








UTILIZAÇÃO DA PLACENTA HUMANA NA CICATRIZAÇÃO DE ÚLCERAS NOS PÉS DE PESSOAS COM DIABETES: REVISÃO INTEGRATIVA

Francisca Sousa Lima¹ , Maria Girlane Sousa Albuquerque Brandão^{2,*} , Dara Cesario Oliveira¹ , Aline de Oliveira Ramalho² , Anne Fayma Lopes Chaves¹ , Thiago Moura de Araújo¹ , Vivian Saraiva Veras¹ 

RESUMO

Objetivo: Identificar na literatura as contribuições da utilização da placenta humana na cicatrização de úlceras nos pés de pessoas com diabetes. **Método:** Estudo de revisão integrativa realizado por meio da busca de artigos na Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Cochrane Library, National Library of Medicine (PubMed), Web of Science e Scopus, com a utilização das estratégias de busca: Placenta AND “Pé diabético” e Placenta AND “Diabetic foot”. **Resultados:** A busca inicial resultou em 148 artigos. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, obteve-se amostra final de 12 artigos. Observou-se que a placenta tem potencial de promover a melhora do tecido de granulação e a circulação periférica, maior repitelização, redução na área da ferida, com uso majoritário de aloenxerto de membranas placentária e amniótica criopreservadas. **Conclusão:** A placenta humana é um material biológico rico em nutrientes que apresentou potencial para contribuir com o reparo tecidual de úlceras nos pés de pessoas com diabetes em menor período de tempo.

DESCRIPTORIOS: Placenta. Pé diabético. Cicatrização. Estomaterapia.

USE OF THE HUMAN PLACENTA IN THE HEALING OF FOOT ULCERS IN PEOPLE WITH DIABETES: INTEGRATIVE REVIEW

ABSTRACT

Objective: To identify in the literature the contributions of the use of the human placenta in the healing of foot ulcers in people with diabetes. **Method:** An integrative review study carried out by searching articles in Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Cochrane Library, National Library of Medicine (PubMed), Web of Science and Scopus, using the search strategies: Placenta AND “Diabetic foot” and Placenta AND “Diabetic Foot”. **Results:** The initial search resulted in 148 articles. After applying the inclusion and exclusion criteria, a final sample of 12 articles was obtained. It was observed that the placenta has the potential to promote the improvement of granulation tissue and peripheral circulation, greater epithelialization, and reduction in the wound area, with the majority use of cryopreserved placental and amniotic membrane allograft. **Conclusion:** The human placenta is a nutrient-rich biological material that has the potential to contribute to the tissue repair of foot ulcers in people with diabetes in a shorter period of time.

DESCRIPTORS: Placenta. Diabetic foot. Wound healing. Enterostomal therapy.

1. Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira – Redenção (CE), Brasil.

2. Universidade de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

*Autora correspondente: girlanealbuquerque@usp.br

Editor de Seção: Manuela de Mendonça F Coelho

Recebido: Mar. 28, 2022 | Aceito: 07 jun. 2022

Como citar: Lima FS; Brandão MGSA; Oliveira DC; Ramalho AO; Chaves AFL; Araújo TM; Veras VS (2022) Utilização da placenta humana na cicatrização de úlceras nos pés de pessoas com diabetes: revisão integrativa. ESTIMA, Braz. J. Enterostomal Ther., 20: e2122. https://doi.org/10.30886/estima.v20.1238_PT

USO DE LA PLACENTA HUMANA EN LA CICATRIZACIÓN DE LAS ÚLCERAS DEL PIE EN PERSONAS CON DIABETES: REVISIÓN INTEGRADORA

RESUMEN

Objetivo: Identificar en la literatura las contribuciones del uso de la placenta humana en la cicatrización de las úlceras del pie en personas con diabetes. **Método:** Estudio de revisión integradora, realizado mediante búsqueda de artículos en LILACS, SCIELO, CINAHL, Cochrane Library, PubMed, Web of Science y Scopus, utilizando las estrategias de búsqueda: Placenta AND "Diabetic foot" y Placenta AND "Diabetic Foot". **Resultados:** La búsqueda inicial resultó en 148 artículos. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se obtuvo una muestra final de 12 artículos. Se observó que la placenta tiene el potencial de promover la mejoría del tejido de granulación y circulación periférica, mayor reepitelización, reducción del área de la herida, con uso mayoritario de aloinjerto de placenta y membrana amniótica criopreservados. **Conclusión:** La placenta humana es un material biológico rico en nutrientes que tiene el potencial de contribuir a la reparación tisular de las úlceras del pie en personas con diabetes en un período de tiempo más corto.

DESCRIPTORES: Placenta. Pie diabético. Cicatrización de heridas. Estomaterapia.

INTRODUÇÃO

A placenta humana e seus derivados (cordão umbilical, disco da placenta, saco e líquido amniótico) são tecidos imunes privilegiados, com composição complexa de matriz extracelular rica em nutrientes, fatores de crescimento e citocinas envolvidos no crescimento celular, na sobrevivência e na modulação da inflamação¹.

