

Artigo de Revisão

Hegemonia – Revista Eletrônica do Programa de Mestrado em Direitos Humanos,

Cidadania e Violência/Ciência Política do Centro Universitário Unieuro

ISSN: 1809-1261

UNIEURO, Brasília, número 27 (Especial), 2019, pp. 291-320.

Recebido em: 1/9/2018

Avaliado em: 5/10/2018

Aprovado em: 6/11/2018

ÚLCERA DO PÉ DIABÉTICO (UDP) NO *DIABETES* *MELLITUS* 2: UMA ABORDAGEM MOLECULAR

Luna Alcântara Neres de Carvalho¹, Melissa Silva Monteiro² e Marcella Lemos Brettas
Carneiro³

Resumo: O diabetes mellitus tipo 2, é uma condição na qual a uma grande parte da população apresentam obesidade, hipertensão arterial e dislipidemia, esses desequilíbrios devem abranger essas múltiplas anormalidades metabólicas, o que, além de prevenir o surgimento de diabetes, também estariam evitando as doenças cardiovasculares e reduzindo a mortalidade. As feridas com dificuldade em cicatrizar geralmente não progredem através do processo normal de cura. As feridas entram frequentemente num estado de inflamação patológica devido a um processo de cicatrização prolongado, incompleto ou descoordenado. Grande parte das feridas crônicas são úlceras que estão associadas a isquemia, a diabetes *mellitus*, a doença venosa, ou a pressão. Vários estudos têm produzido um vasto conhecimento sobre a cicatrização normal e deficiente de feridas. Muito tem sido estudado sobre os mecanismos celulares e moleculares envolvidos nos fatores críticos que influenciam a má cicatrização das feridas. Mas ainda há muito para ser esclarecido, estes estudos podem levar a terapias inovadoras que promovam a reparação tecidual adequada e melhorar a cicatrização deficiente de feridas. Muitas das alterações bioquímicas observadas no estado pré-diabético (ie, armazenamento de lipídios ectópicos, aumento de acilcarnitinas, aumento de aminoácidos de cadeia ramificada) também são observados em pacientes com raros erros inatos de ácidos graxos e metabolismo de aminoácidos, uma questão interessante é sobre se os defeitos de genes metabólicos isolados podem conferir um risco aumentado para DM2. E levando em conta que a diabetes é considerada atualmente um distúrbio imunológico e

¹ Doutoranda do programa Bionorte/Universidade Estadual do Maranhão.

² Doutoranda pelo programa de Nanociência e Nanobiotecnologia da Universidade de Brasília.

³ Doutora em Biologia Molecular e professora adjunta da Universidade de Brasília.

que o estresse oxidativo gerado no DM2 está diretamente relacionado com a inflamação e dificuldade de cura das úlceras do pé diabético (UDP). Esta revisão discutirá os possíveis mecanismos celulares e moleculares envolvidos na cicatrização de feridas em pacientes com DM2.

Palavras-chaves: Úlcera do pé diabético (UDP), mecanismos moleculares, hiperglicemia, cicatrização.

Abstract: Type 2 diabetes mellitus is a condition in which a large part of the population has obesity, hypertension and dyslipidemia. These imbalances must cover these multiple metabolic abnormalities, which, in addition to preventing the onset of diabetes, would also be avoiding cardiovascular diseases and reducing mortality. Wounds with difficulty in healing usually do not progress through the normal healing process. Wounds often enter a state of pathological inflammation due to a prolonged, incomplete or uncoordinated wound healing process. Most chronic wounds are ulcers that are associated with ischemia, diabetes mellitus, venous disease, or pressure. Several studies have produced extensive knowledge about normal and poor wound healing. But there is still much to be learned, these studies can lead to innovative therapies that promote proper tissue repair and improve poor wound healing. Many of the biochemical changes observed in the pre-diabetic state (ie, storage of ectopic lipids, increase of acylcarnitines, increase of branched chain amino acids) are also observed in patients with rare inborn errors of fatty acids and amino acid metabolism, an interesting question is whether defects of isolated metabolic genes may confer an increased risk for T2DM. Many of the biochemical changes observed in the pre-diabetic state (ie, storage of ectopic lipids, increase of acylcarnitines, increase of branched chain amino acids) are also observed in patients with rare inborn errors of fatty acids and amino acid metabolism, an interesting question is whether defects of isolated metabolic genes may confer an increased risk for T2DM. Taking into account that diabetes is currently considered an immunological disorder and that the oxidative stress generated in DM2 is directly related to the inflammation and difficulty of healing diabetic foot ulcers (DFU). This review will discuss possible cellular and molecular mechanisms involved in wound healing in patients with T2DM.

Keywords: Diabetic foot ulcer (DFU), molecular mechanisms, hyperglycemia, wound healing.

INTRODUÇÃO:

A *diabetes mellitus* (DM) representa um grupo de desordens metabólicas heterogêneas que surge como resultado de hiperglicemia por déficit na secreção e/ou ação da insulina. Incluem-se na definição dois tipos de diabetes: tipo 1, resultante de destruição de células β -pancreáticas produtoras de insulina; e tipo 2, o qual resulta da resistência periférica à essa enzima (1). A prevalência do diabetes vem crescendo em proporções epidêmicas (2), existem

muitas complicações associadas à diabetes de longa duração, variando doenças cardiovasculares e cerebrovasculares à neuropatia, retinopatia, nefropatia e má cicatrização de feridas. Má cicatrização de feridas ou mais frequentemente referida como UDP pode ser devastadora, tornando-se uma infecção sistêmica com osteomielite elevando a amputação (3). A cicatrização de UDP ainda requer mais pesquisa e eficácia e descrição de tratamentos aprovados (4). A ferida pode ser descrita como a sequela de dano a um epitélio e seus tecidos conectivos subjacentes que pode ser complicada por dano tecidual excessivo subjacente, patologia e má perfusão e oxigenação tecidual (5).

A prevalência da ulceração de pé diabético na população diabética é de 4-10% e essa condição é mais frequente em pacientes idosos. Estima-se que cerca de 5% de todos os pacientes com diabetes apresentam história de ulceração do pé diabético, enquanto o risco de vida de pacientes diabéticos desenvolvendo esta complicação é 15% (6). A maioria dos pacientes (60-80%) com UDP ficaram curados, enquanto 10-15% deles permanecerão ativos e 5 a 24% deles finalmente levarão a amputação do membro dentro de um período de 6 a 18 meses após a primeira avaliação (6).

