

Medicina Hiperbárica e Epigenética no Diabetes.

Marcel Simonetti¹
Mariana Benítez²

Resumo:

O pé diabético é definido como uma alteração clínica de base etiopatogênica neuropática, induzida por hiperglicemia sustentada, que, com ou sem coexistência de isquemia e gatilho traumático prévio, produz lesão e/ou ulceração do pé.

Diversos fatores, relacionados clínica e biologicamente, atuam em conjunto para causar danos ao sistema nervoso periférico em pacientes com diabetes. Como qualquer ferida aberta, as úlceras permitem a entrada e multiplicação de microrganismos, levando a sinais sistêmicos (febre, leucócitos) ou secreção purulenta, ou dois ou mais sintomas ou sinais locais de infecção (vermelhidão, calor, endurecimento ou dor). A hiperglicemia é o principal fator no desenvolvimento de complicações microangiopáticas, o ponto de partida para essas lesões.

Palavras-chave: Etiopatogênico, neuropático, hiperglicemia, isquemia, leucócitos, endurecimento, microangiopatia.

Fisiopatologia:

Diversos fatores contribuem para o desenvolvimento do pé diabético, incluindo doença arterial periférica, neuropatia, artropatia e alterações nos tecidos moles (pele, tecido adiposo e músculo),

¹ Cirurgião Bucomaxilofacial, Mestre em Medicina Hiperbárica-Epigenética.
marcesim777@gmail.com

² Cirurgiã Bucomaxilofacial, Mestre em Medicina Hiperbárica-Epigenética.
mariana151@gmail.com

sendo os dois últimos relacionados à neuropatia autonômica. Quatro fatores atuam em conjunto no desenvolvimento do pé diabético;

- 1) Fator básico ou inicial: níveis de glicose plasmática acima de 130 mg e mantidos por um período prolongado constituem a base fisiopatológica dos fatores primário e secundário.
- 2) Fatores primários: Neuropatia, microangiopatia, macroangiopatia.
- 3) Fatores secundários: hematológicos, imunológicos, articulares e dermatológicos.
- 4) Fatores desencadeadores: Intrínsecos (deformação óssea, limitação da mobilidade) e extrínsecos (trauma mecânico, térmico, físico, químico ou biológico), Fig.: 1.



Figura 1. Necrose tecidual devido a trauma mecânico.

A neuropatia é o principal fator que torna o pé diabético vulnerável a fatores externos. Uma vez que uma úlcera se desenvolve, fatores agravantes entram em ação: infecção, isquemia, que dificulta a autolimitação e a cicatrização, e neuropatia, que atrasa o reconhecimento da lesão. A prevalência desses fatores determinará o prognóstico do comprometimento do membro.

Terapia com Oxigênio Hiperbárico (TOHB): seus principais efeitos.

A hiperoxia gerada pela terapia hiperbárica a 100% estimula a formação de novos vasos sanguíneos, promove a angiogênese local e induz a vasculogênese por meio da estimulação de células-tronco. Também apresenta um efeito positivo ao reduzir a hipóxia nos tecidos afetados, proporcionando um efeito bactericida, diminuindo a inflamação e reduzindo as interleucinas próinflamatórias (IL-1).

Um dos defeitos pelos quais uma lesão trófica evolui para gangrena é a hipóxia dos tecidos comprometidos, o que pode levar a uma amputação parcial ou total do membro afetado, Fig. 2.



Figura 2: Amputação dos membros afetados.

Portanto, este seria o efeito mais valioso da oxigenoterapia hiperbárica (OHB). Assim como na maioria dos procedimentos de cirurgia vascular, o tratamento com OHB em pacientes com lesões tróficas graves e alto risco de amputação apresenta resultados satisfatórios em certos casos, especificamente naqueles com estenoses críticas ou múltiplas onde há circulação colateral adequada. A OHB demonstrou melhorar a hipóxia tecidual e as trocas metabólicas celulares (Fig. 3).



Figura 3: Pacientes em câmara hiperbárica multipaciente.

A oxigenoterapia hiperbárica (OHB) é um excelente adjuvante na cicatrização de feridas pós-operatórias em pacientes diabéticos submetidos a cirurgia, pois permite atingir níveis supranormais de pressão de oxigênio tecidual, essenciais para acelerar o processo de cicatrização. A deposição de colágeno ocorre proporcionalmente aos níveis de oxigênio tecidual. Portanto, a OHB é uma excelente aliada na cicatrização de úlceras do pé diabético. A terapia hiperbárica reduz o estresse oxidativo, diminui a hipóxia e os danos renais, e melhora a biossíntese óssea lesada, com melhor maturação do colágeno e seus efeitos biomecânicos. A OHB também melhora a função endotelial vascular em pacientes com fluxo coronário lento. A angiogênese é proporcional ao gradiente de PO_2 dos capilares para o espaço lesado. Portanto, alta tensão de oxigênio tecidual na periferia da lesão e baixa tensão de oxigênio em seu centro aceleram a angiogênese. Níveis supranormais de O_2 aceleram a epitelização, a proliferação de fibroblastos, a deposição de colágeno e a destruição bacteriana. Por outro lado, temos a ferramenta da epigenética, que, no caso de pacientes diabéticos, apresenta um componente genético claro, geralmente poligênico. No entanto, isso só explica uma pequena fração dos casos, com exceção do diabetes monogênico ou de algumas síndromes raras. Demonstrou-se que a influência ambiental, transmitida por meio de sinais epigenéticos, regula a suscetibilidade à doença dentro do contexto de uma determinada base genética. No núcleo nas células, o DNA é altamente compactado e associado a histonas, proteínas estruturais que constituem a cromatina. O padrão de marcas epigenéticas (epigenoma) em diferentes tipos celulares pode refletir a exposição a fatores dietéticos inadequados, levando a respostas transcricionais alteradas que, por sua vez, resultam no desenvolvimento de doenças. Por exemplo, a identificação de alterações epigenéticas no gene da insulina é de interesse nas células beta pancreáticas e provavelmente não se refletirá em outros tipos celulares, como os monócitos. A sequência de DNA é a mesma em todos os tecidos, portanto, o estudo de mutações ou polimorfismos pode ser realizado em tecidos acessíveis, como o sangue. A hiperglicemia causa alterações na metilação de histonas em células endoteliais ou vasculares lisas, promovendo assim um estado pró-inflamatório. As influências ambientais interagem com a predisposição genética do indivíduo, especialmente nos estágios iniciais, estabelecendo fenótipos celulares anormais em diferentes tecidos e modificando a suscetibilidade ao desenvolvimento de doenças. Em pacientes diabéticos, os picos hiperglicêmicos podem alterar a expressão ou a função de fatores de transcrição pró-inflamatórios, levando a um padrão de expressão patológico em diferentes tipos celulares. Essas alterações, inicialmente transitórias, podem tornar-se permanentes se a função de enzimas

