

# O IMPACTO DA SAÚDE E OS FATORES RELACIONADOS AO ESTILO DE VIDA DO PACIENTE NA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS, PARTE 2:

---

ATIVIDADE FÍSICA E  
NUTRIÇÃO



Tradução para o Português:

# O impacto da saúde e os fatores relacionados ao estilo de vida do paciente na cicatrização de feridas, Parte 2: Atividade física e nutrição

## 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

### 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

### 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

### Evelien Touriany

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

### Luboš Sobotka

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

**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, 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;23(1 Suppl 1, pt 2):S1-24; DOI: 10.35279/jowm2022.23.01.sup01.02

O documento é financiado por 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 <sup>1</sup>, Eliana Pereira Araujo <sup>2</sup>, Flavia Cristina Zanchetta <sup>2</sup>, Kelli Borges dos Santos <sup>1</sup>, Mara Blanck <sup>3</sup>, Maria Helena Melo Lima <sup>2</sup>, Mara Rubia Moura <sup>4</sup>, Priscila Peruzzo Apolinario <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Enfermagem da Universidade Federal de Juiz de Fora, MG, Brasil

<sup>2</sup> Faculdade de Enfermagem, Universidade Estadual de Campinas, SP, Brasil

<sup>3</sup> Vice-presidente da SOBENFeE e Membro Diretório da Sociedad Ibero-latinoamericana Úlceras y Heridas (SILAUHE)

<sup>4</sup> 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

<b>1.</b>	<b>Abreviações</b>	<b>4</b>
<b>2.</b>	<b>Introdução</b>	<b>5</b>
<b>3.</b>	<b>Atividade física</b>	<b>6</b>
	Introdução	
	Fisiologia	
	Atividade física e úlceras venosas nas pernas	
	Úlcera do pé diabético	
	Outras feridas crônicas Considerações finais	
<b>4.</b>	<b>Nutrição</b>	<b>13</b>
	Introdução	
	Baixos estoques corporais prejudicam a cicatrização de feridas	
	Processos de cicatrização crônicos e complicados levam à perda de massa celular corporal	
	Combinação de ambas as situações	
	Ciclo inflamação-desnutrição	
	Suporte nutricional	
	Considerações finais	
<b>5.</b>	<b>Recomendações, Parte 2</b>	<b>20</b>
<b>6.</b>	<b>Referências</b>	<b>22</b>

# 1. Abreviações

**MCC:** Massa celular corporal

**UPD:** Úlcera de pé diabético

**MCM:** Massa corporal magra

**LMW:** Baixo peso molecular

**UP:** Úlcera por pressão

**ECR:** Ensaio controlado randomizado

**RV:** Revisão sistemática

**Complexo TAT:** Complexo Trombina-Antitrombina Humano

**TCC:** Gesso de contato total

**UVP:** Úlcera venosa na perna

**OMS:** Organização Mundial de Saúde

## 2. Introdução

A segunda parte do documento da EWMA “O impacto dos fatores de saúde e estilo de vida do paciente na cicatrização de feridas” concentra-se em dois fatores: atividade física e nutrição. Neste artigo, será abordada a compreensão da fisiopatologia de como a atividade física e a nutrição aumentam o risco de lesões ou impactam o processo de cicatrização. Revisamos as evidências atuais sobre a eficácia

de intervenções para melhorar os desfechos de cicatrização e oferecemos algumas recomendações para a prática e pesquisas futuras. Esta parte do documento deve ser lida em conjunto com a Parte 1, que discutiu o estresse, o sono, o tabagismo, o uso de drogas ilícitas e o abuso de álcool descrevendo como alguns medicamentos comumente utilizados impactam o processo de cicatrização.

## 3. Atividade física

### Introdução

A atividade física diz respeito a qualquer movimento corporal produzido pelos músculos esqueléticos que requeira gasto de energia.<sup>2</sup> Isso inclui caminhar, ficar em pé, realizar atividades domésticas, praticar exercícios, esportes e muito mais. A atividade física é o que leva as pessoas de um lugar para o outro e o que permite a realização de atividades cotidianas. No entanto, cada vez mais, diversas tarefas podem ser realizadas no modo sedentário, o que reduz a necessidade de estar ativo. Isso é um problema, pois reduz a atividade e aumenta o comportamento sedentário. A atividade física confere muitos benefícios, como a redução da mortalidade, a redução da incidência de doenças crônicas e a melhora da saúde mental, da saúde cognitiva e do sono. Por outro lado, o comportamento sedentário está associado ao inverso, como o aumento da mortalidade e da incidência de doenças crônicas.<sup>2</sup> Por essas razões, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda que todos os adultos pratiquem atividade física regularmente.<sup>2</sup>

As diretrizes da OMS sobre atividade física e comportamento sedentário foram atualizadas em 2020 com base em diversas revisões sistemáticas seguindo uma metodologia rigorosa. As recomendações sobre atividade física e comportamento sedentário são voltadas a todos os adultos, mas especificamente a idosos e adultos com doenças crônicas. Os dois últimos segmentos demográficos são mais dominantes em populações com feridas de difícil cicatrização, tais como úlceras venosas nas pernas (UVPs), úlceras do pé em pessoas vivendo com diabetes (UPDs), úlceras arteriais ou úlceras por pressão (UPs). As recomendações da OMS sobre atividade física semanal incluem a realização de pelo menos 150 a 300 minutos de atividade aeróbica de intensidade moderada, de pelo menos 75 a 150 minutos de de

atividade aeróbica de intensidade vigorosa ou uma combinação equivalente de ambas as intensidades para benefícios substanciais à saúde. Além disso, há recomendações adicionais sobre fortalecimento muscular, equilíbrio funcional e treinamento de força.<sup>2</sup> Ao mesmo tempo, recomenda-se limitar o tempo de sedentarismo, pois substituí-lo por qualquer atividade física traz benefícios à saúde.<sup>2</sup> Adesão às recomendações da OMS é importante, mas difícil para muitas pessoas, incluindo aquelas com feridas de difícil cicatrização. Além disso, em pessoas com edema nos membros inferiores, o estilo de vida sedentário, especialmente com as pernas para baixo, pode exacerbar o edema e recomenda-se que as pessoas descansem com as pernas elevadas sempre que possível. Aumentar a atividade física e reduzir o comportamento sedentário são importantes para qualquer pessoa, e sugerimos as extensas diretrizes da OMS para os interessados.

### Fisiologia

Em geral, a atividade física promove várias respostas fisiológicas que causam adaptações autonômicas e hemodinâmicas sistêmicas benéficas de curto e longo prazo.<sup>2</sup> No entanto, os níveis gerais de atividade física e comportamento sedentário de uma pessoa são estabelecidos previamente quando o tratamento de uma ferida de difícil cicatrização é iniciado, e a maioria das respostas sistêmicas só podem aparecer em longo prazo se a atividade física ainda não tiver sido intensificada. Do ponto de vista fisiológico em relação às feridas de difícil cicatrização, as alterações locais após a atividade física são mais importantes e algumas podem estar ligadas à cicatrização de feridas. Isso diz respeito principalmente a alterações na hemodinâmica dos membros inferiores, tanto no sistema venoso como no arterial.<sup>3-7</sup> Importantes nessas alterações são os músculos da panturrilha, que têm a capacidade de melhorar a circulação sanguínea quando

exercitados.<sup>3-5</sup> Por esta razão, foram denominados o “segundo coração do corpo”.<sup>8</sup> O aumento da função muscular da panturrilha aumenta a circulação dos membros inferiores em pessoas com doença arterial periférica (como observado em algumas pessoas com UPD e UVPs)) Além disso, o exercício pode facilitar a vasodilatação e aumentar o fluxo sanguíneo tecidual.<sup>5-7</sup> Isso é especialmente importante em pessoas com diabetes, uma vez que foi sugerido que o exercício aumenta a síntese de óxido nítrico e reduz o stress oxidativo.<sup>9</sup> Juntos, esses são alguns dos principais processos fisiológicos subjacentes à atividade física que podem facilitar a cicatrização de feridas.

No entanto, existe um aspecto da atividade física que pode dificultar a cicatrização. Esse aspecto inclui atividade física com sustentação de peso, que aumenta a pressão no local de uma ferida crônica, como uma UPD no lado plantar do pé. O aumento local da pressão pode prejudicar os processos de cicatrização e anular possíveis mudanças positivas. Contudo, se essas áreas puderem ser adequadamente aliviadas, atividades físicas com sustentação de peso ainda podem ser viáveis.

#### **Atividade física e úlceras venosas na perna**

Entre as 79 publicações relevantes identificadas no PubMed, duas revisões sistemáticas recentes sobre o tema foram identificadas. Juntos, Smith et al.<sup>10</sup> e Jull et al.<sup>11</sup> identificaram sete estudos que compararam exercício físico com outra intervenção ou cuidado padrão, e Jull et al.<sup>11</sup> realizaram uma metanálise em cinco desses estudos. Desde a data de busca da revisão sistemática, nenhum novo ensaio clínico randomizado e controlado (ECR) sobre o tema foi publicado, exceto dois protocolos de ensaios em andamento para os quais ainda não foram publicados resultados<sup>12,13</sup>, perfazendo um total de sete estudos sobre o assunto. Esses estudos serão descritos nos parágrafos seguintes, começando pelos mais recentes e terminando com a metanálise.

Klonizakis et al.<sup>14</sup> randomizaram 39 participantes para exercícios supervisionados em academia (resistência progressiva, exercícios aeróbicos e

de flexibilidade), além de compressão (n = 18) ou apenas compressão (n = 21). Os exercícios de resistência consistiram principalmente em treinamento envolvendo o peso corporal com e sem halteres; os exercícios de flexibilidade focaram na função articular do tornozelo e o treinamento aeróbico consistiu em 30 minutos de caminhada em esteira e/ou ciclismo, dependendo da preferência. Os participantes tiveram que se exercitar três vezes por semana. O estudo foi avaliado como tendo baixo risco de viés em 5/5 tópicos.<sup>11</sup> O desfecho primário foi que o tempo mediano até a cicatrização foi significativamente menor no grupo que realizou exercício do que no grupo controle (13 vs. 34 semanas).

Mutlak et al.<sup>15</sup> randomizaram 40 participantes para exercícios domiciliares não supervisionados, além de compressão (n = 20) ou compressão apenas (n = 20). O exercício consistia na realização de 10 dorsiflexões a cada hora de vigília. O estudo foi avaliado como tendo baixo risco de viés em 4/5 tópicos.<sup>11</sup> Após 12 semanas, foi observada uma redução estatisticamente significativa no tamanho da úlcera de 1,67 cm<sup>2</sup> (p < 0,001) no grupo de intervenção em comparação com nenhuma alteração no grupo controle (0,0 cm<sup>2</sup>; nenhum valor p fornecido).