Feridas neuropáticas são mais propensas a curar durante um período de 20 semanas, enquanto as úlceras neuro-isquêmicas demoram mais e tendem à amputação não traumática do membro com frequência de 40-70% em diabéticos. Além disso, muitos estudos relataram que UDP precedem aproximadamente 85% de todas as amputações realizado em pacientes diabéticos. O risco de ulceração dos pés e de amputação do membros aumenta com a idade e a duração do diabetes. A prevenção do pé diabético é crucial, considerando o impacto na qualidade de vida de um paciente e a carga econômica associada aos cuidados do sistema de saúde (6).

As UDP frequentemente demoram para cicatrizar devido a uma série de aberrações moleculares e celulares do processo de cicatrização, sendo as principais: [1] alta concentração de metaloproteinases (MMPs), [2] neuropatia, [3] alta probabilidade de infecção e resposta inflamatória não fisiológica, [4] estresse oxidativo, [5] formação excessiva de AGEs (produtos de glicoxidação avançada), [6] neoangiogênese deficiente, [7] desbalanço entre metabolismo e entrega de nutrientes, [8] concentrações inadequadas de fatores de crescimento e reguladores de expressão gênica, e anormalidades celulares (7).

FISIOPATOLOGIA MOLECULAR DA UDP

As pesquisas realizadas nas últimas duas décadas levaram a avanços em nossa compreensão dos fatores genéticos e metabólicos subjacentes à patogênese do *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2). Embora o DM2 seja definido por seus sintomas metabólicos característicos, os fatores de risco genéticos para DM2 são mais imunes do que os metabólicos e a doença metabólica observada pode ser secundária à inflamação crônica. Independentemente disso, essas mudanças metabólicas não são benignas, pois o acúmulo de alguns intermediários metabólicos serve para impulsionar ainda mais a inflamação e estresse celular, levando eventualmente à resistência à insulina e, em última instância, à DM2 (8), (9).

Estudos usando cultura celular e modelos animais revelaram que, dentro de um determinado caminho, a interrupção de alguns genes pode levar à resistência à insulina, enquanto que para outros, pode não haver efeito ou até mesmo melhorar a sensibilidade à insulina. Esta resposta diferencial para a ablação de um único gene metabólico parece depender dos intermediários metabólicos específicos que se acumulam e se esses intermediários ativam posteriormente vias inflamatórias. Isso ressalta a necessidade de

estudos futuros para determinar se certos erros inatos podem conferir maior risco de desenvolver diabetes à medida que os pacientes envelhecem (10), (11).

A resposta inflamatória começa com vasodilatação, estimulado pela liberação de fatores solúveis, como o óxido nítrico, bradicinina, histamina e prostaglandinas da série E e I. O aumento da permeabilidade vascular com consequente perda de fluido levando ao fluxo sanguíneo lento, permitindo leucócitos, principalmente neutrófilos, interagirem com o endotélio em uma sequência de eventos envolvendo a marginação (captura de leucócitos livres no lúmen vascular); rolamento (interação fraca e ativação); adesão (interação firme); transmigração (passagem de leucócitos através de células endoteliais) e, finalmente, a segmentação de leucócitos ao foco de lesão sob influência de vários mediadores inflamatórios com atividade quimiotática e alterações das proteínas da membrana endotelial vascular (12), (13).

Para alcançar espaço extravascular em direção ao tecido lesado, leucócitos dependem da expressão de moléculas de adesão como selectinas, integrinas e moléculas de adesão da família de imunoglobulina [molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) e molécula de adesão de células vasculares-1 (VCAM-1)] (14). Inicialmente, a selectina media a captura e recrutamento de leucócitos ao longo das células endoteliais seguido pelas ações das moléculas ICAM-1 e VCAM-1 para reduzir a velocidade de rolamento de leucócitos e permite sua forte adesão no endotélio (15).

Nas primeiras horas após a lesão, os neutrófilos são recrutados e mediam os danos nos tecidos através da liberação de proteases, citocinas e outros fatores contidos em grânulos citoplasmáticos (16). Essas células geram espécies reativas de oxigênio (ROS) e produzem proteases antimicrobianas (catepsinas, defensinas, lactoferrina e lisozima) com a

função de destruir os microrganismos potencialmente patogênicos. Além disso, eles liberam enzimas como colagenases e elastases que ajudem na digestão dos tecidos desvitalizados, essencial para a renovação do tecido após as fases de reparação (17).

Os neutrófilos também produzem vários tipos de metaloproteinases (MMPs) de membrana tendo como principais subtipos MMP-8, que cliva o colágeno fibrilar e MMP-2 / MMP-9, que separam o colágeno IV (entre outros substratos), ambos envolvidos na degradação da matriz extracelular. Nas MMPs a atividade é inibida por uma classe de moléculas chamada tecido inibidores de metaloproteinases (TIMPs) produzidos por uma variedade de células da pele. Se a atividade das proteases e seus inibidores não for estritamente regulados a formação de granulação do tecido pode ser prejudicada (17).

O meio da ferida crônica tem mostrado desequilíbrio entre a atividade da colagenase e seus inibidores endógenos. A matriz metaloproteinase-1 (MMP-1), conhecida como colagenase-1, e MMP-9, conhecida como gelatinase B, estão presentes nas feridas da pele humana durante a re-epitelização e degradam todos os componentes do ECM. Ambas as metaloproteinases permitem a migração celular para o centro da ferida, para remodelar o tecido de granulação, e afetam a angiogênese; e sua atividade é inibida pelo inibidor tecidual metaloproteinase-1 (TIMP-1) (18).

Assim, a migração descontrolada de neutrófilos gera um ciclo de recrutamento e ativação dessas células levando a uma produção excessiva de ROS e proteases, causando degradação indesejada da matriz extracelular e dano tecidual adicional que pode progredir para doenças crônicas como inflamação com consequente decomposição defeituosa de colágeno, redução da resistência tecidual e reepitelização tardia, limitando cura (19).

Além disso, eles liberam citocinas, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina- (IL-) 1 β (IL-1 β) e IL-6, que amplificam a resposta inflamatória ativando mais neutrófilos e células como macrófagos que, embora sejam essenciais para a ativação das células de reparo, podem gerar efeitos deletérios quando ocorre uma liberação exacerbada (20). Na pele intacta, os macrófagos são o tipo celular mais abundante tendo função sentinela e homeostática. Na pele nos casos de lesão, os monócitos migram da circulação vascular para a ferida. Os macrófagos infiltrantes e residentes na pele são ativados por sinais locais e se desenvolvem em várias subpopulações definidas por seus diferentes fenótipos funcionais (21).