Haja vista essas características particulares, a placenta tem sido usada com sucesso para o tratamento de feridas de difícil cicatrização, a exemplo das úlceras por diabetes *mellitus* (DM)¹⁻³. Esse é um achado relevante, dado que as úlceras neuropáticas causadas pela DM são uma complicação grave e dispendiosa para o Sistema Único de Saúde. Estima-se que a prevalência de pessoas com úlceras nos pés causadas pela DM seja superior a 6% no cenário mundial, o que ocasiona diversas amputações não traumáticas de membros inferiores⁴.

No tratamento convencional para úlceras nos pés de pessoas com DM, comumente se realizam limpeza do leito da ferida, desbridamento de tecidos desvitalizados, manejo da circulação, aplicação de coberturas tópicas e controle de infecções. No entanto, em algumas úlceras, apenas o tratamento convencional é insuficiente para atingir o reparo tecidual em tempo satisfatório^{5,6}.

Assim, estudos clínicos recentes indicam que a utilização da placenta humana promove benefícios no reparo tecidual de úlceras nos pés em pessoas com DM. Atualmente já existem pesquisas em andamento que buscam aprimorar técnicas de preservação de tecidos e derivados placentários para sua utilização como novo tipo de curativo biológico^{7,8}.

Apesar de os estudos pactuarem com o uso da placenta humana e seus derivados no tratamento de úlceras em pessoas com DM, em geral, as instituições de saúde do Brasil que atendem parturientes descartam a placenta logo após o parto, como resíduo sólido hospitalar, por ser do subgrupo A4 dos resíduos infectantes⁹. Isso demonstra a relevância de novos estudos sobre o tema, com o intuito de prover a informação acerca do aproveitamento desse material biológico e despertar novos estudos originais.

Diante do exposto, verifica-se que as contribuições e os benefícios do tecido placentário no reparo tecidual em úlceras de difícil cicatrização, como úlceras em pessoas com DM, precisam ser determinados para estimular sua reprodutibilidade, além de construir e validar protocolos para a prática clínica, novas formas de purificação dos derivados placentários e isolamento de compostos curativos.

A justificativa para este estudo se baseia na necessidade de prover a utilização de materiais de baixo custo e mais biodegradáveis, como a placenta humana, que, apesar de ser descartada após o parto, pode ser processada e utilizada como curativo biológico.

Este estudo teve o objetivo de identificar na literatura as contribuições da utilização da placenta humana na cicatrização de úlceras nos pés de pessoas com diabetes.

MÉTODO

Trata-se de estudo de revisão integrativa que percorreu metodicamente seis etapas:

- Construção da questão de pesquisa;
- Busca, triagem e seleção dos estudos;
- Extração dos achados da amostra;
- Análise crítica da amostra;
- Construção dos resultados;
- Apresentação da revisão¹⁰.

Para condução do estudo, a questão norteadora da pesquisa foi: “Quais são as contribuições da utilização da placenta humana na cicatrização de úlceras nos pés de pessoas com diabetes?”. Construiu-se a questão norteadora com base na estratégia PICO, um acrônimo que representa:

- P = paciente (pessoas com diabetes e úlceras nos pés);
- I = intervenção (uso da placenta humana como adjuvante no tratamento);
- O = desfecho (progresso na cicatrização).

Não se utilizou o elemento C, que se remete à comparação, por causa da categoria de revisão¹¹.

Realizaram-se as buscas pelas produções científicas acerca da temática no período de janeiro e fevereiro de 2022. Utilizou-se o Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), com o uso do recurso da Comunidade Acadêmica Federada (CAFe) da Universidade de São Paulo, para a busca de documentos científicos na Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Cochrane Library, National Library of Medicine (PubMed), Scopus, Cochrane Library e Web of Science.

Para efetuar as buscas, utilizaram-se descritores controlados do Medical Subject Headings (MeSH) e do Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), definidos para atingir os artigos sobre a temática de interesse, em associação com o operador booleano “AND”, conforme a Tabela 1.

Tabela 1. Estratégia de busca dos artigos. Redenção (CE), Brasil, 2022.

Base de dados	Estratégia de busca
LILACS e SciELO	Placenta AND “Pé diabético”
PubMed, Web of Science, CINAHL, e Scopus	Placenta AND “Diabetic foot”

Lilacs: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; SciELO: Scientific Electronic Library Online; CINAHL: Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature. Fonte: Elaborado pelos autores, 2022.

Selecionaram-se estudos originais que respondiam à questão norteadora. Não houve restrição de ano de publicação ou idioma. Excluíram-se os duplicados, estudos *in vitro* ou com animais, editoriais, estudos de revisão, resumos (*pré-print*), resumos de reunião, protocolos de ensaio clínico e séries de casos.