O'Brien et al.<sup>16</sup> randomizaram 63 participantes para exercícios domiciliares de resistência progressiva não supervisionados ou caminhada, além de compressão (n = 31) ou apenas compressão (n = 32). O exercício consistia em realizar elevações do calcanhar sentado, três vezes ao dia, todos os dias, começando com três séries de 10, depois 15, 20 e 25, e posteriormente progredindo para elevações do calcanhar em pé e elevações do calcanhar em apenas uma das pernas por vez. A progressão foi feita quando um nível foi concluído com sucesso por três dias. Além disso, os participantes foram convidados a caminhar por 30 minutos, três vezes por semana. O estudo foi avaliado como tendo baixo risco de viés em 4/5 tópicos.<sup>11</sup> As taxas de cicatrização após 12 semanas foram de 77% no grupo intervenção e de 53% no grupo controle, embora esta diferença de 24% não tenha sido

estatisticamente significativa. Uma análise por protocolo que incluiu apenas aqueles que aderiram ao protocolo de exercícios por 75% ou mais encontrou uma diferença estatisticamente significativa (95% vs. 53% cicatrizados após 12 semanas).

Em um ECR de viabilidade do mesmo grupo de pesquisa anterior, O'Brien et al.<sup>17</sup> randomizaram 13 participantes para uma rotina domiciliar não supervisionada semelhante de exercícios de resistência progressiva além de compressão, mas sem a caminhada prescrita (n = 6), ou apenas compressão (n = 7). O estudo foi avaliado como tendo um baixo risco de viés em 4/5 tópicos.<sup>11</sup> Foi observada significância clínica, mas não estatística, no grupo de intervenção, com uma redução 32% superior no tamanho da úlcera em comparação com os cuidados habituais e uma melhora de 10% no número de participantes cicatrizados.

Heinen et al.<sup>18</sup> randomizaram 184 participantes para o programa Lively Legs (n = 92) ou cuidados habituais (n = 92). Lively Legs é um programa de aconselhamento liderado por uma equipe de enfermagem que combina sessões de aconselhamento sobre atividade física e adesão à terapia de compressão. O estudo foi avaliado como tendo baixo risco de viés em 4/7 tópicos.<sup>10</sup> Embora o grupo de intervenção tenha tido um desempenho significativamente melhor na realização de exercícios para as pernas e caminhadas de 10 minutos cinco dias por semana, não houve diferença em atingir 30 minutos de caminhada cinco dias por semana. Aos 18 meses, a cicatrização da úlcera foi de 55% no grupo de intervenção e de 45% no grupo controle.

Meagher et al.<sup>19</sup> randomizaram 35 participantes para exercícios domiciliares não supervisionados, além dos cuidados habituais (n = 18) ou para cuidados habituais (n = 17). O estudo foi avaliado como tendo baixo risco de viés em 3/5 tópicos.<sup>11</sup> Apenas 33% do grupo de exercícios alcançou uma média de 10 mil passos por dia. A diferença de risco para caminhada prescrita foi de 7 casos adicionais não significativos cicatrizados para cada 100 pacientes. Comparando todos os participantes que aumentaram os seus passos diários com aqueles que não o fizeram, as

taxas de cicatrização na semana 8 foram de 67% e 35%, respectivamente.

Jull et al.<sup>20</sup> randomizaram 40 participantes para exercícios domiciliares não supervisionados, além de compressão (n = 20) ou apenas compressão (n = 20). A rotina de treinamento progressivo consistiu em três séries de elevação do calcanhar a 80% do nível máximo de tolerância de cada participante. As séries foram prescritas por uma enfermeira na 3ª, 6ª e 9ª semana após a randomização e deveriam ser realizadas em dias alternados, por um período de 12 semanas. O estudo foi avaliado como tendo baixo risco de viés em 4/5 tópicos.<sup>11</sup> Embora a fração de ejeção do músculo da panturrilha tenha aumentado significativamente no grupo de exercício, não houve diferenças significativas nos parâmetros de cicatrização da úlcera, com mais úlceras cicatrizadas no grupo controle.

Em sua metanálise, Jull et al.<sup>11</sup> reuniram os resultados de cinco estudos. No geral, constataram que as taxas de cicatrização foram de 61% para os grupos combinados de atividade física (57 de 94 participantes), em comparação com 46% nos grupos controle combinados (44 de 96 participantes). Isso resultou em uma diferença de risco de 0,14, ou 14 casos adicionais cicatrizados para cada 100 pacientes (p = 0,04). O efeito foi impulsionado principalmente por dois estudos, que combinaram exercício de resistência progressiva com atividade física prescrita<sup>14,16</sup>, resultando em uma diferença de risco de 0,27, ou 27 casos adicionais cicatrizados para cada 100 pacientes (p = 0,004). O exercício de resistência progressiva por si só ou a prescrição de caminhar 10 mil passos por dia apenas não foram mais benéficos do que os cuidados habituais.

Como também concluído por Jull et al.<sup>11</sup> em sua recente metanálise, as evidências descritas acima podem agora ser consideradas suficientemente sugestivas para que os profissionais de saúde recomendem exercícios de resistência progressiva simples em combinação com atividade física a pessoas com UVP que sejam capazes de realizar o exercício e a atividade física para promover a cicatrização da UVP. Baseando-se em uma

metanálise de ECRs com baixo risco de viés, a qualidade da evidência é considerada alta. Além disso, os benefícios de realizar tais exercícios superam os possíveis danos. Embora alguns pacientes possam não preferir exercícios, a flexibilidade de prescrever exercícios não supervisionados em casa ou exercícios supervisionados em academias oferece aos profissionais de saúde a oportunidade de combinar os exercícios com as preferências individuais. Isso torna o exercício prescrito viável de ser executado. A utilização de recursos é limitada, especialmente com exercícios não supervisionados realizados em casa. Considerados em conjunto, trata-se de uma recomendação forte.

#### **Úlcera no pé relacionada ao diabetes (UPDs)**

Das 127 publicações identificadas no PubMed, encontramos duas revisões sistemáticas recentes sobre o efeito do exercício sem sustentação de peso em pessoas com UPD e múltiplas revisões sistemáticas sobre atividade física e sua associação com a (não) cicatrização de UPD. Considerando a importante distinção entre exercícios sem sustentação de peso e exercícios com sustentação de peso nesta população, essas duas formas de treinamento serão discutidas separadamente.

#### **Exercícios sem sustentação de peso para pessoas com UPDs**

Em uma revisão sistemática que focou no efeito do exercício na cicatrização de feridas em pessoas UPDs, Tran e Haley<sup>21</sup> encontraram três ECRs sobre o tema. Em uma revisão sistemática que se concentrou nos benefícios do exercício na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) e nos possíveis danos (por exemplo, problemas musculoesqueléticos, aumento do tamanho das feridas e amputação) em pessoas com UPD, Aagaard et al.<sup>22</sup> encontraram os mesmos três ECRs, cinco estudos de coorte ou viabilidade adicionais e dois estudos não publicados. Além disso, identificamos um protocolo de estudo para um ECR em andamento.<sup>23</sup> Os detalhes desses ECRs serão descritos nos parágrafos seguintes, começando pelos mais recentes. Os resultados dos estudos de coorte, de viabilidade e dos não publicados serão resumidos.

Eraydin e Aysar (2018) randomizaram 60 participantes para exercícios para os pés não supervisionados, realizados em casa e sem sustentação de peso, a serem realizados sentados, além dos cuidados habituais (n = 30), ou apenas para os cuidados habituais (n = 30).<sup>24</sup> O treinamento consistiu em um total de 18 exercícios diferentes a serem repetidos 10 vezes, duas vezes ao dia, durante 12 semanas. De acordo com os próprios participantes, a adesão ao exercício foi baixa (< 50%). O estudo foi avaliado como tendo baixo risco de viés em 4/10 tópicos<sup>21</sup> ou 0/5 tópicos.<sup>22</sup> Tanto o grupo intervenção quanto o grupo controle apresentaram redução significativa na área da ferida, ao passo que apenas o grupo de intervenção apresentou redução na profundidade da ferida. No entanto, nenhuma comparação entre intervenção e controle foi feita, e o grupo intervenção apresentava úlceras com tamanhos significativamente menores no início do estudo. Tal achado está de acordo com estudos anteriores.<sup>24,25</sup> A QVRS e os eventos adversos não foram relatados.

Joseph et al.<sup>26</sup> randomizaram 61 participantes para exercícios supervisionados em bicicleta ergométrica, além dos cuidados habituais (n = 30), ou apenas para os cuidados habituais (n = 31). Durante o exercício ergométrico, os participantes pedalarão com um pedal de ginástica padrão mantido constante e usaram uma palmilha especializada para aliviar a pressão sobre a úlcera. O exercício foi realizado três vezes por semana durante 12 semanas, durante as quais os participantes foram incentivados a aumentar o tempo de exercício para atingir 50 minutos. A adesão ao exercício não foi relatada. O estudo foi avaliado como tendo baixo risco de viés em 6/10 tópicos<sup>21</sup> ou 1/5 tópicos.<sup>22</sup> O grupo intervenção mostrou uma redução percentual significativamente maior no tamanho da úlcera em 12 semanas (94% vs. 55%; p < 0,05). A QVRS e os eventos adversos não foram relatados.

Em um ECR piloto, Flahr<sup>27</sup> randomizou 18 participantes para exercícios domiciliares não supervisionados sem sustentação de peso, além dos cuidados habituais (n = 10) ou apenas para os cuidados habituais (n = 8). A rotina de treinamento consistia em um total de quatro exercícios diferentes

a serem repetidos 10 vezes, duas vezes ao dia, durante 12 semanas. A adesão ao exercício foi mista, embora geralmente baixa. O estudo foi avaliado como tendo baixo risco de viés em 4/10 tópicos<sup>21</sup> ou 1/5 tópicos.<sup>22</sup> A redução percentual no tamanho da úlcera não diferiu entre o grupo intervenção e o grupo controle ( $p = 0,70$ ), embora nenhum participante do grupo intervenção tenha apresentado aumento no tamanho da úlcera, ao passo que três participantes do grupo controle o fizeram. Uma complicação foi observada no grupo intervenção: um participante desistiu por desenvolver osteomielite. A QVRS não foi relatada.

