

Tratamento de úlceras diabéticas com fator de crescimento epidérmico: relatos de caso

Treatment of diabetic ulcers with epidermal growth factor: case reports

DOI: <http://dx.doi.org/10.31011/1519-339X.2018a18n85.13>

Bianca Campos Oliveira¹ • Beatriz Guitton Renaud Baptista de Oliveira² • Fernanda Pessanha de Oliveira³ • Gabriela Deutsch⁴ • Selma Rodrigues de Castilho⁵

RESUMO

Objetiva-se descrever o processo de cicatrização de pacientes com úlceras diabéticas tratadas com fator de crescimento epidérmico recombinante humano (rhEGF), e a colonização por *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. Estudo de casos de pacientes com úlceras diabéticas tratadas com rhEGF acompanhados ambulatorialmente em um hospital universitário. A coleta de dados ocorreu entre abril e agosto de 2017, com a obtenção de características clínicas, incluindo mensuração das áreas e registros fotográficos das lesões, bem como, coleta de material biológico por swab. A análise de dados foi feita por estatística descritiva. O cálculo da taxa apontou 100% de cicatrização no paciente 1 e 30% no paciente 2. Em relação ao tecido presente no leito da ferida, nota-se um aumento do tecido de granulação e epitelização e uma diminuição do tecido de esfacelo. Quanto ao exsudato, houve uma redução na quantidade presente na ferida ao fim do estudo. Não foram observados sinais clínicos de infecção nas feridas, os resultados das análises microbiológicas indicaram que a colonização microbiana por *S. aureus* e *P. aeruginosa* manteve-se no paciente 1 e foi minimizada no paciente 2. Conclui-se que a aplicação do rhEGF foi favorável na cicatrização de úlceras diabéticas e no controle microbiológico.

Palavras-chave: Pé Diabético; Fator de Crescimento Epidérmico; *Staphylococcus Aureus*; *Pseudomonas Aeruginosa*; Enfermagem.

ABSTRACT

The aim is to describe the healing process of patients with diabetic ulcers treated with recombinant human epidermal growth factor (rhEGF), and colonization by *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. Case study of patients with diabetic ulcers treated with rhEGF with outpatients in a university hospital. Data collection took place between April and August 2017, obtaining clinical characteristics, including measurement of areas and photographic records of the lesions, as well as collection of biological material by swab. The data analysis was done by descriptive statistics. The calculation of the rate indicated 100% healing in patient 1 and 30% in patient 2. In relation to the tissue present in the wound bed, there is an increase of granulation tissue and epithelization and a decrease of the shedding tissue. As for the exudate, there was reduction in the amount present in the wound at the end of the study. No clinical signs of infection were observed in the wounds. The results of the microbiological analyzes indicated that microbial colonization by *S. aureus* and *P. aeruginosa* was maintained in patient 1 and was minimized in patient 2. It concluded that the application of rhEGF was favorable in cicatrization of diabetic ulcers and in microbiological control.

Keywords: Diabetic Foot; Epidermal Growth Factor; *Staphylococcus Aureus*; *Pseudomonas Aeruginosa*; Nursing.

NOTA

¹ Enfermeira. Mestranda do Programa de Pós-Graduação Acadêmica em Ciências do Cuidado em Saúde – PACCS - da Universidade Federal Fluminense - UFF. Rua Eduardo Luiz Gomes, nº 13. Apt. 503, Centro, Niterói – Rio de Janeiro. E-mail: bianca.campos.oliveira@gmail.com. Autor correspondente.

² Enfermeira. Pós-Doutora em Enfermagem. Professora Titular e Coordenadora do Pós-Graduação Acadêmica em Ciências do Cuidado em Saúde – PACCS - da Universidade Federal Fluminense - UFF. E-mail: beatrizguitton@globo.com.

³ Enfermeira. Doutoranda do Programa de Pós-Graduação Acadêmica em Ciências do Cuidado em Saúde – PACCS - da Universidade Federal Fluminense - UFF. E-mail: fernandapessanh@hotmail.com.

