratamento de feridas crônicas vem crescendo. Nesta abordagem, as células epidérmicas e dérmicas cultivadas em laboratório foram consideradas outra forma de melhorar a cicatrização<sup>260–263</sup>. O uso desta pele de bioengenharia ou 'artificial' levou a uma melhor compreensão do mecanismo de ação da terapia celular. Por exemplo, no caso de construções constituídas por células vivas, ficou claro que quando aplicadas a feridas crônicas, mesmo que autólogas, as células não são mais detectáveis algumas semanas após a aplicação. Portanto, a pele bioengenharia tem sido considerada um estímulo para a cicatrização de feridas e não uma verdadeira substituição celular, como a pele enxertada<sup>264,265</sup>. Algumas das construções de pele de bioengenharia demonstraram acelerar a cicatrização e receberam aprovação regulatória para o tratamento de VLU e DFUs<sup>202,260,261,266–269</sup>.

No entanto, a porcentagem de cura melhorada em relação ao tratamento de controle é inferior a ~20%. Muitas dessas construções bioengenhadas foram aprovadas e comercializadas com o sufixo 'enxerto', o que difere do entendimento dos clínicos, especialmente cirurgiões, de enxertos como uma solução mais permanente para o recapeamento de feridas. Além disso, tratamentos repetidos podem ser necessários, diminuindo sua

custo-benefício. Outra consideração importante é que essas terapias avançadas não estão disponíveis principalmente para pacientes de baixa renda e aqueles em países de baixa renda.

Apesar desses contratempos, o progresso na elucidação dos aspectos mais mecanicistas da cicatrização de feridas provavelmente levará a tratamentos melhores e mais econômicos. Pode-se ainda afirmar que os gastos estão focados em tecnologias que possam ter benefícios teóricos na assistência à cicatrização, em vez de identificar as aberrações presentes em um paciente individual e que estão impedindo a cicatrização<sup>270</sup>. A carga bacteriana e a formação de biofilmes são considerações importantes na cronicidade da ferida, embora sua contribuição possa ser sutil. Os organismos de superfície são geralmente enganosos e inespecíficos, tornando um simples swab muitas vezes irrelevante e causando o uso desnecessário de antibióticos sistêmicos. Em vez disso, o número de organismos na ferida e a formação de biofilmes desempenham um papel maior na cicatrização prejudicada<sup>271</sup>.

Além dos fatores biológicos que influenciam a cura, fatores sociais e psicológicos podem influenciar tanto a escolha do tratamento quanto o desfecho da doença<sup>272</sup>.

Outro desafio na pesquisa de feridas crônicas é a avaliação da eficácia da cicatrização de feridas; por exemplo, em pacientes com doença terminal de outras comorbidades, é claramente inadequado esperar o fechamento total da ferida. No entanto, é apropriado e desejável avaliar as intervenções que influenciam a dor, o cheiro, a secreção e a QV relacionada à saúde dos pacientes (QVRS) por outras medidas além do fechamento completo da ferida ou velocidade de cicatrização<sup>273</sup>.

#### **Qualidade de vida**

##### **Impacto de feridas crônicas**

As feridas crônicas têm um efeito negativo na QVRS, devido à lesão física, ao tratamento necessário, à cronicidade do quadro e à probabilidade de recorrência. Há mais de duas décadas, pesquisas indicavam que pacientes com úlceras de perna apresentavam QV consideravelmente pior do que indivíduos pareados nas áreas de saúde emocional, social e física<sup>274</sup>. Hoje, está bem estabelecido que as feridas crônicas são dolorosas e afetam o papel e a função física<sup>7</sup>

, pode causar problemas de saúde mental<sup>275</sup> e pode limitar a participação social e da força de trabalho<sup>276</sup>. As feridas crônicas podem representar um ônus financeiro para quem deve autofinanciar seu tratamento<sup>277</sup>.

O tratamento e a prevenção de feridas melhoraram nas últimas décadas; no entanto, a mitigação do efeito negativo das feridas crônicas na QV continua sendo um desafio não resolvido. As feridas crônicas afetam muitas facetas da QV em três domínios principais (físico, emocional e social), muitas vezes de forma fundamental (Quadro 1). É importante notar que esses domínios se sobrepõem, de modo que as mudanças em um domínio quase invariavelmente afetam os outros. Essas considerações e as múltiplas necessidades dos pacientes evidenciam a necessidade de uma abordagem multidisciplinar aos pacientes com feridas crônicas. Alguns avanços também estão sendo feitos nas interações da genômica social e na cicatrização de feridas. Embora uma imagem clara ainda não tenha surgido, é provável que este campo se torne cada vez mais importante e ofereça oportunidades para [pesquisas estimulantes](#)<sup>278,279</sup>.

## Caixa 1 | Domínios da qualidade de vida afetados em pacientes com feridas crônicas

**Domínio físico**

- Deformidade física
- Dor na ferida, odor e exsudato
- Mobilidade reduzida
- Sono abaixo do ideal
- Atividades de vida diária prejudicadas
- Sentir-se mal devido aos efeitos adversos das modalidades de tratamento
- Agravamento das comorbidades

**Domínio emocional**

- Estresse, ansiedade e depressão
- Frustração, preocupação e desamparo
- Insatisfação com os prestadores de cuidados de saúde

- Medo de trauma na ferida ou de recorrência

- Estigma e piora da autoestima

- Falta de prazer na vida

**Domínio social**

- Retirada da família e amigos
- Perda de independência
- Níveis reduzidos de atividade sexual
- Dificuldade com deveres domésticos, hobbies e recreação

- Falta de roupas e calçados aceitáveis

- Dificuldade com trabalho, estudo e compras

- Tempo necessário para tratamento de feridas e consultas médicas

**Medindo a qualidade de vida**

A introdução de resultados relatados pelo paciente e de cuidados centrados no paciente exigiu que os profissionais de saúde identificassem e respondessem às preocupações mais importantes do paciente. A mensuração da QV em pesquisa pode ser feita com instrumentos genéricos, como o questionário de 36 itens (SF-36)280 e os questionários EuroQol 5D (EQ-5D)281. As medidas específicas da doença incluem o Cardiff Wound Impact Schedule282 e o Diabetic Foot Scale283, que são clinicamente úteis e responsivos, pois incluem itens específicos para a condição de interesse. A qualidade de vida é muitas vezes uma medida de resultado secundária, e pesquisas que investiguem a qualidade de vida como o objetivo principal do estudo devem ser conduzidas para que a melhoria da qualidade de vida seja percebida por pessoas com feridas crônicas.

**Tratamento de feridas e cuidados com o paciente**

A QV deve ser avaliada no início do episódio de atendimento para que as necessidades sejam identificadas e as intervenções possam ser direcionadas. O trabalho em equipe interdisciplinar é necessário284 e uma parceria genuína com o paciente é essencial. Os modelos tradicionais de tratamento e cuidados (fornecidos na clínica do médico e em casa por enfermeiros) evoluíram para melhor atender às necessidades holísticas dos pacientes. Os avanços incluem clínicas especializadas em feridas que reúnem conhecimentos multidisciplinares284, intervenções baseadas na comunidade, como Lindsay Leg Clubs, que oferecem oportunidade de apoio social222 e abordagens de autogestão para otimizar o envolvimento do indivíduo em seus cuidados285. O envolvimento com cuidadores informais que apoiam indivíduos afetados por feridas crônicas e sua participação no tratamento de feridas pode melhorar a QV286.

**Comorbidades e feridas crônicas**

Como as feridas crônicas são um sintoma, manifestação ou consequência das condições de saúde que causam a maior carga de doenças na sociedade (por exemplo, doenças vasculares e diabetes), elas devem ser consideradas uma prioridade da política de saúde287. Pessoas que vivenciam feridas crônicas frequentemente apresentam múltiplas comorbidades98 e, portanto, muitos fatores inter-relacionados podem afetar sua QV.

A compreensão da QV é predominantemente informada por

pesquisa realizada com pacientes de mais fácil acesso, mas que não são necessariamente os mais vulneráveis.

Pesquisas futuras devem ter como alvo pessoas que experimentam tipos de feridas menos prevalentes, vivem em países em desenvolvimento, são de diversas origens, apresentam comprometimento cognitivo e/ou estão no final da vida.

**Panorama**

Houve um progresso considerável em nossa compreensão do processo de cicatrização da pele e da cicatrização prejudicada que caracteriza as feridas crônicas.

No entanto, existem muitas oportunidades para melhorar as perspectivas neste campo desafiador, especialmente no que diz respeito ao tratamento significativo e diminuição das taxas de recorrência. A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos que levam à cicatrização prejudicada ainda é inadequada e ainda há muito trabalho, apesar do claro progresso discutido anteriormente. Os caminhos potenciais para entender melhor esse assunto desafiador e vasto são muitos, mas um exemplo de uma importante área de pesquisa que deve ser abordada é o papel dos mediadores lipídicos no diabetes e possível senescência celular288,289. Abaixo, discutimos áreas particularmente promissoras.

**Células-tronco**

Embora todos os tecidos, incluindo a pele, possuam células-tronco residentes, as células-tronco mesenquimais derivadas da medula óssea (BM-MSCs) têm sido amplamente investigadas por seu potencial para acelerar e/ou melhorar aspectos da cicatrização de feridas. Estudos in vitro e in vivo demonstram que as BM-MSCs exibem múltiplas funções pró-reparativas, incluindo a migração para locais de lesão, estimulando a proliferação de células residentes na ferida e promovendo a angiogênese da ferida; esses efeitos são mediados pela secreção de fatores de crescimento e citocinas, supressão da inflamação e geração de [peptídeos antimicrobianos](#)290–292. Além disso, as BM-MSCs são facilmente colhidas e cultivadas, e as BM-MSCs autólogas ou alogênicas podem ser administradas sem muito risco de rejeição imune. O tecido adiposo é outra fonte facilmente acessível de MSCs com algumas propriedades multipotentes como as de [BM-MSCs](#)293,294. Células-tronco residentes em tecidos, como células-tronco dérmicas ou epidérmicas, também têm sido propostas como mediadores terapêuticos de [reparo](#)295,296, mas requerem fontes autólogas para prevenir a rejeição imune, limitando sua disponibilidade. Outras fontes de células-tronco que foram investigadas de forma menos completa incluem o cordão umbilical e a geleia de Wharton (uma substância gelatinosa dentro do cordão umbilical)297.

Um conceito emergente denominado priming de agentes terapêuticos avançados298 é apoiado por várias linhas de evidência. Por exemplo, a eficácia pró-reparativa de células-tronco pode ser amplificada por seu condicionamento em hipóxia, TGF $\beta$ 1 ou outras drogas, ou por transdução lentiviral de MSCs para expressão de VEGF298-301. Essa abordagem de priming assemelha-se à proposta para a bioengenharia da pele antes de seu uso clínico em feridas crônicas298. Estratégias adicionais para melhorar a eficácia terapêutica de MSCs incluem coadministração com outros tipos de células, como fibroblastos, ou modulação do ['nicho' da matriz extracelular coadministrada](#)300,302,303. Por exemplo, uma abordagem promissora é a entrega de autólogos cultivados bem caracterizados.