Sete estudos observacionais incluíram coletivamente 136 participantes com UPDs.<sup>22</sup> Os programas de exercícios variaram e incluíram os exercícios de Buerger<sup>28-30</sup>, um programa de exercícios clínico que compreende uma combinação de exercícios aeróbicos, exercícios de resistência e exercícios ativos de flexão dorso-plantar do tornozelo<sup>31</sup>, um programa clínico de exercícios individualizados que consiste em exercícios aeróbicos e de resistência com precauções específicas de segurança<sup>32</sup>, um programa de exercícios sentado<sup>33</sup> e um programa de exercícios de movimento passivo.<sup>34</sup> Um estudo não publicado sugeriu melhora nos aspectos de QVRS, fadiga e função física após os exercícios, mas sem fornecer detalhes que possam ser adequadamente avaliados.<sup>22</sup> Foram relatados diversos eventos adversos, incluindo problemas musculoesqueléticos, aumento do tamanho das feridas e amputações.<sup>22</sup> Ao mesmo tempo, também foram relatados alguns resultados positivos sobre o tamanho e a cicatrização das feridas.<sup>22</sup> A adesão e a satisfação com a maioria dos programas de exercícios foram altas. Como essa observação é contrária aos resultados dos estudos controlados, não se pode excluir que este efeito possa ser o resultado de uma maior atenção dos profissionais de saúde ou da desejabilidade social na resposta.

Portanto, como também concluíram Tran e Haley<sup>21</sup> e Aagaard et al.<sup>22</sup>, não há evidências suficientes para afirmar que exercícios sem sustentação de peso sejam benéficos na cicatrização de úlceras. Não está claro se os possíveis benefícios deste tipo de

treinamento superam os danos, e o efeito na QVRS ou em outros desfechos relatados pelos pacientes é desconhecido.

### **Atividade física com sustentação de peso para pessoas com UPDs**

Sobre o tema atividade física com sustentação de peso para pessoas com UPDs, não foram encontrados estudos de intervenção, o que não foi surpreendente considerando o debate em torno deste tema. No entanto, identificamos múltiplas revisões sistemáticas que resumem os resultados de estudos observacionais sobre a associação entre atividade com sustentação de peso e cicatrização de úlceras.

Em duas revisões sistemáticas recentes, Jarl et al.<sup>35</sup> e Hulshof et al.<sup>36</sup> relataram os resultados de, no total, seis estudos únicos sobre a relação entre atividade física com sustentação de peso e cicatrização de úlceras. Dois estudos avaliaram a associação diretamente, ao passo que os outros quatro de forma indireta.

Em um ECR, Najafi et al.<sup>37</sup> recrutaram 49 participantes com úlceras neuropáticas plantares não isquêmicas. Os participantes foram randomizados em dois grupos e receberam um dispositivo de alívio de pressão não removível ou removível na altura do joelho. A adesão ao uso não foi avaliada para o dispositivo removível. O estudo foi avaliado como tendo baixo risco de viés em 1/6 dos tópicos.<sup>36</sup> Uma proporção de 51% dos participantes com úlcera cicatrizada após 12 semanas deu mais passos diários no início do estudo em comparação com aqueles com úlcera que não cicatrizou (5.304 vs. 4.312). No entanto, ocorreu o oposto na última visita antes da cicatrização (2.595 vs. 5.586). Nenhuma das associações foi estatisticamente significativa. Em uma análise secundária deste ECR, os autores descobriram que 1.000 passos diários reduziram as taxas de cicatrização de úlceras em aproximadamente 5% e sugeriram que até 3 mil passos diários não teriam um impacto negativo na cicatrização de úlceras.<sup>38</sup>

Em um ECR, Van Netten et al.<sup>39</sup> recrutaram 31

participantes com úlcera plantar neuropática. Os participantes foram randomizados para usar um dispositivo removível de alívio de pressão na altura do joelho ou tornozelo. A adesão ao uso foi avaliada subjetivamente, com base em autorrelatos. O estudo foi avaliado como tendo baixo risco de viés em 3/6 tópicos.<sup>36</sup> Uma proporção de 68% dos participantes cuja úlcera cicatrizou após 12 semanas deu menos passos diários (de modo não significativo) em comparação com aqueles cuja úlcera não cicatrizou (7.222 vs. 9.706). No entanto, o número médio de passos diários naqueles cuja úlcera cicatrizou (mais de 7 mil) é superior à média global<sup>40</sup> e indica que níveis relativamente normais de atividade com sustentação de peso podem ainda ser viáveis e, ao mesmo tempo, permitir cicatrização da úlcera no prazo de 12 semanas.

Em um estudo prospectivo, Crews et al.<sup>41</sup> acompanharam 79 participantes com úlcera neuropática ou neuroisquêmica em área de pressão. Eles constataram que essa população passava em média 6,7 horas diárias realizando alguma atividade física. A cicatrização da úlcera após 6 semanas foi de 24%. Em uma análise secundária, contagens mais elevadas de passos diários foram associadas a um menor tamanho da úlcera após seis semanas, sugerindo o possível benefício da atividade física.<sup>42</sup> No entanto, esta associação não foi estatisticamente significativa nas análises multivariadas e não foram fornecidos mais detalhes.

Três estudos avaliaram indiretamente a associação entre atividade com sustentação de peso e cicatrização de úlceras. Armstrong et al. (2001) e Lavery et al. (2015) recrutaram um total de 196 participantes em dois ECRs, comparando um Gesso de Contato Total não removível (GCT) com dois dispositivos removíveis de alívio de pressão (andadores e sandálias).<sup>43,44</sup> Os dispositivos com menor contagem de passos diários, o GCT tiveram as maiores taxas de cicatrização. No entanto, o grupo que recebeu andadores apresentou contagens de passos igualmente baixas e taxas de cicatrização muito piores, ao passo que o grupo designado para usar sandálias teve contagens de passos muito mais altas, mas taxas de cicatrização semelhantes

às do primeiro grupo. Dessa forma, esses estudos não fornecem evidências de nenhuma associação, uma vez que a adesão ao uso e as funcionalidades biomecânicas dos dispositivos também podem explicar as diferenças nos resultados de cicatrização. Por último, Saltzman et al. (2004) investigaram os efeitos do número diário de passos no tempo de cicatrização da úlcera, em uma coorte de pacientes tratados com GCT por até 13 semanas.<sup>45</sup> As análises dos pesquisadores sugerem que os pacientes que dão em média 2.083 passos diários se recuperaram em 6,7 semanas, ao passo que aqueles que dão o dobro de passos se recuperaram em 8,9 semanas Sem diferença estatística.

No geral, em consonância com ambas as revisões sistemáticas<sup>35,36</sup>, pode-se concluir que não há associação estatisticamente significativa entre atividade com sustentação de peso (mais frequentemente referida como o número de passos diários) e cicatrização de úlceras. Contudo, foi observada na maioria dos estudos uma tendência à associação negativa, com um maior número de passos nos pacientes cujas úlceras não cicatrizaram no momento da avaliação do desfecho primário (geralmente, 12 semanas).

#### **Recomendações de atividade física para pessoas com UPD**

Os achados de estudos sobre atividade física sem e com sustentação de peso e suas associações com a cicatrização de úlceras geram um cenário misto. Não há evidências diretas que sugerem que a atividade com sustentação de peso tenha um impacto negativo na cicatrização da úlcera, já que até 3 mil passos diários podem não afetar a cicatrização, ao passo que até 7 mil passos diários podem ser possíveis e ainda permitir a cicatrização da úlcera neuropática plantar do antepé em 12 semanas. No entanto, a tendência observada na maioria dos estudos parece sugerir que é clinicamente sensato ser cauteloso com atividades com sustentação de peso durante o processo de cicatrização da úlcera e que atividades sem sustentação de peso são preferidas para atingir as metas de atividade física.

No entanto, no que diz respeito às atividades sem

sustentação de peso, elas requerem exercícios estruturados, difíceis de serem realizados regularmente, com baixas taxas de adesão observadas nos três ECRs sobre este tema<sup>21</sup> e com efeitos clínicos limitados na cicatrização de úlceras.<sup>21</sup> Portanto, não há evidências que recomendem atividade física sem sustentação de peso com o objetivo de melhorar os resultados de cicatrização de úlceras. Os requisitos relativos à adesão a estes regimes de exercícios são diferentes das atividades com sustentação de peso, uma vez que estas últimas incluem principalmente etapas que são necessárias para simplesmente ir de um lugar para outro, e, como tal, fazem parte da vida diária. Isso significa que a atividade física com sustentação de peso pode ser considerada mais fácil de praticar. Além disso, quanto mais fisicamente ativas forem as pessoas durante a cicatrização da úlcera, mais rápida e fácil será a transição para a mobilidade apresentada antes da úlcera<sup>46,47</sup>, em especial no que diz respeito à atividade física com sustentação de peso.

Embora seja evidente a necessidade de mais estudos para investigar melhor esta associação, as evidências contemporâneas oferecem sugestões de que, pelo menos, alguma atividade diária com sustentação não seria prejudicial à cicatrização da úlcera – especialmente quando há alívio de pressão adequado.<sup>48</sup> Isso significa que os pacientes com úlcera plantar relacionada ao diabetes podem ter pelo menos alguma condição física geral e força muscular dos membros inferiores sem precisar participar de programas de exercício estruturados.

Portanto, recomendamos que as pessoas com UPD não alterem sua rotina de atividade física em comparação com o período anterior ao desenvolvimento da úlcera, desde que haja alívio de pressão adequado na úlcera. Isso pode ser mantido enquanto a úlcera mostrar sinais de progresso na cicatrização. No entanto, deve-se considerar reduzir os níveis de atividade física quando não for possível proporcionar alívio de pressão adequado, quando a cicatrização da úlcera parar de progredir ou quando a úlcera ainda não tiver cicatrizado após 12 semanas de tratamento multidisciplinar.

Os benefícios de manter atividade física com sustentação de peso podem superar os danos, desde que as condições descritas acima sejam respeitadas. Esperamos que os pacientes valorizem sua independência e mobilidade em vez de serem restritos em sua atividade física, enquanto isso for viável e não envolver o uso de recursos. No entanto, dada a baixa qualidade da evidência, esta é uma recomendação fraca.

Não recomendamos exercícios estruturados sem sustentação de peso com o objetivo de melhorar a cicatrização de úlceras, pois não há evidências de que sejam benéficos – na verdade, envolvem possíveis danos. Dada a baixa qualidade da evidência, esta também é uma recomendação fraca.

