

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Parecer Técnico-Científico

S
ALIA

Avaliação de Múltiplas Tecnologias em Feridas Crônicas e Queimaduras

**Brasília – DF
Maio/2011**

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
Departamento de Ciência e Tecnologia

Parecer Técnico-Científico:

***Avaliação de Múltiplas Tecnologias em Feridas Crônicas e
Queimaduras***

Brasília – DF
Maio/2011

2011 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica. Este estudo foi financiado pelo Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT/MS) e não expressa decisão formal do Ministério da Saúde para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Ciência e Tecnologia

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar, sala 852

CEP: 70058-900, Brasília – DF

Tel.: (61) 3315-3633

E-mail: ats.decit@saude.gov.br

rebrats@saude.gov.br

Home Page: <http://www.saude.gov.br/rebrats>

Elaboração (equipe NATS INC):

Marisa Santos
Bernardo Tura
Braulio Santos Jr.
Márcia Gisele
Marcelo Goulart
Laura Klemz
Kátia Senna
Monica Cintra

Revisão Técnica:

Helena Cramer
(NATS INC)

Revisão de Texto:

Aline Silveira Silva
(CGATS/DECIT/SCTIE/MS)

Declaração de Potenciais Conflitos de Interesse

Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa ser incluído como conflito.

– Solicitação

Este Parecer Técnico-Científico (PTC) foi elaborado pelo NATS INC (Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia) por solicitação da Área de Avaliação de Tecnologias em Saúde do DECIT/SCTIE/MS para avaliar as evidências científicas disponíveis atualmente acerca da eficácia e segurança da tecnologia em questão, visando ao bem comum e à eficiência do Sistema Único de Saúde (SUS).

Este PTC tem a finalidade de subsidiar a tomada de decisão do Ministério da Saúde e dos demais gestores do SUS, e não expressa a decisão formal do Ministério da Saúde para fins de incorporação.

– Resposta:

Data da primeira versão: 03 de setembro de 2010

Participantes: Helena Cramer (revisão), Marisa Santos, Bernardo Tura, Braulio Santos Jr., Márcia Gisele, Marcelo Goulart, Laura Klemz, Kátia Senna, Monica Cintra

Contato: Marisa Santos - avaliatecnologia@gmail.com

Data da entrega final: 26 de maio de 2011

Data estimada de revisão: maio de 2020

RESUMO EXECUTIVO

Objetivo: avaliar a eficácia e segurança de novas tecnologias no tratamento de feridas, incluindo queimaduras

Método: A busca das melhores evidências disponíveis sobre eficácia e segurança da aplicação sistêmica das tecnologias utilizou as seguintes bases: Medline[1], The Cochrane Library[2], Tripdatabase[3], Centre for Reviews and Dissemination (CRD), [4], Embase[5], Bandolier[6], e National Institute for Clinical Excellence (NICE)[7], CINAHL[8], UpToDate[9], Web of Science[10] e Lilacs[11]., CENTRAL[2], BIREME[12], Clinical Trials.gov[13], HTAi[14], INAHTA[15], ECRI[16], NHS evidence[17], Eportugese[18], Meta register of controlled Trial[19]. Foram selecionadas oito revisões sistemáticas e três ensaios clínicos randomizados (ECR) complementares aos disponíveis nas revisões sistemáticas. Foram utilizadas apenas revisões consideradas de boa qualidade. Não foram incluídas as indicações outras das tecnologias listadas como a utilização em feridas agudas ou trauma.

Conclusões e Resultados

Classificação das evidências e recomendações: seguindo a recomendação GRADE [20] a qualidade das evidências foi classificada em ALTA, MODERADA, BAIXA E MUITO BAIXA e as recomendações em FORTE ou FRACA.

Recomendações:

Incorporar/Forte: oxigenoterapia hiperbárica para feridas em extremidades inferiores de pacientes com diabetes (QUALIDADE ALTA) (redução do risco de amputação, acelera a cicatrização da ferida em curto prazo 2 a 4 semanas).

Incorporar/Fraca: Substitutos de pele a base de colágeno ou silicone (QUALIDADE MUITO BAIXA)

Não incorporar/ Fraca: Curativos impregnados com prata (QUALIDADE BAIXA), Substitutos de pele a base de celulose bacteriana (QUALIDADE MUITO BAIXA), ozonioterapia (QUALIDADE MUITO BAIXA), fechamento de feridas por pressão negativa (QUALIDADE MUITO BAIXA).

Segurança

As tecnologias que apresentaram mais riscos foram o fechamento de feridas por pressão negativa, podendo acarretar hemorragias e lesões de órgãos e a oxigenoterapia hiperbárica tendo como complicação mais comum o barotrauma auditivo[21].