⁴ Farmacêutica. Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Produtos para Saúde da Universidade Federal Fluminense - UFF. E-mail: gd85@globo.com.

⁵ Farmacêutica. Doutora em Engenharia Biomédica. Professora Titular e Diretora da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal Fluminense - UFF. E-mail: selmarc@globo.com.

INTRODUÇÃO

Diabetes Mellitus (DM) é um transtorno metabólico de etiologias heterogêneas, caracterizado por hiperglicemia e distúrbios no metabolismo de carboidratos, proteínas e gorduras, resultantes de defeitos da secreção e/ou da ação da insulina⁽¹⁾. Trata-se de uma epidemia que já afeta cerca de 246 milhões de pessoas em todo o mundo, das quais mais de 12 milhões são brasileiros⁽²⁾.

A úlcera diabética é uma das complicações mais comuns e, por isso, tem tornado-se um alarmante problema de saúde pública no Brasil. Decorre basicamente de neuropatias e doenças arteriais periféricas, que cursam, muitas vezes, com prognóstico negativo devido a infecções e amputações⁽³⁾, tendo conseqüente alto custo para os serviços de saúde⁽²⁾.

Desta forma, necessitam de um tratamento multifacetado com componentes terapêuticos padrões, incluindo: controle metabólico, aplicação de coberturas tópicas, desbridamento de tecidos necróticos e medidas para controle de infecções⁽⁴⁾.

Dentre as coberturas, pode-se dizer que o emprego de fator de crescimento epidérmico recombinante humano (rhEGF) sobre a ferida pode acelerar a taxa de regeneração epidérmica⁽⁵⁾. Neste estudo, o produto utilizado tem caráter bioidêntico de natureza peptídica, sendo composto por uma cadeia de 53 aminoácidos e sintetizado por um processo biotecnológico de fermentação, através da bactéria *Escherichia coli*.

Seu mecanismo de ação envolve a atuação a nível celular através da interação com receptores do tipo tirosina quinase, que determina a ativação de uma cascata de sinalização, resultando em uma sucessão de alterações bioquímicas. Seus efeitos traduzem-se na proliferação de queratinócitos, estimulação da angiogênese e ativação da função dos fibroblastos com aumento dos níveis de ácido hialurônico, colágeno e elastina endógenos⁽⁶⁾.

Porém, pouco sabe-se sobre a análise microbiológica de úlceras diabéticas, sobretudo daquelas tratadas com rhEGF⁽⁷⁾. De uma maneira geral, pode-se dizer que as bactérias mais comumente encontradas em feridas crônicas são *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*⁽⁸⁾.

Assim, o conhecimento sobre a análise microbiológica e a possibilidade de uma maior efetividade no processo de cicatrização de úlceras diabéticas com aplicação tópica de rhEGF torna-se clinicamente relevante.

A pergunta que norteou o presente estudo foi: como ocorre o processo de cicatrização, de pacientes com úlceras diabéticas, tratados com fator de crescimento epidérmico, bem como sua colonização por *S. aureus* e *P. aeruginosa*?

Assim, este estudo tem como objetivo descrever o processo de cicatrização de pacientes com úlceras diabéticas tratadas com fator de crescimento epidérmico recombinante humano (rhEGF), e a colonização por *S. aureus* e *P. aeruginosa*.

RELATOS DOS CASOS

Dois pacientes portadores de úlceras diabéticas foram acompanhados ambulatorialmente em um hospital universitário do Rio de Janeiro entre abril e agosto de 2017. As feridas foram tratadas com curativos realizados com um gel composto de fator de crescimento epidérmico recombinante humano (rhEGF) durante doze semanas. Este gel foi produzido na farmácia universitária vinculada ao hospital universitário por farmacêutica componente da equipe.

Este estudo consiste em um recorte de uma pesquisa sobre o uso do rhEGF em feridas crônicas, que está sendo desenvolvida, ambos os pacientes fizeram parte do teste piloto do estudo.

