

O IMPACTO DA SAÚDE E OS FATORES RELACIONADOS AO ESTILO DE VIDA DO PACIENTE NA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS, PARTE 1:

ESTRESSE, SONO,
TABAGISMO,
CONSUMO DE ÁLCOOL,
MEDICAMENTOS
COMUNS E USO DE
DROGAS ILÍCITAS



Tradução para o Português:

O impacto da saúde e os fatores relacionados ao estilo de vida do paciente na cicatrização de feridas, Parte 1: Estresse, sono, tabagismo, consumo de álcool, medicamentos comuns e uso de drogas ilícitas

Autores:

Georgina Gethin

Professora de Enfermagem, Escola de Enfermagem e Obstetrícia, Aras Moyola NUI Galway, Galway, Irlanda
Pesquisador Associado, Escola de Ciências da Saúde de Genebra, Universidade HES-SO de Ciências Aplicadas e Artes da Suíça Ocidental, Genebra, Suíça
Professor Adjunto, Faculdade de Medicina, Enfermagem e Ciências da Saúde, Universidade Monash, Melbourne, Austrália

Evelien Touriany

RN, Coordenador de Tratamento de Feridas, Hospital Militar Queen Astrid, Bruxelas, Bélgica

Jaap J van Netten

PhD, Amsterdam UMC, Universidade de Amsterdã, Departamento de Medicina de

Reabilitação, Amsterdã
Ciências do Movimento, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdã, Holanda

Luboš Sobotka

MD, PhD, Professor de Medicina, 3º Departamento de Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade Charles, Hradec Kralove, República Tcheca

Sebastian Probst

Professor de Tratamento de Tecidos e Feridas, Faculdade de Ciências da Saúde de Genebra, Universidade HES-SO de Ciências Aplicadas e Artes da Suíça Ocidental, Genebra, Suíça
Diretoria de Cuidados, Hospital Universitário de Genebra, Genebra Suíça
Faculdade de Medicina, Enfermagem e Ciências da Saúde, Universidade Monash, Melbourne, Austrália

Autor correspondente:

Georgina Gethin, georgina.gethin@nuigalway.ie

Apoio editorial e coordenação:

Julie Bjerregaard, Secretariado da EWMA

Este artigo deve ser citado como:

Gethin G, Touriany E, van Netten JJ, Sobotka L, Probst S; The impact of patient health and lifestyle factors on wound healing, Part 1: Stress, sleep, smoking, alcohol, common medications and illicit drug use; J Wound Management, 2022;23 (1 Suppl 1, pt 1):S1-41; DOI: 10.35279/jowm2022.23.01.sup01.01

O documento recebe apoio de uma bolsa educacional irrestrita da BBraun, Nestlé Health Science e Urgo Medical.

Tradução para o Português - 2024

Coordenação:

SOBENFeE - Sociedade Brasileira de Enfermagem em Feridas e Estética

Tradução:

ABH - Serviços Linguísticos

Revisores Científicos:

Camila Quinetti Paes Pittella ¹, Eliana Pereira Araujo ², Flavia Cristina Zanchetta ², Kelli Borges dos Santos ¹, Mara Blanck ³, Maria Helena Melo Lima ², Mara Rubia Moura ⁴, Priscila Peruzzo Apolinario ²

¹ Faculdade de Enfermagem da Universidade Federal de Juiz de Fora, MG, Brasil

² Faculdade de Enfermagem, Universidade Estadual de Campinas, SP, Brasil

³ Vice-presidente da SOBENFeE e Membro Diretório da Sociedad Ibero-latinoamericana Úlceras y Heridas (SILAUHI)

⁴ Presidente da SOBENFeE

A tradução do documento para o Português têm apoio de uma bolsa educacional irrestrita da Essity, Missner, Nestlé Health Science e Smith+Nephew.

© EWMA 2022

Os direitos autorais do material publicado e das ilustrações são propriedade da European Wound Management Association. No entanto, desde que haja consentimento prévio por escrito da EWMA por meio do Conselho Editorial da Revista para sua reprodução, incluindo publicação paralela (por exemplo, via repositório), e o devido reconhecimento, tal permissão é normalmente concedida. As solicitações para produzir material devem indicar onde o material será publicado e, se for resumido ou abreviado, o novo texto proposto deverá ser enviado ao Editor do Journal of Wound Management para aprovação final. Embora a EWMA tenha empreendido medidas para garantir a precisão desta publicação, não se responsabilizará por quaisquer erros de omissão ou imprecisões.

Publicado pela European Wound Management Association, Nordre Fasanvej 113, 2, 2000 Frederiksberg, Dinamarca Site: www.ewma.org. E-mail: ewma@ewma.org

Índice

1.	Abreviações	5
2.	Introdução Histórico Estratégia de pesquisa na literatura	6
3.	Estresse Introdução Fisiologia do estresse Definições comuns Prevalência e resultados de cicatrização de feridas Revisões sistemáticas e revisões da literatura Considerações finais	10
4.	Sono Sono: um fator que influencia a cicatrização de feridas Ciclo sono-vigília e o sistema circadiano As oscilações circadianas na pele Impacto dos distúrbios do ciclo sono-vigília na saúde Impacto dos distúrbios do ciclo sono-vigília na cicatrização de feridas Medicina circadiana Considerações finais	15
5.	Tabagismo Definições Prevalência do uso de tabaco Prevalência do uso de tabaco em pacientes com feridas Como o tabagismo afeta a cicatrização de feridas (crônicas/complexas) Composição da fumaça do cigarro Efeitos do uso do tabaco na cicatrização de feridas (crônicas/complexas) Efeito da cessação do tabagismo na cicatrização de feridas Efeito da terapia de reposição de nicotina Cigarros eletrônicos e cicatrização de feridas Tabagismo como fator causal de feridas Considerações finais	21
6.	Mau uso do álcool Considerações finais	28
7.	Medicamentos comumente utilizados Introdução	29

Medicamentos como fator causal de feridas
Considerações finais

8.	Uso de drogas ilícitas	33
	Prevalência do consumo de drogas ilícitas na Europa	
	Consumo de drogas ilícitas e cicatrização de feridas	
	Considerações finais	

9.	Recomendações, Parte 1	36
-----------	-------------------------------	-----------

10.	Referências	37
------------	--------------------	-----------

1. Abreviações

ARNTL: Proteína semelhante ao translocador nuclear do receptor de aril-hidrocarboneto 1

BMAL1: Cérebro e músculo semelhante a ARNT 1

CA: Arterite por canabinóides

IC: Intervalo de confiança

CO: Monóxido de carbono

IVC: Insuficiência venosa crônica

UPD: Úlcera do pé diabético

ECM: Matriz extracelular

UE: União Europeia

IL: Interleucinas

HIF-1: Fator 1 induzível por hipóxia

LD: Claro-escuro

MMPs: Metaloproteases de matriz

mRNA: RNA mensageiro

PDGF: Fator de crescimento derivado de plaquetas

TGF- β 1: Fator de crescimento transformador B1

NHS: Serviço Nacional de Saúde (National Health System)

AINE: Anti-inflamatório não esteroidais

OCDE: Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico

PAI 1: Inibidor do ativador do plasminogênio 1

PBMC: Célula mononuclear do sangue periférico

PER2: Período regulador circadiano 2

PGE2: Prostaglandina E2

PWIDs: Pessoas que injetam drogas

AR: Artrite reumatoide

ECR: Ensaio clínico randomizado e controlado

SCN: Núcleo supraquiasmático

SR: Revisão sistemática

TAO: Tromboangeíte obliterante

THIN: The Health Improvement Network

TIMPs: Inibidores teciduais de metaloproteases

UK: Reino Unido

VEGF: Fator de crescimento endotelial vascular

UVP: Úlcera venosa na perna

OMS: Organização Mundial de Saúde

2. Introdução

A saúde e um estilo de vida saudável são as aspirações de muitas pessoas, mas conquistar esses objetivos depende de uma interação complexa de escolhas individuais, fatores intrínsecos, influências externas e contexto. Em 1948, a Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu saúde como um “estado de completo de bem-estar físico, mental e social e não apenas a ausência de doença ou enfermidade”, e esta definição não mudou desde então.¹ A definição é igualmente aplicável a pessoas com feridas crônicas e à população em geral. É importante compreender a saúde das pessoas com feridas crônicas ou em risco de desenvolverem feridas para que sejam implementadas medidas de prevenção e manejo, com o objetivo de melhorar a vida das pessoas afetadas.

O presente documento pretende abordar a prevalência de vários fatores de risco à saúde e doenças crônicas entre aqueles com feridas crônicas e como esses fatores influenciam a cicatrização. O documento está organizado em duas partes. A Parte 1 fornece informações contextuais sobre a saúde da população e identifica os fatores de risco para doenças crônicas que são o foco deste documento. Fatores tais como estresse, sono, tabagismo, medicamentos, uso de drogas ilícitas e consumo de álcool são explorados, começando com uma compreensão da fisiopatologia relacionada à cicatrização de feridas, seguida por uma revisão da literatura aplicada a feridas crônicas. Há poucas evidências de boa qualidade (como as obtidas em ensaios clínicos randomizados e controlados (ECR) para gerir esses fatores e o impacto deles na prevenção ou tratamento de feridas. Portanto, revisões sistemáticas, estudos observacionais e estudos *in vitro*, conforme apropriado, foram utilizados. A Parte 2² segue um formato semelhante e se concentrará na atividade física e nutrição. A Figura 1 fornece uma visão geral desses fatores e

suas relações. Por fim, fornecemos recomendações para profissionais de saúde e pesquisas futuras. Acreditamos que este documento poderá ser utilizado como um recurso atualizado por profissionais de saúde, responsáveis pelas políticas públicas e pesquisadores.

Histórico

Mundialmente, o impacto das doenças crônicas está aumentando, com variações significativas entre países, faixas etárias e classes socioeconômicas. O estado de saúde dos cidadãos da União Europeia (UE) foi resumido pela Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE) em seu último relatório, *Health at a Glance: Europe 2020 State of Health in the EU Cycle*.³ O relatório descreve tendências em termos de mortalidade, expectativa de vida, doenças crônicas e fatores de risco para doenças crônicas, entre outros fatores que afetam a saúde. O cenário é de um aumento global do estado de saúde na UE, embora continuem existindo diferenças significativas entre os países e dentro de um mesmo país.

Nos países da UE, cerca de 37% das pessoas com 65 anos ou mais relataram ter pelo menos duas doenças crônicas em 2017 e cerca de 30% da mesma coorte relataram pelo menos uma limitação nas atividades da vida diária, que podem exigir algum tipo de assistência em longo prazo.³ Em contraste, 90–95% das pessoas com feridas crônicas relataram ter pelo menos uma condição crônica^{4, 5}, com uma média de 4,1 condições.

O estudo *Global Burden of Disease* mostrou uma grande variação nos padrões do impacto da doença relacionada à idade em 2017: a taxa estimada mais elevada do impacto da doença relacionada à idade, padronizada por idade, é mais de quatro vezes superior à taxa mais baixa.⁶ Por exemplo, as pessoas

de 76 anos no Japão têm o mesmo nível de impacto da doença relacionada à idade que as pessoas de 69 anos nos EUA.⁶ Isso possui relevância direta para

a população com feridas crônicas que tem uma idade média de 65-69 anos.



Figura 1: Número de publicações indexadas no PubMed usando a palavra biofilme* 2013–2021. Fonte: PubMed.gov, gerado pelo autor

Existem grandes desigualdades na expectativa de vida não só por gênero, mas também por classe socioeconômica, independentemente da forma como são mensuradas – por nível de escolaridade, renda ou profissão.³ Em todos os países da UE, as mulheres vivem mais do que os homens, em média 6 anos.³

À medida que as pessoas envelhecem, diminui o número de anos restantes de expectativa de vida sem alguma incapacidade. Embora as mulheres nos países da UE possam ter expectativa de vida por quase 22 anos a mais quando atingirem a idade de 65 anos, em apenas 10 destes anos pode-se esperar estar livre de limitações nas atividades. Para os homens, a expectativa de vida restante aos 65 anos é quase 4 anos mais curta nos países da UE (18 anos); eles também podem ter a expectativa de vida de cerca de 10 anos sem alguma incapacidade.³

Os fatores de risco modificáveis para a saúde incluem o tabagismo, o consumo de álcool, o uso de drogas ilícitas, uma alimentação não saudável, a

falta de atividade física e a obesidade.³ É importante compreender como os fatores de risco modificáveis e outros fatores que influenciam a saúde, como o estresse e o sono, afetam os indivíduos com feridas ou em risco de desenvolverem feridas. Tais fatores fazem parte do escopo deste artigo.

Uma metanálise de 11 estudos na população geral de 13 países (65% dos quais eram países europeus) estimou uma prevalência total de feridas crônicas de 1,67 para cada 1.000 habitantes (IC: 0,83–2,8).⁷ Uma análise de subgrupo baseada no tipo de ferida revelou uma prevalência combinada de 2,21 para cada 1.000 habitantes (IC: 0,56–4,94) para estudos que relatam mais de uma etiologia.⁷ Considerando que todos os estudos incluídos apresentaram prevalência de feridas detectadas nos sistemas de saúde, os casos tratados de forma independente não foram notificados.⁷ No Reino Unido, uma análise recente dos registros eletrônicos de 3.000 pacientes adultos da base de dados da The Health Improvement Network (THIN) para 2017/2018 observou uma estimativa de 3,8 milhões

de pacientes (7% da população adulta) com feridas tratadas pelo Serviço Nacional de Saúde (NHS).⁵

Mais de 4,6 milhões de pessoas morreram nos países da UE em 2017, sendo a principal causa de morte doenças circulatórias (37% de todos os óbitos) e vários tipos de câncer (26% de todos os óbitos), seguidas de doenças respiratórias (8% de todos os óbitos) e causas externas de morte.³ O diabetes representou 2% de todas as mortes nos países da UE.³ As mortes por doença cardíaca isquêmica são 80% mais elevadas entre os homens do que entre as mulheres nos países da UE devido a uma maior prevalência de fatores de risco entre os homens, tais como o tabagismo, a hipertensão e o colesterol elevado. Embora as taxas de tabagismo em geral tenham diminuído, o colesterol, a pressão arterial, a baixa atividade física, a obesidade e o diabetes estão aumentando em muitos países da UE.⁸ Revisão sistemática de 20 estudos sobre úlceras venosas na perna (UVP) mostrou uma falta de relatos sobre a presença de comorbidades ou fatores de risco modificáveis para a saúde; no entanto, quando relatada, a hipertensão foi documentada em 53% dos estudos (4 estudos) e o diabetes tipos 1 e 2 representou 17% dos estudos (sete estudos da UE).⁹

Em média, nos países da UE, cerca de um em cada quatro homens e uma em cada seis mulheres fumam diariamente e o consumo de tabaco continua sendo mais comum entre os homens do que entre as mulheres.³ No Reino Unido, esta taxa é mais baixa entre as pessoas com feridas, uma vez que cerca de 17% são fumantes e 30% são ex-fumantes.⁵ Medido com base nas vendas, o consumo global de álcool foi estimado em 10 litros de álcool puro por adulto em média nos países da UE em 2018, abaixo dos 11 litros em 2008.³

Quase um terço de todos os adultos na União Europeia com idades entre 15 e 64 anos, ou cerca de 97 milhões de pessoas, consumiu drogas ilícitas em algum momento de suas vidas, sendo a experiência do consumo de drogas mais frequentemente relatada pelos homens do que pelas mulheres.³ Os dados sobre o uso entre pessoas com feridas

crônicas são muito limitados.

Em 2018, em média, um em cada nove adultos (11%) nos países da UE apresentava sintomas de sofrimento psicológico. Embora as taxas variem entre países, esses números, relatados pelas próprias pessoas, podem ser influenciados por diferenças culturais e diferentes níveis de estigma e letramento sobre saúde mental.³ Revisão sistemática de pacientes com feridas crônicas citou pior qualidade de vida relacionada à saúde e mobilidade reduzida como os principais problemas para pacientes com feridas crônicas e com dor.¹⁰

Nos EUA, as despesas com cuidados de saúde atribuíveis a fatores de risco modificáveis em 2016 foram de U\$ 730,4 bilhões de dólares, o que corresponde a 27% da despesa total com cuidados de saúde.¹¹ Isso se deu, em grande parte, a cinco fatores de risco: alto índice de massa corporal, pressão arterial sistólica e, glicemia em jejum alterados, risco alimentar e tabagismo, sendo a maior fração de custos associados para as pessoas com 65 anos ou mais.¹¹ As condições de saúde com os maiores custos estão atribuídos às doenças cardiovasculares e o diabetes.¹¹ O que fica evidente em todo o mundo é que o custo associado à saúde é enorme e representa uma proporção significativa das despesas nacionais com a saúde. Contudo, as despesas com saúde não se limitam à prestação de serviços pelo governo, mas também incluem despesas pessoais, custos com seguros e escolhas de estilo de vida que possam contribuir para melhorar a saúde.

O custo anual do tratamento de feridas incorrido pelo NHS no Reino Unido foi estimado em £8,3 bilhões em 2017/2018, com 81% dos custos dispendidos na comunidade e o restante nos cuidados secundários.⁵ Na Irlanda, o custo anual total dos cuidados com feridas foi estimado em 629.064.198 euros, representando 5% do total da despesa pública com saúde em 2013.¹²

As feridas crônicas, tal como qualquer outra condição crônica, exigem cuidados de enfermagem prolongados, mudanças significativas no estilo

de vida e adesão aos regimes terapêuticos que incluem o uso de terapia de compressão, alívio da pressão, manutenção e estratégias preventivas que promovem a cicatrização e previnem a recorrência (como a elevação das pernas, alívio da pressão, controle de peso, atividade física, cuidados com a pele, proteção contra lesões, cuidado emocional e apoio social, entre outros).¹³ É, portanto, importante compreender como os fatores de risco para doenças crônicas afetam a cicatrização de feridas. Este documento abordará essas relações.

Estratégia de pesquisa na literatura

Para cada seção, uma estratégia de pesquisa

diferente foi empregada. As palavras-chave foram identificadas na literatura e utilizadas para busca nas seguintes bases de dados: Cinahl, Embase, Web of Science, Biblioteca Cochrane, Medline (PubMed). Não foram aplicados limites à data de publicação, embora a busca tenha sido limitada ao idioma inglês.

O foco se manteve em artigos de pesquisa originais, relatórios ou revisões sistemáticas.

Detalhes sobre as estratégias de pesquisa individuais e uma breve visão geral dos resultados podem ser encontrados no Apêndice 1. (Disponível em <https://ewma.org/what-we-do/projects/lifestyle-factors>).