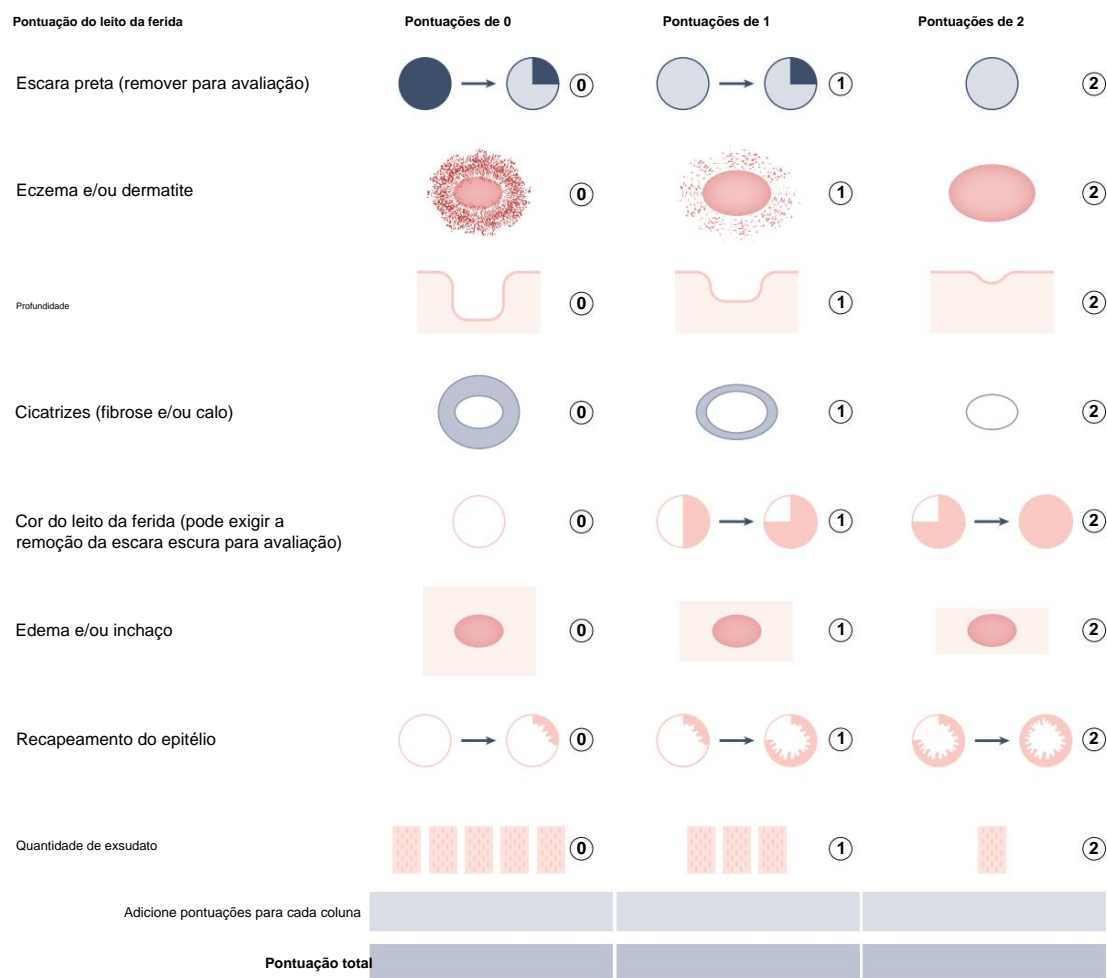


Fig. 6 | **Sistema de pontuação do leito da ferida.** Representação de componentes clínicos cruciais da preparação do leito da ferida com um sistema de pontuação, a pontuação do leito da ferida (WBS), que pode ser útil para avaliação à beira do leito sem dispositivos complexos. O sistema de pontuação requer avaliação para determinar sua validade em termos de acompanhamento clínico semanal ou quinzenal e tomada de decisão sobre agentes terapêuticos e alteração no manejo clínico. Neste momento, em sua forma atual, a EAP pode comunicar o estado da ferida. A melhor pontuação possível com este sistema é 16. Prevê-se que, à medida que o processo de validação decorre, alguns componentes da pontuação possam ser mais importantes e informativos para o resultado do que outros. Por exemplo, escara preta, profundidade da ferida e epitélio de recapamento provavelmente têm um peso maior na previsão de cicatrização ou falta dela do que outros componentes da WBS. Adaptado com permissão da ref. 317, Elsevier.

BM-MSCs em spray de fibrina para feridas de difícil cicatrização<sup>265</sup>. Em ensaios subsequentes, BM-MSCs autólogos melhoraram a cicatrização de feridas crônicas<sup>304,305</sup>. Embora promissora, a terapia com MSC tem limitações, incluindo o número limitado de ensaios clínicos dos quais se pode extrair evidências conclusivas e a falta de protocolos uniformes para administração clínica. O trabalho em andamento abordará essas questões, como em um estudo prospectivo controlado randomizado de 2022<sup>306</sup>.

#### Exossomos

Uma abordagem para padronização da terapia celular pode ser por meio do uso de exossomos gerados por MSC, que possuem funções pró-reparativas semelhantes às células das quais se originam, principalmente em modelos animais de reparo de feridas e in vitro. Sua carga de miRNAs, ligantes WNT, fatores de crescimento, citocinas e lipídios sinalizadores fornece o mecanismo para estimulação parácrina de células residentes em feridas<sup>307-310</sup>. Os exossomos também orquestram a migração celular, incluindo a de fibroblastos dérmicos de camundongo<sup>311</sup>.

Exossomos de muitas variações de fontes celulares melhoraram a cicatrização em vários estudos pré-clínicos<sup>312</sup>.

A falta de padronização atualmente impede a identificação da abordagem de exossoma ideal. Além disso, o grande número de células necessárias para gerar exossomos suficientes para obter efeitos pró-reparativos e a carga variável dependendo da cepa celular parental podem limitar o uso terapêutico dessas vesículas extracelulares<sup>308</sup>.

#### O conceito de preparação do leito da ferida

O conceito de preparação do leito da ferida foi proposto pela primeira vez para fornecer as etapas iniciais de diagnóstico e/ou manejo terapêutico, uma estrutura para unificar os mecanismos de reparo tecidual e maximizar os tratamentos disponíveis e futuros. O conceito de preparação do leito da ferida também reconheceu a necessidade de abordar fatores bioquímicos e moleculares<sup>232</sup>. Esse conceito abrangente foi posteriormente refinado para melhor abordar as considerações bioquímicas e terapêuticas<sup>233-235</sup>. A Figura 6 mostra uma pontuação proposta



sistema de preparação do leito da ferida, com foco em determinados parâmetros a serem abordados e melhorados.

### Perspectivas

Apesar do progresso estabelecido e das tecnologias emergentes, obstáculos desafiadores permanecem, mas também podem ser um terreno fértil para a pesquisa. A velocidade finita na qual os citos de queratinócitos podem migrar da borda e ressurgir a ferida é um fenômeno desconcertante<sup>313,314</sup>, sugerindo a existência do chamado limite de velocidade dos queratinócitos<sup>39,315</sup>. De fato, uma taxa de cicatrização (avanço dos queratinócitos da borda em direção ao centro da ferida) de <0,75mm por semana está associada a um prognóstico ruim e falha na cicatrização<sup>315</sup>. Por outro lado, uma taxa de >1,4–1,5 mm por semana não foi demonstrada, mesmo em feridas em cicatrização<sup>315</sup>. Outro grande desafio é que as feridas crônicas apresentam anormalidades anatômicas e fisiológicas que não podem ser adequadamente corrigidas com os conhecimentos e abordagens atuais. O uso de abordagens cirúrgicas ainda é muito necessário, incluindo atenção ao desbridamento, revascularização e uso de pressão negativa.

Lamentavelmente, pelo menos até que um avanço em nossas capacidades seja alcançado, talvez precisemos atenuar nossas expectativas de regeneração tecidual ideal. Evolução em complexo

organismos resultou na perda da capacidade de curar por processos totalmente regenerativos. Em vez disso, os mecanismos de cura dependem da interrupção do sangramento após a lesão e do fechamento rápido de feridas agudas, mesmo que isso implique cicatrizes. Essa abordagem é benéfica desde que a vida útil seja limitada; no entanto, com o aumento do envelhecimento, doenças como diabetes, problemas circulatórios e lesão por pressão tornaram-se comuns. Essas condições associadas ao envelhecimento levam à diminuição do fluxo sanguíneo e ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca, imobilidade por acidentes vasculares cerebrais, neuropatia e má cicatrização de diabetes e imunossupressão. Além disso, evidências experimentais iniciais indicam que feridas crônicas podem não estar tão adormecidas quanto se pensava anteriormente e que a indesejável estimulação tecidual adicional pode realmente aumentar suas necessidades energéticas<sup>316</sup>. Finalmente, abordagens para tornar os componentes celulares e a matriz extracelular mais resistentes aos efeitos da pressão e isquemia também podem merecer exploração. Assim, embora muito foco tenha sido dado para encontrar novas maneiras de estimular e acelerar o processo de cicatrização, estratégias laboratoriais e clínicas opostas e incomuns podem ser necessárias para melhorar os resultados de pacientes com feridas crônicas.