Os macrófagos são cruciais para a reparação e regeneração de tecidos, mas também podem contribuir para danos nos tecidos e fibrose. Eles podem adotar uma variedade de fenótipos funcionais em resposta a diferentes estímulos; dois dos melhores fenótipos caracterizados *in vitro* são fenótipo pró-inflamatórias "M1" - produzida por exposição ao IFN- γ e TNF- α - e um fenótipo anti-inflamatório "M2a", produzido pela IL-4 ou IL-13. M2a são frequentemente denominados "cicatrização de feridas", pois expressam fatores importantes para o reparo tecidual (22).

Os padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) expressos por micróbios e padrões moleculares associados ao perigo (DAMPs) produzidos durante o estresse celular da ativação dos macrófagos na forma clássica, tipo M1, que atuam como defesa do hospedeiro, realização de fagocitose, limpeza de células mortas e detritos e produzindo mediadores pró-inflamatórios tais como IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α e óxido nítrico sintase induzível (iNOS), também como quimiocinas para recrutar leucócitos adicionais (23).

Em contraste, as citocinas, como IL-4 e IL-13, levam os macrófagos à formação do subconjunto M2 que regulam a inflamação por mediadores de expressão como o receptor IL-1 antagonista (IL-1R), IL-1 receptor de tipo II, fator de crescimento transformante- β (TGF- β), fator de crescimento endotélico de vasopressina (VEGF) e fator de crescimento insulínâmico (IGF-1), promovendo a proliferação de fibroblastos, síntese da matriz extracelular e angiogênese (22),(24).

A capacidade de restaurar rapidamente a integridade de uma barreira de pele com injúria é fundamental e é o objetivo final das terapias para úlceras difíceis de curar. Infelizmente, ainda faltam tratamentos eficazes para melhorar a cicatrização e reduzir as cicatrizes. A medida que a resolução da inflamação ocorre, as células envolvidas entram em apoptose iniciando a fase proliferativa, que consiste em quatro estágios fundamentais: reepitelização, angiogênese, formação de tecido de granulação e deposição de colágeno. Esta fase é caracterizada pela atividade celular intensa visando reparar o tecido conjuntivo e formar granulação do tecido e do epitélio (25).

A epitelização é um componente essencial da cicatrização de feridas usado como um parâmetro definidor de um fechamento de ferida bem sucedido. Uma ferida não pode ser considerada curada na ausência de reepitelização. O processo de epitelização é prejudicado em todos os tipos de feridas crônicas. Durante o processo de reepitelização, a migração dos queratinócitos a partir de anexos epiteliais estimulados por fatores de crescimento liberados são principalmente responsáveis pelo aumento de mitoses e hiperplasia epitelial (26).

Os fibroblastos migram para a matriz provisória para degrada-lá, proliferando e produzindo MMPs. Eles também produzem colágeno, proteoglicanos, ácido hialurônico,

glicosaminoglicanos e fibronectina para formar granulação do tecido, que enche o espaço da ferida e fornece suporte para a adesão celular, migração, crescimento e diferenciação durante a reparação de feridas (27).

Outros fatores moleculares importantes na cura de feridas são os receptores Toll-like (TLRs) são um grupo de receptores de reconhecimento de padrões (PRR) altamente conservados que indicam a presença de vários padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) e aos constituintes celulares do sistema imunológico. Após a ligação a diferentes componentes bioquímicos dos protozoários, bactérias e vírus, TLRs via NF- κ B-dependentes e mecanismos dependentes de interferon (IRF-) desencadeiam respostas imunes. Além disso, TLRs também são ativados por ligantes endógenos os (DAMPs) que são inacessíveis ao sistema imunológico em condições fisiológicas ou sofrem alterações em resposta a lesões, levando ao reconhecimento por PRRs (28).

Na lesão tecidual, esses padrões são liberados de células danificadas e, posteriormente, desencadeiam inflamação via TLRs e outros PRRs. Conseqüentemente, os TLRs podem ser considerados como salvaguardas da integridade estrutural do tecido: ativado por indicadores moleculares de infecção ou lesão que desempenham um papel fundamental no início da reparação de feridas (29).

A ativação de TLR na cicatrização de feridas parece ser mediada por duas classes de ligantes. (1) Em órgãos como o intestino, a pele, e fígado que estão em contato direto com produtos microbianos, a lesões nos tecidos levam a uma quebra de barreiras protetora e conseqüentemente ativação de TLR por PAMPs de bactérias. (2) Em muitos órgãos, como fígado, coração e rim a lesão no tecido a leva a liberação de DAMP de células mortas, resultando na ativação de TLRs. A liberação endógena de ligantes TLR ocorre

predominantemente após danos nos tecidos, especialmente em situações onde uma quantidade significativa de células sofrem necrose e lesão de isquemia-reperusão (30).

Os TLRs e seus componentes sinalizadores intracelulares constituem uma importante via celular mediadora do processo inflamatório. Além disso, seu papel crítico na regulação da lesão tecidual e no processo de cicatrização de feridas, bem como na regulação da apoptose, está bem estabelecido. De acordo com suas ações biológicas, os TLRs estão implicados em diferentes fases de cicatrização de feridas: a ativação de TLRs modifica a lesão tecidual de forma positiva ou negativa recrutando células inflamatórias que liberam citocinas ou ativando sinais citoprotetores aumentando a resposta dos fibroblastos e promovendo respostas regenerativas. Evidências mostram que os TLRs regulam sinais de cura em feridas (31).

Poucos estudos tem sido claros no entendimento das alterações imunológicas que podem influenciar a cura de feridas crônicas no diabetes (32). Existem vários sistemas de classificação para UPD. No entanto, nenhum sistema prognóstico até agora foi aceito como o padrão-ouro ou a ferramenta de previsão ideal da amputações (33), (24).

CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS E O DM2:

O surgimento de uma ferida em um organismo desencadeia uma cascata de reações celulares e bioquímicas com objetivo de reparar o tecido lesionado. Em pacientes diabéticos, este reparo é lentificado (34). A combinação de neuropatia, com ou sem doença vascular periférica, aumenta o risco de ulceração e infecção subsequente (35). A alta densidade de

fibras nervosas pode causar dor por inapropriada estimulação cruzada de receptores que estão em muito mais próximos, resultando na sensibilização central (36).