#### **Outras feridas crônicas**

Para outras feridas crônicas, encontramos 344 publicações utilizando o termo geral “feridas crônicas”, 47 abordando úlceras arteriais e 85 examinando UPs. Entretanto, nenhuma dessas publicações estudou os efeitos do exercício na cicatrização de úlceras arteriais, UPs ou outras feridas crônicas. Sendo assim, não podemos fornecer recomendações sobre atividade física para melhorar a cicatrização dessas feridas crônicas.

#### **Considerações finais**

Considerando a alta qualidade das evidências e os efeitos benéficos na cicatrização de úlceras, recomendamos fortemente a prescrição de exercícios para pessoas com UVPs com o objetivo de melhorar a cicatrização. Para pessoas com UPDs, algumas recomendações fracas poderiam ser feitas. No entanto, o debate sobre este tema continua, pois são necessários mais estudos. Para outras feridas crônicas, infelizmente, não podemos fornecer nenhuma recomendação.

Para todas as pessoas com feridas crônicas, é geralmente aconselhável seguir as recomendações da OMS sobre atividade física. Isso inclui realizar atividade física geral e limitar o comportamento sedentário, com o objetivo de maximizar os benefícios à saúde. No entanto, é importante que os pacientes e os profissionais de saúde garantam em

conjunto que a atividade física possa ser realizada em um ambiente seguro que não prejudique o paciente e a sua ferida crônica.

## 4. Nutrição

### Introdução

O estado nutricional e a capacidade de cicatrização de feridas estão intimamente associados. Do ponto de vista evolutivo, o período de inflamação após a lesão e a subsequente cicatrização da ferida foram associados à diminuição da ingestão alimentar. Na natureza, um animal geralmente se esconde após uma lesão e não come até que a fase inflamatória seja resolvida, o processo de cicatrização fisiológico aconteça (pelo menos parcialmente) na fase anabólica e a reação catabólica tenha terminado.<sup>49</sup> Imediatamente após a lesão e durante as fases iniciais de cicatrização, o animal selvagem perde o apetite e, durante a fase de anorexia, os substratos energéticos e aqueles necessários para a inflamação e regeneração são obtidos de seus próprios tecidos. A atividade física também diminui significativamente durante os estágios iniciais de cicatrização da ferida. A combinação de inatividade e inflamação durante a fase inicial contribui para a mobilização dos substratos necessários para a sobrevivência e a cicatrização da ferida.<sup>50</sup>

As consequências metabólicas e nutricionais são importantes para todas as fases do processo de cicatrização de feridas (ver Tabela 1).<sup>49,51</sup> Para fins de referência, fornecemos no Apêndice 2 uma tabela com valores nutricionais normais para adultos saudáveis (disponível em <https://ewma.org/what-we-do/projects/lifestyle-factors>).

Quando as reservas teciduais de energia e outros substratos (proteínas, lipídios, eletrólitos e micronutrientes) são suficientes, a reação catabólica associada à cicatrização fornecerá todos os metabólitos necessários para um processo de cicatrização bem-sucedido. Essa reação garante a cicatrização da ferida e a sobrevivência do organismo. Nessas circunstâncias, não é necessário nenhum suporte nutricional especial. No entanto, em determinadas situações, o processo de cicatrização não pode ocorrer com sucesso devido à falta de substratos nutricionais:

- As reservas corporais de energia e substratos metabólicos necessários estão esgotadas antes da lesão e da formação da ferida.

**Tabela 1: Consequências metabólicas e nutricionais do processo de cicatrização de feridas**

- 
1. Hemostasia: A coagulação sanguínea evita a perda de sangue; durante esta fase, são liberados agentes pró-inflamatórios e estimuladores da proliferação de fibroblastos.
  2. Inflamação: Além de proteger contra a invasão infecciosa no lado da ferida, a resposta inflamatória também contribui com a mobilização dos substratos necessários para a cicatrização da ferida e de substratos importantes para a resolução do processo inflamatório.
  3. Proliferação: Os substratos liberados formam tecidos periféricos que são utilizados na formação do tecido de granulação e na epitelização da ferida.
  4. Remodelação: Esta fase é importante para melhorar a função do tecido lesionado e cicatrizado. Dura diversas semanas a meses. Durante esse tempo, o tecido de granulação é reconstruído, a cicatriz se transforma e o colágeno amadurece. A ingestão de substratos nutricionais adequados aliada à reabilitação e fisioterapia específica são importantes para esta fase.
- 

**Referências:** <sup>49,51</sup>

- O processo de cicatrização é complicado e prolongado e, devido à inflamação crônica, as reservas do corpo esgotam-se antes do processo de cicatrização terminar.
- Ambas as situações mencionadas acima estão combinadas.

### **Reservas corporais esgotadas prejudicam a cicatrização de feridas**

A desnutrição (estado nutricional inadequado) influencia negativamente a cicatrização de feridas.<sup>52</sup> Em particular, uma quantidade adequada de massa corporal magra (MCM) ou massa celular corporal (MCC) são importantes neste contexto. Esse fato foi confirmado por diversos estudos em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos quando estavam desnutridos.<sup>53</sup> Foi repetidamente demonstrado que um MCM total está relacionado à má cicatrização de feridas cirúrgicas.<sup>54,55</sup> Nos países ocidentais, a desnutrição é geralmente uma consequência de uma doença subaguda ou crônica em curso. No entanto, estudos recentes realizados na África, onde a subnutrição ainda é um grande problema, também mostraram que o mau estado nutricional é um dos fatores de risco para a má cicatrização de feridas cirúrgicas.<sup>56,57</sup>

Foi apresentado que o suporte nutricional melhora a cicatrização pós-operatória em pacientes desnutridos no pré-operatório.<sup>58-60</sup> No entanto, em pacientes com feridas crônicas, foi demonstrada uma perda de MCM apesar da nutrição adequada, com subsequente acúmulo de gordura e obesidade. Isso ocorre possivelmente porque a inflamação prolongada, a dor e a imobilidade causam a perda de massa celular (especialmente muscular)<sup>61</sup>, e a ingestão excessiva de energia leva ao acúmulo de gordura. No entanto, o aumento das reservas de gordura corporal não parece proteger contra o desenvolvimento de feridas ou ajudar na cicatrização de feridas.<sup>62</sup> Essa é uma explicação provável para a razão pela qual a obesidade combinada com a perda de massa magra é bastante frequente em pacientes com feridas crônicas (por exemplo, UVPs, UPDs e UPs).<sup>63,64</sup> Esse tipo de desnutrição é denominado obesidade sarcopênica. A ligação entre obesidade

sarcopênica e feridas crônicas que não cicatrizam pode ser explicada por diferentes ciclos de substrato (veja abaixo).

### **Processos de cicatrização crônicos e complicados levam à perda de massa celular corporal**

A presença de desnutrição (especialmente redução da MCC) é uma consequência comum de um processo inflamatório crônico. Isso ocorre porque a inflamação estimula processos catabólicos e, simultaneamente, diminui a síntese proteica no músculo esquelético.<sup>65,66</sup> A perda líquida de proteína do tecido muscular com subsequente diminuição da quantidade de músculo esquelético e função muscular inadequada são consequências adicionais. Além disso, a inflamação crônica leva à perda de apetite, o que impede a ingestão normal de alimentos.<sup>67,68</sup> O aumento da saciedade também pode alterar a proporção normal entre ingestão de carboidratos e gordura. Isso pode levar a uma ingestão relativamente maior de energia gordurosa, que é, então, armazenada no tecido adiposo e pode também influenciar negativamente o processo inflamatório e a cicatrização de feridas.<sup>69</sup> Ainda, a presença da ferida está geralmente associada à dor e à perda de função na parte do corpo comprometida com a ferida. A inflamação, a dor e a função prejudicada relacionadas à ferida levam à diminuição da atividade física. Como a atividade física é uma condição essencial para a regeneração muscular (ver a seção “O efeito da atividade física”) e para a síntese líquida de proteínas musculares, a perda de massa muscular e de função muscular é uma consequência lógica.<sup>70,71</sup> Portanto, o próprio processo inflamatório, a desnutrição relacionada à doença e a diminuição da atividade física induzem o desenvolvimento da sarcopenia, que muitas vezes está oculto pelo acúmulo de tecido adiposo. Isso leva à desnutrição e é chamado de obesidade sarcopênica.<sup>61</sup>

### **Combinação de ambas as situações**

A escassez de substratos endógenos para uma cicatrização eficaz de feridas é evidente em pessoas que estavam subnutridas antes da lesão. Nessa situação, os substratos endógenos necessários para

uma cicatrização eficaz da ferida são deficientes e, assim, adiam o processo de cicatrização imediatamente após a lesão e a formação da ferida.<sup>72</sup> A escassez de substratos endógenos necessários para a cicatrização completa da ferida também leva a reações sistêmicas anormais. Nesse caso, os processos inflamatórios não são modulados por vias anti-inflamatórias como ocorre em condições normais.<sup>73</sup>

### Ciclo inflamação-desnutrição

É necessário atentar-se para a possível existência de um ciclo problemático das condições. Uma ferida que não cicatriza torna-se uma fonte de reação inflamatória. Essa reação resulta em irritação inflamatória crônica, que tem consequências catabólicas em todo o organismo. A redução da capacidade de síntese de proteínas musculares<sup>74</sup> é uma dessas consequências. Ao mesmo tempo, o apetite e as preferências alimentares mudam devido à dor crônica e à inflamação, o que leva à perda de apetite ou ao aumento da ingestão de alimentos ricos em gordura.<sup>75</sup> A ingestão de alimentos ricos em gordura, juntamente com uma baixa ingestão de proteínas e micronutrientes, aumenta a inflamação e produz uma subsequente perda de massa muscular – que pode estar combinada com a obesidade.<sup>67</sup> A falta de exercício fecha então o círculo vicioso da inflamação e da imobilidade devido à desnutrição, porque, sem exercício, a síntese de proteínas estruturais no músculo esquelético não acontece.<sup>76</sup> Em países desenvolvidos, problemas na cicatrização de feridas geralmente não causa diretamente a morte (como nos animais) devido aos cuidados de saúde avançados. No entanto, frequentemente, resulta na transição para o estágio crônico. Assim, os pacientes não morrem diretamente da lesão e da ferida, mas devido às complicações da ferida que não cicatriza. A sua condição pode deteriorar-se gradualmente e eles podem vir a óbito devido às consequências da inflamação crônica e da incapacidade que as complicações causam. Esse cenário é principalmente comum em pacientes idosos.