Duas pesquisadoras efetuaram a triagem e a seleção dos artigos científicos de forma independente. Os artigos encontrados nas bases de dados foram analisados quanto à duplicidade de título, com manutenção de apenas uma versão de cada artigo. Após excluir as duplicatas, prosseguiu-se com julgamento da temática e tipo de estudo, por intermédio da leitura de títulos e resumos. Em seguida, avaliou-se a elegibilidade dos documentos científicos com leitura na íntegra.

A extração dos principais achados dos documentos científicos foi efetuada com auxílio de instrumento de coleta de dados¹², e tais achados foram analisados e sintetizados, com posterior organização em quadros.

RESULTADOS

Após aplicação da estratégia de busca, evidenciaram-se 148 artigos acessíveis nas bases de dados internacionais. Na LILACS e SciELO não foram encontrados estudos sobre a temática. Por meio da análise de duplicatas, houve a exclusão de 71 artigos repetidos.

Na análise da temática e do tipo de estudo foram excluídos os estudos que não se encaixavam nos critérios de inclusão (n=65). Posteriormente, considerou-se a elegibilidade dos artigos pela leitura completa dos estudos na íntegra (n=12), com apreciação do rigor metodológico.

Os 12 artigos analisados tinham capacidade de responder ao objetivo do estudo e foram incluídos na amostra final. O percurso de triagem e seleção está descrito no fluxograma da Fig. 1, conforme recomendação do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) de 2020.

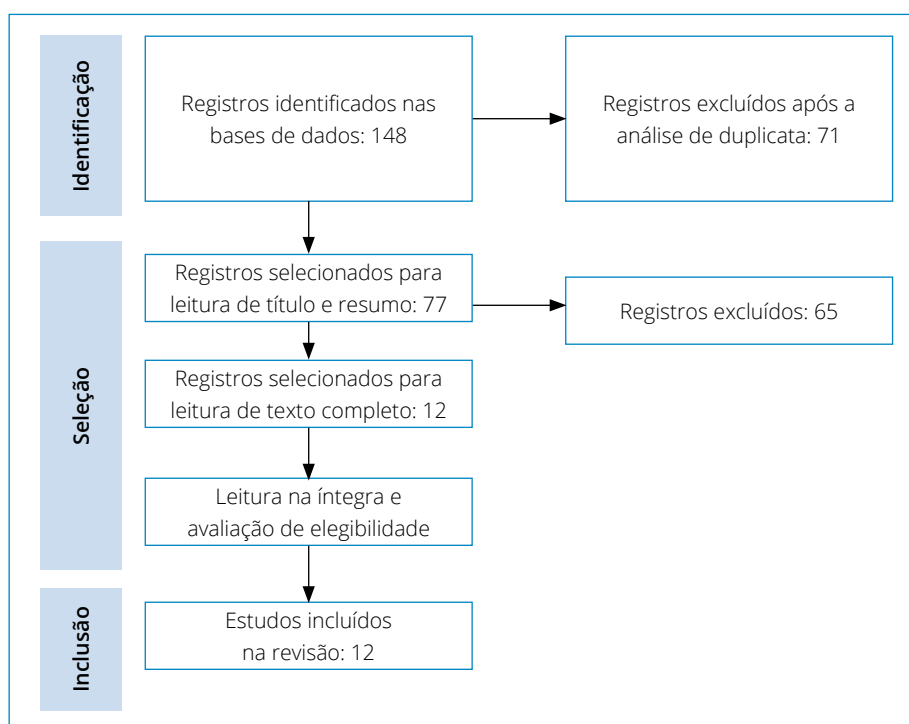


Figura 1. Fluxograma de identificação, seleção e inclusão dos estudos segundo o PRISMA (2020). Redenção (CE), Brasil, 2022.

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.

Fonte: Elaborada pelos autores.

Os 12 artigos incluídos na revisão tiveram como objetivo identificar as contribuições do uso da placenta humana e seus derivados no tratamento de úlceras nos pés por diabetes. Os participantes variaram de 15 a 1.622 pacientes em cada estudo. Em oito artigos científicos os participantes foram alocados em dois grupos de análise diferentes, com tratamento padrão e tratamento experimental^{3,13-19}. Os demais utilizaram apenas a placenta humana, sem tratamento de comparação²⁰⁻²³.

Houve predomínio no uso de aloenxerto de membrana placentária humana e aloenxerto de membrana amniótica humana como padrão de tratamento. O método predominante para conservação dos tecidos biológicos e células derivadas da placenta foi a criopreservação. A cicatrização das úlceras tratadas ocorreu de quatro a 36 semanas, por meio de aplicações de tratamento que variaram de uma a 11 aplicações.

Para avaliar o progresso do reparo tecidual, realizaram-se a mensuração do tamanho das feridas e da quantidade de exsudação, o registro fotográfico semanal e a aplicação de escala de classificação de Wagner e biomarcadores. No que tange às contribuições da placenta, identificaram-se maior progressão do processo de reparo tecidual, melhora do tecido de granulação e circulação periférica, maior reepitelização, redução na área da ferida e diminuição da infecção.