Publicado online 26 July 2022

- Frykberg, RG & Banks, J. Desafios no tratamento de feridas crônicas. *Av. Cuidados com Feridas* 4, 560-582 (2015).
- Lázaro, GS et al. Definições e diretrizes para avaliação de feridas e avaliação da cicatrização. *Arco. Dermatol.* **130**, 489-493 (1994).
- Sen, CK et al. Ferimentos na pele humana: um grande e bola de neve ameaça à saúde pública e à economia. *Reparação de Feridas. Regenerar.* **17**, 763-771 (2009).
- Janowska, A. et al. Úlceras atípicas: diagnóstico e tratamento. *Clin. Interv. Envelhecimento* **14**, 2137-2143 (2019).
- Sen, CK Ferimento humano e seu fardo: compêndio de estimativas atualizado de 2020. *Av. Tratamento de feridas* **10**, 281-292 (2021).
- Martínengo, L. et al. Prevalência de feridas crônicas na população geral: revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais. *Ana Epidemiol.* **29**, 8-15 (2019).
- Olsson, M. et al. A carga humanística e econômica de feridas crônicas: uma revisão sistemática. *Regeneração de Reparação de Feridas.* **27**, 114-125 (2019).
- Lim, HW et al. O peso das doenças de pele no Estados Unidos. *Geléia. Acad. Dermatol.* **76**, 958-972.e2 (2017).
- Hall, J. et al. Prevalência pontual de feridas complexas em uma população definida do Reino Unido. *Regeneração de Reparação de Feridas.* **22**, 694-700 (2014).
- Margolis, DJ, Bilker, W., Knauss, J., Baumgarten, M. & Strom, BL A incidência e prevalência de úlceras de pressão entre pacientes idosos na prática médica geral. *Ana Epidemiol.* **12**, 321-325 (2002).
- Margolis, DJ et al. Localização, localização, localização: agrupamento geográfico de amputação de membros inferiores entre os beneficiários do Medicare com diabetes. *Diabetes Care* **34**, 2363-2367 (2011).
- Margolis, DJ & Jeffcoate, W. Epidemiologia da ulceração e amputação do pé: a variação global pode ser explicada? *Med. Clin. Norte. Sou.* **97**, 791-805 (2013).
- Fletcher, J. Medindo a prevalência e incidência de feridas crônicas. *Prof. Enfermeira* **18**, 384-388 (2003).
- Mervis, JS & Phillips, TJ Úlceras de pressão: prevenção e gestão. *Geléia. Acad. Dermatol.* **81**, 893-902 (2019).
- Courvoisier, DS, Righi, L., Bene, N., Rae, AC & Chopard, P. Variação na prevalência e prevenção de úlceras de pressão em lares de idosos: um estudo multicêntrico. *Aplic. Enfermeiras. Res.* **42**, 45-50 (2018).
- Anthony, D., Alosoumi, D. & Safari, R. Prevalência de úlceras de pressão em cuidados de longa duração: uma revisão global. *J. Tratamento de Feridas* **28**, 702-709 (2019).
- Lopes, TS, Videira, L., Saraiva, D., Agostinho, ES & Bandarra, AJF Estudo multicêntrico de pressão
- prevalência de pontos de úlcera numa região portuguesa. *J. Viabilidade do Tecido* **29**, 12-18 (2020).
- Díaz-Herrera, MA et al. Estudo multicêntrico de prevalência de pontos de feridas crônicas na atenção primária à saúde na área metropolitana do sul de Barcelona. *J. Clin. Med.* **10**, 797 (2021).
- Wei, M. et al. Prevalência e prevenção de úlceras de pressão: um estudo multicêntrico de nove lares de idosos no leste da China. *J. Viabilidade do Tecido* **30**, 133-136 (2021).
- Baumgarten, M. et al. Fatores de risco para úlcera por pressão em idosos com fratura de quadril. *Reparação de Feridas. Regenerar.* **11**, 96-103 (2003).
- Baumgarten, M. et al. Fatores de risco extrínsecos para úlceras de pressão no início da internação: um estudo caso-controle aninhado. *J. Gerontol. Um Biol. Sci. Med. Sci.* **63**, 408-413 (2008).
- Nelson, EA & Adderley, U. Úlceras venosas da perna. *BMJ Clin. Evid.* **2016**, 1902 (2016).
- Margolis, DJ, Bilker, W., Santanna, J. & Baumgarten, M. Úlcera venosa da perna: incidência e prevalência em idosos. *Geléia. Acad. Dermatol.* **46**, 381-386 (2002).
- Homs-Romero, E. et al. Validade do venoso crônico diagnóstico de doenças e epidemiologia usando registros de saúde eletrônicos validados da atenção primária: uma análise de dados do mundo real. *J. Enfermeiras. Erudito.* **53**, 296-305 (2021).
- Forssgren, A., Fransson, I. & Nelzen, O. A prevalência de pontos de úlcera de perna pode ser diminuída por intervenção em larga escala: um estudo transversal de acompanhamento de uma população geográfica definida. *Acta Derm. Venereol.* **88**, 252-256 (2008).
- Berenguer Perez, M., Lopez-Casanova, P., Sarabia Lavín, R., Gonzalez de la Torre, H. & Verdu-Soriano, J. Epidemiologia das úlceras venosas de perna na atenção primária à saúde: incidência e prevalência em um centro de saúde — um estudo de série temporal (2010-2014). *Int. Ferida J.* **16**, 256-265 (2014).
- Walsh, JW, Hoffstad, OJ, Sullivan, MO & Margolis, DJ Associação de úlcera do pé diabético e morte em uma coorte de base populacional do Reino Unido. *Diabetes. Med.* **33**, 1493-1498 (2016).
- Hoffstad, O., Mitra, N., Walsh, J. & Margolis, DJ Diabetes, amputação de membros inferiores e morte. *Diabetes Care* **38**, 1852-1857 (2015).
- Margolis, DJ, Hofstad, O. & Feldman, HI Associação entre insuficiência renal e úlcera do pé ou amputação de membros inferiores em pacientes com diabetes. *Diabetes Care* **31**, 1331-1336 (2008).
- Heyer, K., Herberger, K., Protz, K., Glaeske, G. & Augustin, M. Epidemiologia de feridas crônicas na Alemanha: análise de dados de seguro de saúde estatutário. *Regeneração de Reparação de Feridas.* **24**, 434-442 (2016).
- Graves, N. Como os custos mudam com os esforços de prevenção de infecções. *Atual Opinião. Infectar. Des.* **27**, 390-393 (2014).
- Malaio, DS, Margolis, DJ, Hoffstad, JO e Bellamy, S. A incidência e os riscos de falha de cicatrização após amputação da extremidade inferior para o tratamento da úlcera do pé neuropático diabético. *J. Foot Ankle Surg.* **45**, 366-374 (2006).
- Margolis, D. et al. Prevalência de diabetes, úlcera do pé diabético e amputação de membros inferiores entre os beneficiários do Medicare, 2006-2008. Rockville, MD (Agência para Pesquisa e Qualidade em Saúde, 2010).
- Holman, N., Young, RJ & Jeffcoate, WJ Variação na incidência registrada de amputação do membro inferior na Inglaterra. *Diabetologia* **55**, 1919-1925 (2012).
- Margolis, DJ, Gelfand, JM, Hoffstad, O. & Berlin, JA Pontos finais substitutos para o tratamento de úlceras neuropáticas do pé diabético. *Diabetes Care* **26**, 1696-1700 (2003).
- Margolis, DJ, Kantor, J., Santanna, J., Strom, BL & Berlin, JA Fatores de risco para cicatrização tardia de úlceras neuropáticas do pé diabético: uma análise conjunta. *Arco. Dermatol.* **136**, 1531-1535 (2000).
- Margolis, DJ, Allen-Taylor, L., Hoffstad, O. & Berlin, JA Cura de úlceras neuropáticas do pé diabético: estamos melhorando? *Diabetes. Med.* **22**, 172-176 (2005).
- Rodrigues, M., Kosaric, N., Bonham, CA & Gurtner, GC Cicatrização de feridas: uma perspectiva celular. *Fisiol. Rev.* **99**, 665-706 (2019).
- Falanga, V. Cicatrização de feridas e seu comprometimento no pé diabético. *Lancet* **366**, 1736-1743 (2005).
- Eming, SA, Martin, P. & Tomic-Canic, M. Reparação e regeneração de feridas: mecanismos, sinalização e tradução. *Sci. Trad. Med.* **6**, 265sr6 (2014).
- Zindler, JK, Wolinsky, E. & Bogie, KM Uma revisão de modelos animais de 2015 a 2020 para feridas crônicas pré-clínicas relevantes para a saúde humana. *J. Tecido Viabilidade* **30**, 291-300 (2021).
- Falanga, V. et al. Ferimento de espessura total do cauda de camundongo como modelo para cicatrização retardada de feridas: fechamento acelerado de feridas em camundongos knock-out Smad3. *Regeneração de Reparação de Feridas.* **12**, 320-326 (2004).
- Nunan, R., Harding, KG & Martin, P. Desafios clínicos de feridas crônicas: em busca de um modelo animal ideal para recapitular sua complexidade. *Des. Modelo. Mec.* **7**, 1205-1213 (2014).
- Grada, A., Mervis, J. & Falanga, V. Research técnicas simplificadas: modelos animais de cicatrização de feridas. *J. Investir. Dermatol.* **138**, 2095-2105.e1 (2018).
- Elliot, S., Wikramanayake, TC, Jozic, I. & Tomic-Canic, M. Um enigma de modelagem: modelos murinos para cicatrização de feridas cutâneas. *J. Investir. Dermatol.* **138**, 736-740 (2018).