### Apoio nutricional

Fica evidente pelas informações acima que o

controle do estado nutricional e da ingestão alimentar devem sempre fazer parte do tratamento complexo do paciente. Contudo, o tratamento também deve ser holístico. Sem tratamento local e sistêmico direcionado, a influência do apoio nutricional é incerta. Pelo contrário, o paciente que já sofreu de desnutrição grave antes do aparecimento da ferida não consegue atingir a cicatrização desejada sem apoio nutricional. Portanto, a triagem nutricional deve sempre fazer parte do tratamento do paciente com ferida. Existem diversas ferramentas de triagem descritas na literatura. Na Europa, a mais frequente ainda é a NRS 2003, por meio da qual presume-se desnutrição se:

1–  $IMC = (\text{peso em kg}) / (\text{altura}^2 \text{ em m}^2)$   
< 20,5 kg/m<sup>2</sup>.

2– O paciente perdeu peso nos últimos três meses.

3– O paciente teve uma ingestão alimentar reduzida na última semana.

4– O paciente está gravemente doente (por exemplo, em terapia intensiva).

Em conjunto com esses critérios, nas pessoas idosas, a desnutrição também pode ser devido a:

A – Problemas de mobilidade (acamado ou restrito à cadeira, mas capaz de sair da cama ou cadeira).

B – Estresse psicológico ou doença aguda nos últimos três meses.

C – Problemas neuropsicológicos, como demência leve/grave ou depressão.

Para leitura adicional, consulte as referências fornecidas.<sup>77,78</sup>

A prática de apoio nutricional deve ser diferente nas seguintes situações:

- Ferida aguda em indivíduo bem nutrido

- Ferida aguda em paciente com desnutrição
- Ferida de difícil cicatrização em paciente sem desnutrição
- Ferida de difícil cicatrização em paciente desnutrido

#### **Ferida aguda em paciente bem nutrido**

Nessa situação, o apoio nutricional especial geralmente não é obrigatório. Uma ferida aguda geralmente cicatriza bem, e as consequências metabólicas de sua presença não são duradouras. Até mesmo a perda temporária de apetite, geralmente associada à dor, não persiste por muito tempo. Após uma semana, a ingestão de alimentos geralmente volta ao normal. Nesses pacientes, basta monitorar a ingestão alimentar e controlar o estado nutricional geral. Se a redução da ingestão alimentar for superior a sete dias, devem ser identificados os possíveis riscos e considerar um apoio nutricional.<sup>77</sup>

#### **Ferida aguda em paciente com desnutrição**

Se o paciente estiver desnutrido antes do ferimento (perda de massa muscular esquelética e gordura subcutânea e incapaz de comer), a cicatrização da ferida provavelmente apresentará complicações. Esse fato é evidente em estudos em pacientes submetidos à cirurgia por circunstâncias agudas com diferentes estados nutricionais.<sup>53-55</sup> Nesses pacientes tanto a cicatrização de feridas quanto às complicações pós-operatórias são afetadas negativamente.<sup>56,57</sup> Devido à desnutrição, o risco de cicatrização ineficaz da ferida e o atraso no processo de cicatrização podem levar a uma cicatrização mais demorada e à cronicidade da ferida. Isso também pode estar parcialmente associado a distúrbios microcirculatórios, que ocorrem em pacientes com baixos níveis de proteínas plasmáticas.<sup>79</sup>

Pelas razões descritas acima, conclui-se que a avaliação adequada da ingestão alimentar é necessária em pessoas desnutridas com feridas (ou operadas).<sup>60,77</sup> Se a ingestão nutricional for insuficiente, é necessário iniciar o apoio nutricional o mais cedo possível. O apoio nutricional deve

fornecer não somente a energia e os nutrientes para as necessidades energéticas básicas de uma pessoa (medidas, por exemplo, por calorimetria indireta), como também os substratos necessários ao processo de cicatrização de feridas. Isso se aplica predominantemente ao fornecimento de proteínas (pelo menos, 1,5 g·kg<sup>-1</sup>·dia<sup>-1</sup>). Contudo, a necessidade de carboidratos, ácidos graxos essenciais, vitaminas e oligoelementos também deve ser considerada. Esses são especialmente importantes para pessoas que já estão desnutridas antes de serem submetidas a um procedimento cirúrgico.<sup>50,60,80</sup> O problema é que não existem estudos nutricionais randomizados e controlados em pacientes desnutridos, pois tais estudos são difíceis e pouco éticos de serem realizados em pessoas já subnutridas, que quase certamente necessitam de apoio nutricional.<sup>81</sup>

#### **Ferida de difícil cicatrização em paciente sem ingestão alimentar problemática**

Quando uma ferida progride para o estágio crônico, torna-se uma fonte permanente de irritação inflamatória para todo o organismo.<sup>50,82</sup> Embora essa resposta inflamatória seja de intensidade baixa ou moderada, ela altera o metabolismo de vários órgãos. Os órgãos típicos afetados são os músculos esqueléticos, nos quais a inflamação de baixo grau reduz a síntese de proteínas estruturais;<sup>65</sup> no fígado, a inflamação influencia a síntese de proteínas plasmáticas e aumenta a produção de glicose.<sup>83</sup> Dessa forma, a inflamação causada pela ferida altera os fluxos de substratos nutricionais no organismo.<sup>84</sup> O anabolismo nos músculos esqueléticos é reduzido, enquanto a degradação das proteínas musculares aumenta.<sup>74</sup> Ao mesmo tempo, a resistência à insulina se intensifica e a gliconeogênese e a renovação da glicose aumentam.<sup>83</sup> Isso frequentemente leva a níveis elevados de glicose plasmática. Nos pacientes diabéticos, a compensação piora, podendo levar à hiperglicemia grave com todas as consequências metabólicas.<sup>85</sup> A inflamação também leva ao aumento da renovação de ácidos graxos livres devido ao aumento da lipólise no tecido adiposo. A elevada renovação dos ácidos graxos livres altera a distribuição da gordura, e os ácidos graxos são subsequentemente armazenados, não apenas no

tecido adiposo subcutâneo, mas também em outros órgãos, especialmente nos músculos esqueléticos, no fígado e na área intra-abdominal.<sup>86-88</sup>

A presença de uma ferida de difícil cicatrização frequentemente reduz a prática de atividade física. Isso leva à perda de massa muscular (ver a seção “Atividade física e cicatrização de feridas”).<sup>76</sup> Além disso, a imobilização e a ausência de atividade física aumentam a resistência à insulina, o que influencia negativamente a cicatrização de feridas. Especialmente nas pernas, a função muscular é importante para a microcirculação (do sangue e linfática). Portanto, é influenciada negativamente pela falta de atividade.<sup>3</sup> Dessa forma, a inatividade tem efeitos adversos na circulação do líquido intersticial, que é importante para a sua pressão negativa de que está naturalmente presente no tecido subcutâneo.<sup>89</sup> Consequentemente, a microcirculação prejudicada e o edema resultante comprometem a entrega de substratos, importantes para a cicatrização de feridas.<sup>90</sup>

Os objetivos do paciente podem ser:

- Aumentar a massa de tecido muscular para melhorar a atividade física
- Prevenir o acúmulo indesejado de tecido adiposo (especialmente em indivíduos já obesos) e a obesidade sarcopênica
- Fornecer energia para a atividade física necessária à reabilitação.

Esses objetivos nutricionais são, muitas vezes, combinados entre si. Por exemplo, em um paciente obeso com perda muscular e úlcera cutânea, os objetivos nutricionais são:

- Melhorar a cicatrização da ferida
- Reduzir a massa gorda corporal
- Melhorar a atividade física e a mobilidade
- Aumentar o crescimento e a força dos

músculos esqueléticos.

### **Feridas de difícil cicatrização em pacientes subnutridos**

A situação é especialmente problemática quando a ferida crônica é complicada por desnutrição preexistente. Isso se deve à presença de uma ferida com complicações em um indivíduo já desnutrido ou aos efeitos negativos da ferida crônica no estado nutricional (ver acima).

É uma situação difícil, pois a desnutrição influencia negativamente a cicatrização de feridas, e a presença de ferida e inflamação crônica é desfavorável para a melhora do estado nutricional, principalmente para a restauração da MCC.<sup>91</sup> Além disso, a reparação do tecido muscular requer atividade física, que geralmente é influenciada negativamente em pacientes com paciente está em um ciclo vicioso, e somente uma abordagem complexa poderá melhorar tanto o estado nutricional quanto o processo de cicatrização da ferida. Nessa situação, o tratamento local deve ser sempre combinado com uma alimentação adequada e outros planos de tratamento, especialmente fisioterapia e atividade física adequada.<sup>92</sup>

Em pacientes desnutridos com feridas que não cicatrizam, fórmulas nutricionais especiais parecem ser eficazes<sup>93</sup> (esses substratos serão discutidos na próxima parte). Suplementos enriquecidos com arginina, proteínas e antioxidantes aumentaram a taxa de cicatrização de UP em pessoas não desnutridas. No entanto, o efeito foi mais observado em pacientes desnutridos que necessitaram de apoio nutricional.<sup>94-96</sup>

### **Substratos especiais**

A procura de substratos especiais para fins médicos tem sido grande entre pacientes e cuidadores, e a cicatrização de feridas não é exceção nesse caso.<sup>97</sup> Infelizmente, a crença em substratos milagrosos reduz a ênfase em uma abordagem holística e nas mudanças de estilo de vida que são importantes para muitos pacientes com feridas que não cicatrizam. Diversos substratos especiais foram sugeridos para melhorar a cicatrização de feridas. Eles podem ser

divididos em:

- Proteínas e aminoácidos
- Ácidos graxos
- Vitaminas
- Oligoelementos.