A apresentação dos resultados dessa revisão contemplou breve caracterização dos estudos primários, sumarizada nos Tabelas 2 e 3, e posterior síntese descritiva dos aspectos teóricos e metodológicos dos artigos.

Tabela 2. Caracterização dos estudos incluídos na revisão integrativa. Redenção (CE), Brasil, 2022.

Autores/ano/país	Objetivo	Amostra	Tipo de estudo
Zelen et al., 2013 ¹³ Estados Unidos	Comparar as características da cicatrização de úlceras nos pés tratadas com aloenxerto de membrana amniótica humana desidratada versus tratamento padrão	n=25	Ensaio clínico randomizado
Werber e Martin, 2013 ²⁰ Estados Unidos	Avaliar a representatividade da membrana amniótica granulada e do líquido amniótico como opção útil para o tratamento de feridas crônicas do pé diabético	n=20	Estudo prospectivo
Lavery et al., 2014 ¹⁷ Estados Unidos	Avaliar a eficácia e a segurança de Graftix® (uma matriz de ferida humana viável) em comparação com o tratamento padrão de feridas para tratar úlceras do pé diabético crônicas	n=97	Ensaio clínico randomizado
Frykberg et al., 2017 ¹⁴ Estados Unidos	Investigar a capacidade da membrana placentária humana criopreservada na promoção da cicatrização do pé diabético com osso e tendão expostos	n=27	Ensaio clínico randomizado
Wu et al., 2017 ²¹ China	Avaliar a segurança de células mesenquimais derivadas da placenta humana a termo em pacientes com doença arterial periférica e úlcera nos pés de pessoas com diabetes	n=15	Estudo multicêntrico, de escalonamento de dose
Ananian et al., 2018 ¹⁵ Estados Unidos	Investigar os resultados clínicos da membrana placentária humana criopreservada e do substituto dérmico derivado de fibroblasto humano para tratamento do pé diabético	n=62	Ensaio clínico randomizado
Rasovic et al., 2018 ¹⁶ Estados Unidos	Avaliar a eficácia da membrana placentária viável criopreservada para o gerenciamento de pé diabético	n=360	Ensaio clínico randomizado
Pacaccio et al., 2018 ²² Estados Unidos	Avaliar a segurança e eficácia do corioamniótico, usado como cobertura de úlceras do pé em pacientes com diabetes	n=63	Estudo multicêntrico, prospectivo
Sabolinski e Capotorto, 2019 ¹⁸ Estados Unidos	Avaliar a eficácia comparativa de um substituto dérmico derivado de fibroblastos humanos a uma membrana placentária viável criopreservada para o tratamento de úlceras do pé diabético em configurações do cenário do mundo real	n=1.622	Estudo de análise retrospectiva
Swoboda, 2021 ²³ Estados Unidos	Avaliar o uso clínico e os resultados dos produtos celulares e/ou baseados em tecidos amnióticos humanos viáveis com células-tronco mesenquimais vivas usadas no tratamento de feridas crônicas no ambulatório de um hospital comunitário, com o objetivo de comparar o uso e os resultados do mundo real do produto com o uso e os resultados descritos na literatura de feridas crônicas	n=89	Estudo retrospectivo
Meamar et al., 2021 ³ Irã	Avaliar a eficácia das nanofibras contendo células-tronco mesenquimais derivadas da placenta humana, com ou sem plasma rico em plaquetas para a cicatrização de pé diabético	n=28	Ensaio clínico piloto
Chisari et al., 2021 ¹⁹ Itália	Avaliar a eficácia de membrana amniótica humana em indivíduos com pé diabético	n=16	Estudo retrospectivo

Fonte: Elaborada pelos autores, 2022.

A Tabela 3 apresenta características relevantes dos estudos sobre a forma de utilização e manejo da placenta para tratamento das úlceras e os principais resultados evidenciados nos estudos.

Tabela 3. Distribuição da utilização e do manejo da placenta para tratamento do pé diabético e os principais resultados. Redenção (CE), Brasil, 2022.