Recomendações para Pesquisa:

Substitutos de pele a base de celulose: produzidos por indústrias nacionais, não foram localizados estudos, mas é possível que os dados favoráveis dos produtos a base de silicone e colágeno sejam semelhantes aos da celulose. Recomendação para realizar ensaios clínicos no Brasil frente à possibilidade de resultados favoráveis e o interesse de investimento na indústria nacional. Sugerimos fazer um *screening* mais amplo no tópico de pele artificial incluindo outras tecnologias fora do escopo e para feridas crônicas avaliar curativo a base de hidrogel.

Fechamento de Feridas por Pressão Negativa: frente ao pequeno número de evidências, risco de eventos adversos, ausência de dados de efetividade e a possibilidade de uso de dispositivo “caseiro”, recomendação para realização de

ensaio clínico pragmático, isto é, em condições menos rígidas, mais próximas daquelas encontradas na prática.

Sugestões de Tecnologias para Incorporação dos Pareceristas e da Audiência Pública:

Actisorb® Plus 25	Biatain Ibu®
Fibracol® Plus	Adaptic®
Promogran Prisma®	Granuflex®
Silvercel®	Aquacel®
Silvercel® Non-Adherent	Jelonet®
Dyna-flex®	Mepitel ®
Inadine®	Nu-Gel®
Tielle®	Repifermin®
Contreet Espuma®	

Executive summary

Multiple Technologies Appraisal in Chronic Wounds and Burns

Conflict of interest: none of the authors has conflicts of interest

Background: The treatment of chronic wounds and burns is a challenge with great impact on quality of life of patients. The impact on the health system has been growing since a variety of new technologies with high cost are now available on the market. It is essential to conduct a proper evaluation of evidence and representing a setting to focus on cost-effectiveness and opportunity for better allocation of resources. The choice of technology is often based on local practice, individual experience and information from manufacturers using limited data from clinical trials. A large number of technologies have been proposed for treatment of wounds and burns, including several with high cost may lead to significant budgetary impacts.

Search: The search for the best available evidence on efficacy and safety of technologies was performed through the following databases: Medline, The Cochrane Library, Trip database, Centre for Reviews and Dissemination (CRD), Embase, Bandolier and National Institute for Clinical Excellence (NICE), CINAHL, Up-To-Date, Web of Science and Lilacs. A total of eight systematic reviews and three randomized controlled trials (RCT). Reviews were used only if considered as good quality. Other indications of the listed technologies were not included, as its use in acute wounds or trauma. The quality of evidence was classified as HIGH, MODERATE, LOW AND VERY LOW and recommendations in STRONG or WEAK following the GRADE System[13].

Recommendations: Incorporate / Strong: hyperbaric oxygen therapy for wounds in the lower extremities of patients with diabetes (HIGH QUALITY) (reduction in risk of amputation, accelerates wound healing in the short term 2-4 weeks). Incorporate / Low: skin substitutes based collagen or silicone (very low quality) Against Incorporation / Low: Silver Dressings (LOW QUALITY), skin substitutes based on bacterial cellulose (very low quality), ozone therapy (very low quality), wound closure by negative pressure (VERY LOW QUALITY). Security Technologies that presented more risks were: wound closure by negative pressure, causing bleeding and organ injury, and hyperbaric oxygen therapy as having the most common complication of ear barotrauma. Additional recommendations Cellulose Skin substitutes: produced by brazilian industries, as no studies were located, but it is possible that the data in favor of products made from silicone or collagen are similar to cellulose. Recommendation to conduct clinical trials in Brazil facing the possibility of favorable results and the interest of investment in domestic industry. Negative Pressure Wound Dressings: in front of the small amount of evidence, risk of adverse events, lack of data on effectiveness and the possibility of using the device "homemade", recommendation to conduct a pragmatic trial.

LISTA DE DEFINIÇÕES, ABREVIATURAS E SIGLAS

Ferida crônica	Lesão na pele de difícil cicatrização sem resposta ao cuidado habitual por mais de 3 meses
Amputação maior	Retirada cirúrgica de extremidade superior ou inferior acima do cotovelo ou joelho respectivamente.
Amputação menor	Retirada cirúrgica de extremidade superior ou inferior abaixo do cotovelo ou joelho respectivamente, geralmente de dedos ou partes da mão ou pé.
Alta qualidade	Pesquisa adicional tem pouca probabilidade de mudar a estimativa de efeito
Qualidade Moderada	Pesquisa adicional pode ter um impacto importante e pode mudar a estimativa
Baixa qualidade	Pesquisa adicional é muito provável de ter importante impacto e muito provável de modificar a estimativa.
Qualidade muito baixa	Qualquer estimativa de efeito é muito incerta
MTA – <i>multiple technology appraisal</i>	Avaliação de Múltiplas Tecnologias
NNT	Número necessário para tratar
HBO	Oxigenoterapia hiperbárica
WMD	Diferença média ponderada