A coleta de dados foi realizada pela enfermeira pesquisadora, que registrava em um protocolo próprio da pesquisa, variáveis sociodemográficas e clínicas do paciente, obtidas por entrevistas realizadas no primeiro dia de atendimento. As variáveis relacionadas ao processo de cicatrização eram mensuradas semanalmente e incluíam: tipo e grau de exsudação; profundidade da ferida; tipos de tecidos lesional e perilesional; presença de odor fétido, prurido e dor; presença e grau de edema. O registro fotográfico e mensuração da área da ferida - pelo método de planimetria em acetato transparente estéril⁽⁹⁾ - foram realizados na primeira, na sexta e na décima segunda consultas.

Durante todas as consultas de enfermagem realizadas, o cuidado com as feridas envolveu a realização de limpeza do leito e das bordas da lesão com soro fisiológico a 0,9% em jato e sabão neutro, bem como, de desbridamento instrumental conservador⁽¹⁰⁾ com pinça e bisturi estéril, seguido de secagem da pele adjacente com gazes estéreis e aplicação de ácidos graxos essenciais. O leito da lesão foi sempre coberto com EGF e ocluído com gazes estéreis e atadura simples de crepom, fixadas com esparadrapo.

Para análise da colonização microbiana, a coleta de material biológico da ferida foi realizada por meio de *swab*⁽¹¹⁾. Ao chegar ao laboratório, os *swabs* coletados e introduzidos no meio de transporte foram colocados em 2,0 mL de solução salina estéril (0,9%), processados em vortex, e cerca de 0,9 mL foi adicionado em 1 mL de Caldo Tripton de Soja (TSB), sendo em seguida incubado a 35°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) por 24 a 48 horas.

Após o período de incubação do TSB, os tubos que apresentaram turvação foram semeados em ágar manitol salgado e ágar cetrimida, para pesquisar qualitativamente a presença de *S. aureus* e *P. aeruginosa*, respectivamente. Além disso, 0,02 mL da suspensão obtida a partir do processamento do *swab* na salina foi pipetado nestes mesmos meios de cultura sólidos, visando pesquisar quantitativamente a presença destes microrganismos nas amostras. Após incubação a 35°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) por 24 a 48 horas, as placas foram analisadas quanto ao crescimento, quantidade e características das colônias.

As trocas dos curativos foram realizadas diariamente pelo paciente no domicílio, com as seguintes orientações de enfermagem: proteção do curativo durante o banho; troca diária do curativo após higiene das mãos e com uso de luvas de procedimento; realização de repouso; importância do controle dos níveis pressóricos e glicêmicos através do uso correto dos anti-hipertensivos e hipoglicemiantes orais prescritos; adoção de dieta hipossódica e hipoglicêmica. Todos os insumos necessários para a realização do curativo no domicílio eram fornecidos pela equipe da pesquisa.

A análise de dados foi feita por estatística descritiva simples, com cálculos de frequência absoluta e percentual.

Este estudo de caso faz parte do projeto de pesquisa intitulado “Avaliação clínica e econômica da atividade regeneradora de lesão por meio da utilização de EGF”, que teve seus aspectos éticos avaliados e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa via Plataforma Brasil sob o parecer nº 2.189.183, destacando-se que os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e autorizações para registro fotográfico.

Paciente 1: Sexo masculino, 51 anos de idade, aposentado, ensino fundamental incompleto e divorciado. Relata ser hipertenso, diabético em uso diário de anti-hipertensivos e hipoglicemiantes, com úlcera diabética desde 2016. Lúcido e orientado, comunicativo e cooperativo, normocorado, eupnéico, normotenso (PA= 120 x 80 mmHg) e afebril durante todo seguimento, com hemoglobina glicada de 6,2%. No início do acompanhamento apresentava úlcera diabética de 1,8cm² em dorso lateral do pé direito.