3. Estresse

Introdução

O estresse é definido como o processo pelo qual as demandas ambientais excedem a capacidade percebida de um indivíduo para enfrentá-lo, resultando em alterações afetivas, comportamentais e fisiológicas.¹⁴ É visto como um estado de homeostase ameaçada que mobiliza um espectro complexo de respostas fisiológicas e comportamentais adaptativas que visam restabelecer a homeostase corporal desafiada.¹⁵

Semelhante às emoções, o estresse consiste em alterações fisiológicas, afetivas, cognitivas e comportamentais características que podem afetar o bem-estar, independentemente de uma adaptação bem-sucedida ser ou não alcançada.¹⁶ Padrões integrados de ativação biocomportamental, como o estresse, parecem exercer efeitos fundamentais na saúde.¹⁶

Fisiologia do estresse

Presume-se que as demandas ou estressores ambientais impactam a saúde por meio de duas rotas de interação: (a) diretamente, pela ativação dos eixos medular hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e simpático-adrenal, e (b) indiretamente, pela indução de emoções negativas, que por sua vez, impactam os processos fisiológicos e/ou padrões comportamentais que influenciam a saúde.¹⁷

O hormônio do estresse, o cortisol, é regulado pela glândula pituitária por meio da secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Em resposta ao estresse, o fator liberador de corticotropina, que regula o eixo HPA, inicia uma cascata de reações que resulta na liberação de glicocorticoides do córtex adrenal.¹⁸ Níveis elevados deste hormônio podem inibir a resposta adicional ao stress por meio de um ciclo de feedback negativo.¹⁸

Para restabelecer o equilíbrio provocado por um estressor intrínseco ou extrínseco, diversas respostas fisiológicas e comportamentais são rapidamente mobilizadas, constituindo a resposta adaptativa ao estresse.¹⁵ Tal como acontece com outras respostas adaptativas ao estresse, as reações inflamatórias típicas são programadas para diminuir assim que a ameaça inicial for contida. Dessa forma, em locais de inflamação convencional (por exemplo, infecções e lesões), as citocinas são secretadas pelas células do sistema imunológico por períodos limitados, a fim de evitar a ativação prolongada de macrófagos, que tem efeitos destrutivos.¹⁵

Quando a resposta adaptativa ao estresse é cronicamente estimulada, pode tornar-se desadaptativa, com consequências potencialmente prejudiciais. Na verdade, fatores de estresse excessivos e/ou impostos cronicamente podem prejudicar uma série de funções fisiológicas essenciais, como o metabolismo, o crescimento, a reprodução e a imunocompetência, bem como o desenvolvimento da personalidade e do comportamento.¹⁵ Considera-se que a hipercortisolemia crônica desempenha um papel crítico nos processos deletérios como resultado da resposta adaptativa ao estresse.¹⁵ No contexto de uma resposta mobilizada ao estresse, os glicocorticoides exercem principalmente efeitos catabólicos, recrutando todos os recursos energéticos disponíveis para defender a homeostase corporal contra o estressor imposto.¹⁵

O estresse crônico também é caracterizado pelo aumento da atividade do sistema simpatoadrenal, o que pode contribuir para menor tolerância à glicose e aumento do risco de eventos cardiovasculares agudos.¹⁵ O estresse fisiológico persistente e sustentado, ou o aumento frequente e rápido do estresse têm uma série de consequências,

incluindo desgaste nas artérias e vasos coronários, formação de trombos, supressão da resistência do hospedeiro e outros efeitos biológicos diretos.¹⁶ O estresse prolongado e não remittente por meio da hipercortisolemia crônica pode causar progressivamente acúmulo de gordura visceral, diminuição da massa corporal magra e resistência à insulina.¹⁵

A compreensão fisiológica de como o estresse afeta a cicatrização de feridas baseia-se principalmente em modelos animais e experimentais de feridas¹³ e mostra que as respostas fisiológicas ao estresse podem retardar a fase inflamatória inicial da cicatrização de feridas.¹⁹ Uma resposta inflamatória excessiva contribui para o aumento dos níveis de proteases, como a elastase dos neutrófilos e as metaloproteases da matriz, levando a uma mudança da síntese tecidual para a degradação da matriz, com comprometimento da cicatrização de feridas.¹⁷ Deve-se reconhecer que, embora esses estudos ofereçam, sem dúvida, insights significativos sobre a resposta fisiológica e os resultados possam estimular investigações adicionais, eles não simulam ou não podem simular o contexto e a experiência de um indivíduo que vive com uma ferida crônica, por vezes limitante, de longa duração e recorrente (caracterizada por odor, exsudado, etc.) e que pode sentir isolamento social, dor e medo de amputação ou morte.

Estressores percebidos como incontroláveis e/ou imprevisíveis podem levar a estados emocionais negativos.¹⁷ Com a exposição contínua a altas concentrações de hormônios neuroendócrinos, como observado no estresse crônico, os leucócitos podem montar uma resposta contrarreguladora e regular negativamente a expressão e/ou função dos receptores responsáveis pela ligação dos hormônios glicocorticoides. Desta forma, a sensibilidade do sistema imunitário ao cortisol diminui, levando assim a uma inflamação excessiva.²⁰

O estresse é um mediador particularmente importante das relações saúde-comportamento, porque é um aspecto comum e aparentemente inevitável da vida e porque os seus amplos efeitos podem influenciar

uma série de sistemas e respostas corporais.¹⁶ O estresse e as emoções negativas associadas podem induzir comportamentos imunomoduladores, tais como padrões de sono mais deficientes, má nutrição, menos exercício físico e abuso de álcool, cigarros e drogas.¹⁶ As alterações emocionais, cognitivas, comportamentais e fisiológicas que ocorrem como parte da resposta ao estresse são os mecanismos pelos quais ele tem impacto na saúde e no bem-estar.¹⁶

Além de modular diretamente a resposta fisiológica aos danos na pele, o estresse também pode influenciar indiretamente a reparação de feridas, por meio da promoção e adoção de comportamentos prejudiciais à saúde.¹⁹ Os indivíduos que apresentam níveis mais elevados de estresse têm maior probabilidade de aumentar o consumo de álcool e tabaco, diminuir a sua participação em atividades físicas, sofrer perturbações do sono e fazer escolhas alimentares mais inadequadas do que os indivíduos que relatam menos sofrimento (ver Figura 1). Esses comportamentos negativos para a saúde podem, então, agravar o impacto prejudicial do estresse nos processos fisiológicos de cicatrização.²¹

Os sintomas psiconeurológicos associados à UVP crônica, que incluem dor, disfunção cognitiva, fadiga, depressão e ansiedade, recentemente têm chamado cada vez mais atenção devido ao seu impacto no processamento mental e emocional, que são necessários para a autogestão da doença.¹³ Ou seja, esses sintomas podem gerar novos estados emocionais negativos ou agravar os atuais.¹³

Definições comuns

As intervenções psicossociais são amplamente definidas como intervenções não farmacológicas focadas em fatores psicológicos ou sociais que podem melhorar os sintomas, o funcionamento, a qualidade de vida e a inclusão social.

As intervenções psicológicas são, por natureza, complexas e difíceis de definir.²² No entanto, sabe-se que é utilizada “a aliança terapêutica entre o paciente e o terapeuta para estimular mudanças nas funções emocionais, cognitivas e

comportamentais”.²³ As intervenções psicológicas são diferentes de outros tipos de intervenções, como educação ou medicamento. O seu objetivo é melhorar o bem-estar psicológico e físico do indivíduo, por meio de uma forma de comunicação, muitas vezes psicoterapia, para criar uma relação de apoio e promover a autonomia do paciente e o empoderamento na autogestão da sua condição crônica.²³ Uma intervenção psicológica inclui um mecanismo psicoterapêutico (melhoria do funcionamento emocional, cognitivo ou comportamental) e um mecanismo psicossomático (abordar o estresse de ter uma doença crônica) ou ambos.²⁴

Os tratamentos psicológicos podem ser categorizados de várias maneiras, dependendo do comportamento atual, das mudanças nas taxonomias ou da teoria subjacente.²²

Prevalência e desfechos de cicatrização de feridas

Há muito acredita-se existir uma relação bidirecional entre diabetes e transtornos de estresse crônico, como a depressão.¹⁵ Um número cada vez maior de evidências demonstra que o estresse e a depressão podem, em algumas circunstâncias, preceder o início da obesidade central e do diabetes tipo 2, com possível participação na fisiopatologia subjacente.¹⁵ Pessoas com diabetes apresentam taxas de depressão até duas vezes mais altas em comparação com pessoas sem diabetes.¹⁵

Um estudo observacional com 93 participantes (73% do sexo masculino, idade média de 60 anos) examinou a influência do sofrimento psicológico e do enfrentamento na cicatrização de úlceras de pé diabético (UPDs).²⁵ Após 24 semanas, 60% haviam apresentado cicatrização. Observou-se que a área da úlcera no início do estudo e o enfrentamento das dificuldades foram preditores significativos de cicatrização, sendo que os pacientes que relataram uma maior propensão para o enfrentamento das dificuldades e que apresentavam úlceras maiores no início do estudo foram menos propensos a ter uma úlcera cicatrizada na 24ª semana de seguimento. A depressão foi um

preditor estatisticamente significativo, sendo que os pacientes que apresentavam depressão clínica tiveram menos alterações no tamanho da úlcera ao longo do tempo ($p = 0,04$). Na verdade, a depressão clínica foi responsável por mais de 30% da variação no tamanho da úlcera durante o período de observação. O enfrentamento das dificuldades não foi relacionado à mudança na área da úlcera ao longo do tempo. Em vez disso, os pacientes que relataram depressão clínica exibiram uma alteração menor na área da úlcera. Por fim, uma análise de possíveis mecanismos sugeriu que os níveis de cortisol e pró-metaloproteases-2 de matriz (MMP2) podem contribuir para a relação entre fatores psicossociais e a cicatrização de UPD.²⁵ No entanto, tem sido argumentado que a importância dos mecanismos fisiológicos pode ser difícil de determinar sem levar em consideração o papel do comportamento.²⁶

A saúde psicológica não é bem relatada nos estudos sobre UVP. Uma revisão sistemática de 20 ensaios clínicos randomizados e controlados (ECR) mostrou que apenas três estudos consideraram fatores relacionados à saúde mental (por exemplo, sentimentos sobre a imagem corporal, autoestima, depressão, raciocínio e cognição), utilizando múltiplas ferramentas de avaliação, dificultando as conclusões gerais.⁹ Entre as consequências emocionais das UVPs estão ansiedade, depressão, vergonha, baixa autoestima, perda de controle sobre o próprio corpo, impotência e desesperança. Entre as consequências sociais, podemos mencionar o isolamento, a desconexão social, a solidão e a menor percepção do apoio social.¹³

Identificar os fatores (principalmente os psicossociais) presentes em pacientes com UVP é difícil, uma vez que tais pacientes foram incluídos tanto em estudos de fatores de risco para o desenvolvimento de UVP quanto em estudos de fatores que influenciam sua recorrência.¹³ No entanto, a ansiedade e a depressão são os fatores mais frequentemente relatados que afetam os indivíduos.¹³ As pessoas com UVP são percebidas como restritas porque acreditam que estão incomodando outras pessoas – um sentimento de segregação que dificulta a interação social e contribui para o isolamento social

e a baixa autoestima.¹³

Uma revisão integrativa de 16 estudos com 1.738 pacientes com UVP identificou sete fatores psicossociais nessa população: depressão, ansiedade, sentimento de desesperança, bem-estar subjetivo, autoestima, solidão e espiritualidade/esperança de cicatrização.¹³ Nesses estudos, o odor, o exsudado e a dor foram associados não apenas a estados de depressão e ansiedade, mas também a sentimentos de desamparo, baixo bem-estar subjetivo e baixa espiritualidade.¹³

Estudo com 63 pessoas com UVPs (60,3% mulheres, idade média de 68,1 anos) investigou os possíveis preditores psicossociais de cicatrização em 24 semanas.²⁷ Os participantes do estudo apresentaram escores menores de qualidade de vida relacionada à saúde física e mental em comparação com a população geral dos Estados Unidos. Poucos participantes pontuaram acima do limiar (>7) sugestivo de distúrbio emocional para ansiedade (30,2%) e depressão (22,2%). Mais de um terço apresentou comportamento emocional negativo da úlcera (39%). Comparado com aqueles com percepções positivas, os participantes do grupo de percepções negativas relataram maior número de sintomas de úlcera e acreditavam que esta era uma condição crônica. Aqueles com atitude positiva perceberam a úlcera como aguda, com menos sintomas e consequências menos graves. Os participantes do grupo de percepções negativas da doença exibiram um comportamento emocional mais negativo da úlcera (3,7 [0,9], 2,7 [0,8], $t(47)$, $p < 0,001$).²⁷ Níveis mais elevados de estresse percebido, percepções negativas sobre a úlcera, menor adesão aos curativos e maior consumo de álcool foram relacionados com áreas de úlcera maiores no início do estudo. Taxas significativamente mais lentas de cicatrização foram observadas naqueles com percepções negativas da doença ($\beta = 1,4$, $p = 0,45$), maior estresse percebido ($\beta = -0,6$, $p = 0,008$) e depressão no início do estudo ($\beta = -0,5$, $p = 0,039$). Nenhuma variável comportamental (adesão, consumo de álcool, dieta, atividade física, tabagismo ou sono) foi relacionada à taxa de cicatrização.²⁷ A probabilidade de cicatrização foi menor para

aqueles com forte comportamento emocional negativo da úlcera no início do estudo. Níveis mais elevados de depressão e exibição de percepções negativas da doença foram associados a uma taxa significativamente mais lenta de mudança na área da UVP, independentemente das características sociodemográficas, comorbidades e úlcera.²⁷

Estudo observacional de 53 participantes com UVP crônica avaliou a ansiedade e a depressão usando a escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD) e pontuações de cicatrização de feridas.²⁸ Os pacientes com pontuação acima de 50% na escala HAD (ansiedade e/ou sintomas depressivos mais graves) tinham quatro vezes mais probabilidade de ter uma cicatrização retardada ($p = 0,015$) do que aqueles com pontuação abaixo de 50%. É relevante notar que o estresse em si não foi avaliado neste estudo, mas sim os transtornos psicológicos de ansiedade e depressão.

Revisões sistemáticas e revisões da literatura

Quatro revisões sistemáticas (RS) resumiram as evidências para intervenções psicológicas no manejo de feridas crônicas.^{22, 29-31}

Embora a literatura sobre a relação entre UPDs e bem-estar seja vasta, há uma clara falta de ferramentas para medir o bem-estar nesta população. O bem-estar é uma matriz dinâmica de fatores físicos, sociais, psicológicos e espirituais, e o conceito é inerentemente individual, varia ao longo do tempo, é influenciado pela cultura e pelo contexto e é independente do tipo de ferida, da duração ou dos locais de tratamento.^{32,33} McIntosh et al.³² avaliaram o bem-estar espiritual, psicológico (incluindo depressão, autoestima e impotência), físico (sono) e bem-estar geral em pacientes com UPD.³² No entanto, o fato de os estudos utilizarem diferentes instrumentos impossibilitou uma comparação global dos resultados do estudo.

Outra RS de intervenções psicológicas em 19 ECRs sobre cicatrização de diferentes etiologias identificou apenas dois ECRs sobre feridas crônicas relacionadas a UVP e UPD.³⁰ As intervenções incluíram um modelo Leg Club de apoio social no

manejo de pacientes com UVP³⁴ e treinamento de relaxamento assistido por biofeedback em pacientes com UPD.³⁵ Os autores da revisão concluíram que as intervenções psicológicas podem melhorar a cicatrização de feridas, mas reconheceram que são necessárias mais pesquisas nesta área.³⁰

Uma RS com o objetivo de sintetizar o conhecimento existente sobre a relação entre estresse psicológico e cicatrização de feridas identificou 22 estudos relevantes.³¹ No entanto, embora a revisão tenha sido limitada a estudos em humanos, apenas um estudo referiu-se a feridas crônicas²⁸ e avaliou ansiedade e depressão em vez de estresse. Além disso, os estudos incluídos utilizaram diferentes metodologias, medidas e interpretações conceituais de estresse, dificultando comparações entre os relatórios.³¹ Os autores sugeriram que uma forte relação negativa, na qual o estresse prejudica a cicatrização e a desregulação dos biomarcadores, está amplamente consistente em uma variedade de estudos clínicos e experimentais em feridas agudas e crônicas.³¹ O tamanho da relação entre estresse e cicatrização de feridas estimado por $r = 0,42$ (tamanho de efeito médio).³¹

Revisão sistemática de intervenções psicossociais para a prevenção e tratamento de UPDs identificou 31 ECRs (4.511 participantes), dos quais 24 focaram na prevenção.²⁹ Um forte viés educativo foi uma característica particular dos estudos de prevenção. Os autores concluíram que, apesar do número relativamente grande de estudos identificados, há evidências limitadas sobre o impacto das intervenções destinadas à prevenção ou ao tratamento de UPDs: a ulceração e os resultados de cicatrização muitas vezes não foram relatados ou não mostraram efeitos claros e foram adicionalmente influenciados por limitações no tamanho, desenho e desfecho do estudo.²⁹ As populações não selecionadas para estes estudos, os locais, e os profissionais que executaram a maioria das intervenções, além dos resultados terem sido comparados com “cuidados habituais”, “cuidados padrão” ou intervenções alternativas significaram que a maioria dos estudos existentes são de natureza pragmática.²⁹

Outra RS de intervenções psicológicas para o tratamento e prevenção de recorrência de UPD identificou sete ECR (290 participantes).²² Três ensaios utilizaram uma intervenção do tipo aconselhamento e um avaliou uma intervenção concebida para melhorar a compreensão do bem-estar. Um ECR utilizou uma intervenção de treinamento de relaxamento com biofeedback, enquanto outro utilizou uma intervenção psicossocial baseada em terapia cognitivo-comportamental. Um quase-ECR avaliou a motivação e adaptou a intervenção de forma apropriada. Os autores não conseguiram determinar se as intervenções psicológicas trazem algum benefício para as pessoas com UPD ou com histórico de UPD para alcançar à cicatrização completa de feridas ou à prevenção da recorrência.²²

O foco na prevenção é muito positivo nestas revisões, pois se tais estratégias forem eficazes, o impacto no indivíduo poderá ser bastante significativo. Embora poucos argumentem que a cicatrização ou a prevenção da recorrência não é um resultado valioso a ser medido, de acordo com essa revisão²², assim como outras, parece se concentrar apenas nesses resultados “clínicamente” relevantes e, portanto, ignorou resultados relevantes para os pacientes. Certamente, as intervenções psicológicas também deveriam ter impacto nos níveis de estresse, ansiedade e depressão relatados em pacientes com feridas crônicas.¹³ Consequentemente, há necessidade de incluir os pacientes na definição dos resultados de interesse, o que deve, por sua vez, contribuir para a tomada conjunta de decisões e abordagens de cuidados centradas na pessoa.³⁶

Considerações finais

O estresse é um fenômeno psicológico complexo com impactos fisiológicos e comportamentais. É influenciado pelo contexto, pelas circunstâncias individuais e por fatores intrínsecos e extrínsecos. Existe uma relação bidirecional entre estresse e cicatrização de feridas. O aparecimento de uma ferida pode, por si só, causar estresse no indivíduo, e o estresse crônico pode afetar a cicatrização da ferida. Além disso, os comportamentos de saúde que podem ocorrer devido ao estresse podem

afetar a cicatrização ou a recorrência de feridas. Tudo isso aponta para a necessidade de as equipes multidisciplinares utilizarem uma abordagem centrada na pessoa e reconhecerem os fatores para além da própria ferida, que podem ter impacto na cicatrização e na capacidade do indivíduo para

lidar com a ferida. São necessárias mais pesquisas sobre o emprego de intervenções psicológicas para melhorar os desfechos de cicatrização e o bem-estar psicológico de indivíduos com feridas ou em risco de recorrência de feridas.