Descritas as neuropatias periféricas como mais dolorosas por mostrarem uma diminuição da densidade da fibra, como na neuropatia diabética ou HIV (9). O diagnóstico de infecção por úlcera diabética continua a depender sintomas, principalmente dor e sinais, incluindo eritema, calor, edema e descarga. No entanto, a dor pode ser ausente devido a neuropatia concomitante e sinais podem ser atenuados pela vasculopatia (37).

Dos estudos que empregaram amplificação e análise de seqüência do gene 16S rRNA para caracterizar os microorganismos envolvidos em Infecções do pé por diabetes (IPD), poucos amostraram participantes com sinais clínicos evidentes de infecção. A opinião consensual de especialistas é que as feridas não infectadas clinicamente não devem ser tratadas com antimicrobianos e, portanto, não devem ser cultivadas.

A relevância clínica de cultivar UDP não infectadas para caracterizar o microbioma é discutível. Em pacientes com diabetes que apresentam sinais clínicos evidentes de infecção, a decisão de obter uma cultura de uma ferida para identificar um patógeno de infecção é clinicamente justificada. A obtenção de culturas para examinar o microbioma de pacientes com sinais “mascarados” de infecção nas UDPs, que não cicatrizam apesar do tratamento padrão, pode ser muito benéfica (38).

As feridas podem ser vasculares, traumáticas, inflamatórias, lesões infecciosas ou malignas. Ocorrem cicatrizes agudas ao longo uma cascata bioquímica coordenada; no entanto, uma ferida pode tornar-se crônica se as fases inflamatória e proliferativa da cascata sofrem algum desequilíbrio. Feridas crônicas são uma prevalente causa morbidade substancial, mortalidade e aumento dos custos com a saúde (13).

A UDP usualmente estaciona na fase inflamatória com conseqüente formação prejudicada de granulação do tecido. Um estudo mostra que quanto mais uma ferida permanece na fase inflamatória, maiores quantidades de defeitos microcelulares que se acumulam, diminuindo ainda mais a probabilidade de cura. A hiperglicemia prejudica a eficiência da resposta inflamatória através de alterações funcionais de neutrófilos, macrófagos e linfócitos. Mais especialmente, macrófagos e neutrófilos tem suas capacidades citotóxica e fagocítica deficientes (39).

Estudos sugerem que as alterações nas atividades dessas células sejam devido à baixa pressão de oxigênio local, já que os processos prejudicados consomem altas concentrações desse gás. Em relação à infecção da ferida, foi levantado que sua incidência em úlceras diabéticas é maior quando comparada a outras feridas crônicas. Uma relação foi estabelecida entre número de bactérias local e cicatrização deficiente: quando mais de 10^5 bactérias são encontradas por grama de tecido, existe uma grande probabilidade de que o reparo tecidual esteja deficiente, com este número caindo para 10^3 quando se tratam de *estreptococos β -hemolíticos* (39).

CAMINHOS IMUNOLÓGICOS NA UDP:

Existem 11 membros da família IL-1, dos quais IL-1 α e IL-1 β são os mais descritos, diferentes na forma como eles são ativados e funcionam: IL-1 α é traduzida em uma proteína biologicamente ativa e IL-1 β é traduzida como um pro-peptídeo que requer processamento pela enzima caspase-1 no inflamossomo (18). IL-1 β é uma interleucina chave da resposta antimicrobiana pela amplificação da resposta inflamatória e estimula o recrutamento de

leucócitos, liberação de proteínas de fase aguda, aumenta a permeabilidade dos vasos sanguíneos, estimulando a expressão de Cox II e, como consequência, a formação e liberação de prostanoídes (40).

Uma série organizada de fenômenos biológicos e moleculares complexos são necessários para a cicatrização normal da pele . Esses processos dependem de respostas celulares normais a citocinas, fatores de crescimento e outros mediadores, como fatores de coagulação, prostaglandinas, radicais livres e óxido nítrico. Em úlceras diabéticas, respostas deficientes a essas moléculas levam a anormalidades na vascularização, inervação, reconstrução de matriz e reepitelização de feridas (41).

A cicatrização de feridas parece envolver a sinalização de IL-2, sugerindo que a via da IL-2 pode ser uma importante terapêutica alvo. Desequilíbrios imunológicos, especialmente aqueles envolvendo as vias de sinalização da IL-2, podem prejudicar a cicatrização de feridas. Evidência para este papel da IL-2 na cicatrização de feridas vem de estudos que exploram os mediadores de citocinas de reparo de feridas e de evidências em doenças que envolvem cicatrização de feridas crônicas e distúrbios na IL-2. Tomadas em conjunto, as evidências indicam que o papel que a IL-2 desempenha na cicatrização de feridas precisa ser melhor explorado, mas que a sinalização de IL-2 é um alvo promissor na melhoria da taxa de cicatrização e qualidade (42).

Estudos sugerem que uma falha na remoção de células inflamatórias, como neutrófilos, desempenha um papel central na patogênese das feridas não cicatrizantes em pacientes diabéticos. Um déficit na capacidade dos macrófagos para efetivamente remover neutrófilos foi relatado como um componente crítico da cura prejudicada observada em diabetes (43). Outros estudos demonstraram que a fase inflamatória prolongada é

caracterizada por expressão sustentada e níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral- α (TNF- α) em diabéticos (40).

A diminuição do fluxo sanguíneo periférico e diminuição local da neovascularização são fatores críticos que contribuem para feridas retardadas ou feridas não cicatrizantes em diabéticos. As células progenitoras endoteliais (EPCs), um subconjunto especializado de células hematopoiéticas progenitoras (HPC), são os efetores celulares da neovascularização isquêmica e desempenham um papel central na cura de feridas (44).

Os queratinócitos e fibroblastos das úlceras diabéticas apresentam diferentes fenótipos das feridas de pessoas saudáveis. Os primeiros têm fatores de migração, proliferação, diferenciação e secreção alterados dos fatores de crescimento, enquanto os últimos apresentam morfologia alterada, senescência, diferenciação deficiente de miofibroblastos, baixa capacidade migratória e proliferativa e função secretora aberrante. Diante dos grandes avanços na compreensão científica da cura fisiológica e mecanismos de feridas crônicas de diabéticos, novas abordagens da patologia podem fornecer resultados mais satisfatórios ao seu tratamento (45).

Durante o processo de cicatrização de feridas refratárias, a função dos macrófagos é anormal, com uma relação desequilibrada do macrófagos M1 / M2. Comparado com ratos normais, a expressão de iNOS na fase inicial de ratos diabéticos foi diminuída, na proteína Arg-1 (arginase 1) e fatores antiinflamatórios como IL-4, IL-10 aumentaram, indicando que o mecanismo de ajuste Th1 / Th2-M1 / M2-iNOS / Arg-1 cicatrização normal foi inclinada para o lado de Th2-M2-Arg-1 na ferida diabética (46) isto é, ocorre um desequilíbrio desordenado no processo pró-inflamatória e antiinflamação (47).