46. Ahn, ST & Mustoe, TA Efeitos da isquemia em cicatrização de úlceras: um novo modelo em orelha de coelho. *Ana Plástico. Surg.* **24**, 17-23 (1990).
47. Buck, DW 2nd et al. O modelo de camundongo poligênico TallyHo de diabetes: implicações na cicatrização de feridas. *Plástico. Reconstr. Surg.* **128**, 427e-437e (2011).
48. Davis, SC & Mertz, PM Determinando o efeito de uma formulação de casca de carvalho em resistência à metilicina *Staphylococcus aureus* e cicatrização de feridas em modelos de feridas porcinas. *Manag de Feridas de Ostomia.* **54**, 16-18, 20, 22-25 (2008).
49. Dhali, S. et al. Gerando e revertendo crônica feridas em camundongos diabéticos manipulando os parâmetros redox da ferida. *J. Diabetes Res.* **2014**, 562625 (2014).
50. Eaglstein, WH & Mertz, PM Novos métodos para avaliar a cicatrização de feridas epidérmicas: os efeitos do acetato de triclorolona e oclusão do filme de polietileno. *J. Investir. Dermatol.* **71**, 382-384 (1978).
51. Fadini, GP et al. NETosis atrasa a cicatrização de feridas diabéticas em camundongos e humanos. *Diabetes* **65**, 1061-1071 (2016).
52. Olson, HM & Nechiporuk, AV Usando o peixe-zebra para estudar a migração celular coletiva no desenvolvimento e na doença. *Fronte. Célula Dev. Biol.* **6**, 83 (2018).
53. Seaton, M., Hocking, A. & Gibran, NS Modelos suínos de cicatrização de feridas cutâneas. *ILAR J.* **56**, 127-138 (2015).
54. Stone, R.II, Wall, JT, Natesan, S. & Christy, RJ Os hidrogéis de PEG-plasma aumentam a epitelização usando um modelo de pele humana ex vivo. *Int. J. Mol. Sci.* **19**, 3156 (2018).
55. Arenas Gomez, CM, Sabin, KZ & Echeverri, K. Cicatrização de feridas em todo o reino animal: crosstalk entre o sistema imunológico e a matriz extracelular. *Dev. Din.* **249**, 834-846 (2020).
56. MacLeod, AS & Mansbridge, JN O sistema imunológico inato em feridas agudas e crônicas. *Av. Cuidados com Feridas* **5**, 65-78 (2016).
57. Weavers, H. & Martin, P. A biologia celular de inflamação: de traços comuns a notáveis adaptações imunológicas. *J. Célula. Biol.* **219**, e202004003 (2020).
58. Nguyen, AV & Soulika, AM A dinâmica do sistema imunológico da pele. *Int. J. Mol. Sci.* **20**, 1811 (2019).
59. Nestlé, FO, Di Meglio, P., Qin, JZ & Nickoloff, BJ Sentinela imunes da pele na saúde e na doença. *Nat. Rev. Immunol.* **9**, 679-691 (2009).
60. Takeuchi, O. & Akira, S. Receptores de reconhecimento de padrões e inflamação. *Célula* **140**, 805-820 (2010).
61. Dasu, MR & Isseroff, RR Toll-like receptores na cicatrização de feridas: localização, acessibilidade e tempo. *J. Investir. Dermatol.* **132**, 1955-1958 (2012).
62. Kirchner, S., Lei, V. & MacLeod, AS O microambiente imunológico inato da ferida cutânea. *Int. J. Mol. Sci.* **21**, 8748 (2020).
63. Wilgus, TA Alertando o corpo para lesão tecidual: o papel dos alarmes e DAMPs na cicatrização de feridas cutâneas. *Atual Pathobiol. Rep.* **6**, 55-60 (2018).
64. Nelson, AM et al. dsRNA liberado pelo tecido dano ativa o TLR3 para conduzir a regeneração da pele. *Célula-tronco* **17**, 139-151 (2015).
65. Borkowski, AW, Park, K., Uchida, Y. & Gallo, RL A ativação de TLR3 em queratinócitos aumenta a expressão de genes envolvidos na formação da epiderme, acúmulo de lipídios e organelas epidérmicas. *J. Investir. Dermatol.* **133**, 2031-2040 (2013).
66. Mangoni, ML, McDermott, AM & Zasloff, M. Peptídeos antimicrobianos e cicatrização de feridas: considerações biológicas e terapêuticas. *Exp. Dermatol.* **25**, 167-173 (2016).
67. Strbo, N., Yin, N. & Stojadinovic, O. Innate and Respostas imunes adaptativas na epitelização de feridas. *Av. Cuidados com Feridas* **3**, 492-501 (2014).
68. Gronberg, A., Mahlapuu, M., Stahlh, M., Whately-Smith, C. & Rollman, O. O tratamento com LL-37 é seguro e eficaz para melhorar a cicatrização de úlceras venosas de perna difíceis de curar: um ensaio clínico randomizado controlado por placebo. *Regeneração de Reparação de Feridas.* **22**, 613-621 (2014).
69. Heilborn, JD et al. O peptídeo antimicrobiano catelicidina LL-37 está envolvido na reepitelização de feridas de pele humana e está ausente no epitélio de úlcera crônica. *J. Investir. Dermatol.* **120**, 379-389 (2003).
70. Li, D. et al. A análise de uma única célula revela grandes complexo de histocompatibilidade II expressando queratinócitos em úlceras de pressão com piores resultados de cicatrização. *J. Investigação. Dermatol.* **142**, 705-716 (2022).
71. Shook, BA et al. Proliferação de miofibroblastos e heterogeneidade são suportados por macrófagos durante o reparo da pele. *Ciência* **362**, eaar2971 (2018).
72. Plikus, MV et al. Regeneração de células de gordura de miofibroblastos durante a cicatrização de feridas. *Ciência* **355**, 748-752 (2017).
73. desJardins-Park, HE, Foster, DS & Longaker, MT Fibroblastos e cicatrização de feridas: uma atualização. *Regener. Med.* **13**, 491-495 (2018).
74. Foster, DS, Jones, RE, Ransom, RC, Longaker, MT & Norton, JA A relação evolutiva da cicatrização de feridas e estroma tumoral. *JCI Insight* **3**, e99911 (2018).
75. Jones, RE, Foster, DS & Longaker, MT Manejo de feridas crônicas — 2018. *JAMA* **320**, 1481-1482 (2018).
76. Theocharidis, G. et al. Transcritômica de célula única paisagem de úlceras do pé diabético. *Nat. Commun.* **13**, 181 (2022).
77. Mascharak, S. et al. Prevenir a ativação do *Engrailed-1* nos fibroblastos produz a regeneração da ferida sem deixar cicatrizes. *Ciência* **372**, eaba2374 (2021).
78. Januszzyk, M. et al. Caracterização de úlceras de pé diabético e não diabético usando sequenciamento de RNA unicelular. *Micromáquinas* **11**, 815 (2020).
79. Krzyszczyk, P., Schloss, R., Palmer, A. & Berthiaume, F. O papel dos macrófagos na cicatrização de feridas agudas e crônicas e intervenções para promover fenótipos pró-cicatrização de feridas. *Fronte. Fisiol.* **9**, 419 (2018).
80. Hesketh, M., Sahin, KB, Oeste, ZE & Murray, RZ Os fenótipos dos macrófagos regulam a formação de cicatrizes e a cicatrização crônica de feridas. *Int. J. Mol. Sci.* **18**, 1545 (2017).
81. Nahrendorf, M. & Swirski, FK Abandonando M1/M2 para um modelo de rede de função de macrófagos. *Circ. Res.* **119**, 414-417 (2016).
82. Minutti, CM, Knipper, JA, Allen, JE & Zaiss, DM Contribuição específica do tecido dos macrófagos para a cicatrização de feridas. *Semin. Célula Dev. Biol.* **61**, 3-11 (2017).
83. Kratochil, RM, Kubes, P. & Deniset, JF Conversão de monócitos durante inflamação e lesão. *Arterioscler. Pulso. Vasc. Biol.* **37**, 35-42 (2017).
84. Lucas, T. et al. Funções diferenciais dos macrófagos em diversas fases de reparação da pele. *J. Immunol.* **184**, 3964-3977 (2010).
85. Shook, B., Xiao, E., Kumamoto, Y., Iwasaki, A. & Horsley, V. Os macrófagos CD301b+ são essenciais para a cicatrização eficaz de feridas cutâneas. *J. Investigação. Dermatol.* **136**, 1885-1891 (2016).