4. Sono

Sono: um fator que influencia a cicatrização de feridas

Assim como outros animais, os humanos evoluíram para possuir dois estados comportamentais fundamentais: um caracterizado pela atividade (vigília) e outro pelo repouso (sono). A alternância desses comportamentos durante as 24 horas diárias é pontuada por diversas alterações fisiológicas que desempenham papéis essenciais na homeostase e no crescimento do organismo e refinam sua adaptação e antecipação às mudanças ambientais diárias.³⁷ O sono é considerado um período de restauração em que o sistema nervoso reduz sua atividade. Enquanto as atividades de vigília potencializam os processos catabólicos (degradação), o sono potencializa os processos anabólicos (renovação). Como os componentes anabólicos são necessários para preservar a massa magra e manter o processo de cicatrização, tem sido sugerido que o descanso e o sono são fatores que promovem a cicatrização.^{38,39}

Ciclo sono-vigília e o sistema circadiano

O sono e a vigília ocorrem em ciclos precisos de 24 horas que evoluíram como uma adaptação aos ciclos claro-escuro (LD) resultantes da rotação da Terra em torno do seu eixo. Esses ciclos, chamados de ritmos circadianos, são regulados por um sistema interno de cronometragem circadiana. Este sistema é composto por um marcapasso principal nos neurônios do núcleo supraquiasmático (SCN) no cérebro e relógios subsidiários em quase todos os tipos de células periféricas.⁴⁰ Controla a maioria dos aspectos da fisiologia e do comportamento humano, tais como: o ciclo sono-vigília, a acuidade do sistema sensorial, a temperatura corporal, as frequências cardíaca e respiratória, a pressão arterial, a secreção hormonal, a atividade renal, hepática e gastrointestinal etc. No nível molecular, acredita-se que os dois relógios consistam em dois

ciclos de feedback acoplados na expressão do mesmo conjunto de genes core-clock específicos.⁴¹ Por sua vez, cada relógio circadiano afeta a expressão de diferentes conjuntos de genes e modula funções fisiológicas nos diferentes tipos de células. O desempenho rítmico do relógio central do SCN, influenciado pelo ciclo diário de LD por meio da retina, sincroniza os osciladores nos tecidos periféricos por uma variedade de vias de sinalização direta (sinais humorais e sistema nervoso simpático) e vias de sinalização indireta (ciclos de sono-vigília, temperatura corporal e ciclos de alimentação-jejum). A sincronização dos múltiplos osciladores periféricos independentes permite a geração de resultados cíclicos evidentes em fisiologia e comportamento. O ciclo sono-vigília é, portanto, uma via de sinalização que modula a ritmicidade circadiana na periferia. É importante ressaltar que ele também pode realimentar e modular a atividade e resultado do relógio SCN central.

Os osciladores circadianos na pele

A principal função da pele é proteger o corpo contra diversas agressões ambientais, como exposição a toxinas ou patógenos, lesões físicas, luz ultravioleta (UV), temperaturas extremas ou perda de água. Como a maioria dessas agressões varia em função do ciclo dia/noite, não é de se admirar que o sistema circadiano esteja implicado na modulação das funções da pele.⁴²

A presença de osciladores circadianos foi identificada na maioria dos tipos de células da pele, incluindo queratinócitos epidérmicos e folículos pilosos, melanócitos, fibroblastos dérmicos e adipócitos. Uma quantidade crescente de evidências atribui diversos papéis a esses osciladores circadianos.⁴² Por exemplo, o relógio circadiano intrínseco aos queratinócitos parece ser um modulador importante da proliferação celular, uma vez que

foram observados ritmos diurnos proeminentes na replicação do DNA, nos mecanismos de reparação do DNA e na divisão celular em células progenitoras/tronco.^{43,44}

As camadas epidérmicas suprabasais também apresentam variações diurnas em diversos parâmetros fisiológicos, como pH da pele, perda de água transepidérmica e capacitância do estrato córneo.⁴⁵ No folículo piloso, o relógio circadiano parece estar envolvido na modulação da proliferação celular em fases distintas do ciclo capilar.⁴⁶ Também foi demonstrado que os osciladores presentes nos adipócitos são necessários para o cumprimento das funções metabólicas e endócrinas dessas células.⁴⁷ Nos fibroblastos, foi sugerido que o relógio esteja implicado, entre outras coisas, na regulação das vias de senescência celular.⁴⁸ Além disso, pesquisas recentes revelaram que as células imunitárias da pele (residentes e transitórias) também possuem um relógio, que acredita-se influenciar a capacidade destas células de combater infecções, dependendo da hora do dia.⁴⁹

É importante ressaltar que esses estudos demonstraram que as modulações diurnas da maioria dessas funções da pele dependem da presença de um relógio intacto tanto local (nos diversos tipos de células da pele) quanto sistemicamente (coordenação direta e indireta proveniente dos relógios centrais do SCN).

Impacto dos distúrbios do ciclo sono-vigília na saúde

Quantidade, duração e qualidade adequadas de sono permitem manter a coerência deste sistema multioscilar, dando suporte ao funcionamento biológico ideal. As alterações do sono podem ser causadas por horários de trabalho e estilo de vida desafiadores, exposição inadequada à luz, tipo de alimentação imposta pela sociedade moderna, uma condição aguda ou crônica (hospitalização, dor, ruído, depressão etc.) ou simplesmente pelo envelhecimento.^{50,51} O impacto econômico das perturbações do sono está aumentando e não deve ser negligenciado. Análises recentes em dados transcriptômicos de camundongos (tecidos

cerebrais e hepáticos) e humanos (sangue total) começaram a elucidar os possíveis mecanismos e vias moleculares que podem estar por trás dos efeitos dos distúrbios do sono na saúde. Demonstrou-se que a perda crônica de sono ou o sono em horário incorreto alteram os níveis de expressão e a organização temporal da expressão das transcrições circadianas que estão associadas a vias importantes, incluindo aquelas implicadas no metabolismo da glicose e lipídios, resposta imune e inflamatória, regulação do ciclo celular, sinalização hormonal, sinalização celular e regulação da transcrição, tradução e síntese proteica.⁵²

A cicatrização de feridas é um processo complexo e de múltiplas etapas, cuja progressão requer o envolvimento de muitas dessas vias de uma forma precisamente orquestrada.⁵³ Portanto, não seria surpreendente se a perda crônica de sono ou o sono em horário incorreto também alterasse a expressão das transcrições circadianas na pele e nos osciladores do SCN prejudicando o reparo e a regeneração dos tecidos após lesões físicas na pele. Dessa forma, acredita-se que a perda de sono seja um dos fatores que podem influenciar o processo de cicatrização de feridas.^{51,54}

Impacto dos distúrbios do ciclo sono-vigília na cicatrização de feridas

Para alcançar o fechamento adequado da pele, muitos fatores e tipos de células precisam interagir durante os estágios sequenciais e às vezes sobrepostos de hemostasia, inflamação, angiogênese, crescimento, reepitelização e remodelação.⁵⁵ Os efeitos das alterações do sono em muitos desses processos têm sido discutidos na literatura, e tem sido sugerido que a quantidade, duração e qualidade adequadas de sono são importantes para o fechamento adequado da ferida.

A primeira resposta a uma ferida é a constrição dos vasos sanguíneos lesionados e a ativação das plaquetas para formar um coágulo de fibrina. Um estudo recente observou a variação circadiana da hemostasia, com hipercoagulabilidade transitória nas primeiras horas da manhã, foi demonstrado pela circulação circadiana de uma série de parâmetros

de hemostasia: aumento da agregação plaquetária, fibrinogênio, concentrações de PAI-1 e marcadores de geração de trombina (complexos TAT).⁵⁵ Esses resultados podem explicar a natureza transitória dos eventos tromboembólicos, com os eventos cardiovasculares mais frequentes ocorrendo pela manhã. No contexto da cicatrização de feridas, tais resultados podem ajudar a otimizar o tratamento de coagulação em situações agudas ou crônicas. A partir dessa perspectiva, foi demonstrado que uma arquitetura de sono apropriada melhora a eficiência da via de coagulação.⁵⁶ Por exemplo, von Känel et al.⁵⁷ mostraram que, em uma amostra de 135 homens e mulheres não medicados, a fragmentação do sono, a eficiência do sono e a apneia do sono estavam associadas a níveis mais elevados dos seguintes fatores pró-trombóticos: fator de von Willebrand, fator tecidual solúvel e inibidor do ativador do plasminogênio, respectivamente. Outro estudo com 190 pacientes encontrou associação entre aumento dos níveis plasmáticos de fibrinogênio em jejum matinal e sintomas de insônia.⁵⁸ No entanto, a correlação entre a duração do sono e os marcadores pró-trombóticos permanece indefinida.⁵⁹

Assim que o coágulo de fibrina cessa o fluxo sanguíneo, os neutrófilos são imediatamente recrutados para a ferida em resposta a vários sinais que são liberados pelas células residentes. Monócitos, células de Langerhans, células dendríticas dérmicas e células T são subsequentemente envolvidas na eliminação de detritos celulares e na resolução da infecção. A cicatrização retardada da ferida pode ser causada por muitos fatores que podem estagnar a ferida em um estado inflamatório prolongado caracterizado por infiltração abundante de neutrófilos, com as suas espécies reativas de oxigênio associadas a enzimas destrutivas.^{60,61} A cicatrização fisiológica poderá ocorrer somente quando a fase inflamatória terminar. Foi demonstrado que as respostas inflamatórias e imunológicas oscilam ao longo do dia, com picos durante a fase ativa, provavelmente proporcionando um aumento da resposta da pele durante os períodos de maior risco de ocorrência de agressões e infecções inflamatórias agudas.^{49,62} Em concordância com uma resposta imunitária mais elevada durante a fase ativa, foi demonstrado que

a restrição do sono ativa transitoriamente o sistema imunitário, regulando positivamente muitos genes relacionados com a resposta imunitária nas células mononucleares do sangue periférico (PBMC).⁶³ Por exemplo, em um estudo que incluiu 30 voluntários saudáveis, Irwin et al.⁶⁴ demonstraram que a produção de citocinas e o nível de mRNA de interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral- α (TNF- α) em PBMCs aumentam significativamente pela manhã após privação parcial de sono (sono restrito entre 3h e 7h) quando comparado ao sono normal (dormir das 23h às 7h). Da mesma forma, Aho et al.⁶⁵ identificaram alterações na expressão gênica em PBMCs em condições experimentais de restrição de sono (4 horas/noite por 5 noites, N = 9) em comparação com condições normais de sono (8 horas/noite na cama, N = 4) usando microarranjos genômicos. Dos 25 transcritos regulados positivamente, oito estavam relacionados à função imunológica e, conseqüentemente, a maioria das vias da Ontologia Genética reguladas positivamente também estavam relacionadas à função imunológica. Curiosamente, alguns dos mesmos genes que alteraram a sua expressão no grupo de restrição do sono também foram afetados ao nível da população em indivíduos que relataram sono insuficiente (coorte populacional de 472 indivíduos retirado do Estudo Nacional FINRISK). Ainda em outro estudo⁶⁶, 11 mulheres saudáveis foram submetidas a um ensaio de privação de sono de 42 horas. Diferentes parâmetros foram medidos antes e depois do estresse. A interleucina-1 β plasmática (IL-1 β), o TNFB e a atividade das células natural killer foram aumentadas. Além disso, foi observada recuperação retardada da função de barreira da pele três horas após um ensaio de remoção de fita (67,5% de recuperação após restrição de sono vs. 80% antes da restrição de sono). Uma conexão entre alteração do sistema imunológico e cicatrização de feridas também foi feita em estudo realizado por Smith et al.⁶⁷ em 56 jovens participantes saudáveis e não medicados, nos quais as feridas foram criadas pela remoção da camada superior de oito bolhas no antebraço induzidas por um método de sucção. O tempo para restauração da barreira cutânea foi significativamente maior (5,0 \pm 0,9 dias) para participantes cujo sono foi restrito

a 2h/noite durante três dias em comparação com participantes com sono adequado ($4,2 \pm 0,9$ dias, $p = 0,02$). Concomitantemente, conforme medido nos fluidos da ferida, a resposta imunitária local foi alterada. Em suma, esses resultados sugerem que as perturbações do sono causadas por uma ferida (dor, ansiedade, depressão etc.) e seu manejo (hospitalização, ruído, exposição anormal à luz etc.⁵¹) podem, portanto, ter um impacto não negligenciável na progressão da cicatrização de feridas agudas ou crônicas. Uma melhor compreensão da relação entre distúrbios do sono, inflamação e o risco de resultados adversos para a saúde, como doenças crônicas⁶⁸, ajudaria a avançar o nosso conhecimento sobre aspectos específicos do sono. Essa relação também poderia ser conhecida melhor para aumentar o controle terapêutico. Além da dieta e da atividade física, o tratamento dos distúrbios do sono pode representar um aspecto adicional a ser considerado na promoção da cicatrização de feridas.

À medida que a fase inflamatória termina, ocorre a angiogênese. A angiogênese envolve a proliferação, migração e ramificação de células endoteliais para formar novos vasos sanguíneos. A angiogênese desempenha um papel crucial na cicatrização de feridas para permitir a entrega de nutrientes e a manutenção da homeostase do oxigênio necessária para que ocorra a proliferação celular e a regeneração dos tecidos.⁶⁹ O impacto das alterações do sono na angiogênese é menos claro. No entanto, algumas evidências apoiam uma regulação circadiana da angiogênese tanto pelos fatores circadianos circulantes quanto pela maquinaria do relógio circadiano celular.⁷⁰ Por exemplo, parece que a melatonina influencia a expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)⁷¹ e pode ter um efeito positivo tanto na angiogênese quanto na cicatrização de feridas.⁷² A melatonina é produzida pela glândula pineal. Sua secreção é regulada pelos relógios centrais do SCN e apresenta concentrações sanguíneas elevadas à noite e níveis baixos durante o dia.⁷³ Este padrão é significativamente alterado pela privação de sono⁷⁴ e pode provavelmente influenciar a progressão da angiogênese. Além disso, um estudo em camundongos mostrou que

alguns fatores angiogênicos importantes exibem padrões circadianos de expressão de mRNA na pele e que o gene core-clock regulador circadiano do período 2 (PER2) tem influência nesse padrão tanto no tecido cutâneo intacto quanto no tecido com ferida, sugerindo um papel do sistema circadiano no processo de cicatrização de feridas.⁷⁵

Enquanto novos vasos sanguíneos são formados, os fibroblastos e os queratinócitos se proliferam e invadem o coágulo para formar o tecido de granulação. Nessa etapa, alguns fibroblastos diferenciam-se em miofibroblastos, o que permite unir as margens da ferida. Os fibroblastos em divisão depositam uma matriz extracelular (MEC) e mudam o microambiente da ferida do estado inflamatório para a fase de proliferativa. Conforme mencionado anteriormente, as populações de células-tronco da pele apresentam ciclos diários proeminentes de proliferação celular, com maior proliferação durante o dia, que parecem estar envolvidos na manutenção da homeostase da epiderme e na restauração da sua integridade após uma lesão.^{42,76,77} O ciclo celular é um processo estreitamente regulado cuja progressão é controlada por proteínas de checkpoint. O relógio circadiano parece programar diretamente o momento da divisão celular, regulando a expressão genética do checkpoint ou modulando as interações das proteínas de checkpoint, podendo desempenhar um papel importante na regeneração tecidual durante a cicatrização de feridas.^{43,44,48,78,79} O trabalho de Janich⁸⁰ mostrou ainda que os genes core-clock são expressos em ondas sucessivas em células-tronco epidérmicas humanas e que cada uma dessas ondas está associada à expressão de diferentes grupos de genes envolvidos na diferenciação (de madrugada até as primeiras horas da manhã), replicação do DNA e divisão celular (início da noite e de madrugada). Além disso, um estudo utilizando fibroblastos derivados da pele de camundongo demonstrou que a mobilização de fibroblastos para o local do ferimento parece estar diretamente sob o controle do relógio circadiano intrínseco à célula que modula ritmicamente a eficiência da montagem de actina na invasão de fibroblastos.⁸¹ Assim, quando os autores realizaram feridas por incisão em camundongos vivos, o

enriquecimento de fibroblastos nas feridas após 48 horas foi significativamente maior quando as feridas foram realizadas durante a fase ativa em comparação com os animais que estavam durante a fase de repouso ($p < 0,032$). Essa alta migração celular durante a fase ativa e a alta proliferação celular durante a tarde e à noite podem ter implicações importantes para a otimização de abordagens terapêuticas. É importante ressaltar que, após o surto de proliferação, a cicatrização adequada de feridas cutâneas requer senescência replicativa de miofibroblastos e remodelação do tecido de granulação. Um número crescente de estudos revelou uma ligação entre os ritmos circadianos humanos e o câncer e sugeriu que o relógio circadiano está envolvido na regulação das vias supressoras de tumor.⁸² Por exemplo, Mullenders et al.⁸³ mostraram que a supressão do componente core-clock ARNTL (BMAL1) em células humanas afeta a capacidade do p53 de induzir uma parada do ciclo celular. Outros estudos encontraram associações entre horários de trabalho irregulares e riscos de câncer da mama (razão de probabilidade de 1,7 para emprego noturno > 6 anos vs. emprego diurno, $n=14.070$ mulheres dinamarquesas, 30–54 anos)⁸⁴ ou câncer de próstata (risco relativo de 3 para trabalho em turnos rotativos versus trabalho diurno após 10 anos de acompanhamento, $n = 14.052$ homens japoneses, de 40 a 79 anos).⁸⁵

Assim, horários anormais de sono podem ter um impacto não apenas na proliferação e mobilização celular, mas também no processo de desaceleração replicativa, que é necessário para a remodelação e maturação da cicatriz.