Um outro estudo mostra que o polimorfismo do gene da Interleucina (IL) -6 - 174 G > C poderia representar um potencial marcador genético "candidato" para predizer a suscetibilidade ao diabetes tipo 2, mas não pôde predizer a susceptibilidade de um desenvolvimento de úlcera do pé diabético. Fatores genéticos na patogênese do pé diabético podem também mostram muitas mudanças em diferentes populações. Mais estudos são necessários para esclarecer o papel genético das citocinas pró-inflamatórias no desenvolvimento da úlcera do pé diabético (48).

Outro estudo, mostra que as citocinas da subfamília IL-20 podem promover vários processos na cicatrização de feridas, considerando funções únicas e amplas das citocinas da subfamília IL-20 na promoção de todos os aspectos da cicatrização da ferida, essas citocinas podem ser capazes de estimular o fechamento de feridas em pacientes com UDP. Em modelos diabéticos pré-clínicos as citocinas IL-22-Fc, IL-20-Fc e a proteína de fusão IL-24-Fc foram todos capazes de acelerar significativamente a cicatrização de feridas tornando-se potenciais candidatos clínicos para o tratamento da UDP. (49).

A RELAÇÃO ENTRE ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO (ERO) E DM2

As ERO e o nitrogênio não são apenas prejudiciais (comumente caracterizado pelo termo "oxidante" ou estresse oxidativo), mas também conferem importantes funções fisiológicas (geralmente caracterizada pelo termo "sinalização redox"). Conceitos emergentes em biologia redox e estresse oxidativo indicam o envolvimento de oxigênio reativo e espécies de nitrogênio (RONS) e referem-se principalmente a peróxido de hidrogênio, superóxido, óxido nítrico e peroxinitrito na regulação de genes, na função cardiovascular e metabólica, inflamatória e como participantes de doenças neurodegenerativas. Alguns dos artigos

destacam oportunidades terapêuticas para prevenir a progressão da doença, interferindo com o excesso de formação de RONS.

Ghezzi (50) discute o nível de evidência clínica para um papel do estresse oxidativo no desenvolvimento e progressão da doença. Os autores desafiam a teoria do estresse oxidativo da doença, ressaltando que RONS não só induziu o estresse oxidativo, mas também fornece sinalização redox importante e afirmam que nenhum grande ensaio clínico mostrou um benefício da terapia antioxidante clássica e nenhuma droga foi ainda admitida como um composto farmacológico antioxidante (51), (52).

O endotélio controla o tônus vascular liberando vasoconstritores como endotelina-1 e vasodilatadores como óxido nítrico (\bullet NO) (anteriormente conhecido como fator relaxante derivado do endotélio, EDRF), fator endotélio hiperpolarizador (EDHF), prostaciclina ou peptídeo natriuréticos (53). Um desequilíbrio na formação dos mensageiros vasoativos é um fator determinante importante para o desenvolvimento da disfunção endotelial que é muitas vezes agravada ainda mais pelo estresse oxidativo (54).

Evidências crescentes sugerem um vínculo causal entre a hiperglicemia e estresse oxidativo levando a danos e várias complicações associadas ao diabetes. Existe uma ligação entre a hiperglicemia diabética e eventos metabólicos que causam a atividade aumentada da aldose redutase, excessiva produção de produtos finais de glicação avançada (AGEs), aumento da atividade da proteína quinase C (PKC), aumento da hexosamina e superestimulação da via poli-ol. A perda das defesas antioxidantes juntamente com uma produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) desempenham um papel mediador crucial na patogênese e progressão das complicações no diabetes (55), (16).

A hiperglicemia é responsável pelo estresse oxidativo quando a produção de radicais livres excede a capacidade antioxidante. Enquanto ROS participam de funções

específicas, a superprodução pode levar ao prejuízo. Várias vias estão ligadas à formação de radicais livres de oxigênio na célula através das atividades da NADPH oxidases, xantina oxidase, a cascata do ácido araquidônico e o composto semi-ubiquinona da cadeia de transporte de elétrons mitocondrial. O radical hidroxila e outros ROS reativos têm o potencial de causar várias doenças interagindo com proteínas, lipídios de DNA, induzindo doenças como lesão de reperfusão, demência e aterosclerose (56).

A produção de radical hidroxila, o ânion superóxido reage com óxido nítrico produzindo o ânion peroxinitrito e, assim, limitando a biodisponibilidade de um potente vasodilatador derivado do endotélio. A interrupção da função vascular regulada pelo endotélio pode precipitar a resposta de vasoconstrição, agregação plaquetária, anormal crescimento, inflamação e formação de aterotrombose. Vários estudos documentaram uma associação da superprodução desses radicais livres de oxigênio e seus efeitos deletérios na cicatrização de feridas, perpetuando a inflamação, e promoção de apoptose prematura de células produtoras de matriz (7), (51).

O óxido nítrico (NO) é um radical livre produzido pela enzima sintase do óxido nítrico (NOS) especificamente a partir do aminoácido L-arginina. Esta molécula desempenha várias funções fisiológicas, inclusive no processo normal de cicatrização e é produzido por vários tipos de células na pele. A liberação de NO dos macrófagos contribui para sua atividade antimicrobiana e desempenha um papel na angiogênese (57). A L-arginina, o substrato para a NOS é usada pela enzima arginase durante a cicatrização normal de feridas, atividade relativa dessa enzima afetará a produção de NO. Quando a concentração de L-arginina é baixa, haverá aumento da atividade da arginase e os NOS podem gerar radicais livres de oxigênio biologicamente tóxicos, incluindo superóxido no tecido no caso de feridas de ratos diabéticos (5).

O superóxido pode reagir espontaneamente com NO para dar origem aos potentes oxidantes peroxinitrito e peroxinitrito ácido que pode então se decompor para formar os radicais livres OH[·] e NO₂. Em diabéticos, níveis elevados de NO plasmático estão associados a úlceras recorrentes. Observou-se que a pele de pacientes não diabéticos apresentava diminuição da síntese de NO quando comparado a pacientes não diabéticos e níveis de NOS e arginase sendo diminuída na pele sem feridas de pacientes diabéticos. Em contraste, este estudo descobriu que o tecido das úlceras do pé diabético a síntese de NO estava elevada e o nível de arginase.