86. Pang, J., Maierstein-Cline, M. & Koh, TJ A proliferação aumentada de monócitos/macrófagos Ly6C(+) contribui para a inflamação crônica em feridas cutâneas de camundongos diabéticos. *J. Immunol.* **206**, 621-630 (2021).
87. Kim, SY & Nair, MG Macrófagos na ferida cicatrização: ativação e plasticidade. *Immunol. Cell Biol.* **97**, 258-267 (2019).
88. Kimball, AS et al. A histona metiltransferase Setdb2 modula o fenótipo de macrófagos e a produção de ácido úrico no reparo de feridas diabéticas. *Imunidade* **51**, 258-271.e5 (2019).
89. Aloysius, A., Saxena, S. & Seifert, AW Metabolic regulação de fenótipos de células imunes inatas durante o reparo e regeneração de feridas. *Atual Opinião. Immunol.* **68**, 72-82 (2021).
90. Eming, SA, Wynn, TA & Martin, P. Inflamação e metabolismo no reparo e regeneração de tecidos. *Ciência* **356**, 1026-1030 (2017).
91. Bodnar, E. et al. O perfil redox revela diferenças entre padrões moleculares de fluidos de feridas de feridas agudas e crônicas. *Óxido. Med. Célula Longev.* **2018**, 5286785 (2018).
92. Szondi, DC, Wong, JK, Vardy, LA & Cruickshank, SM Sinalização de arginase como peça-chave na fisiopatologia e cicatrização de feridas crônicas. *Fronte. Mol. Biosci.* **8**, 773866 (2021).
93. Jetten, N. et al. A administração de feridas de macrófagos polarizados em M2 não melhora as respostas de cicatrização cutânea murina. *PLoS ONE* **9**, e102994 (2014).
94. Dreytmüller, D., Denecke, B., Ludwig, A. & Jahnhen-Dechent, W. Os macrófagos semelhantes a M2 derivados de células-tronco embrionárias retardam a cicatrização de feridas cutâneas. *Regeneração de Reparação de Feridas.* **21**, 44-54 (2013).
95. Sawaya, AP et al. Célula imune desregulada recrutamento orquestrado por FOXM1 prejudica a cicatrização de feridas diabéticas humanas. *Nat. Commun.* **11**, 4678 (2020).
96. Spiller, KL & Koh, TJ Baseado em macrófagos Estratégias Terapêuticas em Medicina Regenerativa. *Av. Droga Entrega. Rev.* **122**, 74-83 (2017).
97. Nassiri, S., Zakeri, I., Weingarten, MS & Spiller, KL A expressão relativa de genes pró-inflamatórios e anti-inflamatórios revela diferenças entre a cicatrização e a não cicatrização de úlceras crônicas do pé diabético humano. *J. Investigação. Dermatol.* **135**, 1700-1703 (2015).
98. Gould, L. et al. Reparação e cicatrização de feridas crônicas em idosos: situação atual e pesquisas futuras. *Geleia. Geriatr. Soc.* **63**, 427-438 (2015).
99. Kaplan, DH Ontogeny e função de células de Langerhans epidérmicas murinas. *Nat. Immunol.* **18**, 1068-1075 (2017).
100. Joshi, N. et al. Caracterização abrangente de células mielóides durante a cicatrização de feridas em camundongos diabéticos saudáveis e com problemas de cicatrização. *EUR. J. Immunol.* **50**, 1335-1349 (2020).
101. Stojadinovic, O. et al. O aumento do número de células de Langerhans na epiderme das úlceras do pé diabético correlaciona-se com o resultado da cicatrização. *Immunol. Res.* **57**, 222-228 (2013).
102. Rajesh, A. et al. Depleção de células de langerina(+) melhora a cicatrização de feridas cutâneas. *Imunologia* **160**, 366-381 (2020).
103. Grotendorst, GR, Smale, G. & Pencev, D. Produção de transformação do fator de crescimento beta por monócitos e neutrófilos do sangue periférico humano. *J. Cell Physiol.* **140**, 396-402 (1989).
104. Peiseler, M. & Kubes, P. Mais amigo do que inimigo: o papel emergente dos neutrófilos no reparo tecidual. *J. Clin. Investigação* **129**, 2629-2639 (2019).
105. Phillipson, M. & Kubes, P. O poder de cura da ferida de neutrófilos. *Tendências Immunol.* **40**, 635-647 (2019).
106. Wilgus, TA, Roy, S. & McDaniel, JC Neutrófilos e reparação de feridas: ações positivas e reações negativas. *Av. Cuidados com Feridas* **2**, 379-388 (2013).
107. Wang, J. Neutrophils em lesão e reparo tecidual. *Res. Tecido Celular.* **371**, 531-539 (2018).
108. Wong, SL et al. Diabetes prepara neutrófilos sofrer NETosis, o que prejudica a cicatrização de feridas. *Nat. Med.* **21**, 815-819 (2015).
109. Pollenus, E. et al. Limitações da depleção de neutrófilos por anticorpos anti-Ly6G em dois modelos imunológicos heterogêneos. *Immunol. Lett.* **122**, 30-36 (2019).
110. Devalaraja, RM et al. Atraso na cicatrização de feridas em camundongos knockout para CXCR2. *J. Investigação. Dermatol.* **115**, 234-244 (2000).
111. Kienle, K. & Lammermann, T. Enxame de neutrófilos: um processo essencial da resposta tecidual de neutrófilos. *Immunol. Rev.* **273**, 76-93 (2016).
112. Papayannopoulos, V. & Zychlinsky, A. NETs: um novo estratégia para usar armas antigas. *Tendências Immunol.* **30**, 513-521 (2009).
113. Deniset, JF & Kubes, P. Recentes avanços em Entendendo os neutrófilos. *F1000Res.* **5**, 2912 (2016).
114. Gong, Y. & Koh, DR Neutrófilos promovem angiogênese inflamatória via liberação de VEGF pré-formado em um modelo de córnea in vivo. *Res. Tecido Celular.* **339**, 437-448 (2010).
115. Mukai, K., Tsai, M., Saito, H. & Galli, SJ Mastócitos como fontes de citocinas, quimioquinas e fatores de crescimento. *Immunol. Rev.* **282**, 121-150 (2018).
116. Tellechea, A. et al. Os mastócitos regulam a ferida cura no diabetes. *Diabetes* **65**, 2006-2019 (2016).
117. Wilgus, TA, Ud-Din, S. & Bayat, A. Uma revisão de a evidência a favor e contra o papel dos mastócitos na cicatrização cutânea e fibrose. *Int. J. Mol. Sci.* **21**, 9673 (2020).
118. Havran, WL & Jameson, JM Células T epidérmicas e cicatrização de feridas. *J. Immunol.* **184**, 5423-5428 (2010).
119. MacLeod, AS et al. As células T epidérmicas dendríticas regulam a função de barreira antimicrobiana da pele. *J. Clin. Investir.* **123**, 4364-4374 (2013).
120. Jameson, J. et al. Um papel para as células T gammadelta da pele no reparo de feridas. *Ciência* **296**, 747-749 (2002).
121. Li, Y. et al. As células T Vgamma4 inibem as funções pró-cicatrizantes das células T epidérmicas dendríticas para retardar o fechamento da ferida cutânea através de IL-17A. *Fronte. Immunol.* **9**, 240 (2018).
122. Taylor, KR, Mills, RE, Costanzo, AE & Jameson, JM Gammadelta As células T são reduzidas e não respondem à hiperglicemia e TNFalfa crônica em modelos de camundongos de obesidade e doença metabólica. *PLoS ONE* **5**, e11422 (2010).
123. Mathur, AN et al. O controle de células Treg de um eixo inflamatório CXCL5-IL-17 promove a diferenciação de células-tronco do folículo piloso durante o reparo da barreira da pele. *Imunidade* **50**, 655-667 e4 (2019).
124. Nosbaum, A. et al. De ponta: células T reguladoras facilitar a cicatrização de feridas cutâneas. *J. Immunol.* **196**, 2010-2014 (2016).
125. Artis, D. & Spits, H. A biologia das células linfóides inatas. *Natureza* **517**, 293-301 (2015).
126. Laurent, P. et al. Reparação imunomediada: uma questão de plasticidade. *Fronte. Immunol.* **8**, 454 (2017).