Medicina circadiana

Embora o impacto dos ritmos circadianos na fisiologia humana seja reconhecido, pouca ou nenhuma ênfase é dada à importância da arquitetura do sono e à quantidade, qualidade ou momento do tratamento. Em vez disso, em ambientes hospitalares, o foco está na logística dos cuidados de saúde e é seguido um paradigma de cuidados agudos – ou seja, o tratamento é administrado conforme necessário, independentemente da hora do dia.^{86,87} A medicina circadiana envolve intervenções

comportamentais que melhoram os ritmos diários (cronoterapia), otimizam o momento de dispensação do tratamento ou administração de medicamentos e visam componentes do relógio (cronoterapêutica e cronofarmacologia), com o objetivo de prevenir ou tratar doenças agudas ou crônicas. O objetivo desta abordagem é atingir diferentes aspectos do sono para otimização terapêutica, aumentar a eficiência do tratamento e reduzir os efeitos secundários ou a toxicidade, administrando a intervenção de acordo com a hora do dia (ou seja, de acordo com o ritmo circadiano interno do corpo).⁸⁸⁻⁹¹

Por exemplo, um estudo realizado com 596 pacientes no Hospital Universitário de Lille⁹² mostrou que a incidência de eventos cardíacos adversos importantes após a substituição da válvula aórtica foi menor em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca à tarde (9% dos pacientes) do que naqueles que tiveram cirurgia pela manhã (18% dos pacientes) (razão de risco 0,50; IC 95% 0,32–0,77; $p = 0,0021$). Outro exemplo é o tratamento do câncer. Em um ECR multicêntrico, Levi et al.⁸⁸ destacaram os efeitos benéficos da quimioterapia cronomodulada (administrada para coincidir com os ritmos circadianos relevantes) (oxaliplatina, fluorouracil e ácido folínico) em comparação com um método de infusão com taxa constante no câncer colorretal metastático. Em seu estudo envolvendo 186 pacientes, observaram uma resposta objetiva (diminuição do tamanho do tumor) em 51% dos pacientes do grupo que recebeu cronoterapia vs. o grupo de taxa constante (diferença de 21,5%; IC 95% 13,7–31,2; $p = 0,003$). Ao mesmo tempo, a cronoterapia reduziu significativamente a toxicidade.⁹³ Da mesma forma, foi demonstrado que a liberação de prednisona de acordo com o horário aumenta significativamente a eficácia dos tratamentos para artrite reumatoide (AR). Em pacientes com AR, a função fica comumente mais prejudicada devido à dor e rigidez articular no início da manhã devido ao aumento anormal de citocinas pró-inflamatórias pela noite. A secreção noturna de cortisol, que pode neutralizar os efeitos dessas citocinas, é perturbada em pacientes com AR. O momento ideal para a administração do tratamento com glicocorticoides é, portanto, pela noite. Um

ECR com 288 pacientes com AR ativa⁹⁴ demonstrou que a administração de comprimidos programados (que liberam prednisona 4 horas após a ingestão) na hora de dormir diminui a dor matinal e a rigidez articular em 22,7% vs. 0,4% para comprimidos de liberação imediata tomados pela manhã (alteração relativa média; IC 95% 0,49–44,30; $p = 0,045$).

Aplicada no contexto do tratamento de feridas, a abordagem da medicina circadiana poderia ajudar a aumentar o controle terapêutico da cicatrização.⁹⁵ Por exemplo, favorecer a administração de anti-inflamatórios durante a fase ativa e limitá-los durante a fase de repouso demonstrou melhora na cicatrização durante a recuperação pós-operatória.⁹⁶ Alternativamente, saber quando as células-tronco da pele são mais propensas à proliferação e migração pode ter implicações importantes para a integração bem-sucedida de substitutos cutâneos. Além disso, favorecer o cuidado da ferida e o desbridamento em momentos em que a coagulação está mais eficiente pode reduzir os efeitos colaterais. Melhorar o sono por meio da modulação de alguns dos seus diferentes aspectos pode ter um impacto positivo significativo no estado inflamatório de feridas com cicatrização prejudicada ou feridas crônicas. Assim, a otimização do tempo de tratamento das feridas em função da hora do dia (ou seja, de acordo com o ritmo circadiano interno do corpo) e a modulação e otimização do sono poderiam melhorar os desfechos clínicos. No entanto, para

que tal conhecimento possa ser colocado em prática, são necessárias mais pesquisas que integrem parâmetros circadianos. A aplicação do tempo circadiano ao tratamento do paciente é uma prática emergente em ensaios clínicos. A sua implementação ao selecionar o desenho de estudos clínicos e na avaliação dos resultados dos ensaios terá, sem dúvida, impacto na qualidade de vida dos pacientes e na eficácia das terapias. Além disso, incluir a educação circadiana no currículo das faculdades de medicina e enfermagem também será importante para preencher esta lacuna. A medicina circadiana pode contribuir para uma medicina mais centrada na pessoa e personalizada.^{97,98}

Considerações finais

O ciclo- circadiano parece estar implicado na regulação de muitos aspectos do processo de cicatrização de feridas (incluindo hemostasia, inflamação, função imunitária, angiogênese, divisão celular e mobilização celular) e podem, portanto, ter um impacto não só na homeostase da pele, mas também na restauração da pele após lesão. Esta regulação, que parece envolver osciladores locais da pele e sinais de tempo sistêmicos, pode ser perturbada por alterações no ciclo sono-vigília (por exemplo, trabalho por turnos, hospitalização, dor, ruído, depressão etc.). No entanto, mais estudos são necessários para melhor compreender e caracterizar as consequências da perturbação dos ritmos circadianos na cicatrização de feridas cutâneas.

5. Tabagismo

Definições

Os produtos para fumo ou tabaco podem ser divididos nas seguintes categorias primárias:⁹⁹

- Produtos de tabaco para fumo (ou tradicionais): Incluindo cigarros, charutos, cigarrilhas ou cachimbos.
- Cigarros eletrônicos ou dispositivos eletrônicos similares (e-shisha, e-pipe): São dispositivos eletrônicos que utilizam líquidos, que geralmente contêm nicotina e produzem vapor.
- Produtos de tabaco aquecidos: Trata-se, por exemplo, de bastões ou cápsulas contendo tabaco que são aquecidos por dispositivos.

Tabela 1: Pesquisa europeia sobre o uso de tabaco⁹⁹

Algumas conclusões da pesquisa europeia (n = 28.300):

- O número global de fumantes manteve-se estável entre 2014 e 2017 (26%) e diminuiu desde então (23%).
- Os fumantes europeus fumam mais de 14 cigarros por dia.
- Quatorze por cento dos europeus experimentaram cigarros eletrônicos (dos quais 29% na Irlanda e 6% na Polônia) e 2% utilizam esses cigarros atualmente (dos quais 7% na Irlanda). Quanto mais jovens forem os fumantes, maior será a probabilidade de terem experimentado ou usado cigarros eletrônicos.
- 48% dos usuários de cigarros eletrônicos usam cigarros eletrônicos com nicotina todos os dias.

Observação: A Europa possui uma população estimada em 447,7 milhões de pessoas.¹⁰⁰

Prevalência do uso de tabaco

Todos os anos, 700 mil pessoas morrem na Europa devido a complicações relacionadas ao consumo de tabaco.⁹⁹ Vinte e sete por cento de todos os cânceres podem estar imediatamente associados ao tabagismo e fumantes têm um risco elevado de desenvolver doenças cardiovasculares e respiratórias.⁹⁹ Na UE, fumar é o maior risco evitável para a saúde. Consequentemente, a UE organiza e apoia muitas iniciativas para reduzir o consumo de tabaco e aumentar a conscientização. Desde 2003, a Comissão Europeia tem realizado repetidas pesquisas (Eurobarômetros especiais) para estimar o consumo de tabaco e as atitudes dos europeus em relação as questões envolvendo o tabaco na população com mais de 15 anos. As pesquisas mais recentes foram realizadas em 2017 e 2020.⁹⁹

As evidências dos efeitos nocivos do tabagismo têm aumentado, mostrando um risco aumentado de doenças cardíacas, vasculares e pulmonares, acidentes vasculares cerebrais e câncer, bem como dificuldades na cicatrização de feridas e na reparação de tecidos.^{101,102} Fumar também tem um impacto negativo na saúde da pele, nas rugas e no envelhecimento da pele.^{103,104}

Prevalência do uso de tabaco em pacientes com feridas

Os estudos que descrevem a prevalência do uso de tabaco em pacientes com feridas são muito limitados. Wigston¹⁰⁵ constatou que em 73 pacientes com feridas cicatrizadas e não cicatrizadas, 11 (15%) deles eram fumantes. Em 6 dos 11 casos, as feridas não cicatrizavam (55% dos fumantes).

Walker¹⁰⁶ identificou o número e os tipos de feridas

tratadas na área de Gippsland (Austrália) utilizando o Mobile Wound Care Program. Em uma população de cerca de 240 mil pessoas, eles identificaram 1.762 pacientes com feridas, entre os quais 261 (14,8%) eram fumantes. Esse número é semelhante aos números de prevalência de 2015 relativos a pessoas que fumam na Austrália: 13,3% (mulheres) e 15,6% (homens).¹⁰⁷

Como fumar afeta a cicatrização de feridas (crônicas/complexas)

Foram realizadas extensas pesquisas sobre os diversos riscos do tabagismo à saúde em contraste com o tabagismo como fator prejudicial à cicatrização de feridas, que foi documentado de forma inadequada e para o qual faltam evidências de alta qualidade.¹⁰⁸ Como a fumaça do cigarro contém múltiplos componentes, é difícil identificar qual deles desempenha um papel no comprometimento do processo de cicatrização.¹⁰⁸ Há poucos estudos que examinam o efeito do tabagismo na cicatrização de feridas crônicas/complexas. No entanto, há pesquisas clínicas e científicas suficientes para sugerir que avaliar a existência de tabagismo e promover a cessação do tabagismo em qualquer paciente com ferida deve fazer parte do processo de avaliação e tratamento.¹⁰⁹

Composição da fumaça do cigarro

A fumaça do cigarro contém mais de 4.000 componentes químicos identificados, dos quais 250 são conhecidos por serem prejudiciais. Os quatro componentes mais frequentemente implicados em prejudicar a cicatrização de feridas são a nicotina, o monóxido de carbono (CO), o cianeto de hidrogênio e o óxido nítrico.^{101,109-111} Muitos outros componentes podem desempenhar um papel significativo, mas ainda não foram investigados.

Nicotina

A nicotina (C₁₀H₁₄N₂) é encontrada nas plantas da família das beladonas e está altamente concentrada nas folhas da planta do tabaco (*Nicotiana Tabacum*). A nicotina faz parte da família dos alcaloides e sua toxicidade protege a planta contra parasitas herbívoros. Tanto a planta como a substância têm o nome de Jean Nicot, o embaixador francês em

Lisboa que introduziu o tabaco na corte francesa no século XVI.¹¹⁰

A cada cigarro são inalados de 2 a 3 mg de nicotina.¹¹² A nicotina causa vasoconstrição periférica e reduz a perfusão sanguínea tecidual, estimulando a atividade nervosa simpática, levando à liberação de epinefrina.^{101,109-111} Fumar também pode causar isquemia tecidual devido ao aumento da viscosidade sanguínea causado pela atividade fibrinolítica e aumento da adesividade plaquetária.¹⁰¹ A nicotina reduz a proliferação de eritrócitos, macrófagos e fibroblastos.¹¹²

Monóxido de carbono

O monóxido de carbono é um gás incolor e inodoro.¹¹⁰ A cada cigarro, os fumantes inalam de 20 a 30 ml de CO.¹¹² Assim, a fumaça do cigarro consiste em aproximadamente 4% de CO.¹¹⁰ O CO tem uma afinidade 200 vezes maior para se ligar à hemoglobina do que o oxigênio. Isso resulta na formação de carboxihemoglobina, reduzindo a capacidade de transporte de oxigênio no sangue. Isso leva à perfusão tecidual prejudicada e à hipóxia celular à medida que a curva de saturação de oxigênio-hemoglobina se desloca para a esquerda.^{101,109-111} Esse estado hipóxico aumenta a produção e agregação de eritrócitos e aumenta a viscosidade do sangue.¹¹⁰ Os fumantes pesados (que consomem mais do que 13 cigarros/dia) podem atingir concentrações de carboxihemoglobina semelhantes às das pessoas com intoxicação por CO.¹¹¹

Cianeto de hidrogênio

O cianeto de hidrogênio (HCN) é um produto químico tóxico usado como raticida e em armas químicas. O cianeto de hidrogênio prejudica o transporte de oxigênio e inibe o metabolismo celular do oxigênio e a função dos leucócitos, resultando na diminuição do reparo celular e na diminuição da resposta inflamatória. Na fumaça da maconha, os níveis de HCN são de três a cinco vezes maiores do que na fumaça do tabaco.¹¹⁰

Óxido nítrico

O óxido nítrico (NO) é uma importante molécula de

sinalização biológica que está presente na fumaça do cigarro em altas concentrações. Quando inalado, provoca broncodilatação aguda e vasodilatação dos capilares pulmonares, o que aumenta a absorção da nicotina. Acredita-se que a exposição crônica ao óxido nítrico na fumaça do cigarro iniba a sintase endotelial do óxido nítrico, resultando em menores concentrações circulantes de óxido nítrico e aumento do tônus em repouso do músculo liso vascular.¹¹⁰

A cicatrização de feridas é prejudicada devido a uma suposta ação sinérgica desses quatro componentes principais, resultando na diminuição do metabolismo do oxigênio e na atenuação dos processos de cicatrização de feridas.¹¹⁰

Efeitos do uso do tabaco na cicatrização de feridas (crônicas/complexas)

Estresse oxidativo, hipóxia e oxigênio tecidual

Perfusão e oxigenação

Fumar causa vasoconstrição periférica e reduz o fluxo sanguíneo na pele em 40%.¹⁰² Esse efeito vasoativo do tabagismo na oxigenação tecidual e no metabolismo aeróbio é temporário. Dentro de 45 minutos após fumar, o fluxo sanguíneo nos tecidos e os níveis de oxigênio são completamente restaurados.¹⁰² Fumar apenas um cigarro leva à diminuição dos níveis de oxigênio nos tecidos e não depende dos hábitos de fumar. Fumantes pesados apresentam hipóxia tecidual durante períodos mais longos todos os dias.¹⁰⁹

Mosely e Finseth¹¹³ investigaram o efeito prejudicial do tabagismo na circulação da mão e, como tal, comprovaram a ligação entre o tabagismo, a falta de fornecimento de oxigênio e a cicatrização de feridas. Van Adrichem et al.¹¹⁴ investigaram o efeito agudo do tabagismo na microcirculação da pele do polegar em 32 voluntários saudáveis (22 fumantes e 10 não fumantes). Usando laser Doppler, avaliaram o fluxo sanguíneo dos fumantes após fumarem dois cigarros. Foi observada diminuição do fluxo após o primeiro cigarro (23,8%) e após o segundo (29%). Dez minutos depois de fumar, metade da diminuição

do fluxo sanguíneo havia sido restaurada.

Estresse oxidativo

O estresse oxidativo é causado por uma liberação exógena e endógena de várias espécies reativas de oxigênio. O peróxido de hidrogênio, o superóxido, o óxido nítrico e os radicais hidroxila interferem nas funções celulares e danificam diferentes componentes das células e tecidos. Os antioxidantes, como a vitamina C, protegem essas células e tecidos contra espécies reativas de oxigênio prejudiciais. Estudos¹¹⁵ demonstraram que até 1/3 dos fumantes sofrem de deficiência grave de vitamina C.