Em pacientes com úlceras, isso refletirá no aumento da atividade da NOS. A atividade da arginase também foi elevada nas úlceras do pé diabético. Níveis excessivos poderiam, portanto, prematuramente dificultar a cicatrização, incluindo a perda de atividade do macrófagos contra infecção, embora o NO possa estimular a angiogênese seu excesso é inibitório (58).

O PROCESSO DE ANGIOGÊNESE NA CICATRIZAÇÃO PROLIFERATIVA

A angiogênese é a formação de novos vasos sanguíneos de vasos preexistentes e fundamental para a fase de cicatrização proliferativa fase ao aumentar temporariamente o número de vasos no local da lesão favorece o fluxo de oxigênio e nutrientes, remoção de toxinas, migração celular e transdução de sinal (59), contribuindo fundamentalmente para o crescimento e regeneração dos tecidos (60).

Os níveis do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), o qual desempenha um papel importante no crescimento vascular, diminuem em feridas diabéticas

experimentais e clínicas (61). A angiogênese é essencial para a nutrição e oxigenação do tecido novo que está sendo formado. A formação de sangue novo e de vasos é iniciada por fatores de crescimento, como o VEGF, fator de crescimento (PDGF) e fator de crescimento básico de fibroblastos (bFGF). Após secreção de enzimas proteolíticas para dissolver a lâmina basal, as células endoteliais escapam dos vasos, proliferam e migram para a fonte de estímulo de angiogênico fornecendo oxigênio para manutenção das funções de celulares (62).

Um importante mediador proangiogênicos é o Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) estimulando as funções das células endoteliais são necessárias para a formação de novos vasos sanguíneos, bem como para a proliferação de tecidos, migração, diferenciação, e sobrevivência, contribuindo tanto para angiogênese e influenciando o reparo e fechamento da ferida e a granulação na formação de tecido (3). Sendo assim, o VEGF é produzido em resposta a lesões por uma variedade de células, incluindo queratinócitos, macrófagos e fibroblastos, desenvolvendo vários papéis no processo de cura. De forma aguda, ele aumenta a permeabilidade vascular, a expressão das células de adesão e selectinas, recrutando células inflamatórias como macrófagos e pequenas células, importantes em vários estágios de cura de feridas (11).

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A cicatrização de feridas é um complexo processo biológico que consiste nas fases de hemostasia, inflamação, proliferação e remodelação. O reparo dos tecidos é um processo complexo, que envolve a interação entre um grande número de tipos de células, incluindo neutrófilos, macrófagos, linfócitos, queratinócitos, fibroblastos, células endoteliais, células estromais e circulatórias que são ativadas por uma plêiade de mediadores de natureza química

diversificada, fragmentos de células e matriz extracelular, microorganismos e por alterações físico-químicas no microambiente da lesão como a oxigenação e etc. A ativação dessas células as leva a intensas alterações na sua expressão gênica e modificam drasticamente suas características fenotípicas.

A produção e presença de mediadores proteicos e lipídicos com certeza são críticos para o processo, uma vez que a migração celular, a indução mitótica de células lábeis locais e a produção de matriz extracelular que são eventos de importância central. O processo é dividido em três fases, na realidade elas são interdependentes e sobrepostas dinamicamente temporalmente. A evolução de cada uma das fases, ocorrem eventos celulares (como migração e transmigração celular), tissulares (como vasoconstrição, vasodilatação, angiogênese e formação de tecido de granulação) e metabólicos (como coagulação e deposição de matriz extracelular). A remoção do microorganismo que causa a infecção é muito importante além de estabelecer um ambiente propenso para a cura dessas feridas.

. São vários os fatores que podem causar uma cicatrização deficiente da ferida. De forma que um ou mais fatores podem influenciar uma ou mais fases de cura da ferida, contribuindo para o resultado final do processo de cura.

As medidas preventivas são essenciais na assistência ao pé diabético. O controle do *diabetes melito*, as orientações para evitar ulcerações através de cuidado adequado dos pés e visitas regulares ao médico, assim como a colaboração do paciente e de seus familiares são fundamentais na prevenção de incapacidades e deformidades por pé diabético, visto que os gastos com a hospitalização desses pacientes e amputações relacionadas a essas ulcerações são relevantes.

Os avanços tecnológicos nos têm possibilitado a utilização de produtos que, evidentemente, aceleram a cicatrização das feridas e facilitam em muito a vida do paciente.

Embora o curativo ideal ainda não esteja disponível, contamos atualmente com um arsenal terapêutico capaz de enfrentar situações que há pouco pareciam insolúveis. Sem dúvida, um melhor conhecimento dos mecanismos envolvidos na influência dos diversos fatores na cura da ferida pode permitir o desenvolvimento de novas terapias sobre a cura de feridas retardada no diabetes tipo 2

REFERÊNCIAS

1. Rafehi H, El-Osta A, Karagiannis TC. Genetic and epigenetic events in diabetic wound healing. *Int Wound J* [Internet]. 2011;8(1):12–21. Available at: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L361157909%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1111/j.1742-481X.2010.00745.x%5Cnhttp://sfxhosted.exlibrisgroup.com/galway?sid=EMBASE&issn=17424801&id=doi:10.1111%2Fj.1742-481X.2010.00745.x&atid>
2. Paul J. Characteristics of chronic wounds that itch. *Adv Ski Wound Care*. 2013;26(7):320–4.
3. Lavery LA, Davis KE, Berriman SJ, Braun L, Nichols A, Kim PJ, et al. WHS guidelines update: Diabetic foot ulcer treatment guidelines. *Wound Repair Regen*. 2016;24(1):112–26.
4. Khamaisi M, Balanson S. Dysregulation of wound healing mechanisms in diabetes and the importance of negative pressure wound therapy (NPWT). *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(7).
5. Dunnill C, Patton T, Brennan J, Barrett J, Dryden M, Cooke J, et al. Reactive oxygen species (ROS) and wound healing: the functional role of ROS and emerging ROS-