127. Kroeze, KL et al. Regulação autocrina de reepitelização após ferimento por receptores de quimiocinas CCR1, CCR10, CXCR1, CXCR2 e CXCR3. *J. Invest. Dermatol.* **132**, 216-225 (2012).
128. Johnson, BZ, Stevenson, AW, Prele, CM, Fear, MW & Wood, FM O papel da IL-6 na fibrose da pele e na cicatrização de feridas cutâneas. *Biomedicina* **8**, 101 (2020).
129. Gushiken, LFS, Beserra, FP, Bastos, JK, Jackson, CJ & Pellizzon, CH Cicatrização de feridas cutâneas: uma atualização da fisiopatologia às terapias atuais. *Vida* **11**, 665 (2021).
130. Wolcott, R., Costerton, JW, Raouf, D. & Cutler, SJ A natureza polimicrobiana da infecção por biofilme. *Clin. Microbiol. Infect.* **19**, 107-112 (2013).
131. Schultz, G. et al. Orientações de consenso para a identificação e tratamento de biofilmes em feridas crônicas que não cicatrizam. *Regeneração de Reparação de Feridas.* **25**, 744-757 (2017).
132. Granick, M., Boykin, J., Gamelli, R., Schultz, G. & Tenenhaus, M. Rumo a um linguagem comum: preparação e desbridamento do leito da ferida cirúrgica. *Regeneração de Reparação de Feridas.* **14** (Suplemento 1), S1-S10 (2006).
133. Versey, Z. et al. Interface imune inata de biofilme: contribuição para a formação de feridas crônicas. *Frete. Immunol.* **12**, 648554 (2021).
134. Kovacs, AT & Dragos, A. Biofilme evoluído: revisão sobre os estudos de evolução experimental de *Bacillus subtilis* películas. *J. Mol. Biol.* **431**, 4749-4759 (2019).
135. Ram, M. et al. A deferoxamina modula citocinas e fatores de crescimento para acelerar a cicatrização de feridas cutâneas em ratos diabéticos. *EUR. J. Pharmacol.* **764**, 9-21 (2015).
136. Tchanque-Fossuo, CN, Dahle, SE, Buchman, SR & Isseroff, RR Deferoxamina: potencial nova terapêutica tópica para feridas crônicas. *Br. J. Dermatol.* **176**, 1056-1059 (2017).
137. Bonham, CA, Kuehlmann, B. & Gurtner, GC Neovascularização prejudicada no envelhecimento. *Av. Tratamento de feridas* **9**, 111-126 (2020).
138. DeFrates, KG, Franco, D., Heber-Katz, E. & Messersmith, PB Desbloqueando a regeneração de mamíferos através da sinalização alfa do fator um induzível por hipóxia. *Biomateriais* **269**, 120646 (2021).
139. Biblioteca Nacional de Medicina dos EUA. *ClinicalTrials.gov* <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03137966> (2022).
140. Duscher, D. et al. Otimização da transdêrmica a deferoxamina leva a uma maior eficácia na cicatrização de feridas na pele. *J. Controle. Rel.* **308**, 232-239 (2019).
141. Biblioteca Nacional de Medicina dos EUA. *ClinicalTrials.gov* <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04058197> (2021).
142. Bartel, DP MicroRNAs: reconhecimento de alvo e funções reguladoras. *Célula* **136**, 215-233 (2009).
143. Zhang, L., Stokes, N., Polak, L. & Fuchs, E. MicroRNAs específicos são preferencialmente expressos por células-tronco da pele para equilibrar a auto-renovação e o comprometimento da linhagem precoce. *Célula-tronco* **8**, 294-308 (2011).
144. Hildebrand, J. et al. Uma análise abrangente da expressão de microRNA durante a diferenciação de queratinócitos humanos in vitro e in vivo. *J. Invest. Dermatol.* **131**, 20-29 (2011).
145. Banerjee, J. & Sen, CK microRNA e ferida curando. *Av. Exp. Med. Biol.* **888**, 291-305 (2015).
146. Li, D. et al. O MicroRNA-132 aumenta a transição da inflamação para a proliferação durante a cicatrização de feridas. *J. Clin. Invest.* **125**, 3008-3026 (2015).
147. Herter, EK & Xu Landen, N. RNAs não codificantes: novos jogadores na cicatrização de feridas cutâneas. *Av. Cuidados com Feridas* **6**, 93-107 (2017).
148. Mori, R., Tanaka, K. & Shimokawa, I. Identificação e análise funcional de miRNAs relacionados à inflamação no reparo de feridas na pele. *Dev. Crescimento Diferenciado.* **60**, 306-315 (2018).
149. Yang, X. et al. miR-21 promove queratinócitos migração e reepitelização durante a cicatrização de feridas. *Int. J. Biol. Sci.* **7**, 685-690 (2011).
150. Li, CX et al. MicroRNA-21 preserva a memória mecânica fibrótica de células-tronco mesenquimais. *Nat. Mater.* **16**, 379-389 (2017).
151. Pastar, I. et al. Indução de microRNAs específicos inibe a cicatrização de feridas cutâneas. *J. Biol. Química* **287**, 29324-29335 (2012).
152. Vanden Oever, M., Muldoon, D., Mathews, W., McElmurry, R. & Tolar, J. miR-29 regula o colágeno tipo VII na epidermólise bolhosa distrófica recessiva. *J. Invest. Dermatol.* **136**, 2013-2021 (2016).
153. Suh, EJ et al. Uma rede de microRNA regula tempo proliferativo e síntese de matriz extracelular durante a quiescência celular em fibroblastos. *Genoma Biol.* **13**, R121 (2012).
154. Li, B. et al. O longo RNA não codificante H19 atua como um esponja miR-29b para promover a cicatrização de feridas em úlcera de pé diabético. *FASEB J.* **35**, e20526 (2021).
155. Auler, M. et al. miR-127-3p é um ativador epigenético da senescência de miofibroblastos situado dentro do domínio Dik1-Dio3Imprinted enriquecido com microRNA no cromossomo 12 de camundongo. *J. Invest. Dermatol.* **141**, 1076-1086 e3 (2021).
156. Liu, P., Zhu, Y., Li, Q. & Cheng, B. Análise abrangente de miRNAs e mRNAs diferencialmente expressos revela que miR-181a-5p desempenha um papel fundamental em fibroblastos dérmicos diabéticos. *J. Diabetes Res.* **2020**, 4581954 (2020).
157. Biswas, S. et al. O microRNA indúziu por hipóxia 210 atenua a proliferação de queratinócitos e prejudica o fechamento em um modelo murino de feridas isquêmicas. *Proc. Natl Acad. Sci. EUA* **107**, 6976-6981 (2010).
158. Li, X. et al. MicroRNA-132 com potencial terapêutico em feridas crônicas. *J. Invest. Dermatol.* **137**, 2630-2638 (2017).
159. Naqvi, RA, Gupta, M., George, A. & Naqvi, AR MicroRNAs na formação da fase de resolução da inflamação. *Semin. Célula Dev. Biol.* **124**, 48 (2022).
160. Zhai, X. et al. Análise bibliométrica da pesquisa científica global sobre lncRNA: uma tendência em rápida expansão. *Biomédico. Res. Int.* **2018**, 7625078 (2018).
161. Kretz, M. et al. Controle da diferenciação do tecido somático pelo RNA longo não codificante TINCR. *Natureza* **493**, 231-235 (2013).
162. Kretz, M. et al. Supressão do progenitor a diferenciação requer o longo RNA não codificante ANCR. *Genes Dev.* **26**, 338-343 (2012).
163. Herter, EK et al. WAKMAR2, um longo RNA não codificante regulado negativamente em feridas crônicas humanas, modula a motilidade dos queratinócitos e a produção de quimiocinas inflamatórias. *J. Invest. Dermatol.* **139**, 1373-1384 (2019).
164. Sawaya, AP et al. A mevastatina tópica promove a cicatrização de feridas inibindo o fator de transcrição c-Myc através do receptor de glicocorticóide e do RNA gasoso longo não codificante5. *J. Biol. Química* **293**, 1439-1449 (2018).
165. Zhang, X. et al. Esponjas lncRNA MACC1-AS1 múltiplos miRNAs e proteína de ligação a RNA PTBP1. *Oncogênese* **8**, 73 (2019).
166. Li, X. & Xu Landen, N. Avaliação de microRNA potencial terapêutico usando os modelos de feridas de camundongos in vivo e humanos ex vivo. *Métodos Mol. Biol.* **2193**, 67-75 (2021).
167. Brandwein, M., Steinberg, D. & Meshner, S. Biofilmes microbianos e o microbioma da pele humana. *NPJ Biofilms Microbiomas* **2**, 3 (2016).
168. Stacy, A., McNally, L., Darch, SE, Brown, SP & Whiteley, M. A biogeografia da infecção polimicrobiana. *Nat. Rev. Microbiol.* **14**, 93-105 (2016).
169. Fischbach, MA & Segre, JA Sinalização ao hospedeiro. *Célula* **164**, 1288-1300 (2016).
170. Castillo-Juarez, I. et al. Papel do quorum sensing em Infecções bacterianas. *Mundo J. Clin. Casos* **3**, 575-598 (2015).
171. Pouget, C. et al. Biofilmes em úlceras do pé diabético: significado e relevância clínica. *Microorganismos* **8** de 1580 (2020).
172. Tomic-Canic, M., Burgess, JL, O'Neill, KE, Strbo, N. & Pastar, I. Microbiota da pele e sua interação com a cicatrização de feridas. *Sou. J. Clin. Dermatol.* **21** (Suplemento 1), 36-43 (2020).
173. Johnson, TR et al. O microbioma cutâneo e as feridas: novos alvos moleculares para promover a cicatrização de feridas. *Int. J. Mol. Sci.* **19**, 2699 (2018).
174. Metcalf, DG & Bowler, PG Biofilme atrasa a cicatrização de feridas: uma revisão das evidências. *Queimaduras Trauma* **1**, 5-12 (2013).
175. Williams, H. et al. Expressão cutânea Nod2 regula o microbioma da pele e a cicatrização de feridas em um modelo murino. *J. Invest. Dermatol.* **137**, 2427-2436 (2017).
176. Wolcott, RD et al. Análise da microbiota de feridas crônicas de 2.963 pacientes por pirosequenciamento de 16S rDNA. *Reparação de Feridas. Regenerar.* **24**, 163-174 (2016).
177. Harrison, OJ et al. Célula T comensal específica plasticidade promove rápida adaptação do tecido à lesão. *Ciência* **363**, eaat6280 (2019).
178. Loesche, M. et al. Estabilidade temporal em pacientes crônicos A microbiota da ferida está associada à má cicatrização. *J. Invest. Dermatol.* **137**, 237-244 (2017).
179. Tipton, CD et al. A genética do paciente está ligada a composição e cicatrização do microbioma de feridas crônicas. *PLoS Pathog.* **16**, e1008511 (2020).
180. Bar, J. et al. Evidências de disbiose cutânea em epidermólise bolhosa distrófica. *Clin. Exp. Dermatol.* **46**, 1223-1229 (2021).
181. Kalan, LR et al. A variação em nível de cepa e espécie no microbioma de feridas diabéticas está associada com resultados clínicos e eficácia terapêutica. *Cell Host Microbe* **25**, 641-655 e5 (2019).
182. Kashem, SW et al. As fibras sensoriais nociceptivas conduzem a produção de interleucina-23 a partir de células dendríticas dérmicas CD301b+ e conduzem a imunidade cutânea protetora. *Imunidade* **43**, 515-526 (2015).
183. Pinho-Ribeiro, FA et al. Bloqueio da sinalização neuronal às células imunes trata a infecção invasiva estreptocócica. *Célula* **173**, 1083-1097.e22 (2018).
184. Cohen, JA et al. Neurônios cutâneos TRPV1(+) desencadeiam imunidade inata protetora tipo 17. *Célula* **178**, 919-932.e14 (2019).
185. Bagood, MD & Isseroff, RR TRPV1: papel na pele e doenças da pele e alvo potencial para melhorar a cicatrização de feridas. *Int. J. Mol. Sci.* **22**, 6135 (2021).
186. Kalan, L. et al. Redefinindo a ferida crônica microbioma: as comunidades fúngicas são prevalentes, dinâmicas e associadas à cicatrização tardia. *mBio* **7**, e1058-16 (2016).
187. Hurabielle, C. et al. A imunidade a fungos comensais da pele promove inflamação psoriasiforme da pele. *Proc. Natl Acad. Sci. EUA* **117**, 16465-16474 (2020).
188. Patel, S., Maheshwari, A. & Chandra, A. Biomarkers para cicatrização de feridas e sua avaliação. *J. Tratamento de Feridas* **25**, 46-55 (2016).
189. Eaglstein, WH & Falanga, V. Feridas crônicas. *Surg. Clin. Norte. Sou.* **77**, 689-700 (1997).
190. Falanga, V. Cicatrização de feridas e feridas crônicas. *J. Cutan. Med. Surg.* **3** (Supl. 1), S1-5 (1998).
191. O'Donnell, TF Jr & Passman, MA Diretrizes de prática clínica da Sociedade de Cirurgia Vasculosa (SVS) e do American Venous Forum (AVF) — manejo de úlceras venosas de perna. introdução. *J. Vasc. Surg.* **60**(2 Supl.), 1S-2S (2014).
192. O'Donnell, TF Jr et al. Manejo de úlceras venosas de perna: diretrizes de prática clínica da Society for Vascular Surgery (R) e do American Venous Forum. *J. Vasc. Surg.* **60** (2 Supl.), 3S-59S (2014).
193. Browse, NL & Burnand, KG A causa da ulceração venosa. *Lancet* **2**, 243-245 (1982).
194. Burnand, KG, Clemenson, G., Whimster, I., Gaunt, J. & Browse, NL O efeito da hipertensão venosa sustentada nos capilares da pele do membro posterior canino. *Br. J. Surg.* **69**, 41-44 (1982).
195. Kirsner, RS, Pardes, JB, Eaglstein, WH & Falanga, V. O espectro clínico da lipodermatosclerose. *Geléia. Acad. Dermatol.* **28**, 623-627 (1993).
196. Morton, LM & Phillips, TJ Cicatrização e tratamento de feridas: diagnóstico diferencial e avaliação de feridas crônicas. *Geléia. Acad. Dermatol.* **74**, 589-605 (2016). teste 605-606.
197. Powers, JG, Higham, C., Broussard, K. & Phillips, TJ Cicatrização de feridas e tratamento de feridas: cuidados e gestão de feridas crônicas. *Geléia. Acad. Dermatol.* **74**, 607-625; questionário 625-626 (2016).
198. Armstrong, DG, Boulton, AJM & Bus, SA Úlceras do pé diabético e sua recorrência. *N. Engl. J. Med.* **376**, 2367-2375 (2017).
199. Boulton, AJ, Kirsner, RS & Vileikyte, L. Prática clínica. Úlcera neuropática do pé diabético. *N. Engl. J. Med.* **351**, 48-55 (2004).
200. Ghotaslou, R., Memar, MY & Alizadeh, N. Classificação, microbiologia e tratamento das infecções do pé diabético. *J. Tratamento de Feridas* **27**, 434-441 (2018).
201. Li, WW, Carter, MJ, Mashlach, E. & Guthrie, SD Avaliação vascular da cicatrização de feridas: uma revisão clínica. *Int. Ferida J.* **14**, 460-469 (2017).
202. Kirsner, RS & Vivas, AC Úlceras de membros inferiores: diagnóstico e gestão. *Br. J. Dermatol.* **173**, 379-390 (2015).
203. Álvaro-Afonso, FJ et al. Confiabilidade interobservador de o índice tornozelo-braquial, índice toe-braquial e palpação do pulso distal em pacientes com diabetes. *Diab. Vasc. Des. Res.* **15**, 344-347 (2018).
204. Rayman, G. et al. Diretrizes sobre o uso de intervenções para melhorar a cicatrização de úlceras crônicas nos pés em diabetes (atualização IWGDF 2019). *Diabetes Metab. Res. Rev.* **36** (Suplemento 1), e3283 (2020).
205. Moore, ZE & Patton, D. Ferramentas de avaliação de risco para a prevenção de úlceras de pressão. *Sistema de banco de dados Cochrane. Rev.* **1**, CD006471 (2019).
206. Oliveira, AL, Moore, Z., Connor, TO & Patton, D. Acurácia do ultrassom, termografia e umidade subepidérmica na previsão de úlceras por pressão: uma revisão sistemática. *J. Tratamento de Feridas* **26**, 199-215 (2017).