Autores	Forma de utilização/aplicação da placenta	Protocolo de aplicação	Resultado principal
Zelen et al., 2013 ¹³	Aloenxerto de membrana amniótica humana desidratado	Uma aplicação semanal com um curativo não aderente e uma espuma de hidrogel	Após quatro semanas de aplicação do aloenxerto de membrana amniótica humana desidratada, houve taxa de 92% de cicatrização e 32% de redução da ferida
Werber e Martin, 2013 ²⁰	Aloenxerto de membrana amniótica humana e líquido amniótico criopreservados	Administração com intervalos de 14 a 21 dias até a ferida ser declarada curada ou o período de observação planejado (12 semanas) ter terminado	A membrana amniótica granulada e o líquido amniótico representaram uma opção útil para o tratamento de feridas por pé diabético. Dos 20 pacientes, 90% demonstraram reparo tecidual completo após observação de 12 semanas e nenhum dos pacientes necessitou de amputação
Lavery et al., 2014 ¹⁷	Matriz de membrana humana viável	A aplicação uma vez por semana (± 3 dias) por até 84 dias. Realizados semanalmente a limpeza e o desbridamento cirúrgico das lesões. Além disso, utilizaram-se curativos não aderentes e a matriz de membrana humana viável para entrar em contato total com a lesão e as bordas	Dos 50 participantes, 31 pacientes que receberam Grafix obtiveram redução de 50% do tamanho da lesão. O prazo médio para o fechamento da lesão foi de 42 dias. A maior probabilidade de cicatrização ocorreu em 12 semanas. Acompanhamento a cada quatro semanas para 12 semanas adicionais mostrou que as úlceras permaneceram fechadas em 82,1% dos pacientes. Além disso, houve menos infecções com relação à lesão (nove de 50 pacientes) se comparado ao tratamento padrão (17 de 47)
Frykberg et al., 2016 ¹⁴	Aloenxerto de membrana placentária humana criopreservada	Aplicação semanal por 16 semanas	A granulação de 100% da ferida na semana 16 foi atingida por 96,3% dos pacientes, em uma média de 6,8 semanas. O fechamento completo da ferida ocorreu em 59,3% (média de 9,1 semanas). A redução de quatro semanas na área foi de 54,3%. Não houve eventos adversos relacionados ao produto. Apenas dois participantes necessitaram de intervenção cirúrgica
Wu et al., 2017 ²¹	Formulação intramuscular de células mesenquimais derivadas da placenta humana a termo	Formulação intramuscular de 3×10^6 , 10×10^6 , 30×10^6 e 100×10^6 células, administrada por via intramuscular no membro com úlcera nos dias um e oito do estudo, em combinação com o tratamento padrão	Houve indicações de cicatrização da úlcera após o tratamento, juntamente com aumento da circulação periférica e diminuição do biomarcador de lesão vascular
Ananian et al., 2018 ¹⁵	Aloenxerto de membrana placentária humana criopreservada	Tratamento semanal de até oito aplicações ou até o fechamento completo da ferida, com a membrana placentária viável criopreservada com tamanho de 5×5 cm e 2×3 cm	Cerca de 70% dos pacientes alcançaram 50% ou mais de redução na área da ferida. No fim do tratamento, 48,4% dos pacientes alcançaram 100% de epitelização

continua...

Tabela 3. Continuação...

Autores	Forma de utilização/ aplicação da placenta	Protocolo de aplicação	Resultado principal
Raspovic et al., 2018 ¹⁶	Aloenxerto de membrana placentária humana criopreservada	Quatro aplicações de enxerto de membrana placentária viável criopreservada	O fechamento no fim do tratamento foi alcançado em 59,4% das feridas, com duração média de tratamento de 42 dias e quatro aplicações de enxerto de membrana placentária viável criopreservada. A probabilidade de fechamento da ferida na semana 12 foi de 71%, e o número de amputações e infecções relacionadas à ferida foi de 13 (3%) e nove (2%), respectivamente. Houve correlação >50% de redução da área da ferida na quarta semana e do fechamento da ferida na 12ª semana
Pacaccio et al., 2018 ²²	Aloenxerto de membrana corioamniótica humana	11 aplicações semanais	Depois de 12 semanas, 40% das úlceras nos pés obtiveram fechamento completo, que variou com o tamanho da lesão (lesões pequenas apresentaram fechamento mais rápido)
Sabolinski e Capotorto, 2019 ¹⁸	Membrana placentária criopreservada viável	Número médio de 4,63 aplicações, com intervalo médio de nove dias	A média da profundidade das úlceras foi de 4,5±4,59, com média de 6,43±6,73 cm. O fechamento completo dessas lesões ocorreu em 36 semanas. Cerca de 25% dos pacientes tratados com membrana placentária criopreservada viável receberam uma única aplicação, e 75,8%, várias aplicações, com o intervalo entre as utilizações de 14±17,9 dias
Swoboda, 2021 ²³	Enxertos de membrana placentária viável	Aplicação com o número médio de 5,6 dias associada a uma camada de contato de malha de silicone e curativos secundários, incluindo aqueles com agentes antimicrobianos. Realizado tratamento padrão antes da aplicação. Pacientes com drenagem moderada receberam trocas de curativo no meio da semana, com enxertos de membrana placentária viável aplicados semanalmente	Os participantes que experimentaram a cura em 12 semanas receberam média de aplicações de 4,2 enxertos de membrana placentária viável. Dos pacientes que receberam terapia com enxerto de membrana viável, 48% (n=43) não receberam terapia avançada adicional, como pressão negativa, durante o período do estudo. O menor tempo de cicatrização foi de 16 dias, e o maior, de 541 dias. Em 12 semanas, 57% das feridas cicatrizaram
Meamar et al., 2021 ¹³	Nanofibras semeadas com células-tronco mesenquimais derivadas da placenta humana	Os pacientes receberam nanofibras de gelatina semeadas com células-tronco mesenquimais derivadas da placenta humana (grupo A) ou curativos de nanofibras carregadas com células-tronco mesenquimais derivadas da placenta humana após o revestimento da úlcera com gel de plasma rico em plaquetas (grupo B), duas vezes por semana até a úlcera ser curada, o que foi seguido por até 12 semanas.	Após 12 semanas, os pacientes dos grupos que receberam as células-tronco mesenquimais derivadas da placenta humana tiveram redução mais pronunciada na área da úlcera em comparação ao grupo de tratamento padrão. A redução do tamanho da ferida foi de 66% no grupo A e 71% no grupo B. Com 16 semanas, as úlceras do grupo B reduziram em 80%, enquanto no grupo A foi de 54%.
Chisari et al., 2021 ¹⁹	Enxerto de membrana amniótica humana	Antes da aplicação foi realizada administração de antibióticos locais e sistêmicos, após sete dias da última administração do antibacteriano. Após o tratamento por 20 dias com tobramicina tibiótica em terapia local, foi realizada por 15 semanas aplicação de enxerto de membrana amniótica humana	Após 15 semanas, 56,2% das úlceras por diabetes obtiveram cicatriz em resolução total e 43,8% em resolução parcial