Nos fumantes, o estresse oxidativo é elevado, o que significa que a renovação da vitamina C aumenta (ver Parte 2, seção “O efeito da nutrição na cicatrização de feridas”²). Além disso, os fumantes tendem a comer menos frutas e vegetais, resultando em uma ingestão insuficiente de vitamina C.¹⁰²

Inflamação/resposta imunológica

Fumar aumenta o risco de formação de coágulos, aumentando a ativação plaquetária e a liberação de fibrinogênio, embora altere a composição do trombo, levando a um aumento na liberação de citocinas e fatores de crescimento, como PDGF e TGF- β 1, resultando em uma resposta inflamatória alterada.¹⁰² Muitas vias diferentes induzidas pelo tabagismo modificam a função de neutrófilos e macrófagos, resultando em diminuição da contagem celular, prejudicando a quimiotaxia, a migração e a fagocitose.¹⁰² Na fase inflamatória, fumar prejudica a migração dos glóbulos brancos, resultando em menor número de monócitos e macrófagos no local da ferida, e reduz a atividade bactericida dos neutrófilos. A função linfocitária, a citotoxicidade das células natural killer e a produção de IL-1 são reduzidas, e a detecção de bactérias Gram-negativas por macrófagos é inibida.^{101,116} Fumar também compromete a regulação normal das MMPs e dos inibidores teciduais das metaloproteases (TIMPs), resultando na liberação abundante de proteases e na inibição reduzida das proteases, o que por sua vez conduz à degeneração do tecido conjuntivo.¹⁰² A resposta imunológica precoce após o ferimento

é diminuída, causando uma menor oportunidade de controlar a invasão bacteriana no leito da ferida e aumentando o risco de contaminação ou infecção.^{102,109}

Proliferação e remodelação

A fase proliferativa e de remodelação da cicatrização de feridas causada pelo tabagismo é afetada por vários mecanismos.¹⁰²

Formação da MEC/produção de colágeno e angiogênese

Fumar diminui a atividade dos fibroblastos (quimiotaxia, migração e proliferação), levando a uma produção diminuída dos compostos da MEC, redução da síntese e deposição de colágeno e perturbação do equilíbrio da protease.^{101,102} Wong et al.¹¹⁷ demonstraram que até mesmo o tabagismo secundário (passivo ou involuntário) pode inibir a migração de fibroblastos na cicatrização de feridas. Como os vasos em crescimento dependem da matriz extracelular para suporte, a redução da deposição de colágeno em fumantes provavelmente se traduzirá em comprometimento da angiogênese da ferida.¹⁰²

Epitelização

A nicotina estimula a liberação de catecolaminas e atenua a epitelização por comprometimento da quimiotaxia e proliferação dos queratinócitos.¹¹⁸ Nos fumantes, a epiderme e especialmente o estrato córneo são mais finos do que em não fumantes.¹⁰²

Contração

A transformação de fibroblastos em miofibroblastos é estimulada pelo fibrinogênio e pela fibronectina, cuja maior concentração é observada em fumantes, levando ao aumento da contração da ferida. O mecanismo exato permanece obscuro.¹⁰²

Efeito da cessação do tabagismo na cicatrização de feridas

Møller et al.¹¹⁹ investigaram as complicações pós-cirúrgicas de 120 pacientes (60 fumantes vs. 60 não fumantes) designados a um grupo de intervenção (aconselhamento e terapia de reposição) e um grupo controle. A taxa global de complicações foi

de 18% no grupo de intervenção que fumava e de 52% no controle ($p=0,0003$). Os efeitos mais significativos da intervenção foram observados para complicações relacionadas à ferida (5% vs. 31%, $p=0,001$), complicações cardiovasculares (0% vs. 10%, $p=0,08$) e cirurgia secundária (4% vs. 15%, $p=0,07$). Em um ECR com 78 pessoas (48 fumantes versus 30 não fumantes) com feridas incisionais e acompanhadas por 15 semanas, foi demonstrada uma taxa de infecção de 12% versus 2% ($p < 0,05$) após 15 semanas.¹²⁰

Os níveis de oxigênio são restaurados rapidamente após a cessação do tabagismo.¹⁰² O efeito vasoconstritor da nicotina dura apenas 45 a 90 minutos¹²¹ e o fluxo sanguíneo, o oxigênio nos tecidos e o metabolismo do oxigênio são restaurados. Os níveis de CO voltam ao normal após 12 horas de abstinência.¹²¹ O efeito vasoconstritor e o efeito hipóxico do tabagismo desaparecem de 24 a 48 horas após a cessação.¹²¹ Os níveis de vitamina C e a síntese de colágeno aumentam devido à diminuição do estresse oxidativo e, após duas semanas, os danos desse estresse são reduzidos.¹⁰² Após cerca de quatro semanas de abstinência, as funções inflamatórias, como a contagem de neutrófilos e a função de monócitos e macrófagos, são restauradas e os mecanismos de morte oxidativa se normalizam.¹⁰² No entanto, o efeito prejudicial do tabagismo na proliferação e remodelação não é revertido tão rapidamente.¹⁰² São necessários vários meses ou mais para restaurar a regeneração epidérmica, a proliferação de fibroblastos e o metabolismo do colágeno.¹²¹

Antes da cirurgia, recomenda-se a abstinência total do tabagismo por pelo menos quatro semanas antes da intervenção, que deve ser mantida até que a ferida esteja completamente cicatrizada. É evidente que a cessação definitiva do tabagismo ou pelo menos o prolongamento deste período seja mais benéfico para o estado geral de saúde do paciente.¹²¹ As complicações na cicatrização de feridas e infecções de feridas incisionais diminuem com a cessação do tabagismo.¹⁰⁹

Efeito da terapia de reposição de nicotina

Os nativos americanos já sabiam que o tabaco possuía propriedades viciantes. Na década de 1970, os cientistas identificaram a nicotina como a causa do vício do tabaco, comprovando o efeito de abstinência quando se suspendia repentinamente o tabagismo após uso contínuo. Na década de 1980, ficou claro que era necessário um substituto da nicotina para conseguir a cessação da nicotina.¹²² Tanto a assistência quanto a terapia de reposição são necessárias para alcançar uma cessação bem-sucedida do tabagismo.¹²¹ A cessação do tabagismo pré-operatória pode ser facilitada por uma intervenção envolvendo aconselhamento.¹²¹ Os cuidadores não devem deixar de dar orientações sobre a cessação ou de recorrer à ajuda de um especialista em tratamento para tabagismo.¹²¹ A terapia de reposição (por exemplo, spray nasal, goma de mascar, inalador, comprimidos ou dispositivos transdérmicos) contém uma dose de nicotina necessária para o efeito de abstinência, mas não contém nenhuma das outras substâncias tóxicas encontradas na fumaça do cigarro.¹²¹ Embora a nicotina tenha efeitos negativos comprovados no organismo, ela não é a principal substância responsável pelas diversas patologias associadas ao tabagismo.¹²¹ Ao utilizar a terapia de reposição de nicotina, evitam-se os altos picos de concentrações plasmáticas de nicotina, pois, por exemplo, os adesivos mantêm essas concentrações estáveis em níveis menos prejudiciais.¹²¹ O efeito da nicotina na cicatrização de feridas necessita de mais investigação¹⁰² e é duplo: a nicotina pode atenuar os mecanismos de cicatrização de feridas¹⁰², embora alguns estudos sugiram que doses baixas podem realmente ter um efeito positivo na cicatrização.^{123,124} O uso de adesivos transdérmicos parece não ter efeitos negativos ou positivos nas taxas de infecção ou na cicatrização de feridas.¹²⁵

Cigarros eletrônicos e cicatrização de feridas

Os cigarros eletrônicos são dispositivos eletrônicos que permitem ao usuário inalar o vapor (vaping) produzido por uma solução que é absorvida por um pavio preso a um elemento de aquecimento e alimentado por uma bateria recarregável de íons de lítio. A solução contém uma dose de nicotina,

um saborizante e uma combinação de glicerol e propilenoglicol (solvente).^{126,127} A fumaça do cigarro eletrônico contém nitrosaminas, dietilenoglicol e outros contaminantes potencialmente prejudiciais.¹²⁸ Os efeitos em longo prazo e a segurança do uso de cigarros eletrônicos precisam ser investigados.¹²⁶ Os resultados dos primeiros estudos sugerem que os cigarros eletrônicos podem causar efeitos prejudiciais na cicatrização de feridas que são muito semelhantes aos causados pelos cigarros tradicionais.¹²⁹

Tabagismo como fator causal de lesões

Lesões por pressão

Revisão sistemática e metanálise¹³⁰ de 15 estudos (11.304 pacientes) avaliaram a relação entre tabagismo e lesões por pressão. Concluiu-se que entre aqueles em risco de lesões por pressão, os fumantes atuais e anteriores têm um risco significativamente maior (cerca de 1,5 vez) de desenvolver lesões por pressão do que os não fumantes.

Tromboangeíte obliterante ou doença de Buerger

A tromboangeíte obliterante (TAO) (também chamada de doença de Buerger) é uma doença inflamatória segmentar não aterosclerótica que afeta mais comumente as artérias e veias de pequeno e médio calibre nas extremidades superiores e inferiores.^{131,132} Está fortemente associada ao tabagismo e afeta principalmente homens com idades entre 25 e 35 anos.¹³³ A TAO ocorre mais frequentemente no Médio Oriente (45%-63%) e no Extremo Oriente (16%-66%) do que na Europa (0,5%-5,6%), tendo uma prevalência de 80% em Israel (judeus Ashkenazi).¹³²⁻¹³⁴ A prevalência da doença nas mulheres está aumentando (11%-23%).¹³³

Embora a etiologia da doença de Buerger (ver Figura 2) seja desconhecida, suspeita-se de uma interação complexa entre tabagismo, genética, hipercoagulabilidade, disfunção endotelial, infecção e mecanismos imunológicos. O tabagismo desempenha um papel central no início e na progressão da doença.¹³¹ A TAO apresenta-se

em jovens fumantes do sexo masculino com queixas de claudicação, dor em repouso, úlceras isquêmicas distais ou gangrena.¹³² O diagnóstico é feito descartando outras doenças vasculares ou autoimunes.¹³³ Um teste de Allen anormal é altamente sugestivo de TAO.¹³² A abstinência total e imediata de todos os produtos relacionados ao tabaco resulta em grande melhora e representa um elemento fundamental do tratamento e da prevenção da amputação.^{132,133} A revascularização geralmente não é possível, e outras opções de tratamento, como simpatectomia, estimulação da medula espinal, fatores de crescimento e prostaciclina, precisam ser investigadas mais amplamente.¹³³



Figura 2: Doença de Buerger

Arterite por cannabis ou arterite associada ao cannabis

De acordo com o Relatório Europeu sobre Drogas (2020), o cannabis é a droga ilícita mais consumida na Europa, especialmente entre os adolescentes. Aproximadamente 27,2% dos europeus com idades entre 15 e 64 anos consumiram cannabis pelo menos uma vez na vida. Quinze por cento deles têm entre 15 e 34 anos e consumiram cannabis no último ano. Aproximadamente 1% dos adultos europeus consome cannabis (quase) diariamente (20 dias ou mais no último mês), e 75% deles são do sexo masculino.¹³⁵

O cannabis é derivado da planta de cânhamo

Cannabis sativa e as substâncias ativas são o 9-tetrahidrocannabinol (THC)¹³⁶⁻¹³⁸ e o canabidiol (CBD).¹³⁹ O fumo do cannabis contém a maior parte das mesmas substâncias tóxicas encontradas no fumo do tabaco.¹³⁷ O consumo crônico de cannabis pode desencadear o desenvolvimento de trombose, inflamação e aterosclerose, levando a infarto do miocárdio, arritmias cardíacas, cardiomiopatias, acidente vascular cerebral e arterite.^{136,139,140}

A arterite por cannabis (AC) (ver Figura 3) é uma condição extremamente rara causada pelo uso crônico de cannabis e é comparável à doença de Buerger.¹³⁸⁻¹⁴⁰ Afeta principalmente os membros inferiores e apresenta-se como necrose periférica ou digital.¹⁴¹ O primeiro caso foi notificado em 1960 e, desde então, foram publicados mais de 100 casos. Esse número pode estar subestimado.¹³⁹ Em pacientes jovens com doença arterial periférica, a AC é provavelmente subdiagnosticada¹⁴⁰ e, devido à crescente legalização do cannabis para uso medicinal e recreativo, há necessidade de maior conscientização.^{136,139} Acredita-se que 40% dos pacientes com diagnóstico de TAO também sejam fumantes de cannabis.¹⁴⁰

A patogênese da AC permanece desconhecida e é muito debatida. Há divergências quanto à denominação da condição de AC ou arterite associada ao cannabis.¹⁴² Acredita-se ser um subtipo da doença de Buerger devido aos achados clínicos e arteriográficos comparáveis em ambas as doenças.¹³⁷



Figura 3: Arterite por cannabis

O cannabis é pelo menos um cofator no desenvolvimento da arteriopatia devido aos efeitos vasoconstritores do THC. O abuso frequentemente observado de tabaco em conjunto com cannabis levanta suspeita em relação a um contaminante comum ou efeito sinérgico.^{138,139} A presença de arsênico também é considerada uma possível explicação, pois o arsênico inibe o VEGF e induz a apoptose das células endoteliais, levando ao comprometimento da angiogênese.^{138,139} As concentrações de arsênico são elevadas nos cigarros artesanais, e a Europa controla a concentração dessa substância nos cigarros desde 1957. Além disso, drogas ilícitas podem conter níveis mais elevados de arsênico.¹³⁸

Pacientes com AC apresentam os seguintes sintomas: claudicação, isquemia distal dolorosa, necrose tecidual e gangrena.¹³⁹ A remissão dos sintomas ocorre com a cessação, embora os sintomas reapareçam se o uso for reiniciado. A amputação é muitas vezes necessária se o consumo de cannabis não for interrompido.¹³⁸⁻¹⁴⁰ A interrupção do uso de cannabis é crucial no tratamento da AC, e medicamentos vasodilatadores e anticoagulantes podem ser administrados durante a fase aguda. Em casos mais graves, podem ser considerados simpaticolíticos, oxigenoterapia hiperbárica, trombólise ou bypass de resgate distal.¹³⁸

Lesões por queimadura de cigarro eletrônico

Nos últimos anos, foram relatados números crescentes de queimaduras relacionadas à

explosão de cigarros eletrônicos ou suas baterias, queimaduras por chama ou contato devido a superaquecimento ou explosão do dispositivo e queimaduras químicas provenientes da bateria de íons de lítio.^{126,127,143}

Manter os cigarros eletrônicos perto do corpo (por exemplo, no bolso) é um fator de risco, e essas queimaduras são mais comuns nos homens, já que as mulheres tendem a guardar os cigarros na bolsa.¹²⁶ As áreas queimadas estão relacionadas à localização do bolso da roupa: mãos, nádegas, tórax, coxas e áreas genitais ficam expostas.¹²⁶ Explosões durante o uso do aparelho causam queimaduras faciais e/ou lesões por inalação.¹²⁷ As queimaduras podem estar contaminadas por íons de lítio, e isso deve ser levado em consideração antes de resfriar as queimaduras com água.¹⁴³ O uso de óleo mineral seria indicado, se disponível, seguido de excisão precoce e desbridamento.¹⁴³ Os usuários de cigarros eletrônicos devem ser alertados sobre os riscos de usar os dispositivos próximo ao corpo.¹²⁶

Considerações finais

Existe uma relação entre tabagismo e cicatrização de feridas, pois fumar prejudica todas as fases de cicatrização da ferida. A cessação do tabagismo deve ser incentivada em fumantes com feridas e podem ser utilizados auxiliares de cessação, como adesivos de nicotina (exceto na TAO). Em alguns casos raros, fumar pode causar ulcerações.

6. Mau uso do álcool

O consumo agudo e crônico de álcool prejudica o processo de cicatrização de feridas.⁵⁴ A intoxicação alcoólica no momento da lesão é um fator de risco para aumento da suscetibilidade à infecção na ferida.^{144,145} Por exemplo, Gentilello et al.¹⁴⁶ usaram dados de um ECR para demonstrar que um nível de álcool no sangue > 200 mg/dl pode desencadear inflamação.¹⁴⁷ Além do aumento da incidência de infecção, o consumo de álcool também parece influenciar a fase proliferativa da cicatrização. Uma exposição única ao álcool diminui a angiogênese da ferida em até 61%. Essa redução na capacidade angiogênica envolve tanto uma expressão reduzida de receptores VEGF quanto uma expressão nuclear diminuída de HIF-1 α em células endoteliais.^{148,149} A vascularização da ferida é reduzida e causa aumento da hipóxia e do estresse oxidativo da ferida.¹⁴⁸ Além disso, o consumo de álcool afeta a restauração do tecido conjuntivo, resultando na diminuição da

produção de colágeno e em alterações no equilíbrio da protease no local da ferida.¹⁵⁰ Um estudo incluindo 16 participantes (n = 9 abstinentes e 7 usuários abusivos de álcool) avaliando o acúmulo de colágeno e proteína total no tecido de granulação da ferida após oito semanas de abstinência alcoólica demonstrou um aumento significativo nos níveis de prolina (mediana 81,3 nmoL/mm vs. 69,3 nmoL/mm, p < 0,05) e nos níveis de proteína total (mediana 632 nmoL/mm vs. 571 nmoL/mm, p < 0,05), respectivamente.¹⁵¹

Considerações finais

O consumo de álcool pode prejudicar a cicatrização de feridas, diminuindo a resposta inflamatória precoce e inibindo o fechamento da ferida, a angiogênese e a produção de colágeno. Além disso, pode ocorrer uma alteração do equilíbrio da protease no local da ferida.

7.

Medicamentos comumente utilizados

Introdução

Esta seção descreve as implicações dos medicamentos no processo de cicatrização de feridas. Para obter uma visão geral da utilização de medicamentos prescritos e não prescritos na União Europeia, foi realizada uma pesquisa europeia sobre saúde entre 2013 e 2015. Os cidadãos da Europa, com 15 anos ou mais, foram questionados sobre o uso de medicamentos duas semanas antes da pesquisa. Na Europa (2014), as mulheres utilizam mais medicamentos prescritos que os homens, e esta diferença pode ser explicada pelo uso de pílulas anticoncepcionais e hormônios. O uso de medicamentos prescritos aumenta com a idade.¹⁵²

A Tabela 2 apresenta uma lista de alguns dos medicamentos mais comuns e as fases da cicatrização de feridas que tais medicamentos podem afetar.

Os **antibióticos** devem ser usados adequadamente e o uso rotineiro deve ser evitado em feridas agudas e crônicas.^{153,155,156} A tetraciclina e a eritromicina têm impacto anti-inflamatório na cicatrização de feridas^{153,157}, a gentamicina retarda a reepitelização¹⁵⁷. A bacitracina e a mupirocina inibem a contração.¹⁵⁷

Os **antissépticos** são significativamente citotóxicos para queratinócitos e fibroblastos, causando um atraso na reepitelização e uma inibição da contração da ferida e da resistência do tecido.^{154,156,157}

Os **anticoagulantes**, varfarina e heparina, podem prejudicar a cicatrização de feridas ao inibir a formação de fibrina.^{153,158}

Os **medicamentos antiplaquetários** (aspirina, clopidogrel e dipiridamol) previnem a agregação e a ativação das plaquetas e, como tal, inibem os estágios iniciais da cicatrização de feridas.¹⁵⁸ A

agregação plaquetária é irreversivelmente inibida pela aspirina.