Paciente 2: Sexo masculino, com 51 anos de idade, aposentado, ensino médio completo e casado. Relata ser diabético em uso diário de hipoglicemiantes, com úlcera diabética desde 2014. Lúcido e orientado, comunicativo e cooperativo, normocorado, eupnéico, normotenso (PA= 110 x 60 mmHg) e afebril durante todo o seguimento, com hemoglobina glicada de 8,8%. No início do acompanhamento apresentava úlcera diabética de 4cm² em região plantar do pé direito.

As características das feridas no início e no término do tratamento são descritas na tabela 1.

O paciente 1 teve cicatrização completa da lesão. Já o paciente 2 teve redução de 30% da área da ferida (1,2 cm²), o aumento da presença de tecido de granulação e diminuição do tecido de esfacelo na lesão, além de ter sido evidenciada melhora na qualidade do tecido da pele adjacente.

Não houve desenvolvimento de infecção na lesão ou reações adversas ao produto durante o estudo. As fotografias são apresentadas no quadro 1.

Na primeira linha do quadro há as fotos 1 e 2. A foto 1 apresenta a lesão do paciente 1, cuja primeira consulta foi realizada em 13 de abril de 2017. O registro fotográfico da foto 2 foi realizado no dia 29 de junho de 2017, e refere-se à mesma lesão do paciente 1 porém após doze semanas de tratamento. Na segunda linha do quadro é possível ver as fotos 3 e 4, que referem-se à lesão do paciente 2. A foto 3 é da sua primeira consulta, em 8 de junho de 2017. A foto 4 refere-se à mesma lesão do paciente 2, porém após 12 semanas de tratamento, o registro fotográfico da mesma ocorreu no dia 24 de agosto de 2017.

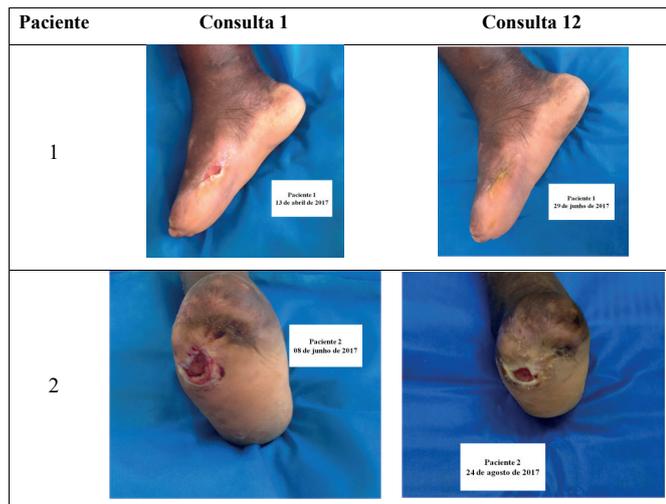
Tabela 1. Características das feridas no início e no término do tratamento. Niterói, RJ, Brasil, 2017.

Variáveis de Análise	Paciente 1		Paciente 2	
	Consulta 1	Consulta 12	Consulta 1	Consulta 12
Tamanho da Ferida	1,8cm ²	0 cm ²	4,0 cm ²	2,8cm ²
Tipo de Exsudato	Seroso	-	Serossanguinolento	Serossanguinolento
Quantidade de Exsudato	Pouco	Ausente	Moderado	Pouco
Granulação em Leito	75%	0%	25%	75%
Epitelização em Leito	25%	100%	25%	25%
Esfacelo em Leito	0%	0%	50%	0%
Borda	Hiperqueratinizada	Epitelizada	Hiperqueratinizada	Hiperqueratinizada
Profundidade	Superficial	-	Parcial	Superficial
Pele adjacente	Ressecada	Hidratada	Ressecada	Hidratada
Dor	Não	Não	Não	Não
Prurido	Não	Não	Não	Não
Edema	Não	Não	Não	Não
Colonização por <i>S. aureus</i>	Presente (10 ³ UFC)	Presente (10 ⁴ UFC)	Presente (10 ³ UFC)	Ausente
Colonização por <i>P. aeruginosa</i>	Presente (10 ² UFC)	Presente (10 ² UFC)	Ausente	Ausente

Nota: unidades formadoras de colônias (UFC).