epigenéticas, como as metiltransferases de DNA ou de histonas, for afetada. Tudo isso ressalta a importância de intervenções precoces para o controle glicêmico, visto que o efeito deletério da exposição à hiperglicemia pode persistir por anos e levar a uma maior incidência de complicações vasculares em indivíduos que vivenciaram períodos de desregulação glicêmica. Compreender os benefícios para o diabetes, tanto da medicina hiperbárica quanto da epigenética, pode melhorar o sucesso dos tratamentos tradicionais, prevenindo, assim, o desenvolvimento de complicações relacionadas à doença. A oxigenoterapia hiperbárica (OHB) é o único tratamento capaz de restaurar os níveis normais de oxigênio (O₂) nos tecidos e, mais importante ainda, é o único que permite obter níveis supranormais de Po₂ tecidual, essenciais para acelerar os processos de cicatrização (Fig. 4).



Figura 4: Pé diabético cicatrizado.



Figura 5: Lesão incipiente.

A terapia com oxigênio hiperbárico (TOHB) em doses elevadas induz a angiogênese em tecidos saudáveis, aumentando o VEGF (fator de crescimento endotelial vascular), promovendo assim a osteogênese e a diferenciação do tecido ósseo. A TOHB possui ação antiinflamatória, reduzindo

o edema e aumentando a osteossíntese. O oxigênio não consegue migrar em baixas tensões (20 mmHg), o que resulta em síntese de colágeno prejudicada pelos fibroblastos. O aumento da tensão para 100 mmHg restaura a função normal. O efeito bactericida da TOHB contribui para a redução do biofilme, potencializando os efeitos da antibioticoterapia e diminuindo a adesão de leucócitos.

Literatura:

Dr. Alberto R. Teme. Pé diabético em risco: modificações na estratégia cirúrgica induzidas pelo tratamento adjuvante com oxigênio hiperbárico. 2005.

Kolpen, M., et al., Reforço do efeito bactericida da ciprofloxacina no biofilme de *Pseudomonas aeruginosa* pelo tratamento com oxigênio hiperbárico. *Int J Antimicrob Agents*, 2016;47(2):p.163-7.

União Mundial das Sociedades de Cicatrização de Feridas (WUWHS), Congresso de Florença, Documento de Posição. Tratamento de biofilme. *Wounds International* 2016.

Han, g, & Ceilley, R. Cicatrização de feridas crônicas: uma revisão do manejo e tratamentos atuais. *Advances in Therapy*, 2017;34(3),599-610.

Huang XP, Liang, B, Jiang, et al., O oxigênio hiperbárico potencializa a cicatrização de feridas diabéticas promovendo a proliferação de fibroblastos e a angiogênese de células endoteliais, *Ciências da Vida*. 2020

Heyneman CA, Lawless C. Uso de oxigênio hiperbárico para tratar úlceras do pé diabético: segurança e eficácia *Critical Care Nurse* 2002;22(6)52-58.

Consórcio do projeto ENCODE. Uma enciclopédia integrada de elementos de DNA no genoma humano. *Nature* 2012;489:57-74.

Bernstein BE, Meissner A, Lander ES. O epigenoma dos mamíferos. *Cell* 2007;128:669-81. El-Osta A. Memória glicêmica. *Curr Opin Lipidol* 2012;23:24-9.

Florez JC. Suscetibilidade genética ao diabetes tipo 2 e implicações para a terapia. *J Diabetes Sci Technol* 2009;3:690-6. Ruchat SM, Hivert MF, Bouchard L. Programação epigenética da obesidade e do diabetes pela exposição intrauterina à gestação diabetes mellitus. *Nutr Rev* 2013;71(Supl 1):S88-94.

McMillen IC, Robinson JS. Origens desenvolvimentais da síndrome metabólica: predição, plasticidade e programação. *Physiol Rev* 2005;85:571-633.

Lu C, Thompson CB. Regulação metabólica da epigenética. *Cell Metab* 2012;16:9-17.

Yajnik CS. Transmissão da obesidade-adiposidade e distúrbios relacionados. da mãe para o bebê. *Ann Nutr Metab* 2014;64:8-17.

Mendell JT, Olson EN. MicroRNAs na sinalização do estresse e doenças humanas. *Cell* 2012;148:1172-87.

Reddy MA, Zhang E, Natarajan R. Mecanismos epigenéticos em complicações diabéticas e memória metabólica. *Diabetologia* 2015;58:443-55.