Tabela 2: Medicamentos comuns e seus possíveis efeitos sobre a cicatrização das feridas^{153,154}

Fase de cicatrização da ferida	Medicamentos que interferem
Fase de coagulação	Anticoagulantes Medicamentos antiplaquetários AINEs
Fase inflamatória	Antibióticos Antissépticos Aspirina Colchicina Corticosteróides Dapsona AINEs
Formação de tecido	Medicamentos antineoplásicos Colchicina Corticosteróides Vasoconstritores
Contração da ferida	Corticosteróides
Remodelação do tecido	Corticosteróides

A coagulação é inibida pela varfarina e heparina e aumenta o risco de formação de hematoma.¹⁵⁴

Os **corticosteróides** afetam quase todas as fases do processo de cicatrização de feridas, pois inibem a expressão gênica em diferentes tipos celulares^{153,157}, resultando em efeitos anti-inflamatórios, antiproliferativos, imunossupressores e vasoconstritores.^{157,159}

A inflamação é influenciada pelo impedimento da síntese de prostaglandinas e uma diminuição da quimiotaxia e da fagocitose pelos glóbulos brancos.¹⁵³ A menor presença de macrófagos e plaquetas reduz a estimulação de citocinas; a reepitelização, a fibroplasia e a angiogênese diminuem devido à menor atividade mitótica; além disso, a síntese de colágeno, de proteoglicanos e de glucosamina é menor, o que resulta em uma

formação tecidual prejudicada.¹⁵³ A remodelação tecidual diminui devido à inibição da atividade dos fibroblastos e à redução da contração da ferida.¹⁵³ O uso prolongado de corticosteróides tem um impacto negativo, ao passo que o impacto do uso em curto prazo é limitado.¹⁵⁷

A **colchicina** é utilizada no tratamento da gota e tem efeito anti-inflamatório.^{160,161} Possui propriedades vasoconstritoras e pode impedir o fornecimento de sangue ao leito da ferida.¹⁵⁷ A formação de microtúbulos é inibida, levando ao comprometimento da migração dos granulócitos, o que afeta a fase inflamatória inicial.^{153,157} A colchicina tem um efeito importante na inflamação, prejudicando a função, ativação e migração dos neutrófilos. A ativação dos macrófagos é evitada pela diminuição da expressão do receptor de TNF- α , e a desgranulação dos mastócitos é interrompida.¹⁶¹ A síntese de colágeno é obstruída, pois na ausência de microtúbulos, o procolágeno não pode ser movido extracelularmente dos fibroblastos, resultando na diminuição da formação da MEC. A colchicina aumenta a síntese de collagenase e afeta a lise e a remodelação do colágeno, o que leva à diminuição da resistência à tração.^{153,157}

A **dapsona** é um medicamento anti-inflamatório e sua ação é direcionada principalmente contra a inflamação mediada por leucócitos neutrofílicos polimorfonucleares (PMN).^{153,157} Como a cicatrização normal de feridas não requer a presença de neutrófilos, esse processo pode não ser influenciado.¹⁵³ Em condições de lesão e inflamação mediadas por PMN, a dapsona pode ser útil.¹⁵³

Agentes imunossupressores são usados para reduzir as taxas de rejeição em transplantes de órgãos.¹⁶² Eles têm um impacto no processo de cicatrização de feridas devido às suas interações com mediadores inflamatórios.¹⁶² Até que ocorra a cicatrização completa da ferida, deve-se considerar a limitação da dose ou até mesmo a interrupção da terapia, especialmente para os agentes mais novos, como o everolimo.¹⁶²

Os **antimaláricos** (cloroquina e hidroxicloroquina)

diminuem a inflamação sem imunossupressão, por atuarem complexos receptores da superfície celular.¹⁵³ A hidroxicloroquina inibe a adesividade plaquetária e a sua agregação, mas não causa distúrbios hemorrágicos.¹⁵³ No líquen plano oral ou na ulceração dos membros inferiores no lúpus eritematoso sistêmico, melhora a cicatrização da úlcera.¹⁵³

Os **anti-inflamatórios não esteroidal (AINEs)**, como aspirina e ibuprofeno, inibem a produção de PGE2 para reduzir a dor.¹⁵⁸ O uso em curto prazo de AINEs tem um impacto limitado na cicatrização de feridas, embora o uso em longo prazo e o uso de doses mais elevadas possam atrasar a resposta inflamatória.¹⁵⁷

Vasodilatadores podem ser administrados para tratar vasoespasmos que causam necrose e ulcerações. Não é recomendado seu uso prolongado para tratar úlceras nas pernas.¹⁵³

Os **vasoconstritores**, como a adrenalina, causam má cicatrização de feridas ou o aumento da necrose da úlcera, prejudicando a microcirculação e causando hipóxia tecidual.¹⁵⁷

Medicamentos como fator causal de feridas Hidroxiureia

A **hidroxiureia** é usada no tratamento de leucemia mieloide crônica e doenças mieloproliferativas, tais como trombocitemia, policitemia vera^{163,164}, psoríase grave e doença falciforme.¹⁶⁵ Sabe-se que diversas reações cutâneas são efeitos colaterais do tratamento com hidroxiureia, incluindo xerose, hiperpigmentação, descoloração das unhas, descamação, lesões semelhantes ao líquen plano, poiquilodermia, atrofia da pele e dos tecidos e úlceras nas pernas^{163,164} (ver Figura 4).

As úlceras são muito dolorosas, localizadas na região maleolar e, muitas vezes, não respondem aos cuidados locais da ferida e à terapia sistêmica.¹⁶³⁻¹⁶⁵ Para a cicatrização da ferida é necessária a suspensão do medicamento.^{163,164} Em alguns casos, o desbridamento e o enxerto de pele devem ser considerados.^{163,164}



Figura 4: Exemplo de úlcera de perna induzida por hidroxiureia

Metotrexato

Condições autoimunes como artrite reumatoide e psoríase são frequentemente tratadas com metotrexato (agente antimitótico), apesar dos muitos efeitos colaterais possíveis. Um desses efeitos colaterais é o desenvolvimento de úlceras cutâneas. Essas úlceras são raramente notificadas em pacientes com psoríase e muito raramente notificadas em pacientes sem psoríase. A ocorrência de úlceras está relacionada com a dose, e a descontinuação leva à cicatrização das úlceras.¹⁶⁶

Necrose cutânea induzida por varfarina

A necrose cutânea induzida pela varfarina é uma complicação rara^{167,168} com alta morbidade e mortalidade.¹⁶⁸ A varfarina é prescrita na prevenção primária e secundária de doenças tromboembólicas.¹⁶⁸ A necrose cutânea induzida pela varfarina afeta aproximadamente 0,01% - 0,1% dos pacientes que recebem esta terapia anticoagulante por ano.¹⁶⁷⁻¹⁶⁹ Dentro de 24 horas após a administração, ocorrem petéquias e equimoses e evoluem para necrose da pele entre o 3º e o 10º dia, principalmente em múltiplas áreas com aumento de gordura subcutânea, como abdômen, nádegas, coxas e mamas em pacientes do sexo feminino.^{168,169} Os fatores de risco são obesidade, perimenopausa, infecções virais, doença hepática, interações medicamentosas¹⁶⁷ e deficiência hereditária de proteína C ou proteína S.¹⁷⁰ O risco de necrose aumenta se o paciente receber a dose inicial de varfarina sem administração simultânea

de heparina.^{167,169} Os procedimentos diagnósticos incluem história clínica, momento de início, localização das lesões, resultados laboratoriais e biópsia de pele.¹⁶⁸ A descontinuação da varfarina é um passo crucial no tratamento para interromper a progressão da necrose.¹⁶⁸ A terapia com heparina intravenosa ou heparina de baixo peso molecular (HBPM) pode ser administrada se a anticoagulação for essencial até a cicatrização das lesões necróticas.¹⁶⁷ O tratamento local depende do tamanho das lesões, devendo ser considerados o manejo clássico da ferida, desbridamento ou enxerto.^{167,168} A anticoagulação oral com antagonistas da vitamina K (varfarina) também é um fator de risco no desenvolvimento de calcifilaxia e úlcera hipertensiva isquêmica da perna de Martorell.^{171,172}

Necrose cutânea induzida por heparina

A necrose cutânea induzida pela heparina é uma complicação rara do tratamento com HBPM ou heparina não fracionada (HNF)^{169,173} e provavelmente é subnotificada.¹⁷³ A necrose pode aparecer no local da administração após injeção subcutânea^{169,174} e está paradoxalmente associada à trombose intravascular causada por anticorpos formados contra o complexo heparina-PF4 ou associada a uma técnica de injeção errada.¹⁶⁹ Dentro de 5 a 10 dias após o início da terapia com HBPM, os primeiros sintomas, placas eritematosas dolorosas, evoluindo para placas purpúricas, podem ocorrer e evoluir para bolhas seguidas de necrose.¹⁶⁹ O diagnóstico é clínico, embora anticorpos heparina-PF4 possam ser detectados no soro.¹⁶⁹ A cessação da heparina e o tratamento local da ferida muitas vezes levam à cicatrização completa da lesão.¹⁶⁹ Outros medicamentos antitrombina devem constituir uma alternativa à terapêutica com heparina, e a varfarina deve ser evitada porque pode agravar a deficiência de proteína C.¹⁶⁹

Lesões por extravasamento

O extravasamento de diversos agentes administrados por infusão intravenosa, como soluções de cálcio, potássio, bicarbonato, dextrose hipertônica, medicamentos cardíacos, quimioterápicos e medicamentos citotóxicos e antibióticos podem causar necrose tecidual¹⁷⁵ ou

uma reação inflamatória.¹⁷⁶ Uma combinação de fatores é responsável pelo desenvolvimento de lesões por extravasamento: a osmolalidade da solução, a toxicidade ao tecido, as propriedades vasoconstritoras, a pressão de infusão e as características anatômicas locais.^{175,176} Lesões por extravasamento podem ocorrer em todos os pacientes, embora pacientes gravemente doentes em unidades de terapia intensiva, neonatos e pacientes geriátricos apresentem maior risco.¹⁷⁵ Essas lesões ocorrem nos locais típicos utilizados para infusão intravenosa: o dorso da mão ou do pé, o antebraço ou a fossa antecubital.^{175,176} Edema local, eritema, bolhas e dor são os primeiros sintomas^{175,176} e são sinais de alerta para os cuidadores, que devem prontamente interromper a infusão.¹⁷⁶ A extensão dos danos só pode ser visível após alguns dias ou até três semanas no

caso de extravasamento de soluções de cálcio.¹⁷⁵ O diagnóstico tardio pode resultar em complicações graves, incluindo cicatrizes, contratura, celulite, enxerto de pele, amputação e óbito.¹⁷⁶ O tratamento consiste em algumas opções possíveis: imobilização, observação, antídotos, irrigação, desbridamento cirúrgico ou fasciotomias.¹⁷⁶ As lesões iatrogênicas devem ser prevenidas em vez de tratadas.

Considerações finais

Os medicamentos podem interagir com todas as fases de cicatrização de feridas e, em alguns casos, podem causar ulcerações. É necessária uma abordagem multidisciplinar quando for preciso suspender os medicamentos para alcançar a cicatrização de feridas. para alcançar a cicatrização de feridas.

8. Uso de drogas ilícitas

Prevalência do consumo de drogas ilícitas na Europa

Quase 29% (83 milhões) dos europeus com idades entre 15 e 64 anos consumiram drogas ilícitas pelo menos uma vez na vida. Em 2019, aproximadamente 5.141 europeus morreram devido a uma overdose de drogas ilícitas. Isso representa um aumento de 3% em relação a 2018. São utilizadas diversas substâncias (consulte a Tabela 3) e o policonsumo de drogas não é incomum. O consumo de cannabis é comum, com prevalência cinco vezes superior ao de outras drogas. Embora o consumo de heroína e opioides seja menor, é mais prejudicial, pois as substâncias são injetadas. Estão aumentando as evidências de que pode haver um número crescente de pessoas que injetam drogas. Os hábitos de consumo são individuais e vão desde a experimentação até o uso habitual e a dependência. Entre os países europeus, existe uma variação nos tipos de drogas utilizadas e na extensão do consumo.¹⁷⁷

Uso de drogas ilícitas e cicatrização de feridas

Há poucas evidências sobre o impacto do uso de drogas ilícitas na cicatrização de feridas. A única droga descrita é a cocaína, que possui fortes propriedades vasoconstritoras^{153,179} e pode, portanto, impedir o fornecimento de sangue ao leito da ferida e afetar a cicatrização.¹⁵³ O consumo de tabaco, cannabis e álcool (ver seção “Álcool e cicatrização de feridas”) entre usuários de drogas é mais elevado do que na população em geral.¹⁸⁰ O consumo de drogas ilícitas afeta a vida de muitas pessoas e os usuários provêm de diferentes etnias, níveis de escolaridade, religião e classe socioeconômica.¹⁷⁹ O consumo de drogas ilícitas pode levar a outras escolhas de estilo de vida que influenciam a cicatrização de feridas. Harrel et al.¹⁸¹ investigaram a ligação entre o tabagismo e as vias de administração de drogas ilícitas em usuários de drogas fumantes. Concluíram que o consumo de cannabis e crack estava associado ao consumo de cigarros (ver seção “Tabagismo e cicatrização de feridas”). Entre os fumantes pesados, o uso de injeções foi mais comum. Os fumantes regulares de cigarros eram mais propensos a ter um histórico de consumo regular de heroína ao longo da vida.

Tabela 3: Classificação de drogas¹⁷⁸

Drogas ilegais	Estimulantes	Alucinógenos	Tranquilizantes
Natural	Khat	Cogumelos alucinógenos (psilocibina) Cacto alucinógeno (mesalina, peiote) Salvia Divinorum (família das ervas divinas) Ayahuasca Cannabis	
Semissintético	Cocaína Crack	LSD	Heroína
Sintético	Anfetaminas MDMA, ecstasy	Cetamina, PCP	GHB
	Novas substâncias psicoativas (por exemplo, PMA, PMMA, MDA, MDEA, MEA)		

Para moderar os sintomas de abstinência e aumentar o efeito ou substituir a heroína quando esta não está disponível, o álcool é consumido por usuários de drogas.¹⁷⁹ Os usuários de cocaína podem perder a capacidade de funcionar normalmente e, durante o uso de cocaína ao longo de dias, esquecem-se de se alimentar e/ou dormir.¹⁷⁹ Os usuários de drogas em situação de rua e com problemas financeiros têm poucas possibilidades de cozinhar refeições ou armazenar alimentos e, portanto, correm o risco de desnutrição¹⁸² (ver seção “Sono e cicatrização de feridas” nesta publicação e a Parte 2, seção “Aspectos nutricionais da cicatrização de feridas”²).

Uso de drogas ilícitas que causam feridas

Arterite por cannabis ou arterite associada ao cannabis

Consulte a seção “Tabagismo e cicatrização de feridas”

Feridas e lesões relacionadas à injeção

O consumo de drogas injetáveis continua sendo uma causa importante de danos relacionados ao uso de drogas, embora tenha diminuído nos últimos 10 anos. Além da heroína, também são utilizadas anfetaminas, cocaína, catinonas sintéticas, medicamentos de reposição de opiáceos e outros medicamentos injetáveis.¹⁷⁷ As drogas podem ser injetadas de três maneiras – intravenosa, subcutânea e intramuscular – e este tipo de administração é referido como “uso de drogas injetáveis”.¹⁸⁰ Injetar drogas está associado a um risco aumentado de desenvolver feridas, como úlceras venosas, queimaduras ou abscessos^{179,182,183}, causadas por adulterantes e contaminantes, lesões repetidas, infecções e técnica de injeção incorreta¹⁷⁹ (ver Figura 5). Este risco aumenta quando as drogas são combinadas, pois isso aumenta o nível de

impurezas.¹⁸² Feridas crônicas podem aparecer mesmo anos após a interrupção do uso de drogas injetáveis.¹⁷⁹

Coull et al.¹⁸³ investigaram a prevalência de problemas de pele e ulcerações nas pernas em uma amostra de jovens usuários de drogas injetáveis em Glasgow (Escócia) por meio de entrevistas presenciais. Foram recrutados duzentos participantes com idades entre 21 e 44 anos. Durante a entrevista, 60% relataram que tiveram problemas de pele pelo menos uma vez, como abscessos e marcas de injeção, 15% tiveram úlcera na perna e 7% tiveram úlcera aberta. Os autores concluíram que entre os jovens consumidores de drogas injetáveis, os problemas de pele constituem uma preocupação significativa, e a elevada prevalência de ulcerações nas pernas é preocupante.¹⁸³

O leito da ferida e o tecido vascular existente podem ser usados como vias eficientes para a injeção de drogas.¹⁸⁴ As pessoas que injetam drogas (PID) podem manter essas feridas, uma vez que injetar drogas pode ter se tornado difícil devido ao acesso venoso limitado.¹⁸⁴

Úlcera venosa

A injeção de drogas causa danos aos sistemas venoso e linfático, e os adulterantes têm efeito esclerosante¹⁷⁹, levando à esclerose e trombose de veias superficiais.¹⁸⁵ O risco de insuficiência venosa aumenta quando as PIDsinjetam drogas na virilha, uma vez que as substâncias esclerosantes são transportadas imediatamente para as veias do membro inferior.¹⁷⁹ A flebite pode ser induzida pela constrição dos vasos sanguíneos causada pela injeção de drogas.¹⁸⁵ A trombose e a formação



Figura 5: Exemplos de feridas causadas pelo uso de drogas ilícitas

de coágulos levam à trombose venosa profunda e danos nas válvulas, que podem, por fim, causar insuficiência venosa crônica (IVC) e úlceras venosas.¹⁸⁵

Infecção tecidual e abscessos

As drogas devem ser preparadas antes de serem injetadas. Portanto, é necessário equipamento “especial” (colheres, agulhas, seringas etc.). Esses equipamentos não são estéreis e são frequentemente (re)utilizados por várias PIDs.^{179,182} A infecção pode causar septicemia, fascíte necrosante e botulismo de feridas.¹⁸² Os abscessos são frequentemente causados por skin popping, técnica para administração de drogas injetáveis no leito das feridas, e podem originar úlceras (crônicas) e cicatrizes.¹⁷⁹

Lesões causadas por adulterantes ou excipientes

Adulterantes ou diluentes são misturados com heroína antes de serem vendidos. Quinino, manitol, talco, bicarbonato de sódio, estriçnina, cafeína e cocaína são usados para aumentar o efeito da heroína ou como elementos de preenchimento. Esses produtos podem causar vasoespasmos, liberação de norepinefrina, danificar a camada íntima dos vasos, causar trombos e embolização.¹⁷⁹

O quinino é frequentemente usado para adulterar a heroína porque tem sabor e aparência semelhantes. É responsável pelo desenvolvimento de abscessos no local da injeção, pelo avanço de bactérias anaeróbias e por problemas cardíacos.¹⁷⁹

Levamisol é um medicamento anti-helmíntico usado para adulterar a cocaína. Pode causar síndrome de necrose induzida por levamisol (do inglês Levamisole Induced Necrosis Syndrome, LINES). Os sintomas clínicos da LINES são vasculite, neutropenia e púrpura, que evoluem para necrose cutânea. O diagnóstico é feito pelo exame físico e pela avaliação do histórico de uso de cocaína.¹⁸⁶

O ácido cítrico é frequentemente usado para preparar medicamentos injetáveis. Os usuários tendem a utilizar uma alta quantidade para dissolver a heroína, o que pode causar queimaduras de ácido nas veias ou nos tecidos da pele.^{185,187}

Considerações finais

Mais pesquisas são necessárias sobre os possíveis efeitos das drogas ilícitas na cicatrização de feridas. Ao tratar usuários de drogas ilícitas com feridas, é necessária uma abordagem multidisciplinar que deve focar mais na redução e prevenção dos danos do que na cura.