Fonte: dados da pesquisa.

Quadro 1. Fotografias das feridas no início e no término do tratamento. Niterói, RJ, Brasil, 2017.



Fonte: dados da pesquisa.

DISCUSSÃO

A avaliação da evolução do processo de cicatrização de feridas por segunda intenção, como ocorre com lesões crônicas, deve levar em consideração prioritariamente: a taxa de redução da ferida, a melhora na qualidade dos tecidos presentes e a quantidade de exsudato^(1,2). Ambos desfechos foram obtidos nos casos descritos. As diferenças nos resultados (o paciente 1 alcançou a cicatrização completa, enquanto o paciente 2 obteve redução da área) pode ser atribuída ao tempo de evolução, já que o paciente 1 tinha cerca de doze meses com a ferida, enquanto que o paciente 2 tinha mais de 36 meses. Reitera-se também que um menor tamanho da lesão também favorece uma cicatrização mais acelerada, como era o caso do paciente 1 (inicialmente a lesão apresentava 1,8 cm² de área).

Sabe-se que o tratamento tópico não é o único responsável pela evolução nas características da ferida. Neste sentido, merece destaque o controle das doenças de base - hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus, dentre os pacientes descritos^(1,3). Pode-se inferir, que o melhor controle glicêmico do paciente 1 (hemoglobina glicada de 6,2%) teve papel relevante em seu melhor desfecho, quando comparado ao paciente 2 (hemoglobina glicada de 8,8%).

Em relação à colonização por *S. aureus* e *P. aeruginosa*, cabe definir que há infecção clínica em uma ferida quando verifica-se presença de secreções purulentas ou pelo menos dois sinais ou sintomas de inflamação (eritema, calor, sensibilidade, dor e induração), de acordo com a Sociedade Americana de Doenças Infecciosas/*Infectious Diseases Society of America* - IDSA^(1,4).

Ambas feridas avaliadas mantiveram-se livres destes sinais e sintomas durante todo o período de seguimento, indicando que o rhEGF não potencializa a colonização microbiana de feridas. Até mesmo porque verificou-se uma manutenção da ausência de colonização por *P. aeruginosa*

e o controle da colonização por *S. aureus* ao final do tratamento na ferida do paciente 2.

No que refere-se à avaliação microbiana quantitativa, pode-se dizer que houve um aumento na quantidade de UFC características de *S. aureus* após o período de seguimento no caso do paciente 1, o que pode estar relacionado ao fato deste microrganismo fazer parte da microbiota normal da pele íntegra de seres humanos^(1,5), tendo em vista a cicatrização completa desta ferida ao final do tratamento.

Como limitações, sabe-se que, embora estes casos indiquem respostas terapêuticas positivas a partir da aplicação tópica do rhEGF em úlceras diabéticas, faz-se necessário o desenvolvimento de ensaios clínicos randomizados controlados com amostras mais significativas, para mensuração acurada da efetividade do produto. Assim como, serão relevantes também análises microbiológicas mais robustas, isto é, que incluíssem testes moleculares para verificação de características genéticas das cepas presentes nas lesões, tendo em vista que as realizadas neste trabalho basearam-se apenas em avaliações fenotípicas das colônias observadas nos meios de cultura.

CONCLUSÃO

Recomenda-se o uso de rhEGF no acompanhamento ambulatorial de pacientes com úlceras diabéticas, já que obteve-se cicatrização completa (paciente 1) e a redução da área da ferida (paciente 2) nos casos descritos neste estudo. Destaca-se que também não foram observados sinais clínicos de infecção nas feridas, e as análises microbiológicas indicaram melhor controle da colonização microbiana por *S. aureus* e *P. aeruginosa*.