Fonte: Elaborada pelos autores, 2022.

DISCUSSÃO

Os achados do estudo evidenciam consenso em relação ao uso da placenta humana como adjuvante no tratamento de úlceras em pessoas com DM. A placenta humana apresentou potencial para promover a reepitelização e cicatrização em menor período de tempo^{14,15}.

Nos estudos analisados houve utilização exclusiva da placenta humana. Uma vez bem processado, não foram registrados eventos adversos ou rejeições associados ao tratamento. Todos os estudos apresentaram resultados benéficos no processo de reparação tecidual de úlceras nos pés com o uso de tecidos placentários. Isso se deve ao fato de os tecidos placentários conterem propriedades antimicrobianas, pequenos níveis de antígeno leucocitário humano e, conseqüentemente, baixa rejeição imunológica⁸.

A placenta foi utilizada como injeções e nanofibras semeadas com células-tronco mesenquimais, entretanto a forma de utilização predominante foi o aloenxerto de membrana placentária e amniótica humana. Espera-se que, com os avanços nas tecnologias de preservação, os aloenxertos de tecidos placentários fiquem disponíveis para o uso comercial^{3,21}.

O aloenxerto de membrana placentária humana retém matriz extracelular, fatores de crescimento e células viáveis benéficas ao processo de cicatrização de feridas de difícil cicatrização em diferentes localizações do corpo. Estudo realizado nos Estados Unidos observou cicatrização completa em 40% das úlceras nos pés nas feridas de 63 dos participantes, em 12 semanas de uso do enxerto de membrana placentária humana²². Pesquisa realizada na Itália corroborou esse achado¹⁹.

Tal resultado pode estar associado ao fato de que o aloenxerto de membrana amniótica humana é composto de matriz extracelular e um complexo de citocinas reguladoras que promovem a proliferação celular, modulação celular e secreção de citocinas por diversos tipos de célula que impulsionam o reparo tecidual. Ressalta-se que a forma de preservação dos tecidos placentários foi a criopreservação. Esse método diferencia-se na temperatura necessária para armazenamento e transporte, de -75 a -85°C, e o prazo de validade é de três anos se mantida essa temperatura. Novos estudos estão sendo desenvolvidos no intuito de estender o prazo de validade dessa formulação⁶.

O período de cicatrização das úlceras variou de quatro a 36 semanas. Pesquisa nos Estados Unidos observou que lesões com 25 cm² exigiram tempo de 102 dias e 11 aplicações de aloenxerto de membrana placentária humana para fechamento completo¹⁶. Outro estudo demonstrou que a utilização da membrana amniótica no tratamento de úlceras em pessoas com DM alcançou cicatrização completa no fim da 12ª semana¹⁷. Esses dados demonstram a eficácia da utilização da placenta humana no progresso do reparo tecidual.

Assim, a aplicação de membrana amniótica humana pode ser vista como um procedimento de intervenção positivo na cicatrização de feridas em pés de pessoas com DM, levando-se em conta a área da lesão, o modo, a forma e o tempo das aplicações necessárias. Ademais, a utilização da placenta humana para fins de pesquisa tem a vantagem de ser de baixo custo, visto que esse material é descartado como resíduo sólido após o parto.

Dados como esses se tornam de extrema importância, uma vez que pesquisas de inovação científica como as citadas utilizaram um material biológico humano biodegradável como fator de cicatrização de úlceras nos pés. Hodiernamente, na maioria das instituições de saúde, a placenta ainda é um material descartável. Nessa perspectiva, urge a necessidade de um protocolo de aproveitamento da placenta que respeite as diretrizes éticas entre a parturiente e os profissionais da saúde, com o objetivo de aproveitar tal material para fins de pesquisa.