### **Proteínas e aminoácidos**

Um fornecimento adequado de proteínas é importante para a divisão celular e para a boa cicatrização de feridas porque é uma fonte de aminoácidos essenciais, que não podem ser sintetizados no corpo humano. Como o colágeno é a principal proteína produzida na cicatrização de feridas, a falta de aminoácidos essenciais diminui a síntese de colágeno e a produção de fibroblastos. Embora todos os aminoácidos proteínogênicos sejam importantes para o processo de cicatrização, alguns aminoácidos podem ser cruciais. Por exemplo, a metionina e a cisteína estão envolvidas na síntese do tecido conjuntivo e do colágeno. No entanto, o suplemento de aminoácidos mais frequente em fórmulas destinadas à cicatrização de feridas é a arginina.<sup>98</sup> A arginina pode melhorar a proliferação celular, o acúmulo de colágeno, a reação imunológica e a secreção do hormônio do crescimento.<sup>99-101</sup> No entanto, o efeito da arginina depende da sua via metabólica.<sup>102</sup> O metabolismo da arginina em poliamidas é importante para a divisão celular e regeneração tecidual.<sup>103</sup> Por outro lado, o efeito positivo da arginina pode ser alterado para negativo na presença de inflamação grave. Isso provavelmente se deve à diminuição da atividade da arginase<sup>104</sup>, que desloca o metabolismo da arginina para metabólitos pró-inflamatórios e antiproliferativos.<sup>105</sup> Portanto, o efeito da arginina depende do estado geral do paciente, bem como do tipo de ferida e da fase de cicatrização. Provavelmente devido a esse fato, não há evidências convincentes de que a suplementação de arginina por si só possa melhorar a cicatrização de feridas.<sup>106</sup>

### **Ácidos graxos ômega-3**

Os ácidos graxos são componentes importantes

das membranas celulares e são substratos para a síntese de eicosanoides, que promovem o processo inflamatório. Sabe-se que a aplicação local e sistêmica de ácidos graxos ômega-3 melhora a cicatrização de feridas experimentais em voluntários saudáveis.<sup>107</sup> Surpreendentemente, descobriu-se que a suplementação com esses ácidos graxos aumenta a inflamação local.<sup>107</sup> Recentemente, observou-se que o ácido linoleico conjugado (ALC) melhora o fechamento de feridas em animais experimentais.<sup>108</sup> No entanto, os animais suplementados com ácidos graxos ômega-3 exibiram respostas piores durante a sepse por *E. coli* e tiveram resultados significativamente piores durante a infecção cutânea por *Staphylococcus aureus*.<sup>109</sup> Devido à falta de estudos apropriados, a relevância clínica dos ácidos graxos na cicatrização de feridas continua incerta.<sup>110,111</sup>

### **Vitamina C**

O ácido ascórbico é um cofator essencial para a síntese de colágeno e a estabilização de sua estrutura de tripla hélice. Também é necessário para a migração de monócitos para o tecido ferido, resposta imunológica ideal e divisão celular durante a fase inflamatória da cicatrização de feridas. No entanto, faltam dados confiáveis eluciem pacientes com feridas de difícil cicatrização.<sup>109,110</sup>

### **Zinco**

O zinco é um cofator para muitas reações enzimáticas envolvidas na biossíntese de RNA, DNA e proteínas. Assim, o zinco é essencial para todas as células em proliferação, e um baixo nível de zinco diminui o fechamento da ferida e suprime o processo inflamatório.<sup>112</sup> A eficácia e o risco da suplementação de zinco no tratamento de feridas são um assunto de muita discussão na literatura. A crença geral é que a suplementação de zinco é benéfica quando um paciente tem deficiência desse mineral, mas não na ausência de deficiência.<sup>113</sup> No entanto, faltam dados fundamentados envolvendo feridas de difícil cicatrização.<sup>110,111</sup>

### **Ferro**

O ferro é um cofator das enzimas de hidrólise proliil e lisil, essenciais para a síntese de colágeno.

Conseqüentemente, a deficiência grave de ferro e a anemia podem interferir no processo de cicatrização de feridas.<sup>114,115</sup> No entanto, estudos prospectivos são escassos.

### **Outros micronutrientes**

Os papéis específicos de muitos outros micronutrientes, como as vitaminas A, B e E e os oligoelementos (selênio, cobre e manganês), foram descritos no processo de cicatrização de feridas.<sup>114</sup> A deficiência desses nutrientes está associada a lesões cutâneas. No entanto, devido à complexidade relacionada aos efeitos mútuos de vários nutrientes, é difícil e provavelmente impossível destacar um ou mais nutrientes que sejam os mais importantes neste processo. Portanto, a prevenção de deficiências é provavelmente importante para o tratamento de todas as feridas grandes ou que não cicatrizam<sup>81</sup>. Contudo, não existem dados baseados em metanálises de estudos prospectivos randomizados.

### **Considerações finais**

Uma abordagem holística para o paciente com ferida crônica e difícil de cicatrizar é essencial. A ingestão nutricional deve ser cuidadosamente monitorada.

Para tanto, é adequado utilizar um método em que a ingestão alimentar seja avaliada por meio do monitoramento da parte consumida da porção (método de constatação da porcentagem de sobra). Se o consumo real de alimentos não corresponder à ingestão planejada, devem ser utilizados suplementos nutricionais. Quando necessário, os suplementos devem ser utilizados o mais rápido possível e principalmente por via oral. Porém, a ingestão do paciente deve ser calculada para suprir não só o gasto energético, mas também os substratos para cicatrização de feridas, regeneração corporal (muscular) e atividade física.

Em pacientes desnutridos e sem as reservas necessárias, parece ser vantajoso usar um suplemento nutricional especial desenvolvido para a cicatrização de feridas. A combinação de antioxidantes, vitaminas, oligoelementos e modificadores inflamatórios, juntamente com uma dose aumentada de proteína, melhorou a cicatrização de UPs em estudos prospectivos duplo-cegos e randomizados.<sup>93</sup> Nos casos de indivíduos desnutridos, quando são sugeridos nutrientes especiais ou suporte nutricional, é necessária a supervisão de um nutricionista.

# 5.

## Recomendações

Seção	Recomendações
<b>Atividade física</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Recomendamos exercícios simples de resistência progressiva em combinação com a prescrição de atividade física para pessoas com úlcera venosa na perna, que são capazes de realizar exercícios e atividades físicas para promover a cicatrização da úlcera.</li><li>• Para pessoas com úlcera no pé relacionada ao diabetes, recomendamos não alterar a atividade física em comparação com o período anterior ao desenvolvimento da úlcera, desde que haja alívio adequado de pressão para a úlcera.</li><li>• Para pessoas com úlcera no pé relacionada ao diabetes, recomendamos reduzir os níveis de atividade física quando não for possível aliviar a carga sobre a úlcera, quando a cicatrização da úlcera não progredir ou quando a úlcera ainda não tiver cicatrizado após 12 semanas de tratamento multidisciplinar.</li><li>• Exercícios estruturados sem sustentação de peso com o objetivo de melhorar a cicatrização de úlceras não são recomendados para pessoas com úlcera no pé relacionada ao diabetes, pois não há evidências de que sejam benéficos e ainda podem acarretar possíveis danos.</li><li>• São necessárias mais pesquisas sobre a associação entre atividade física com sustentação de peso e cicatrização de úlceras nos pés relacionadas ao diabetes e desfechos dos pacientes.</li><li>• São necessárias pesquisas sobre o efeito da atividade</li></ul>
<b>Nutrição</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• A triagem nutricional e o tratamento de uma possível desnutrição devem ser incluídos no plano de cicatrização de feridas.</li><li>• O tratamento da inflamação sistêmica juntamente com cuidados e apoio nutricional são importantes para pacientes desnutridos com feridas de difícil cicatrização.</li><li>• O apoio nutricional deve ser sempre acompanhado de reabilitação e exercícios para prevenir a perda muscular e o acúmulo de gordura.</li><li>• O encaminhamento a um nutricionista é recomendado para pessoas com feridas de difícil cicatrização nos casos em que é necessária suplementação nutricional.</li><li>• São necessárias mais pesquisas sobre o acúmulo de gordura, o desenvolvimento da obesidade, a sarcopenia e a inflamação relacionadas ao apoio nutricional.</li></ul>

# 10.

## Referências

1. Gethin G, Touriary 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
2. World Health Organization. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. Geneva: World Health Organization; 2020.
3. Padberg FT Jr, Johnston MV, Sisto SA. Structured exercise improves calf muscle pump function in chronic venous insufficiency: a randomized trial. *J Vasc Surg*. 2004;39(1):79-87.
4. Yang D, Vandongen YK, Stacey MC. Changes in calf muscle function in chronic venous disease. *Cardiovasc Surg*. 1999;7(4):451-6.
5. Kan YM, Delis KT. Hemodynamic effects of supervised calf muscle exercise in patients with venous leg ulceration: a prospective controlled study. *Arch Surg*. 2001;136(12):1364-9.
6. Orr L, Klement KA, McCrossin L, O'Sullivan Drombolis D, Houghton PE, Spaulding S, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Exercise Intervention for the Treatment of Calf Muscle Pump Impairment in Individuals with Chronic Venous Insufficiency. *Ostomy Wound Manage*. 2017;63(8):30-43.
7. Meissner MH, Moneta G, Burnand K, Gloviczki P, Lohr JM, Lurie F, et al. The hemodynamics and diagnosis of venous disease. *J Vasc Surg*. 2007;46.
8. Bolton L. Exercise and Chronic Wound Healing. *Wounds*. 2019;31(2):65-7.
9. Qiu S, Cai X, Yin H, Sun Z, Zügel M, Steinacker JM, et al. Exercise training and endothelial function in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):64.
10. Smith D, Lane R, McGinnes R, O'Brien J, Johnston R, Bugeja L, et al. What is the effect of exercise on wound healing in patients with venous leg ulcers? A systematic review. *Int Wound J*. 2018;15(3):441-53.
11. Jull A, Slark J, Parsons J. Prescribed Exercise With Compression vs Compression Alone in Treating Patients With Venous Leg Ulcers: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2018;154(11):1304-11.
12. Jull A, Wadham A, Bullen C, Parag V, Parsons JGM, Laking G, et al. Prescribed exercise regimen versus usual care and hypochlorous acid wound solution versus placebo for treating venous leg ulcers: study protocol for a randomised controlled trial (Factorial4VLU). *BMJ Open*. 2021;11(2):e043420.
13. Tew GA, Michaels J, Crank H, Middleton G, Gumber A, Klonizakis M. Supervised exercise training as an adjunctive therapy for venous leg ulcers: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2015;16:443.
14. Klonizakis M, Tew GA, Gumber A, Crank H, King B, Middleton G, et al. Supervised exercise training as an adjunct therapy for venous leg ulcers: a randomized controlled feasibility trial. *Br J Dermatol*. 2018;178(5):1072-82.
15. Mutlak O, Aslam M, Standfield N. The influence of exercise on ulcer healing in patients with chronic venous insufficiency. *Int Angiol*. 2018;37(2):160-8.
16. O'Brien J, Finlayson K, Kerr G, Edwards H. Evaluating the effectiveness of a self-management exercise intervention on wound healing, functional ability and health-related quality of life outcomes in adults with venous leg ulcers: a randomised controlled trial. *Int Wound J*. 2017;14(1):130-7.
17. O'Brien J, Edwards H, Stewart I, Gibbs H. A home-based progressive resistance exercise programme for patients with venous leg ulcers: a feasibility study. *Int Wound J*. 2013;10(4):389-96.
18. Heinen M, Borm G, van der Vleuten C, Evers A, Oostendorp R, van Achterberg T. The Lively Legs self-management programme increased physical activity and reduced wound days in leg ulcer patients: Results from a randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud*. 2012;49(2):151-61.
19. Meagher H, Ryan D, Clarke-Moloney M, O'Laighin G, Grace PA. An experimental study of prescribed walking in the management of venous leg ulcers. *J Wound Care*. 2012;21(9):421-2,424-6.
20. Jull A, Parag V, Walker N, Maddison R, Kerse N, Johns T. The prepare pilot RCT of home-based progressive resistance exercises for venous leg ulcers. *J Wound Care*. 2009;18(12):497-503.
21. Tran MM, Haley MN. Does exercise improve healing of diabetic foot ulcers? A systematic review. *J Foot Ankle Res*. 2021;14(1):19.
22. Aagaard TV, Moeini S, Skou ST, Madsen UR, Brorson S. Benefits and Harms of Exercise Therapy for Patients With Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review. *Int J Low Extrem Wounds*. 2020;1534734620954066.
23. McCarthy M, Yates T, Webb D, Game F, Gray L, Davies MJ. Health impacts of seated arm ergometry training in patients with a diabetic foot ulcer: protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2020;10(6):e039062.
24. Eraydin S, Avsar G. The Effect of Foot Exercises on Wound Healing in Type 2 Diabetic Patients With a Foot Ulcer: A Randomized Control Study. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2018;45(2):123-30.
25. Dufour É, Duhoux A. Re: The Effect of Foot Exercises on Wound Healing in Type 2 Diabetic Patients With a Foot Ulcer: A Randomized Control