207. Gottrup, F. et al. Antimicrobianos e não cicatrizantes ferimentos. Evidências, controversias e sugestões-mensagens-chave. *J. Tratamento de Feridas* **23**, 477-478 (2014). 480, 482.
208. Haalboom, M. et al. A cultura resulta da ferida biópsia versus swab da ferida: isso importa para a avaliação da infecção da ferida? *Clin. Microbiol. Infect.* **25**, 629.e7-629.e12 (2019).
209. Tang, JC, Vivas, A., Rey, A., Kirsner, RS & Romanelli, P. Úlceras atípicas: resultados de biópsia de feridas de um serviço universitário de patologia de feridas. *Manejo de Feridas de Ostomia* **58**, 20-22, 24, 26-29 (2012).
210. Panuncialman, J., Hammerman, S., Carson, P. & Falanga, V. Os locais de biópsia da borda da ferida em feridas crônicas cicatrizam rapidamente e não resultam em atraso na cicatrização geral das feridas. *Regeneração de Reparação de Feridas* **18**, 21-25 (2010).
211. Falanga, V., Kirsner, RS, Eaglstein, WH, Katz, MH & Kerdel, FA Stanazolol no tratamento de úlceras de perna devido a criofibrinogenemia. *Lancet* **338**, 347-348 (1991).
212. Baby, D. et al. Calcifilaxia e seu diagnóstico: Uma revisão. *J. Fam. Med. Prim. Cuidado* **8**, 2763-2767 (2019).
213. Dini, V. et al. Melhoria do pododermis gengrenoso idiopático durante o tratamento com anticorpo monoclonal alfa antifator de necrose tumoral. *Int. J. Baixo. Extremo Feridas* **6**, 108-113 (2007).
214. Fox, JD et al. O tratamento com adalimumabe leva à redução do fator de necrose tumoral tecidual-alfa correlacionado com a melhora da úlcera venosa da perna: um estudo piloto. *Int. Ferida J.* **13**, 963-966 (2016).
215. Ahmed, S., O'Neill, KD, Hood, AF, Evan, AP & Moe, SM A calcifilaxia está associada à hiperfosfatemia e ao aumento da expressão da osteopontina pelas células do músculo liso vascular. *Sou. J. Doença renal* **37**, 1267-1276 (2001).
216. Tardaguila-García, A. et al. Metaloproteinases em feridas crônicas e agudas: revisão sistemática e metanálise. *Regeneração de Reparação de Feridas* **27**, 415-420 (2019).
217. Dini, V. et al. Correlação potencial do leito da ferida escure e biomarcadores em feridas crônicas de membros inferiores: um estudo exploratório. *J. Tratamento de Feridas* **26**, S9-S17 (2017).
218. Stacey, MC Biomarcador dirigido a ferida crônica terapia - um novo paradigma de tratamento. *J. Viabilidade do Tecido* **29**, 180-183 (2020).
219. Boyd, G., Butcher, M., Glover, D. & Kingsley, A. Prevenção de feridas que não cicatrizam através da previsão de cronicidade. *J. Wound Care* **13**, 265-266 (2004).
220. Gethin, G., Probst, S., Stryja, J., Christiansen, N. & Price, P. Evidência para cuidados centrados na pessoa no tratamento de feridas crônicas: uma revisão sistemática e recomendações para a prática. *J. Tratamento de Feridas* **29**, S1-S22 (2020).
221. Candan, C., Nergis, B., Cimilli Duru, S. & Koyuncu, B. Desenvolvimento de um processo de rotulagem de cuidados para meias de compressão à base de fibras naturais (algodão). *Polímeros* **13**, 2107 (2021).
222. Lindsay, E. The Lindsay Leg Club Model: um modelo para gerenciamento de úlcera de perna baseado em evidências. *Br. J. Enfermeiras Comunitárias* **9** (Suplemento 2), S15-S20 (2004).
223. Nukada, H. Isquemia e neuropatia diabética. *Handb. Clin. Neurol.* **126**, 469-487 (2014).
224. Tripulações, RT, King, AL, Yalla, SV & Rosenblatt, NJ Avanços recentes e oportunidades futuras para enfrentar os desafios na descarga de pés diabéticos: uma mini-revisão. *Gerontologia* **64**, 309-317 (2018).
225. Lim, E., Moridifi, Z., Chew, HSJ & Lopez, V. Usando as subescalas de Braden para avaliar o risco de lesões por pressão em pacientes adultos: um estudo retrospectivo caso-controle. *Int. Ferida J.* **16**, 665-673 (2019).
226. Padula, WV, Chen, YH & Santamaria, N. Curativos de cinco camadas como parte de um pacote de melhoria de qualidade para prevenir lesões por pressão em instalações de enfermagem qualificadas nos EUA e casas de repouso australianas: uma análise de custo-benefício. *Int. Ferida J.* **16**, 1263-1272 (2019).
227. Phillips, CJ et al. Estimar os custos associados ao manejo de pacientes com feridas crônicas usando dados de rotina vinculados. *Int. Ferida J.* **13**, 1193-1197 (2016).
228. Convidado, JF, Fuller, GW & Vowden, P. Coorte estudo avaliando a carga de feridas para o Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido em 2017/2018: atualização de 2012/2013. *BMJ Open* **10**, e045253 (2020).
229. Obagi, Z., Damiani, G., Grada, A. & Falanga, V. Princípios de curativos: uma revisão. *Surg. Tecnol. Int.* **35**, 50-57 (2019).
230. Herrick, SE et al. Alterações sequenciais na histologia padrão e deposição de matriz extracelular durante a cicatrização de úlceras venosas crônicas. *Sou. J. Pathol.* **141**, 1085-1095 (1992).
231. Boulton, AJ, Meneses, P. & Ennis, WJ Úlceras do pé diabético: uma estrutura para prevenção e cuidado. *Regeneração de Reparação de Feridas* **7**, 7-16 (1999).
232. Falanga, V. Classificações para preparação do leito da ferida e estimulação de feridas crônicas. *Regeneração de Reparação de Feridas* **8**, 347-352 (2000).
233. Ayello, EA et al. O tempo cura todas as feridas. *Enfermagem* **34**, 36-41 questionário, 41-2 (2004).
234. Schultz, GS et al. Preparação do leito da ferida: uma abordagem sistemática para o tratamento de feridas. *Regeneração de Reparação de Feridas* **11** (Suplemento 1), S1-S28 (2003).
235. Sibbald, RG et al. Preparação do leito da ferida 2021. *Av. Pele. Tratamento de Feridas* **34**, 183-195 (2021).
236. Falanga, V. et al. Tratamento sistêmico de úlceras venosas de perna com altas doses de pentoxifilina: eficácia em um estudo randomizado controlado por placebo. *Regeneração de Reparação de Feridas* **7**, 208-213 (1999).
237. Jull, A., Waters, J. & Arroll, B. Pentoxifilina para tratamento de úlceras venosas de perna: uma revisão sistemática. *Lancet* **359**, 1550-1554 (2002).
238. & Falanga, V. et al. Desbridamento de manutenção no tratamento de feridas crônicas de difícil cicatrização. Recomendações de um painel de especialistas. *Manejo de Feridas de Ostomia* **54** (Supl.), 2-15 (2008).
239. Bucalo, B., Eaglstein, WH & Falanga, V. Inibição de proliferação celular pelo fluido crônico da ferida. *Regeneração de Reparação de Feridas* **1**, 181-186 (1993).
240. Katz, MH, Alvarez, AF, Kirsner, RS, Eaglstein, WH & Falanga, V. Fluido de feridas humanas de feridas agudas estimula fibroblastos e crescimento de células endoteliais. *Gelée. Acad. Dermatol.* **25**, 1054-1058 (1991).
241. Langer, V., Bhandari, PS, Rajagopalan, S. & Mukherjee, MK Terapia de feridas por pressão negativa como adjuvante na cicatrização de feridas crônicas. *Int. Ferida J.* **12**, 436-442 (2015).
242. Seidel, D. et al. Terapia de feridas por pressão negativa comparado com o tratamento padrão de feridas úmidas em úlceras do pé diabético na prática clínica da vida real: resultados do alemão DiaFu-RCT. *BMJ Open* **10**, e026345 (2020).
243. Wang, G. et al. As bactérias induzem a regeneração da pele através de Sinalização de IL-1beta. *Cell Host Microbe* **29**, 777-791.e6 (2021).
244. Kariñia, SJ & Spector, JA Tratamento de feridas infectadas na era da resistência antimicrobiana: opções terapêuticas alternativas contemporâneas. *Plástico. Reconstr.* **142**, 1082-1092 (2018).
245. Gareau, MG, Sherman, PM & Walker, WA Probióticos e a microbiota intestinal na saúde e doença intestinal. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **7**, 503-514 (2010).
246. Fijan, S. et al. Eficácia do uso de probióticos com atividade antagonista contra patógenos de feridas: uma revisão integrativa da literatura. *Biomédico. Res. Int.* **2019**, 7585486 (2019).
247. Mohseni, S. et al. Os efeitos benéficos da administração de probióticos na cicatrização de feridas e estado metabólico em pacientes com úlcera do pé diabético: um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. *Diabetes Metab. Res. Rev.* **34**, e2970 (2018).
248. De Pessemer, B. et al. Eixo intestino-pele: atual conhecimento da inter-relação entre disbiose microbiana e doenças da pele. *Microorganismos* **9**, 353 (2021).
249. Falanga, V. curativos oclusivos. Por que, quando, qual? *Arco. Dermatol.* **124**, 872-877 (1988).
250. Barros Almeida, I. et al. Curativos inteligentes para cicatrização de feridas: uma revisão. *Av. Pele. Cuidados com Feridas* **34**, 1-8 (2021).
251. Falanga, V. et al. Ativador de plasminogênio tecidual recombinante aplicado topicamente para o tratamento de úlceras venosas. Relatório preliminar. *Dermatol. Surg.* **22**, 643-644 (1996).
252. Steed, DL et al. Prospectiva aleatória estudo duplo-cego na cicatrização de úlceras crônicas do pé diabético. Sobrenadante de plaquetas ativado por CT-102, tópicamente versus placebo. *Diabetes Care* **15**, 1598-1604 (1992).
253. Steed, DL Avaliação clínica do fator de crescimento derivado de plaquetas humanas recombinantes para o tratamento de úlceras diabéticas nos membros inferiores. Grupo de Estudo de Úlcera Diabética. *J. Vasc. Surg.* **21**, 71-78 discussão 79-81 (1995).
254. Rees, RS, Robson, MC, Smiell, JM & Perry, BH Becaplermin gel no tratamento de úlceras de pressão: um estudo de fase II randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. *Regeneração de Reparação de Feridas* **7**, 141-147 (1999).
255. Smiell, JM et al. Eficácia e segurança da becaplermina (fator de crescimento derivado de plaquetas humanas recombinante-BB) em pacientes com extremidades inferiores não cicatrizadas úlceras diabéticas: uma análise combinada de quatro estudos randomizados. *Regeneração de Reparação de Feridas* **7**, 335-346 (1999).
256. Wieman, TJ Eficácia clínica da becaplermina (rhPDGF-BB). Grupo de Estudos do Becaplermin Gel. *Sou. J. Surg.* **176** (2A Supl.), 74S-79S (1998).
257. Steed, DL, Donohoe, D., Webster, MW & Lindsley, L. Efeito do desbridamento extensivo e do tratamento na cicatrização de úlceras do pé diabético. Grupo de Estudo de Úlcera Diabética. *Gelée. Col. Surg.* **183**, 61-64 (1996).
258. Falanga, V. A ferida crônica: cicatrização prejudicada e soluções no contexto da preparação do leito da ferida. *Células Sanguíneas Mol. Des.* **32**, 88-94 (2004).
259. Yamakawa, S. & Hayashida, K. Avanços em aplicações cirúrgicas de fatores de crescimento para cicatrização de feridas. *Queimaduras Trauma* **7**, 10 (2019).
260. Falanga, V. et al. Cura rápida de úlceras venosas e ausência de rejeição clínica com um equivalente de pele humana cultivada aloenxerto. Grupo de Investigadores Equivalentes à Pele Humana. *Arco. Dermatol.* **134**, 293-300 (1998).
261. Falanga, V. & Sabolinski, M. Uma construção de pele viva em duas camadas (APLIGRAF) acelera o fechamento completo de úlceras venosas de difícil cicatrização. *Regeneração de Reparação de Feridas* **7**, 201-207 (1999).
262. Veves, A., Falanga, V., Armstrong, DG & Sabolinski, ML Graftskin, um equivalente da pele humana, é eficaz no tratamento de úlceras neuropáticas do pé diabético não infectadas: um ensaio clínico prospectivo randomizado multicêntrico. *Cuidados com diabetes* **24**, 290-295 (2001).
263. MacNeil, S. Progresso e oportunidades para pele de engenharia de tecidos. *Natureza* **445**, 874-880 (2007).
264. Phillips, TJ et al. A longevidade de uma bicamada substituído da pele após aplicação em úlceras venosas. *Arco. Dermatol.* **138**, 1079-1081 (2002).
265. Falanga, V. et al. Células-tronco mesenquimais cultivadas derivadas da medula óssea autólogas entregues em um spray de fibrina aceleram a cicatrização em feridas cutâneas murinas e humanas. *Eng. de Tecidos* **13**, 1299-1312 (2007).
266. Harding, K., Sumner, M. & Cardinal, M. Um estudo prospectivo, multicêntrico, randomizado controlado de substituto dérmico derivado de fibroblastos humanos (Dermagraft) em pacientes com úlceras de perna venosa. *Int. Ferida J.* **10**, 132-137 (2013).
267. Marston, WA, Hanft, J., Norwood, P. & Pollak, R. A eficácia e segurança do Dermagraft na melhoria da cicatrização de úlceras crônicas do pé diabético: resultados de um estudo prospectivo randomizado. *Diabetes Care* **26**, 1701-1705 (2003).
268. Mostow, EN et al. Eficácia de um enxerto de matriz extracelular (matriz de ferida OASIS) no tratamento de úlceras crônicas de perna: um ensaio clínico randomizado. *J. Vasc. Surg.* **41**, 837-843 (2005).
269. Omar, AA, Mavor, AI, Jones, AM & Homer-Vanniasinkam, S. Tratamento de úlceras de perna venosa com Dermagraft. *EUR. J. Vasc. Endovasc. Surg.* **27**, 666-672 (2004).
270. Bosanquet, DC et al. Desenvolvimento e validação de um teste de expressão gênica para identificar úlceras venosas crônicas de difícil cicatrização. *Br. J. Surg.* **106**, 1035-1042 (2019).
271. Rahim, K. et al. Contribuição bacteriana na cronicidade de feridas. *Microb. Eco* **73**, 710-721 (2017).
272. Jeffcoate, WJ et al. Ensaio controlado randomizado do uso de três preparações de curativos no manejo da ulceração crônica do pé no diabetes. *Tecnologia em Saúde. Avaliar.* **13**, 1-86 iii-iv (2009).
273. Grey, JE, Leaper, D. & Harding, K. Como medir o sucesso no tratamento de úlceras crônicas nas pernas. *BMJ* **338**, b1434 (2009).
274. Franks, PJ & Moffatt, CJ Quem sofre mais de ulceração na perna? *J. Wound Care* **7**, 383-385 (1998).
275. Zhou, K. & Jia, P. Sintomas depressivos em pacientes com feridas: um estudo transversal. *Regeneração de Reparação de Feridas* **24**, 1059-1065 (2016).
276. Kapp, S., Miller, C. & Santamaria, N. A qualidade de vida das pessoas que possuem feridas crônicas e que se autotratam. *J. Clin. Enfermeiras* **27**, 182-192 (2018).
277. Kapp, S. & Santamaria, N. O custo financeiro e de qualidade de vida para pacientes que vivem com uma ferida crônica na comunidade. *Int. Ferida J.* **14**, 1108-1119 (2017).
278. Fayne, RA, Borda, LJ, Egger, AN & Tomic-Canic, M. O impacto potencial da genômica social na cicatrização de feridas. *Av. Tratamento de Feridas* **9**, 325-331 (2020).
279. Sen, CK & Roy, S. Abordagem sociogenômica para tratamento de feridas: um novo paradigma centrado no paciente. *Av. Cuidados com Feridas* **8**, 523-526 (2019).