É válido ressaltar a necessidade de inserir na rotina de vida dos usuários desse tipo de tratamento a prevenção de novas lesões e a educação em saúde, com inferência à importância do controle glicêmico e metabólico diário, à limpeza correta dos pés, ao tipo correto de calçados e meias, no intuito de proporcionar um resultado positivo durante todo o processo terapêutico.

Tais achados indicam que a placenta é um produto terapêutico que pode favorecer a redução da lesão. O reparo tecidual de uma úlcera de difícil cicatrização poderá impactar positivamente na qualidade de vida, diminuir o risco de queda, melhorar o equilíbrio e a marcha e, assim, possibilitar que o paciente esteja mais ativo em suas atividades de vida diária, além da minimização dos riscos que uma úlcera infectada pode trazer ao indivíduo e do ônus financeiro com seu tratamento.

Ressalta-se a limitação na quantidade de pesquisas analisadas sobre a utilização da placenta humana no reparo tecidual do pé diabético. Portanto, novos estudos são esperados, com inclusão de dados cada vez mais precisos e confiáveis com

relação à forma de aplicação do material utilizado para que possam determinar os mecanismos exatos de ação e interação da placenta e seus derivados com o organismo, com seleção adequada dos parâmetros de modo, tempo e quantidade de aplicações do produto utilizado.

CONCLUSÃO

A placenta humana é um material biológico rico em nutrientes que apresentou potencial para contribuir como tecido de granulação, reepitelização e reparo tecidual de úlceras nos pés em pessoas com DM, principalmente por meio do uso de aloenxerto de membrana placentária e amniótica criopreservadas, o que destaca a importância de considerar a placenta e seus derivados um material útil ao tratamento de feridas de difícil cicatrização.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Contribuições científicas e intelectuais substantivas para o estudo: Lima FS, Brandão MGSA, Oliveira DC e Veras VS; **Concepção e desenho:** Lima FS, Brandão MGSA, Oliveira DC e Veras VS; **Coleta, análise e interpretação dos dados:** Lima FS, Brandão MGSA e Oliveira DC; **Redação do artigo:** Lima FS, Brandão MGSA, Oliveira DC e Ramalho AO; **Revisão crítica:** Ramalho AO, Chaves AFL, Araújo TM e Veras VS; **Aprovação final:** Lima FS, Brandão MGSA, Oliveira DC, Ramalho AO, Chaves AFL, Araújo TM e Veras VS.

DISPONIBILIDADE DE DADOS DE PESQUISA

Todos os dados foram gerados ou analisados no presente estudo.

FINANCIAMENTO

Não se aplica.

AGRADECIMENTOS

Não se aplica.

REFERÊNCIAS

1. Hitscherich PG, Chnari E, Deckwa J, Long M, Khalpey Z. Human placental allograft membranes: promising role in cardiac surgery and repair. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:809960. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.809960>
2. Klama-Baryla A, Rojczyk E, Kitala D, Labuś W, Smętek W, Wilemska-Kucharzewska K, et al. Preparation of placental tissue transplants and their application in skin wound healing and chosen skin bullous diseases - Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis treatment. *Int Wound J* 2020;17(2):491-507. <https://doi.org/10.1111/iwj.13305>
3. Meamar R, Ghasemi-Mobarakeh L, Norouzi MR, Siavash M, Hamblin MR, Fesharaki M. Improved wound healing of diabetic foot ulcers using human placenta-derived mesenchymal stem cells in gelatin electrospun nanofibrous scaffolds plus a platelet-rich plasma gel: A randomized clinical trial. *Int Immunopharmacol* 2021;101(Pt B):108282. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108282>
4. Zubair M. Prevalence and interrelationships of foot ulcer, risk-factors and antibiotic resistance in foot ulcers in diabetic populations: A systematic review and meta-analysis. *World J Diabetes* 2020;11(3):78-89. <https://doi.org/10.4239/wjd.v11.i3.78>
5. Andrade LL, Carvalho GCP, Valentim FAAA, Siqueira WA, Melo FMAB, Costa MML. Characteristics and treatment of diabetic foot ulcers in an ambulatory care. *Rev Fun Care Online* 2019;11(1):124-8. <https://doi.org/10.9789/2175-5361.2019.v11i1.124-128>
6. Ananian CE, Davis RD, Johnson EL, Regulski MJ, Reyzelman AM, Saunders MC, et al. Wound closure outcomes suggest clinical equivalency between lyopreserved and cryopreserved placental membranes containing viable cells. *Adv Wound Care* 2019;8(11):546-54. <https://doi.org/10.1089/wound.2019.1028>