- modulating technologies for augmentation of the healing process. *Int Wound J*. 2017;14(1):89–96.
6. Alexiadou K, Doupis J. Management of diabetic foot ulcers. *Diabetes Ther*. 2012;3(1):1–15.
 7. Sibbald GR, Woo KY. The biology of chronic foot ulcers in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2008;24(1):S25–30. Available at: <http://libweb.anglia.ac.uk/>
 8. Chang H, Reinert ES, Publishers G, Lane J. Book Reviews. *Dev Change*. 2009;40(2):389–417.
 9. Tavee J, Zhou L. Small fiber neuropathy: A burning problem. *Cleve Clin J Med*. 2009;76(5):297–305.
 10. Goetzman ES, Gong Z, Schiff M, Wang Y, Muzumdar RH. Metabolic pathways at the crossroads of diabetes and inborn errors. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(1):5–17.
 11. Yazdanpanah L. Literature review on the management of diabetic foot ulcer. *World J Diabetes* [Internet]. 2015;6(1):37. Available at: <http://www.wjgnet.com/1948-9358/full/v6/i1/37.htm>
 12. MacLeod AS, Rudolph R, Corriden R, Ye I, Garijo O, Havran WL. Skin-Resident T Cells Sense Ultraviolet Radiation-Induced Injury and Contribute to DNA Repair. *J Immunol* [Internet]. 2014;192(12):5695–702. Available at: <http://www.jimmunol.org/cgi/doi/10.4049/jimmunol.1303297>
 13. Stolarczyk A, Sarzyńska S, Gondek A, Cudnoch-Jędrzejewska A. Influence of diabetes on tissue healing in orthopedic injuries. *Clin Exp Pharmacol Physiol* [Internet]. 2018;0–3. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/1440-1681.12939>
 14. Nussbaum C, Bannenberg S, Keul P, Gräler MH, Gonçalves-De-Albuquerque CF,

- Korhonen H, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor 3 promotes leukocyte rolling by mobilizing endothelial P-selectin. *Nat Commun.* 2015;6.
15. Noda K, Nakao S, Ishida S, Ishibashi T. Leukocyte adhesion molecules in diabetic retinopathy. *J Ophthalmol.* 2012;2012.
 16. Mayadas TN, Cullere X, Lowell CA. The Multifaceted Functions of Neutrophils. *Annu Rev Pathol Mech Dis* [Internet]. 2014;9(1):181–218. Available at: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-pathol-020712-164023>
 17. Kolaczkowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2013;13(3):159–75. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/nri3399>
 18. Karam RA, Rezk NA, Abdel Rahman TM, Al Saeed M. Effect of negative pressure wound therapy on molecular markers in diabetic foot ulcers. *Gene* [Internet]. 2018;667(2017):56–61. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.05.032>
 19. de Oliveira CMB, Sakata RK, Issy AM, Gerola LR, Salomão R. Citocinas e Dor. *Rev Bras Anesthesiol* [Internet]. 2011;61(2):255–65. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S0034-7094\(11\)70029-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0034-7094(11)70029-0)
 20. Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: Mechanisms, signaling, and translation. *Sci Transl Med.* 2014;6(265).
 21. Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2011;11(11):723–37. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/nri3073>
 22. Mirza RE, Fang MM, Novak ML, Urao N, Sui A, Ennis WJ, et al. Macrophage PPAR γ and impaired wound healing in type 2 diabetes. *J Pathol.* 2015;236(4):433–44.

23. Galvão-Peça S, O'Neill LAJ. Metabolic Reprograming in Macrophage Polarization. *Front Immunol* [Internet]. 2014;5(September):1–7. Available at: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2014.00420/abstract>
24. Chamlian TR, Weintraub M, Resende JM de. Functional outcome and gait prognosis on the lower limb amputee. *Acta Fisiátrica* [Internet]. 2013;20(4):200–6. Available at: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0104-7795.20130033>
25. Landén NX, Li D, Stähle M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73(20):3861–85.
26. Pastar I, Stojadinovic O, Yin NC, Ramirez H, Nusbaum AG, Sawaya A, et al. Epithelialization in Wound Healing: A Comprehensive Review. *Adv Wound Care* [Internet]. 2014;3(7):445–64. Available at: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/wound.2013.0473>
27. Levinson H. A Paradigm of Fibroblast Activation and Dermal Wound Contraction to Guide the Development of Therapies for Chronic Wounds and Pathologic Scars. *Adv Wound Care* [Internet]. 2013;2(4):149–59. Available at: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/wound.2012.0389>
28. Daiber A, Di Lisa F, Ferdinandy P. Pharmacology of oxidative stress: translational opportunities. *Br J Pharmacol*. 2017;174(12):1511–3.
29. Donath MY. Inflammation as a sensor of metabolic stress in obesity and type 2 diabetes. *Endocrinology*. 2011;152(11):4005–6.
30. Voulgarelis M, Ioannou S. Toll-like receptors, tissue injury, and tumourigenesis. *Mediators Inflamm*. 2010;2010.
31. Serra MB, Barroso WA, Silva NN Da, Silva SDN, Borges ACR, Abreu IC, et al. From Inflammation to Current and Alternative Therapies Involved in Wound

- Healing. *Int J Inflamm.* 2017;2017.
32. Lansky S, Friche AA de L, Silva AAM da, Campos D, Bittencourt SD de A, Carvalho ML de, et al. Pesquisa Nascer no Brasil: perfil da mortalidade neonatal e avaliação da assistência à gestante e ao recém-nascido. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2014;30(suppl 1):S192–207. Available at:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2014001300024&lng=pt&tlng=pt
33. Lee JM, Han JK, Kim SH, Lee JY, Choi SH, Choi BI. Hepatic bipolar radiofrequency ablation using perfused-cooled electrodes: A comparative study in the ex vivo bovine liver. *Br J Radiol.* 2004;77(923):944–9.
34. de Paula Corrêa AC, Basilio Arantes R, Pinto de Lima A, Nakagawa JTT. Analysis of the Prenatal Care in Cuiabá-Mato Grosso According To Sis prenatal Data. *Rev Pesqui Cuid e Fundam* [Internet]. 2013;5(2):3740–3748 9p. Available at:
<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=rzh&AN=104274504&site=ehost-live>
35. Boulton A. Diabetic foot ulcers: a framework for prevention and care. *Wound repair ...* [Internet]. 1999; Available at:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1524-475x.1999.00007.x/full>
36. Hamed K, Giles N, Anderson J, Phillips JK, Dawson LF, Drummond P, et al. Changes in cutaneous innervation in patients with chronic pain after burns. *Burns* [Internet]. 2011;37(4):631–7. Available at:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2010.11.010>
37. Lima MH de M, Araujo EP. Diabetes mellitus e o processo de cicatrização cutânea. *Cogitare Enferm.* 2013;18(1):170–2.