Para estabelecer resultados que contribuam ainda mais para a sua implementação na sociedade e na clínica, e além disso, que tragam maior aprofundamento acadêmico, é necessária a realização de novos estudos com um maior número amostral e rigor metodológico, como ensaios clínicos randomizados.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: diabetes mellitus. Cadernos de Atenção Básica, n. 36. Brasília: Ministério da Saúde [Internet]. 2013 [acesso em 02 mar 2017]. Disponível em: http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/caderno_36.pdf.
2. Milech A et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015-2016. Organização José Egidio Paulo de Oliveira, Sérgio Vencio - São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2016.
3. Tuyet HL et al. The efficacy and safety of epidermal growth factor in treatment of diabetic foot ulcers: the preliminary results. *Int Wound J* [Internet]. 2009 [acesso em 24 dez 2016]; 6(2):159-66. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/19432666/>.

4. Andrews KL, Houdek MT, Kiemele LJ. Wound management of chronic diabetic foot ulcers: From the basics to regenerative medicine. *Prosthet Orthot Int* [Internet]. 2015 [acesso em 02 mar 2017]; 39(1):29-39. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25614499>.
5. Wu Z et al. Decellularized scaffolds containing hyaluronic acid and EGF for promoting the recovery of skin wounds. *J Mater Sci* [Internet]. 2015 [acesso em 02 mar 2017]; 26(59):1-10. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25604697>.
6. Haase I et al. Regulation of keratinocyte shape, migration and wound epithelialization by IGF-1- and EGF-dependent signalling pathways. *J Cell Sci* [Internet]. 2003 [acesso em 26 ago 2017]; 116(15):3227-38. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12829742>.
7. Oliveira FP et al. Ação antimicrobiana do fator de crescimento epidérmico em feridas: revisão integrativa. *Rev Enferm Atual* [Internet]. 2016 [acesso em 02 mar 2017]; 78:42-8. Disponível em: <http://inderme.com.br/16-06.html>.
8. Mihai MM et al. Identification and phenotypic characterization of the most frequent bacterial etiologies in chronic skin ulcers. *Rom J Morphol Embryol* [Internet]. 2014 [acesso em 28 ago 2017]; 55(4):1401-8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25611273>.
9. Bilgin M, Günes ÜY. A Comparison of 3 Wound Measurement Techniques – Effects of Pressure Ulcer Size and Shape. *J Wound Ostomy Continence Nurs* [Internet]. 2014 [acesso em 10 abr 2017]; 40(6):590-3. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24202222>.
10. COFEN. Conselho Federal de Enfermagem. Resolução Nº 501, de 09 de novembro de 2015, que regulamenta a competência da equipe de enfermagem no cuidado às feridas e dá outras providências [Internet]. 2015 [acesso em 02 mar 2017]. Disponível em: http://www.cofen.gov.br/resolucao-cofen-no-05012015_36999.html.
11. Levine NS et al. The quantitative swab culture and smear: a quick, simple method for determining the number of viable aerobic bacteria on open wound. *J Trauma* [Internet]. 1976 [acesso em 10 abr 2017]; 16(2):84-94. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1255833>.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Manual do pé diabético: estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica. Brasília: Ministério da Saúde [Internet]. 2016 [acesso em 02 mar 2017]. Disponível em: http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/manual_do_pe_diabetico.pdf.
13. Rodrigues ALS et al. Effectiveness of papain gel in venous ulcer treatment: randomized clinical trial. *Rev Latino-Am Enfermagem* [Internet]. 2015 [acesso em 10 abr 2017]; 23(3): 458–65. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rlae/v23n3/pt_0104-1169-rlae-0381-2576.pdf.
14. Lipsky BA. et al. Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2012 [acesso em 11 abr 2017]; 54(12):132-73. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22619242>.
15. Dunyach-Remy C. et al. Staphylococcus aureus Toxins and Diabetic Foot Ulcers: Role in Pathogenesis and Interest in Diagnosis. *Toxins* [Internet]. 2016 [acesso em 04 mar 2017]; 8(7):209. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27399775>.