280. Ware, JE Jr & Sherbourne, CD O MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Estrutura conceitual e seleção de itens. *Med. Care* **30**, 473-483 (1992).
281. EuroQol, G. EuroQol-uma nova instalação para o mensuração da qualidade de vida relacionada à saúde. *Política de Saúde* **16**, 199-208 (1990).
282. Price, P. & Harding, K. Cardiff Wound Impact Cronograma: desenvolvimento de um questionário condição-específico para avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com feridas crônicas do membro inferior. *Int. Ferida J.* **1**, 10-17 (2004).
283. Martinez-Gonzalez, D. et al. Adaptação e validação do formulário abreviado de úlcera do pé diabético em espanhóis. *J. Clin. Med.* **9** de 2497 (2020).
284. Moore, Z. et al. Explorando o conceito de equipe Abordagem ao cuidado de feridas: gestão de feridas em equipa. *J. Tratamento de Feridas* **23** (Supl. 5b), S1-S38 (2014).
285. Kapp, S. & Santamaria, N. Como e por que os pacientes autotratam feridas crônicas. *Int. Ferida J.* **14**, 1269-1275 (2017).
286. Miller, C. & Kapp, S. Cuidadores informais e manejo de feridas: uma revisão integrativa da literatura. *J. Tratamento de Feridas* **24**, 489-490 (2015).
287. Kapp, S. & Santamaria, N. As feridas crônicas devem ser uma das áreas nacionais de saúde prioritárias da Austrália. *Aust. Saúde Rev.* **39**, 600-602 (2015).
288. Heilmann, J., Tang, Y. & Spite, M. Prolonging mediadores lipídicos e cicatrização de feridas diabéticas. *atual Opinião. Endocrinol. Diabetes Obes.* **19**, 104-108 (2012).
289. Pils, V., Terlecki-Zanievicz, L., Schosserer, M., Grillari, J. & Lammermann, I. O papel da sinalização baseada em lipídios na cicatrização de feridas e senescência. *Mec. Envelhecimento Dev.* **198**, 111527 (2021).
290. Hu, MS, Borrelli, MR, Lorenz, HP, Longaker, MT & Wan, DC Células estromais mesenquimais e cicatrização de feridas cutâneas: uma revisão abrangente dos antecedentes, papel e potencial terapêutico. *Células-tronco Int.* **2018**, 6901983 (2018).
291. Kucharzewski, M. et al. Novas tendências na aplicação de células-tronco na cicatrização de feridas cutâneas. *EUR. J. Pharmacol.* **843**, 307-315 (2019).
292. Otero-Vinas, M. & Falanga, V. Cauce mesenquimal células em feridas crônicas: o espectro da terapia básica à avançada. *Av. Cuidados com Feridas* **5**, 149-163 (2016).
293. Li, P. & Guo, X. Uma revisão: potencial terapêutico de células-tronco derivadas do tecido adiposo na cicatrização e regeneração de feridas cutâneas. *Res. Células-Tronco. Ter.* **9**, 302 (2018).
294. van Dongen, JA, Harmsen, MC, van der Lei, B. & Stevens, HP Aumento da cicatrização de feridas dérmicas por células estromais derivadas do tecido adiposo (ASC). *Bioengenharia* **5**, 91 (2018).
295. Brockmann, I. et al. Células-tronco derivadas da pele para tratamento de feridas usando autoxertos epidérmicos cultivados: aplicações clínicas e desafios. *Células-tronco Int.* **2018**, 4623615 (2018).
296. Gonzales, KAU & Fuchs, E. Pele e seus poderes regenerativos: uma aliança entre células-tronco e seu nicho. *Dev. Célula* **43**, 387-401 (2017).
297. Himai, I., Goyal, U. & Ta, M. Avaliando a sobrevivência de células-tronco mesenquimais derivadas de geléia de Wharton, migração e expressão de marcadores de reparo de feridas sob condições de estresse semelhante a isquemia. *Células-tronco Int.* **2017**, 5259849 (2017).
298. Lin, X. et al. Uma etapa de preparação in vitro aumenta a expressão de numerosos mediadores de crescimento e migração epidérmica em uma construção de engenharia de tecidos. *J. Tissue Eng. Regen. Med.* **11**, 713-723 (2017).
299. Magne, B., Lataillade, JJ & Trouillas, M. Pré-condicionamento de células estromais mesenquimais: o próximo passo para um tratamento personalizado para queimaduras graves. *Desenvolvimento de células-tronco* **27**, 1385-1405 (2018).
300. Xu, W., Xu, R., Li, Z., Wang, Y. & Hu, R. Hipóxia altera o comportamento de quimiotaxia de células-tronco mesenquimais via sinalização HIF-1 $\alpha$ . *J. Cell Mol. Med.* **23**, 1899-1907 (2019).
301. Yang, HY et al. Produto de combinação de dérmica matriz, células-tronco mesenquimais humanas e timolol promovem a cicatrização de feridas diabéticas em camundongos. *Células-tronco Transl. Med.* **9**, 1353-1364 (2020).
302. Arianti, AD et al. Pré-tratado com Salidroside As células-tronco mesenquimais aumentam a cicatrização de feridas diabéticas, promovendo a função parácrina e a sobrevivência das células-tronco mesenquimais sob hiperglicemia. *Células-tronco Transl. Med.* **8**, 404-414 (2019).
303. Larsen, L. et al. Terapia combinada de autólogos Lipoaspirado de alta densidade enriquecido com células-tronco mesenquimais adiposas e timolol tópico para cicatrização de feridas crônicas. *J. Tissue Eng. Regen. Med.* **12**, 186-190 (2018).
304. Yoshikawa, T. et al. Terapia de feridas por medula transplante de células mesenquimais. *Plástico. Reconstr. Surg.* **121**, 860-877 (2008).
305. Dash, NR, Dash, SN, Routray, P., Mohapatra, S. & Mohapatra, PC Visando úlceras não cicatrizantes da extremidade inferior em humanos por meio de células-tronco mesenquimais derivadas da medula óssea autólogas. *Rejuvenescimento Res.* **12**, 359-366 (2009).
306. Falanga, V. et al. Medula óssea cultivada autóloga células-tronco mesenquimais derivadas em um spray de fibrina para tratar úlceras venosas: um estudo randomizado controlado duplo-cego estudo piloto. *Surg. Tecnol. Int.* **40**, 47-54 (2022).
307. Ferreira, ADF & Gomes, DA Vesículas extracelulares de células-tronco no reparo da pele. *Bioengenharia* **6**, 4 (2018).
308. McBride, JD, Rodriguez-Menocal, L. & Badiavas, EV Vesículas extracelulares como biomarcadores e terapêutica em dermatologia: um foco em exossomos. *J. Investir. Dermatol.* **137**, 1622-1629 (2017).
309. Phinney, DG & Pittenger, MF Revisão concisa: Exossomos derivados de MSC para terapia sem células. *Célula tronco* **35**, 851-858 (2017).
310. Roefs, MT, Sluijter, JPG & Vader, P. Proteínas associadas a vesículas extracelulares no reparo tecidual. *Trends Cell Biol.* **30**, 990-1013 (2020).
311. Sung, BH, Pai, CA & Weaver, AM Vesículas extracelulares: atores críticos durante a migração celular. *Dev. Célula* **56**, 1861-1874 (2021).
312. Bailey, AJM et al. Vesículas extracelulares derivadas de MSC para curar feridas diabéticas: uma revisão sistemática e meta-análise de estudos pré-clínicos em animais. *Célula-tronco Rev. Rep.* **18**, 968-979 (2022).
313. Margolis, DJ, Gross, EA, Wood, CR & Lazarus, GS Taxa planimétrica de cicatrização em úlceras venosas da perna tratadas com bandagem de pressão e curativo hidrocoloide. *Geléia. Acad. Dermatol.* **28**, 418-421 (1993).
314. Tallman, P., Muscare, E., Carson, P., Eaglstein, WH & Falanga, V. A taxa inicial de cicatrização prevê a cicatrização completa de úlceras venosas. *Arco. Dermatol.* **133**, 1231-1234 (1997).
315. Falanga, V. Medições na cicatrização de feridas. *Int. J. Baixo. Extremo Feridas* **7**, 9-11 (2008).
316. Otero, M., Lin, X., MacLauchlan, S., Carson, P. & Falanga, V. Fibroblastos dérmicos de feridas crônicas exibem atividades proliferativas e migratórias paradoxalmente aumentadas que podem estar relacionadas à via de sinalização Wnt não canônica. *Surg. Tecnol. Int.* **39**, 59-66 (2021).
317. Panunialman, J. & Falanga, V. A ciência da preparação do leito da ferida. *Surg. Clin. Norte Am.* **89**, 611-626 (2009).

#### Contribuições do autor

Introdução (VF); Epidemiologia (DM); Mecanismos/fisiopatologia (RRI e AMS); Diagnóstico, rastreamento e prevenção (MR e MG); Gestão (KH); Qualidade de vida (SK); Perspectivas (VF).

#### Interesses competitivos

Os autores declaram não haver interesses conflitantes.

#### Informações de revisão por pares

*Nature Reviews Disease Primers* agradece a RD Galiano, L. Téot e ao(s) outro(s) revisor(es) anônimo(s) por sua contribuição para a revisão por pares deste trabalho.

#### Nota do editor

A Springer Nature permanece neutra em relação a reivindicações jurisdicionais em mapas publicados e afiliações institucionais.

#### Links Relacionados

Base de dados de revisões sistemáticas Cochrane Wounds: <https://feridas.cochrane.org/news/reviews>  
 Consórcio Pé Diabético: <http://diabeticfootconsortium.org/>  
 Fundação Lindsay Leg Club: <https://www.legclub.org/>  
 Sistema de Vigilância de Diabetes dos Estados Unidos: <https://gis.cdc.gov/grasp/diabetes/DiabetesAtlas.html>

© Springer Nature Limited 2022