38. Malone M, Gosbell IB, Dickson HG, Vickery K, Espedido BA, Jensen SO. Can molecular DNA-based techniques unravel the truth about diabetic foot infections? *Diabetes Metab Res Rev.* 2017;33(1).
39. Ladeira PRS de, Isaac C, Paggiaro AO, Hosaka EM, Ferreira MC. Úlceras Nos Membros Inferiores De Pacientes Diabéticos: Mecanismos Moleculares E Celulares. *Rev med (São Paulo)* [Internet]. 2011;90(3):122–7. Available at: <http://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/58903/61881>
40. Dinh TN, Kyaw TS, Kanellakis P, To K, Tipping P, Toh BH, et al. Cytokine therapy with interleukin-2/anti-interleukin-2 monoclonal antibody complexes expands CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells and attenuates development and progression of atherosclerosis. *Circulation.* 2012;126(10):1256–66.
41. Sorrell JM, Baber MA, Caplan AI. Human dermal fibroblast subpopulations; Differential interactions with vascular endothelial cells in coculture: Nonsoluble factors in the extracellular matrix influence interactions. *Wound Repair Regen.* 2008;16(2):300–9.
42. Doersch KM, DelloStritto DJ, Newell-Rogers MK. The contribution of interleukin-2 to effective wound healing. *Exp Biol Med.* 2017;242(4):384–96.
43. Khanna S, Biswas S, Shang Y, Collard E, Azad A, Kauh C, et al. Macrophage dysfunction impairs resolution of inflammation in the wounds of diabetic mice. *PLoS One.* 2010;5(3).
44. Liu Z-J, Velazquez OC. Hyperoxia, Endothelial Progenitor Cell Mobilization, and Diabetic Wound Healing. *Antioxid Redox Signal* [Internet]. 2008;10(11):1869–82. Available at: <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/ars.2008.2121>
45. Watters C, Deleon K, Trivedi U, Griswold JA, Lyte M, Hampel KJ, et al.

- Pseudomonas aeruginosa* biofilms perturb wound resolution and antibiotic tolerance in diabetic mice. *Med Microbiol Immunol*. 2013;202(2):131–41.
46. Webber MJ, Tongers J, Newcomb CJ, Marquardt K-T, Bauersachs J, Losordo DW, et al. Supramolecular nanostructures that mimic VEGF as a strategy for ischemic tissue repair. *Proc Natl Acad Sci [Internet]*. 2011;108(33):13438–43. Available at: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1016546108>
47. Zhu Q, Shen Y, Zhang A, Xu LX. Numerical study of the influence of water evaporation on radiofrequency ablation. *Biomed Eng Online*. 2013;12.
48. Erdogan M, Kulaksizoglu M, Solmaz S, Berdeli A. The relationship of Interleukin-6 -174 G > C gene polymorphism in type 2 diabetic patients with and without diabetic foot ulcers in Turkish population. *Foot [Internet]*. 2017;30:27–31. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foot.2017.02.001>
49. Kolumam G, Wu X, Lee WP, Hackney JA, Zavala-Solorio J, Gandham V, et al. IL-22R ligands IL-20, IL-22, and IL-24 promote wound healing in diabetic db/db mice. *PLoS One*. 2017;12(1):1–20.
50. Ghezzi P, Jaquet V, Marcucci F, Schmidt HHHW. The oxidative stress theory of disease: levels of evidence and epistemological aspects. *Br J Pharmacol*. 2017;174(12):1784–96.
51. Daiber A, Di Lisa F, Oelze M, Kröller-Schön S, Steven S, Schulz E, et al. Crosstalk of mitochondria with NADPH oxidase via reactive oxygen and nitrogen species signalling and its role for vascular function. *Br J Pharmacol*. 2017;174(12):1670–89.
52. Jankovic A, Korac A, Buzadzic B, Stancic A, Otasevic V, Ferdinandy P, et al. Targeting the NO/superoxide ratio in adipose tissue: relevance to obesity and diabetes management. *Br J Pharmacol*. 2017;174(12):1570–90.

53. Pauriah M, Khan F, Lim TK, Elder DH, Godfrey V, Kennedy G, et al. B-type natriuretic peptide is an independent predictor of endothelial function in man. *Clin Sci (Lond)* [Internet]. 2012;123(5):307–12. Available at: http://apps.isiknowledge.com/full_record.do?product=UA&search_mode=GeneralSearch&qid=2&SID=N2SzAUVA19JDcWa6CHD&page=3&doc=29%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3353736&tool=pmcentrez&rendertype=abstract
54. Kähler J, Mendel S, Weckmüller J, Orzechowski HD, Mittmann C, Köster R, et al. Oxidative stress increases synthesis of big endothelin-1 by activation of the endothelin-1 promoter. *J Mol Cell Cardiol.* 2000;32(8):1429–37.
55. Stoneman VEA, Bennett MR. Role of Fas / Fas-L in Vascular Cell Apoptosis. 2009;100–8.
56. Ploeger DT, Hosper NA, Schipper M, Koerts JA, De Rond S, Bank RA. Cell plasticity in wound healing: Paracrine factors of M1/ M2 polarized macrophages influence the phenotypical state of dermal fibroblasts. *Cell Commun Signal.* 2013;11(1).
57. El Assar M, Angulo J, Rodríguez-Mañas L. Oxidative stress and vascular inflammation in aging. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2013;65:380–401. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.003>
58. Blakytyn R, Jude E. The molecular biology of chronic wounds and delayed healing in diabetes. *Diabet Med.* 2006;23(6):594–608.
59. Law M, Greene LE, Johnson JC, Saykally R, Yang P. Nanowire dye-sensitized solar cells. *Nat Mater* [Internet]. 2005;4(6):455–9. Available at: <http://www.chem.uci.edu/~lawm/Nanowire dye-sensitized solar cells.pdf>

Artigo de Revisão

Hegemonia – Revista Eletrônica do Programa de Mestrado em Direitos Humanos,
Cidadania e Violência/Ciência Política do Centro Universitário Unieuro

ISSN: 1809-1261

UNIEURO, Brasília, número 27 (Especial), 2019, pp. 291-320.

60. Acosta JB, Garcia Del Barco D, Cibrian Vera D, Savigne W, Lopez-Saura P, Guillen Nieto G, et al. The pro-inflammatory environment in recalcitrant diabetic foot wounds. *Int Wound J.* 2008;5(4):530–9.
61. Quattrini C, Jeziorska C, Boulton AJM, Malik RA. Factor Expression and Intra-Epidermal Nerve Fiber Loss in Human Diabetic. *Diabetes Care.* 2008;31(1):140–5.
62. Dipietro LA. Angiogenesis and scar formation in healing wounds. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(1):87–91.