7. Glat P, Orgill DP, Galiano R, Armstrong D, Serena T, DiDomenico LA, et al. Placental membrane provides improved healing efficacy and lower cost versus a tissue-engineered human skin in the treatment of diabetic foot ulcerations. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2019;7(8):e2371. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000002371>
8. Oesman I, Dhamar Hutami W. Gamma-treated placental amniotic membrane allograft as the adjuvant treatment of unresponsive diabetic ulcer of the foot. *Int J Surg Case Rep* 2020;66:313-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2019.12.033>
9. Brasil. Resolução RDC nº 222, de 28 de março de 2018. Regulamenta as Boas Práticas de Gerenciamento dos Resíduos de Serviços de Saúde e dá outras providências [Internet]. Brasil; 2018 [acessado em 22 jan. 2022]. Disponível em: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/8436198/do1-2018-03-29-resolucao-rdc-n-222-de-28-de-marco-de-2018-8436194
10. Mendes KS, Silveira RCCP, Galvão CM. Uso de gerenciador de referências bibliográficas na seleção dos estudos primários em revisão integrativa. *Texto Contexto - Enferm* 2019;28:e20170204. <https://doi.org/10.1590/1980-265X-TCE-2017-0204>
11. Tostes MFP, Galvão CM. Implementation process of the Surgical Safety Checklist: integrative review. *Rev Latino-Am Enfermagem* 2019;27:e3104. <https://doi.org/10.1590/1518-8345.2921.3104>
12. Ursi ES, Galvão CM. Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura. *Rev Latino-Am Enfermagem* 2006;14(1):124-31. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692006000100017>
13. Zelen CM, Serena TE, Denozieri G, Fetterolf DE. A prospective randomised comparative parallel study of amniotic membrane wound graft in the management of diabetic foot ulcers. *Int Wound J* 2013;10(5):502-7. <https://doi.org/10.1111/iwj.12097>
14. Frykberg RG, Gibbons GW, Walters JL, Wukich DK, Milstein FC. A prospective, multicentre, open-label, single-arm clinical trial for treatment of chronic complex diabetic foot wounds with exposed tendon and/or bone: positive clinical outcomes of viable cryopreserved human placental membrane. *Int Wound J* 2017;14(3):569-77. <https://doi.org/10.1111/iwj.12649>
15. Ananian CE, Dhillon YS, Van Gils CC, Lindsey DC, Otto RJ, Dove CR, et al. A multicenter, randomized, single-blind trial comparing the efficacy of viable cryopreserved placental membrane to human fibroblast-derived dermal substitute for the treatment of chronic diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen* 2018;26(3):274-83. <https://doi.org/10.1111/wrr.12645>
16. Raspovic KM, Wukich DK, Naiman DQ, Lavery LA, Kirsner RS, Kim PJ, et al. Effectiveness of viable cryopreserved placental membranes for management of diabetic foot ulcers in a real world setting. *Wound Repair Regen* 2018;26(2):213-20. <https://doi.org/10.1111/wrr.12635>
17. Lavery LA, Fulmer J, Shebetka KA, Regulski M, Vayser D, Fried D, et al. The efficacy and safety of Grafix(®) for the treatment of chronic diabetic foot ulcers: results of a multi-centre, controlled, randomised, blinded, clinical trial. *Int Wound J* 2014;11(5):554-60. <https://doi.org/10.1111/iwj.12329>
18. Sabolinski ML, Capotorto JV. Comparative effectiveness of a human fibroblast-derived dermal substitute and a viable cryopreserved placental membrane for the treatment of diabetic foot ulcers. *J Comp Eff Res* 2019;8(14):1229-38. <https://doi.org/10.2217/cer-2019-0001>
19. Chisari LM, Antonino G, Arcidiacono G, Chisari LM. Human amniotic membrane in diabetic foot healing processes: a retrospective study. *Acta Med Mediterr* 2021;37:1399. https://doi.org/10.19193/0393-6384_2021_3_223
20. Werber B, Martin E. A prospective study of 20 foot and ankle wounds treated with cryopreserved amniotic membrane and fluid allograft. *J Foot Ankle Surg* 2013;52(5):615-21. <https://doi.org/10.1053/j.jfas.2013.03.024>
21. Wu SC, Pollak R, Frykberg RG, Zhou W, Karnoub M, Jankovic V, et al. Safety and efficacy of intramuscular human placenta-derived mesenchymal stromal-like cells (cenplacel [PDA-002]) in patients who have a diabetic foot ulcer with peripheral arterial disease. *Int Wound J* 2017;14(5):823-9. <https://doi.org/10.1111/iwj.12715>
22. Pacaccio DJ, Cazzell SM, Halperin GJ, Kasper MA, Neutel JM, O'Carroll BD, et al. Human placental membrane as a wound cover for chronic diabetic foot ulcers: a prospective, postmarket, CLOSURE study. *J Wound Care* 2018;27(Supl. 7):S28-S37. <https://doi.org/10.12968/jowc.2018.27.Sup7.S28>
23. Swoboda L. A retrospective analysis of clinical use and outcomes using viable placental membrane allografts in chronic wounds. *Wounds* 2021;33(12):329-33. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34882575/>