9. Recomendações

Seção	Recomendações
Estresse	<ul style="list-style-type: none">• Os médicos devem estar cientes do possível impacto do estresse psicológico no processo de cicatrização de feridas em pessoas com feridas crônicas.• É necessário identificar desfechos que sejam mensuráveis e válidos para utilização em pesquisas envolvendo pessoas com feridas crônicas.• São necessárias pesquisas sobre o emprego de intervenções psicológicas para melhorar os desfechos de cicatrização e o bem-estar psicológico de indivíduos com feridas ou em risco de recorrência de feridas.
Sono	<ul style="list-style-type: none">• Os profissionais de saúde devem aconselhar pessoas com feridas a dormir das 23h às 7h.• Para melhorar os resultados de cicatrização, o sono regular é importante para a eficiência adequada da via de coagulação e a produção de melatonina, o que provavelmente pode influenciar a progressão da angiogênese.• Mais estudos são necessários para melhor compreender e caracterizar as consequências da perturbação dos ritmos circadianos na cicatrização de feridas cutâneas.
Álcool	<ul style="list-style-type: none">• Os profissionais de saúde devem estar cientes e informar os pacientes que o álcool pode aumentar a incidência de infecções e diminuir a produção de colágeno. É necessário compreender melhor os mecanismos do consumo leve e moderado de álcool no que diz respeito à cicatrização de feridas.
Tabagismo	<ul style="list-style-type: none">• A cessação do tabagismo deve ser incentivada.• Profissionais de saúde e pacientes devem estar cientes de que fumar afeta todas as fases da cicatrização de feridas.
Medicamentos	<ul style="list-style-type: none">• Os profissionais de saúde devem estar cientes de todos os medicamentos prescritos e não prescritos que estão em uso pelos seus pacientes e compreender se e como tais medicamentos afetam o processo de cicatrização.• O conhecimento de como alguns medicamentos, por exemplo a terapia com varfarina, podem causar feridas, deve ser incluído em programas educacionais para profissionais que tratam feridas.
Uso de drogas ilícitas	<ul style="list-style-type: none">• Os profissionais de saúde devem estar cientes do possível uso de drogas ilícitas entre seus pacientes.• É necessária uma abordagem multidisciplinar no cuidado de usuários de drogas ilícitas com feridas.• Mais pesquisas são necessárias sobre os possíveis efeitos das drogas ilícitas na cicatrização de feridas.

10. Referências

1. World Health Organization, Constitution. Available from: <https://www.who.int/about/governance/constitution> [Accessed 4 March 2022].
2. Gethin G, van Netten JJ, Probst S, Touriany E, Sobotka L; The impact of patient health and lifestyle factors on wound healing, Part 2: Physical activity and nutrition; *J Wound Management*, 2022; DOI: 10.35279/jowm2022.23.01.sup01.02
3. OECD, European Union. Health at a glance: Europe 2020: state of the health in the EU cycle. Paris: OECD Publishing; 2020.
4. Kelly M, Gethin G. Prevalence of Chronic Illness and Risk Factors for Chronic Illness Among Patients With Venous Leg Ulceration: A Cross-Sectional Study. *Int J Low Extrem Wounds*. 2019;18(3):301-8.
5. Guest JF, Fuller G, Vowden P. Cohort study evaluating the burden of wounds to the UK's National Health Service in 2017/2018: update from 2012/2013. *BMJ Open*. 2020;10(12).
6. Chang AY, Skirbekk VF, Tyrovolas S, Kassebaum NJ, Dieleman JL. Measuring population ageing: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Public Health*. 2019;4(3):159-67.
7. Martinengo L, Olsson M, Bajpai R, Soljak M, Upton Z, Schmidtchen A, et al. Prevalence of chronic wounds in the general population: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Annals of Epidemiology*. 2019;29:8-15.
8. OECD, The King's Fund. Is Cardiovascular Disease Slowing Improvements in Life Expectancy?: OECD and The King's Fund Workshop Proceedings. Paris: OECD Publishing; 2020.
9. Gethin G, Vellinga A, Tawfick W, O'Loughlin A, McIntosh C, Mac Gilchrist C, et al. The profile of patients with venous leg ulcers: A systematic review and global perspective. *J Tissue Viability*. 2020.
10. Olsson M, Jarbrink K, Divakar U, Bajpai R, Upton Z, Schmidtchen A, et al. The humanistic and economic burden of chronic wounds: A systematic Review. *Wound Repair Regen*. 2019;27(1):114-25.
11. Bolnick HJ, Bui AL, Bulchis A, Chen C, Chapin A, Lomsadze L, et al. Health-care spending attributable to modifiable risk factors in the USA: an economic attribution analysis. *Lancet Public Health*. 2020;5(10):e525-e35.
12. Gillespie P, Carter L, McIntosh C, Gethin G. Estimating the health-care costs of wound care in Ireland. *Journal of Wound Care*. 2019;28(6):324-30.
13. Cifuentes J, Guerrero S. Psychosocial factors of patients with venous leg ulcers and their association with healing. *ESTIMA, Brazilian Journal of Enterostomal Therapy*. 2020;18.
14. Cohen S, Kessler R, Gordon L. *Measuring stress; a guide for health and social scientists*. New York: Oxford University Press; 1997.
15. Kyrou I, Tsigos C. Stress hormones: physiological stress and regulation of metabolism. *Current Opinion in Pharmacology*. 2009;9(6):787-93.
16. Baum A, Posluszny D. Health psychology: mapping biobehavioral contributions to health and illness. *Annual Review Psychology*. 1999;50:137-63.
17. Vileikyte L. Stress and wound healing. *Clinics in Dermatology*. 2001;25(1):49-55.
18. Egydio F, Ruiz F, Tomimori J, Tufik S, Andersen M. Can morphine interfere in the healing process during chronic stress? *Arch Dermatol Res*. 2012;304(6):413-20.
19. Gouin J, Kiecolt-Glaser JK. The impact of psychological stress on wound healing: methods and mechanisms. *Immunology Allergy Clinics of North America*. 2011;31(1):81-93.
20. Miller G, Cohen S, Ritchey A. Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: a glucocorticoid-resistance model. *Health Psychology*. 2002;21(6):531-4.
21. Steptoe A, Wardle J, Pollard T, Canaan L, Davies G. Stress, social support and health-related behaviour: a study of smoking, alcohol consumption and physical exercise. *Journal of Psychosomatic Research*. 1996;41(2):171-80.
22. McGloin H, Devane D, McIntosh C, Winkley K, Gethin G. Psychological interventions for treating foot ulcers, and preventing their recurrence, in people with diabetes (Review). *Cochrane Database of Syst Rev*. 2021(1).
23. Ismail K, Winkley K, Rabe-Hesketh S. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Lancet*. 2004;363(9421):1589-97.
24. Goldbeck L, Fidika A, Herle M, Quittner AL. Psychological interventions for individuals with cystic fibrosis and their families. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(6):Cd003148.
25. Vedhara K, Miles J, Wetherell M, Dawe K, Searle A, Tallon D, et al. Coping style and depression influence the healing of diabetic foot ulcers: observational and mechanistic evidence. *Diabetologia*. 2010;53(8):1590-8.
26. Gonzalez J, Hardman MJ, Bouton A, Vileikyte L. Coping and depression in diabetic foot ulcer healing: causal influence, mechanistic evidence or none of the above? *Diabetologia*. 2011;54:205-6.
27. Walburn J, Weinman J, Norton S, Hankins M, Dawe K, Banjoko B, et al. Stress, illness perceptions, behaviours, and healing in venous leg ulcers: findings from a prospective observational study. *Psychosomatic Medicine*. 2017;79(5):585-92.

28. Cole-King A, Harding KG. Psychological factors and delayed healing in chronic wounds. *Psychosom Med.* 2001;63(2):216-20.
29. Norman G, Westby MJ, Vedhara K, Game F, Cullum NA. Effectiveness of psychosocial interventions for the prevention and treatment of foot ulcers in people with diabetes: a systematic review. *Diabet Med.* 2020;37(8):1256-65.
30. Robinson H, Norton S, Jarrett PE, Broadbent E. The effects of psychological interventions on wound healing: a systematic review of randomized trials. *British Journal of Health Psychology.* 2017;22(4):805-35.
31. Walburn J, Vedhara K, Hankins M, Rixon L, Weinman J. Psychological stress and wound healing in humans: a systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res.* 2009;67(3):253-71.
32. McIntosh C, Ivory J, Gethin G, MacGilchrist C. Optimising wellbeing in patients with diabetic foot ulcers. *Journal of the European Wound Management Association.* 2019;20(1):23-8.
33. International consensus. Optimising wellbeing in people living with a wound. An expert working group review. London: Wounds International; 2012.
34. Edwards H, Courtney M, Finlayson K, Shuter P, Lindsay E. A randomised controlled trial of a community nursing intervention: improved quality of life and healing for clients with chronic leg ulcers. *Journal of Clinical Nursing.* 2009;18(11):1541-9.
35. Rice B, Kalker AJ, Schindler JV, Dixon RM. Effect of biofeedback-assisted relaxation training on foot ulcer healing. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2001;91(3):132-41.
36. Gethin G, Probst S, Stryja J, Christiansen N, Price P. Evidence for person-centred care in chronic wound care: A systematic review and recommendations for practice. *J Wound Care.* 2020;29(Sup9b):S1-S22.
37. Moore RY. Suprachiasmatic nucleus in sleep-wake regulation. *Sleep Med.* 2007;8 Suppl 3:27-33.
38. Demling RH. The role of anabolic hormones for wound healing in catabolic states. *J Burns Wounds.* 2005;4:e2.
39. Adam K, Oswald I. Sleep helps healing. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984;289(6456):1400-1.
40. Dibner C, Schibler U, Albrecht U. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annu Rev Physiol.* 2010;72:517-49.
41. Partch CL, Green CB, Takahashi JS. Molecular architecture of the mammalian circadian clock. *Trends Cell Biol.* 2014;24(2):90-9.
42. Plikus MV, Van Spyk EN, Pham K, Geyfman M, Kumar V, Takahashi JS, et al. The circadian clock in skin: implications for adult stem cells, tissue regeneration, cancer, aging, and immunity. *J Biol Rhythms.* 2015;30(3):163-82.
43. Geyfman M, Kumar V, Liu Q, Ruiz R, Gordon W, Espitia F, et al. Brain and muscle Arnt-like protein-1 (BMAL1) controls circadian cell proliferation and susceptibility to UVB-induced DNA damage in the epidermis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(29):11758-63.
44. Spörl F, Korge S, Jürchott K, Wunderskirchner M, Schellenberg K, Heins S, et al. Krüppel-like factor 9 is a circadian transcription factor in human epidermis that controls proliferation of keratinocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(27):10903-8.
45. Le Fur I, Reinberg A, Lopez S, Morizot F, Mechkouri M, Tschachler E. Analysis of circadian and ultradian rhythms of skin surface properties of face and forearm of healthy women. *J Invest Dermatol.* 2001;117(3):718-24.
46. Lin KK, Kumar V, Geyfman M, Chudova D, Ihler AT, Smyth P, et al. Circadian clock genes contribute to the regulation of hair follicle cycling. *PLoS Genet.* 2009;5(7):e1000573.
47. Shostak A, Husse J, Oster H. Circadian regulation of adipose function. *Adipocyte.* 2013;2(4):201-6.
48. Kowalska E, Ripperger JA, Hoegger DC, Bruegger P, Buch T, Birchler T, et al. NANO couples the circadian clock to the cell cycle. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(5):1592-9.
49. Scheiermann C, Kunisaki Y, Frenette PS. Circadian control of the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(3):190-8.
50. Medic G, Wille M, Hemels ME. Short- and long-term health consequences of sleep disruption. *Nat Sci Sleep.* 2017;9:151-61.
51. Bani Younis M, Hayajneh FA. Quality of Sleep Among Intensive Care Unit Patients: A Literature Review. *Crit Care Nurs Q.* 2018;41(2):170-7.
52. Archer SN, Oster H. How sleep and wakefulness influence circadian rhythmicity: effects of insufficient and mistimed sleep on the animal and human transcriptome. *J Sleep Res.* 2015;24(5):476-93.
53. Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, Gurtner GC. Wound Healing: A Cellular Perspective. *Physiol Rev.* 2019;99(1):665-706.
54. Guo S, DiPietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res.* 2010;89(3):219-29.
55. Budkowska M, Lebiecka A, Marcinowska Z, Woeniak J, Jastrzebska M, Dolegowska B. The circadian rhythm of selected parameters of the hemostasis system in healthy people. *Thromb Res.* 2019;182:79-88.
56. Pinotti M, Bertolucci C, Frigato E, Branchini A, Cavallari N, Baba K, et al. Chronic sleep deprivation markedly reduces coagulation factor VII expression. *Haematologica.* 2010;95(8):1429-32.
57. von Känel R, Loreda JS, Ancoli-Israel S, Mills PJ, Natarajan L, Dimsdale JE. Association between polysomnographic measures of disrupted sleep and prothrombotic factors. *Chest.* 2007;131(3):733-9.
58. von Känel R, Princip M, Schmid JP, Barth J, Znoj H, Schnyder U, et al. Association of sleep problems with neuroendocrine hormones and coagulation factors in patients with acute myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18(1):213.
59. Tobaldini E, Fiorelli EM, Solbiati M, Costantino G, Nobili L, Montano N. Short sleep duration and cardiometabolic risk: from pathophysiology to clinical evidence. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(4):213-24.
60. Zhao R, Liang H, Clarke E, Jackson C, Xue M. Inflammation in Chronic Wounds. *Int J Mol Sci.* 2016;17(12).
61. Diegelmann RF, Evans MC. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front Biosci.*

- 2004;9:283-9.
62. Arjona A, Silver AC, Walker WE, Fikrig E. Immunity's fourth dimension: approaching the circadian-immune connection. *Trends Immunol.* 2012;33(12):607-12.
 63. Faraut B, Boudjeltia KZ, Vanhamme L, Kerkhofs M. Immune, inflammatory and cardiovascular consequences of sleep restriction and recovery. *Sleep Med Rev.* 2012;16(2):137-49.
 64. Irwin MR, Wang M, Campomayor CO, Collado-Hidalgo A, Cole S. Sleep Deprivation and Activation of Morning Levels of Cellular and Genomic Markers of Inflammation. *Archives of Internal Medicine.* 2006;166(16):1756-62.
 65. Aho V, Ollila HM, Rantanen V, Kronholm E, Surakka I, van Leeuwen WM, et al. Partial sleep restriction activates immune response-related gene expression pathways: experimental and epidemiological studies in humans. *PLoS One.* 2013;8(10):e77184.
 66. Altemus M, Rao B, Dhabhar FS, Ding W, Granstein RD. Stress-induced changes in skin barrier function in healthy women. *J Invest Dermatol.* 2001;117(2):309-17.
 67. Smith TJ, Wilson MA, Karl JP, Orr J, Smith CD, Cooper AD, et al. Impact of sleep restriction on local immune response and skin barrier restoration with and without "multinutrient" nutrition intervention. *J Appl Physiol* (1985). 2018;124(1):190-200.
 68. Irwin MR, Opp MR. Sleep Health: Reciprocal Regulation of Sleep and Innate Immunity. *Neuropsychopharmacology.* 2017;42(1):129-55.
 69. Honnegowda TM, Kumar P, Udupa EGP, Kumar S, Kumar U, Rao P. Role of angiogenesis and angiogenic factors in acute and chronic wound healing. *Plastic and Aesthetic Research.* 2015;2:243-9.
 70. Jensen LD, Gyllenhaal C, Block K. Circadian angiogenesis. *Biomol Concepts.* 2014;5(3):245-56.
 71. Ma Q, Reiter RJ, Chen Y. Role of melatonin in controlling angiogenesis under physiological and pathological conditions. *Angiogenesis.* 2020;23(2):91-104.
 72. Soybir G, Topuzlu C, Odabas O, Dolay K, Bilir A, Köksoy F. The effects of melatonin on angiogenesis and wound healing. *Surg Today.* 2003;33(12):896-901.
 73. Brown GM. Light, melatonin and the sleep-wake cycle. *J Psychiatry Neurosci.* 1994;19(5):345-53.
 74. Salin-Pascual RJ, Ortega-Soto H, Huerto-Delgadillo L, Camacho-Arroyo I, Roldán-Roldán G, Tamarkin L. The effect of total sleep deprivation on plasma melatonin and cortisol in healthy human volunteers. *Sleep.* 1988;11(4):362-9.
 75. Hoshi T, Toukairin Y, Arai T, Nogami M. Circadian rhythms of angiogenic factors in skin and wound tissue in per2-mutant mice. *Biomed Res Clin Prac.* 2017;2(2):1-8.
 76. Brown WR. A review and mathematical analysis of circadian rhythms in cell proliferation in mouse, rat, and human epidermis. *J Invest Dermatol.* 1991;97(2):273-80.
 77. Brown SA. Circadian clock-mediated control of stem cell division and differentiation: beyond night and day. *Development.* 2014;141(16):3105-11.
 78. Janich P, Pascual G, Merlos-Suárez A, Battle E, Ripperger J, Albrecht U, et al. The circadian molecular clock creates epidermal stem cell heterogeneity. *Nature.* 2011;480(7376):209-14.
 79. Wu G, Ruben MD, Schmidt RE, Francey LJ, Smith DF, Anafi RC, et al. Population-level rhythms in human skin with implications for circadian medicine. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(48):12313-8.
 80. Janich P, Toufighi K, Solanas G, Luis NM, Minkwitz S, Serrano L, et al. Human epidermal stem cell function is regulated by circadian oscillations. *Cell Stem Cell.* 2013;13(6):745-53.
 81. Hoyle NP, Seinkmane E, Putker M, Feeney KA, Krogager TP, Chesham JE, et al. Circadian actin dynamics drive rhythmic fibroblast mobilization during wound healing. *Sci Transl Med.* 2017;9(415).
 82. Gery S, Koeffler HP. Circadian rhythms and cancer. *Cell Cycle.* 2010;9(6):1097-103.
 83. Mullenders J, Fabius AW, Madiredjo M, Bernards R, Beijersbergen RL. A large scale shRNA barcode screen identifies the circadian clock component ARNTL as putative regulator of the p53 tumor suppressor pathway. *PLoS One.* 2009;4(3):e4798.
 84. Hansen J. Increased breast cancer risk among women who work predominantly at night. *Epidemiology.* 2001;12(1):74-7.
 85. Kubo T, Ozasa K, Mikami K, Wakai K, Fujino Y, Watanabe Y, et al. Prospective cohort study of the risk of prostate cancer among rotating-shift workers: findings from the Japan collaborative cohort study. *Am J Epidemiol.* 2006;164(6):549-55.
 86. Ruben MD, Francey LJ, Guo Y, Wu G, Cooper EB, Shah AS, et al. A large-scale study reveals 24-h operational rhythms in hospital treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(42):20953-8.
 87. Ruben MD, Smith DF, FitzGerald GA, Hogenesch JB. Dosing time matters. *Science.* 2019;365(6453):547-9.
 88. Levi F, Schibler U. Circadian rhythms: mechanisms and therapeutic implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2007;47:593-628.
 89. Dallmann R, Okyar A, Lévi F. Dosing-Time Makes the Poison: Circadian Regulation and Pharmacotherapy. *Trends Mol Med.* 2016;22(5):430-45.
 90. Ballesta A, Innominato PF, Dallmann R, Rand DA, Lévi FA. Systems Chronotherapeutics. *Pharmacol Rev.* 2017;69(2):161-99.
 91. Luber AJ, Ensanyat SH, Zeichner JA. Therapeutic implications of the circadian clock on skin function. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(2):130-4.
 92. Montaigne D, Marechal X, Modine T, Coisne A, Mouton S, Fayad G, et al. Daytime variation of perioperative myocardial injury in cardiac surgery and its prevention by Rev-Erba antagonism: a single-centre propensity-matched cohort study and a randomised study. *Lancet.* 2018;391(10115):59-69.
 93. Lévi F, Zidani R, Misset JL. Randomised multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. *International Organization for Cancer Chronotherapy.* *Lancet.* 1997;350(9079):681-6.
 94. Buttgerit F, Doering G, Schaeffler A, Witte S, Sierakowski S, Gromnica-Ihle E, et al. Efficacy of modified-release versus standard prednisone to reduce duration of morning stiffness of the joints in rheumatoid arthritis (CAPRA-1): a double-blind,

- randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9608):205-14.
95. Sherratt MJ, Hopkinson L, Naven M, Hibbert SA, Ozols M, Eckersley A, et al. Circadian rhythms in skin and other elastic tissues. *Matrix Biol*. 2019;84:97-110.
96. Al-Waeli H, Nicolau B, Stone L, Abu Nada L, Gao Q, Abdallah MN, et al. Chronotherapy of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs May Enhance Postoperative Recovery. *Sci Rep*. 2020;10(1):468.
97. Cederroth CR, Albrecht U, Bass J, Brown SA, Dyhrfeld-Johnsen J, Gachon F, et al. Medicine in the Fourth Dimension. *Cell Metab*. 2019;30(2):238-50.
98. Selfridge JM, Gotoh T, Schiffhauer S, Liu J, Stauffer PE, Li A, et al. Chronotherapy: Intuitive, Sound, Founded...But Not Broadly Applied. *Drugs*. 2016;76(16):1507-21.
99. Kantar. Special Eurobarometer 506: Attitudes of Europeans towards tobacco and electronic cigarettes. Brussels: European Commission; 2021.
100. Statista. European Union: Total population from 2010 to 2021. Available from: <https://www.statista.com/statistics/253372/total-population-of-the-european-union-eu/> [Accessed 6 October 2021].
101. Ahn C, Mulligan P, Salcido RS. Smoking-the bane of wound healing: biomedical interventions and social influences. *Adv Skin Wound Care*. 2008;21(5):227-36.
102. Sorensen LT. Wound healing and infection in surgery: the pathophysiological impact of smoking, smoking cessation, and nicotine replacement therapy: a systematic review. *Ann Surg*. 2012;255(6):1069-79.
103. Metelitsa AI, Lauzon GJ. Tobacco and the skin. *Clin Dermatol*. 2010;28(4):384-90.
104. Freiman A, Bird G, Metelitsa AI, Barankin B, Lauzon GJ. Cutaneous effects of smoking. *J Cutan Med Surg*. 2004;8(6):415-23.
105. Wigston C, Hassan S, Turvey S, Bosanquet D, Richards A, Holloway S, et al. Impact of medications and lifestyle factors on wound healing: A pilot study. *Wounds UK*. 2013;9(1):22-8.
106. Walker J, Cullen M, Chambers H, Mitchell E, Steers N, Khalil H. Identifying wound prevalence using the Mobile Wound Care program. *Int Wound J*. 2014;11(3):319-25.
107. GBD 2015 Tobacco Collaboration. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2017;389(10082):1885-906.
108. Towler J. Cigarette smoking and its effects on wound healing. *J Wound Care*. 2000;9(3):100-4.
109. McDaniel JC, Browning KK. Smoking, chronic wound healing, and implications for evidence-based practice. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2014;41(5):415-23.
110. Rinker B. The evils of nicotine: an evidence-based guide to smoking and plastic surgery. *Ann Plast Surg*. 2013;70(5):599-605.
111. Whiteford L. Nicotine, CO and HCN: the detrimental effects of smoking on wound healing. *Br J Community Nurs*. 2003;8(12):S22-6.
112. Silverstein P. Smoking and wound healing. *Am J Med*. 1992;93(1A):22S-4S.
113. Mosely LH, Finseth F. Cigarette smoking: impairment of digital blood flow and wound healing in the hand. *Hand*. 1977;9(2):97-101.
114. van Adrichem LN, Hovius SE, van Strik R, van der Meulen JC. Acute effects of cigarette smoking on microcirculation of the thumb. *Br J Plast Surg*. 1992;45(1):9-11.
115. Sorensen LT, Toft BG, Rygaard J, Ladelund S, Paddon M, James T, et al. Effect of smoking, smoking cessation, and nicotine patch on wound dimension, vitamin C, and systemic markers of collagen metabolism. *Surgery*. 2010;148(5):982-90.
116. McMaster SK, Paul-Clark MJ, Walters M, Fleet M, Anandarajah J, Sriskandan S, et al. Cigarette smoke inhibits macrophage sensing of Gram-negative bacteria and lipopolysaccharide: relative roles of nicotine and oxidant stress. *Br J Pharmacol*. 2008;153(3):536-43.
117. Wong LS, Green HM, Feugate JE, Yadav M, Nothnagel EA, Martins-Green M. Effects of "second-hand" smoke on structure and function of fibroblasts, cells that are critical for tissue repair and remodeling. *BMC Cell Biol*. 2004;5:13.
118. Mosely LH, Finseth F, Goody M. Nicotine and its effect on wound healing. *Plast Reconstr Surg*. 1978;61(4):570-5.
119. Moller AM, Villebro N, Pedersen T, Tønnesen H. Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications: a randomised clinical trial. *Lancet*. 2002;359(9301):114-7.
120. Sorensen LT, Karlsmark T, Gottrup F. Abstinence from smoking reduces incisional wound infection: a randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2003;238(1):1-5.
121. Pluvy I, Garrido I, Pauchot J, Saboye J, Chavoin JP, Tropet Y, et al. Smoking and plastic surgery, part I. Pathophysiological aspects: update and proposed recommendations. *Ann Chir Plast Esthet*. 2015;60(1):e3-e13.
122. Dani JA, Balfour DJ. Historical and current perspective on tobacco use and nicotine addiction. *Trends Neurosci*. 2011;34(7):383-92.
123. Morimoto N, Takemoto S, Kawazoe T, Suzuki S. Nicotine at a low concentration promotes wound healing. *J Surg Res*. 2008;145(2):199-204.
124. Martin JW, Mousa SS, Shaker O, Mousa SA. The multiple faces of nicotine and its implications in tissue and wound repair. *Exp Dermatol*. 2009;18(6):497-505.
125. Sorensen LT, Zillmer R, Agren M, Ladelund S, Karlsmark T, Gottrup F. Effect of smoking, abstinence, and nicotine patch on epidermal healing and collagenase in skin transudate. *Wound Repair Regen*. 2009;17(3):347-53.
126. Boissiere F, Bekara F, Luca-Pozner V, Godillot C, Gandolfi S, Gibrila J, et al. Thermal and chemical burns caused by e-cigarette battery explosions. *Ann Chir Plast Esthet*. 2020;65(1):24-30.
127. Jones CD, Ho W, Gunn E, Widdowson D, Bahia H. E-cigarette burn injuries: Comprehensive review and management guidelines proposal. *Burns*. 2019;45(4):763-71.
128. Palazzolo D. Electronic Cigarettes and Vaping: A New Challenge in Clinical Medicine and Public Health. A Literature Review. *Frontiers in Public Health*. 2013;1(56).
129. Fracol M, Dorfman R, Janes

- L, Kulkarni S, Bethke K, Hansen N, et al. The Surgical Impact of E-Cigarettes: A Case Report and Review of the Current Literature. *Arch Plast Surg.* 2017;44(6):477-81.
130. Wu BB, Gu D-Z, Yu J-N, Li-Ping Feng M, Xu R, Man-Li Zha M, et al. Relationship Between Smoking and Pressure Injury Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Index Wound Management & Prevention.* 2021;67(9):34-46.
131. Vijayakumar A, Tiwari R, Kumar Prabhuswamy V. Thromboangiitis Obliterans (Buerger's Disease)- Current Practices. *Int J Inflamm.* 2013;2013:156905.
132. Arkkila PE. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:14.
133. Rivera-Chavarría IJ, Brenes-Gutiérrez JD. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Ann Med Surg (Lond).* 2016;7:79-82.
134. Małeckı R, Zdrojowy K, Adamiec R. Thromboangiitis obliterans in the 21st century--a new face of disease. *Atherosclerosis.* 2009;206(2):328-34.
135. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. *European Drug Report 2020: Trends and Developments.* Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2020.
136. Subramaniam VN, Menezes AR, DeSchutter A, Lavie CJ. The Cardiovascular Effects of Marijuana: Are the Potential Adverse Effects Worth the High? *Mo Med.* 2019;116(2):146-53.
137. Cottencin O, Karila L, Lambert M, Arveiller C, Benyamina A, Boissonas A, et al. Cannabis arteritis: review of the literature. *J Addict Med.* 2010;4(4):191-6.
138. Combemale P, Consort T, Denis-Thelis L, Estival JL, Dupin M, Kaniakakis J. Cannabis arteritis. *Br J Dermatol.* 2005;152(1):166-9.
139. Latif Z, Garg N. The Impact of Marijuana on the Cardiovascular System: A Review of the Most Common Cardiovascular Events Associated with Marijuana Use. *J Clin Med.* 2020;9(6).
140. Santos RP, Resende CI, Vieira AP, Brito C. Cannabis arteritis: ever more important to consider. *BMJ Case Rep.* 2017.
141. El Omri N, Eljaoudi R, Mekouar F, Jira M, Sekkach Y, Amezyane T, et al. Cannabis arteritis. *Pan Afr Med J.* 2017;26:53.
142. Grotenhermen F. Cannabis-associated arteritis. *Vasa.* 2010;39(1):43-53.
143. Arnaout A, Khashaba H, Dobbs T, Dewi F, Pope-Jones S, Sack A, et al. The Southwest UK Burns Network (SWUK) experience of electronic cigarette explosions and review of literature. *Burns.* 2017;43(4):e1-e6.
144. Choudhry MA, Chaudry IH. Alcohol intoxication and post-burn complications. *Front Biosci.* 2006;11:998-1005.
145. Szabo G, Mandrekar P. A Recent Perspective on Alcohol, Immunity, and Host Defense. *Alcohol Clin Exp Res.* 2009;33(2):220-32.
146. Gentilello LM, Cobean RA, Walker AP, Moore EE, Wertz MJ, Dellinger EP. Acute ethanol intoxication increases the risk of infection following penetrating abdominal trauma. *J Trauma.* 1993;34(5):669-74.
147. Ranzer MJ, Chen L, DiPietro LA. Fibroblast function and wound breaking strength is impaired by acute ethanol intoxication. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011;35(1):83-90.
148. Radek KA, Kovacs EJ, Gallo RL, DiPietro LA. Acute ethanol exposure disrupts VEGF receptor cell signaling in endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;295(1):H174-84.
149. Radek KA, Matthies AM, Burns AL, Heinrich SA, Kovacs EJ, DiPietro LA. Acute ethanol exposure impairs angiogenesis and the proliferative phase of wound healing. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;289(3):H1084-90.
150. Radek KA, Kovacs EJ, DiPietro LA. Matrix proteolytic activity during wound healing: modulation by acute ethanol exposure. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007;31(6):1045-52.
151. Tonnesen H, Pedersen S, Lavrsen M, Tuxøe JI, Thomsen CF. Reduced wound healing capacity in alcohol abusers - reversibility after withdrawal. *Clinical Health Promotion.* 2012;2(3):89-92.
152. Eurostat Statistics Explained. Medicine use statistics. Available from: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Medicine_use_statistics [Accessed 12 October 2021].
153. Karukonda SR, Flynn TC, Boh EE, McBurney EI, Russo GG, Millikan LE. The effects of drugs on wound healing--part II. Specific classes of drugs and their effect on healing wounds. *Int J Dermatol.* 2000;39(5):321-33.
154. Karukonda SR, Flynn TC, Boh EE, McBurney EI, Russo GG, Millikan LE. The effects of drugs on wound healing: part 1. *Int J Dermatol.* 2000;39(4):250-7.
155. Lipsky BA, Dryden M, Gottrup F, Nathwani D, Seaton RA, Stryja J. Antimicrobial stewardship in wound care: a Position Paper from the British Society for Antimicrobial Chemotherapy and European Wound Management Association. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(11):3026-35.
156. Gottrup F, Apelqvist J, Bjarnsholt T, Cooper R, Moore Z, Peters EJ, et al. EWMA document: Antimicrobials and non-healing wounds. Evidence, controversies and suggestions. *J Wound Care.* 2013;22(5 Suppl):S1-89.
157. Beitz JM. Pharmacologic Impact (aka "Breaking Bad") of Medications on Wound Healing and Wound Development: A Literature-based Overview. *Ostomy Wound Manage.* 2017;63(3):18-35.
158. Levine JM. The Effect of Oral Medication on Wound Healing. *Adv Skin Wound Care.* 2017;30(3):137-42.
159. Pollack SV. Wound healing: a review. IV. Systemic medications affecting wound healing. *J Dermatol Surg Oncol.* 1982;8(8):667-72.
160. Sardana K, Sinha S, Sachdeva S. Colchicine in Dermatology: Rediscovering an Old Drug with Novel Uses. *Indian Dermatol Online J.* 2020;11(5):693-700.
161. Dasgeb B, Kornreich D, McGuinn K, Okon L, Brownell I, Sackett DL. Colchicine: an ancient drug with novel applications. *Br J Dermatol.* 2018;178(2):350-6.
162. Bootun R. Effects of immunosuppressive therapy on wound healing. *Int Wound J.* 2013;10(1):98-104.
163. Fioramonti P, Fino P, Parisi P, Scuderi N, Onesti MG. A case of hydroxyurea-induced leg ulcer after definitive treatment suspension in a patient affected by thrombocytopenia:

- effectiveness of a new collagenase. *In Vivo*. 2012;26(6):1053-6.
164. Kikuchi K, Arita K, Tateishi Y, Onozawa M, Akiyama M, Shimizu H. Recurrence of hydroxyurea-induced leg ulcer after discontinuation of treatment. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(3):373-4.
165. Stone T, Berger A, Blumberg S, O'Neill D, Ross F, McMeeking A, et al. A multidisciplinary team approach to hydroxyurea-associated chronic wound with squamous cell carcinoma. *Int Wound J*. 2012;9(3):324-9.
166. Kurian A, Haber R. Methotrexate-induced cutaneous ulcers in a nonpsoriatic patient: case report and review of the literature. *J Cutan Med Surg*. 2011;15(5):275-9.
167. Kakagia DD, Papanas N, Karadimas E, Polychronidis A. Warfarin-induced skin necrosis. *Ann Dermatol*. 2014;26(1):96-8.
168. Nazarian RM, Van Cott EM, Zembowicz A, Duncan LM. Warfarin-induced skin necrosis. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(2):325-32.
169. Karimi K, Odhav A, Kollipara R, Fike J, Stanford C, Hall JC. Acute Cutaneous Necrosis: A Guide to Early Diagnosis and Treatment. *J Cutan Med Surg*. 2017;21(5):425-37.
170. Kozac N, Schattner A. Warfarin-induced skin necrosis. *J Gen Intern Med*. 2014;29(1):248-9.
171. Isoherranen K, O'Brien JJ, Barker J, Dissemond J, Hafner J, Jemec GBE, et al. Atypical wounds. Best clinical practice and challenges. *J Wound Care*. 2019;28(Sup6):S1-s92.
172. Hafner J. Calciphylaxis and Martorell Hypertensive Ischemic Leg Ulcer: Same Pattern - One Pathophysiology. *Dermatology*. 2016;232(5):523-33.
173. Handschin AE, Trentz O, Kock HJ, Wanner GA. Low molecular weight heparin-induced skin necrosis-a systematic review. *Langenbecks Arch Surg*. 2005;390(3):249-54.
174. White PW, Sadd JR, Nensel RE. Thrombotic complications of heparin therapy: including six cases of heparin-induced skin necrosis. *Ann Surg*. 1979;190(5):595-608.
175. Kumar RJ, Pegg SP, Kimble RM. Management of extravasation injuries. *ANZ J Surg*. 2001;71(5):285-9.
176. Hannon MG, Lee SK. Extravasation injuries. *J Hand Surg Am*. 2011;36(12):2060-5.
177. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. *European Drug Report 2021: Trends and Developments*. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2021.
178. Sciensano. *Illegal drugs*. Available from: www.sciensano.be/en/health-topics/illegal-drugs. [Accessed 28 January 2022].
179. Pieper B. Physical effects of heroin and cocaine: considerations for a wound care service. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 1996;23(5):248-56.
180. Pieper B, Hopper JA. Injection drug use and wound care. *Nurs Clin North Am*. 2005;40(2):349-63.
181. Harrell PT, Trenz RC, Scherer M, Pacek LR, Latimer WW. Cigarette smoking, illicit drug use, and routes of administration among heroin and cocaine users. *Addict Behav*. 2012;37(5):678-81.
182. Powell G. Wound care for injecting drug users: part 1. *Nurs Stand*. 2011;25(46):51-2, 4, 6 passim.
183. Coull AF, Atherton I, Taylor A, Watterson AE. Prevalence of skin problems and leg ulceration in a sample of young injecting drug users. *Harm Reduct J*. 2014;11:22.
184. Huyck MA, Messmer S, Mayer SM, Yingling C. Intrawound injection of heroin as a drug delivery route among a cohort of people who inject drugs. *Health Sci Rep*. 2021;4(1):e231.
185. Powell G. Wound care for injecting drug users: part 2. *Nurs Stand*. 2011;25(47):41-5.
186. Fredericks C, Yon JR, Alex G, Morton M, Messer T, Bokhari F, et al. Levamisole-induced Necrosis Syndrome: Presentation and Management. *Wounds*. 2017;29(3):71-6.
187. Harris M, Scott J, Wright T, Brathwaite R, Ciccarone D, Hope V. Injecting-related health harms and overuse of acidifiers among people who inject heroin and crack cocaine in London: a mixed-methods study. *Harm Reduct J*. 2019;16(1):60.