- Study. *J Wound Ostomy Continence Nursing*. 2018;45(2):123-130. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2018;45(6):492-3.
26. Joseph MN, Okoye GC, Egwuonwu AV, Ezeukwu AO. Effect of Twelve Weeks Supervised Aerobic Exercise on Ulcer Healing and Changes in Selected Biochemical Profiles of Diabetic Foot Ulcer Subjects. *International Journal of Diabetes Research*. 2014;3(3):41-8.
  27. Flahr D. The effect of nonweight-bearing exercise and protocol adherence on diabetic foot ulcer healing: a pilot study. *Ostomy Wound Manage*. 2010;56(10):40-50.
  28. Chang CC, Chen MY, Shen JH, Lin YB, Hsu WW, Lin BS. A quantitative real-time assessment of Buerger exercise on dorsal foot peripheral skin circulation in patients with diabetes foot. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(46):e5334.
  29. Chen ML, Lin BS, Su CW, Lin YB, Chen MY, Shen JH, et al. The application of wireless near infrared spectroscopy on detecting peripheral circulation in patients with diabetes foot ulcer when doing Buerger's exercise. *Lasers Surg Med*. 2017;49(7):652-7.
  30. Lin BS, Chang CC, Su CL, Li JR, Chen ML, Chen MY, et al. The assessment of Buerger's exercise on dorsal foot skin circulation in patients with vasculopathic diabetic foot ulcer by using wireless near-infrared spectroscope: a cohort prospective study. *Lasers Med Sci*. 2018;33(5):977-82.
  31. Lindberg K, Møller BS, Kirketerp-Møller K, Kristensen MT. An exercise program for people with severe peripheral neuropathy and diabetic foot ulcers - a case series on feasibility and safety. *Disabil Rehabil*. 2020;42(2):183-9.
  32. Otterman NM, van Schie CH, van der Schaaf M, van Bon AC, Busch-Westbroek TE, Nolle F. An exercise programme for patients with diabetic complications: a study on feasibility and preliminary effectiveness. *Diabet Med*. 2011;28(2):212-7.
  33. Morgan S. Effects of a Exercise Program on Health Outcomes in People With Diabetic Foot Ulcers; NCT03002155 [ClinicalTrials.gov]. 2016 [updated 2018. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03002155?term=03002155+OR+02785198&draw=2&rank=1>.
  34. Jorgensen TS. Passive Training as a Treatment for Diabetic Foot Ulcers; NCT02785189: ClinicalTrials.gov; 2016 [updated 2020. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02785198?term=03002155+OR+02785198&draw=2&rank=2>.
  35. Jarl G, van Netten JJ, Lazzarini PA, Crews RT, Najafi B, Mueller MJ. Should weight-bearing activity be reduced during healing of plantar diabetic foot ulcers, even when using appropriate offloading devices? *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;175:108733.
  36. Hulshof CM, van Netten JJ, Pijnappels M, Bus SA. The Role of Foot-Loading Factors and Their Associations with Ulcer Development and Ulcer Healing in People with Diabetes: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2020;9(11).
  37. Najafi B, Grewal GS, Bharara M, Menzies R, Talal TK, Armstrong DG. Can't Stand the Pressure: The Association Between Unprotected Standing, Walking, and Wound Healing in People With Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(4):657-67.
  38. Najafi B, Mills J, Talal TK, Armstrong DG. The influence of weight-bearing activity on plantar wound healing - toward personalization of safe physical activities in people with diabetic foot ulcers. *International Symposium on the Diabetic Foot: The Hauge*; 2019.
  39. van Netten JJ, van Baal JG, Bril A, Wissink M, Bus SA. An exploratory study on differences in cumulative plantar tissue stress between healing and non-healing plantar neuropathic diabetic foot ulcers. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2018;53:86-92.
  40. Althoff T, Sosic R, Hicks JL, King AC, Delp SL, Leskovec J. Large-scale physical activity data reveal worldwide activity inequality. *Nature*. 2017;547(7663):336-9.
  41. Crews RT, Shen BJ, Campbell L, Lamont PJ, Boulton AJ, Peyrot M, et al. Role and Determinants of Adherence to Off-loading in Diabetic Foot Ulcer Healing: A Prospective Investigation. *Diabetes Care*. 2016;39(8):1371-7.
  42. Vileikyte L, Shen BJ, Brown S, editors. Depression, physical activity, and diabetic foot ulcer healing. *American Diabetes Association 77th Scientific Sessions; Diabetes 2017*;66(suppl 1):A168
  43. Armstrong DG, Nguyen HC, Lavery LA, van Schie CH, Boulton AJ, Harkless LB. Off-loading the diabetic foot wound: a randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2001;24(6):1019-22.
  44. Lavery LA, Higgins KR, La Fontaine J, Zamorano RG, Constantinides GP, Kim PJ. Randomised clinical trial to compare total contact casts, healing sandals and a shear-reducing removable boot to heal diabetic foot ulcers. *Int Wound J*. 2015;12(6):710-5.
  45. Saltzman CL, Zimmerman MB, Holdsworth RL, Beck S, Hartsell HD, Frantz RA. Effect of initial weight-bearing in a total contact cast on healing of diabetic foot ulcers. *J Bone Joint Surg Am*. 2004;86(12):2714-9.
  46. Mueller MJ. Mobility advice to help prevent re-ulceration in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36 Suppl 1:e3259.
  47. Fernando ME, Woelfel SL, Perry D, Najafi B, Khan T, DuBourdiou C, et al. Dosing Activity and Returning to Pre-Ulcer Function in Diabetic Foot Remission: Patient Recommendations and Guidance from the Limb Preservation Consortium at USC and The National Rehabilitation Center at Rancho Los Amigos. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2021;111(5).
  48. Bus SA, Armstrong DG, Gooday C, Jarl G, Caravaggi C, Viswanathan V, et al. Guidelines on offloading diabetic foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36 Suppl 1:e3274.
  49. Wild T, Rahbarnia A, Kellner M, Sobotka L, Eberlein T. Basics in nutrition and wound healing. *Nutrition*. 2010;26(9):862-6.
  50. Bowen TS, Schuler G, Adams V. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2015;6(3):197-207.
  51. Takeo M, Lee W, Ito M. Wound

- healing and skin regeneration. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015;5(1):a023267.
52. Breslow R. Nutritional status and dietary intake of patients with pressure ulcers: review of research literature 1943 to 1989. Decubitus 1991;4:16-21.
53. Dwyer AJ, John B, Mam MK, Antony P, Abraham R, Joshi M. Nutritional status and wound healing in open fractures of the lower limb. Int Orthop. 2005;29(4):251-4.
54. den Boer RB, Jones KI, Ash S, van Boxel GI, Gillies RS, O'Donnell T, et al. Impact on postoperative complications of changes in skeletal muscle mass during neoadjuvant chemotherapy for gastro-oesophageal cancer. BJS Open. 2020;4(5):847-54.
55. Nakamura H, Makiguchi T, Yamaguchi T, Fujii T, Shirabe K, Yokoo S. Impact of skeletal muscle mass on complications following expander breast reconstruction. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2020;73(7):1285-91.
56. Mambou Tebou CG, Temgoua MN, Esiene A, Nana BO, Noubiap JJ, Sobngwi E. Impact of perioperative nutritional status on the outcome of abdominal surgery in a sub-Saharan Africa setting. BMC Res Notes. 2017;10(1):484.
57. Hussien L, Tadesse E, Teferi DY. Preoperative Nutritional Status and Its Consequences on Abdominal Surgery in Wolaita Zone, Southern Ethiopia: An Institution-Based Observational Study. J Nutr Metab. 2020;2324395.
58. Jie B, Jiang ZM, Nolan MT, Zhu SN, Yu K, Kondrup J. Impact of preoperative nutritional support on clinical outcome in abdominal surgical patients at nutritional risk. Nutrition. 2012;28(10):1022-7.
59. Sandrucci S, Beets G, Braga M, Dejong K, Demartines N. Perioperative nutrition and enhanced recovery after surgery in gastrointestinal cancer patients. A position paper by the ESSO task force in collaboration with the ERAS society (ERAS coalition). Eur J Surg Oncol. 2018;44(4):509-14.
60. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. Clin Nutr. 2017;36(3):623-50.
61. Rogero MM, Calder PC. Obesity, Inflammation, Toll-Like Receptor 4 and Fatty Acids. Nutrients. 2018;10(4).
62. Song M, Ahn JH, Kim H, Kim DW, Lee TK, Lee JC, et al. Chronic high-fat diet-induced obesity in gerbils increases pro-inflammatory cytokines and mTOR activation, and elicits neuronal death in the striatum following brief transient ischemia. Neurochem Int. 2018;121:75-85.
63. Nascimento AP, Costa AM. Overweight induced by high-fat diet delays rat cutaneous wound healing. Br J Nutr. 2006;96(6):1069-77.
64. Ness SJ, Hickling DF, Bell JJ, Collins PF. The pressures of obesity: The relationship between obesity, malnutrition and pressure injuries in hospital inpatients. Clin Nutr. 2018;37(5):1569-74.
65. Tuttle CSL, Thang LAN, Maier AB. Markers of inflammation and their association with muscle strength and mass: A systematic review and meta-analysis. Ageing Res Rev. 2020;64:101185.
66. Kalinkovich A, Livshits G. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: A cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis. Ageing Res Rev. 2017;35:200-21.
67. Sieske L, Janssen G, Babel N, Westhoff TH, Wirth R, Pourhassan M. Inflammation, Appetite and Food Intake in Older Hospitalized Patients. Nutrients. 2019;11(9).
68. Pourhassan M, Sieske L, Janssen G, Babel N, Westhoff TH, Wirth R. The impact of acute changes of inflammation on appetite and food intake among older hospitalised patients. Br J Nutr. 2020;124(10):1069-75.
69. Song Z, Xie W, Strong JA, Berta T, Ulrich-Lai YM, Guo Q, et al. High-fat diet exacerbates postoperative pain and inflammation in a sex-dependent manner. Pain. 2018;159(9):1731-41.
70. Mañas-García L, Penedo-Vázquez A, López-Postigo A, Deschrevel J, Durán X, Barreiro E. Prolonged Immobilization Exacerbates the Loss of Muscle Mass and Function Induced by Cancer-Associated Cachexia through Enhanced Proteolysis in Mice. Int J Mol Sci. 2020;21(21).
71. Kilroe SP, Fulford J, Jackman S, Holwerda A, Gijzen A, van Loon L, et al. Dietary protein intake does not modulate daily myofibrillar protein synthesis rates or loss of muscle mass and function during short-term immobilization in young men: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2021;113(3):548-61.
72. Njunge JM, Gwela A, Kibinge NK, Ngari M, Nyamako L, Nyatichi E, et al. Biomarkers of post-discharge mortality among children with complicated severe acute malnutrition. Sci Rep. 2019;9(1):5981.
73. Yamada S, Tokumoto M, Tatsumoto N, Tsuruya K, Kitazono T, Ooboshi H. Very low protein diet enhances inflammation, malnutrition, and vascular calcification in uremic rats. Life Sci. 2016;146:117-23.
74. Gordon BS, Kelleher AR, Kimball SR. Regulation of muscle protein synthesis and the effects of catabolic states. Int J Biochem Cell Biol. 2013;45(10):2147-57.
75. Duthheil S, Ota KT, Wohleb ES, Rasmussen K, Duman RS. High-Fat Diet Induced Anxiety and Anhedonia: Impact on Brain Homeostasis and Inflammation. Neuropsychopharmacology. 2016;41(7):1874-87.
76. Francaux M, Deldicque L. Exercise and the control of muscle mass in human. Pflugers Arch. 2019;471(3):397-411.
77. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. Clin Nutr. 2003;22(3):321-36.
78. Lilamand M, Kelaiditi E, Cesari M, Raynaud-Simon A, Ghisolfi A, Guyonnet S, et al. Validation of the Mini Nutritional Assessment-Short Form in a Population of Frail Elders without Disability. Analysis of the Toulouse Frailty Platform Population in 2013. J Nutr Health Aging. 2015;19(5):570-4.
79. Mistrik E, Dusilová-Sulková S, Bláha V, Sobotka L. Plasma albumin levels correlate with decreased microcirculation and the development of skin defects in hemodialyzed patients. Nutrition. 2010;26(9):880-5.

80. Stratton RJ, Ek AC, Engfer M, Moore Z, Rigby P, Wolfe R, et al. Enteral nutritional support in prevention and treatment of pressure ulcers: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2005;4(3):422-50.
81. Soeters P, Bozzetti F, Cynober L, Eila M, Shenkin A, Sobotka L. Meta-analysis is not enough: The critical role of pathophysiology in determining optimal care in clinical nutrition. *Clin Nutr.* 2016;35(3):748-57.
82. Cooke JP. Inflammation and Its Role in Regeneration and Repair. *Circ Res.* 2019;124(8):1166-8.
83. Revelly JP, Tappy L, Martinez A, Bollmann M, Cayeux MC, Berger MM, et al. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Crit Care Med.* 2005;33(10):2235-40.
84. Lee K, Berthiaume F, Stephanopoulos GN, Yarmush DM, Yarmush ML. Metabolic flux analysis of postburn hepatic hypermetabolism. *Metab Eng.* 2000;2(4):312-27.
85. Kearney T, Dang C. Diabetic and endocrine emergencies. *Postgrad Med J.* 2007;83(976):79-86.
86. Monteiro R, Azevedo I. Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Mediators Inflamm.* 2010;289645.
87. Cooke AA, Connaughton RM, Lyons CL, McMorrow AM, Roche HM. Fatty acids and chronic low grade inflammation associated with obesity and the metabolic syndrome. *Eur J Pharmacol.* 2016;785:207-14.
88. Yu L, Li Y, Du C, Zhao W, Zhang H, Yang Y, et al. Pattern Recognition Receptor-Mediated Chronic Inflammation in the Development and Progression of Obesity-Related Metabolic Diseases. *Mediators Inflamm.* 2019;5271295.
89. Breslin JW. Mechanical forces and lymphatic transport. *Microvasc Res.* 2014;96:46-54.
90. Yamaki T, Konoeda H, Osada A, Hamahata A, Kono T, Soejima K, et al. Measurements of calf muscle oxygenation during standing and exercise in patients with primary valvular insufficiency. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2013;1(4):333-40.
91. Balage M, Averous J, Rémond D, Bos C, Pujos-Guillot E, Papet I, et al. Presence of low-grade inflammation impaired postprandial stimulation of muscle protein synthesis in old rats. *J Nutr Biochem.* 2010;21(4):325-31.
92. Hegerová P, Dedková Z, Sobotka L. Early nutritional support and physiotherapy improved long-term self-sufficiency in acutely ill older patients. *Nutrition.* 2015;31(1):166-70.
93. Cereda E, Neyens JCL, Caccialanza R, Rondanelli M, Schols J. Efficacy of a Disease-Specific Nutritional Support for Pressure Ulcer Healing: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr Health Aging.* 2017;21(6):655-61.
94. van Anholt RD, Sobotka L, Meijer EP, Heyman H, Groen HW, Topinková E, et al. Specific nutritional support accelerates pressure ulcer healing and reduces wound care intensity in non-malnourished patients. *Nutrition.* 2010;26(9):867-72.
95. Cereda E, Klersy C, Seriola M, Crespi A, D'Andrea F. A nutritional formula enriched with arginine, zinc, and antioxidants for the healing of pressure ulcers: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2015;162(3):167-74.
96. Armstrong DG, Hanft JR, Driver VR, Smith AP, Lazaro-Martinez JL, Reyzelman AM, et al. Effect of oral nutritional supplementation on wound healing in diabetic foot ulcers: a prospective randomized controlled trial. *Diabet Med.* 2014;31(9):1069-77.
97. Thompson C, Fuhrman MP. Nutrients and wound healing: still searching for the magic bullet. *Nutr Clin Pract.* 2005;20(3):331-47.
98. Liu P, Shen WQ, Chen HL. Efficacy of arginine-enriched enteral formulas for the healing of pressure ulcers: a systematic review. *J Wound Care.* 2017;26(6):319-23.
99. da Silva DV, Conte-Junior CA, Paschoalin VM, Alvares Tda S. Hormonal response to L-arginine supplementation in physically active individuals. *Food Nutr Res.* 2014;58.
100. Vidal-Casariello A, Calleja-Fernández A, Villar-Taibo R, Kyriakos G, Ballesteros-Pomar MD. Efficacy of arginine-enriched enteral formulas in the reduction of surgical complications in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2014;33(6):951-7.
101. Merimee TJ, Rabinowitz D, Fineberg SE. Arginine-initiated release of human growth hormone. Factors modifying the response in normal man. *N Engl J Med.* 1969;280(26):1434-8.
102. Satriano J. Arginine pathways and the inflammatory response: interregulation of nitric oxide and polyamines: review article. *Amino Acids.* 2004;26(4):321-9.
103. Wu R, Chen X, Kang S, Wang T, Gnanaprakasam JR, Yao Y, et al. De novo synthesis and salvage pathway coordinately regulate polyamine homeostasis and determine T cell proliferation and function. *Sci Adv.* 2020;6(51).
104. Munder M. Arginase: an emerging key player in the mammalian immune system. *Br J Pharmacol.* 2009;158(3):638-51.
105. Campbell L, Saville CR, Murray PJ, Cruickshank SM, Hardman MJ. Local arginase 1 activity is required for cutaneous wound healing. *J Invest Dermatol.* 2013;133(10):2461-70.
106. Schneider KL, Yahia N. Effectiveness of Arginine Supplementation on Wound Healing in Older Adults in Acute and Chronic Settings: A Systematic Review. *Adv Skin Wound Care.* 2019;32(10):457-62.
107. McDaniel JC, Belury M, Ahijevych K, Blakely W. Omega-3 fatty acids effect on wound healing. *Wound Repair Regen.* 2008;16(3):337-45.
108. Park NY, Valacchi G, Lim Y. Effect of dietary conjugated linoleic acid supplementation on early inflammatory responses during cutaneous wound healing. *Mediators Inflamm.* 2010;342328.
109. Myles IA, Pincus NB, Fontecilla NM, Datta SK. Effects of parental omega-3 fatty acid intake on offspring microbiome and immunity. *PLoS One.* 2014;9(1):e87181.
110. Moore ZE, Corcoran MA, Patton D. Nutritional interventions for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;7(7):Cd011378.
111. Langer G, Fink A. Nutritional interventions for preventing and treating pressure ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(6):Cd003216.
112. Barth LM, Rink L, Wessels I.

- Increase of the Intracellular Zinc Concentration Leads to an Activation and Internalisation of the Epidermal Growth Factor Receptor in A549 Cells. *Int J Mol Sci.* 2020;22(1).
113. Lansdown AB, Mirastschijski U, Stubbs N, Scanlon E, Agren MS. Zinc in wound healing: theoretical, experimental, and clinical aspects. *Wound Repair Regen.* 2007;15(1):2-16.
114. Barchitta M, Maugeri A, Favara G, Magnano San Lio R, Evola G, Agodi A, et al. Nutrition and Wound Healing: An Overview Focusing on the Beneficial Effects of Curcumin. *Int J Mol Sci.* 2019;20(5).
115. Tuz MA, Mitchell A. The influence of anaemia on pressure ulcer healing in elderly patients. *Br J Nurs.* 2021;30(15):32-8.