LISTAS DE ILUSTRAÇÕES

Tabela 1- Pergunta estruturada para elaboração do MTA.....	12
Tabela 2-Categorias das tecnologias	21
Tabela 3-Busca por estudos em andamento	23
Tabela 4-Curativos impregnados com prata.....	24
Tabela 5-Ozonioterapia	28
Tabela 6-Substitutos de pele a base de colágeno ou silicone.....	32
Tabela 7-Substitutos de pele a base de celulose	39
Tabela 8-Curativos por Pressão-negativa	42
Tabela 9-Oxigenoterapia Hiperbárica.....	43
Tabela 10-Avaliação da qualidade da evidência e força das recomendações	Erro!
Indicador não definido.	
Tabela 11-Evidências sobre curativos com prata	47
Tabela 12-Evidências sobre substitutos de pele a base de colágeno ou silicone. ...	50
Tabela 13-Curativos para fechamento de feridas por pressão negativa	53
Tabela 14-Oxigenoterapia Hiperbárica.....	56
Tabela 15-Resumo dos resultados dos estudos incluídos.....	58

SUMÁRIO

1.0 Contexto.....	11
2.0 Pergunta.....	11
2.1 População	11
2.2 Comparadores.....	11
2.3 Desfechos	12
2.4 Tipos de estudos	12
3.0 Introdução	13
3.1 Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais das feridas crônicas	13
3.2 Queimaduras.....	15
3.3 Descrições das terapêuticas avaliadas.....	15
3.3.1 Pele artificial de celulose bacteriana.....	15
3.3.2 Pele artificial colágeno e silicone	16
3.3.3 Curativos impregnados com prata	17
3.3.4 Oxigenoterapia hiperbárica (HBO).....	18
3.3.5 Ozônio	18
3.3.6 Sistema de Terapia por Pressão Negativa	19
3.3.7 Tabela de Grupos de Tecnologias	20
4.0 Estratégias de busca.....	21
5.0 Resultados dos estudos selecionados.....	45
5.1 Curativos impregnados com prata	46
5.2 Substitutos de pele a base de colágeno ou silicone.....	49
5.2.1 Eficácia	49
5.2.2 Dano.....	49
5.2.3 Recomendação	49
5.3 Curativos para fechamento de feridas por pressão negativa	51
5.3.1 Eficácia	51
5.3.2 Dano.....	51
5.3.3 Recomendação e Força da recomendação:.....	51
5.4 Oxigenoterapia hiperbárica.....	54
5.4.1 Eficácia	54
5.5 Substitutos de pele a base de celulose bacteriana	57
5.6 Ozonioterapia	57
Anexo1 – Gráficos estatísticos	60
Anexo 2 -Formulários para avaliar limitações no desenho do estudo	61
Anexo 3- Participação da Comunidade.....	62
Anexo 4 -Sugestões enviadas na audiência publica.....	65
Anexo 5 - PTC oxigenoterapia hiperbárica	72
Anexo 6 - AUDIÊNCIA PÚBLICA.....	92
6.0 Referências	99

1.0 Contexto

Durante séculos, o tratamento de feridas se desenvolveu com o objetivo de melhorar o resultado cicatricial em menor tempo possível. Atualmente se pretende até interferir na biologia molecular, abordando a síntese de substâncias envolvidas nos fenômenos cicatriciais. Embora a reparação tecidual seja um processo sistêmico, é necessário favorecer condições locais adequadas através de terapia tópica adequada para viabilizar o processo fisiológico.

Os princípios básicos do tratamento de feridas baseiam-se em limpeza, desbridamento, redução do odor, da dor e tratamento da infecção ou redução da colonização. Outro princípio importante da terapia tópica de feridas é a oclusão com as coberturas. A seguir descreveremos as tecnologias avaliadas, que por estratégias diferentes, buscam alcançar estes objetivos.

Declaração de conflitos de interesse: nenhum dos autores apresenta conflitos de interesse com os produtos descritos.

2.0 Pergunta

O objetivo primário deste PCT é avaliar a eficácia e segurança de novas tecnologias no tratamento de feridas, incluindo queimaduras. A estrutura da pergunta encontra-se descrita na Tabela 1. As tecnologias foram selecionadas conforme demandas da CITEC.

2.1 População

Incluídos estudos com pacientes portadores de feridas crônicas de diversas etiologias (diabéticos, vasculares, úlceras por pressão) e queimaduras superficiais, profundas, localizadas ou extensas.

2.2 Comparadores

O comparador utilizado pode variar desde uma simples gaze umedecida, antissépticos, antibióticos tópicos a sistemas mais modernos como alginatos, ácidos graxos essenciais e hidrogéis que visam absorver exsudato e manter úmido o leito da ferida. Também são utilizados com frequência co-intervenções como

desbridamentos, enxertos e amputações parciais dificultando a comparação entre grupos.

2.3 Desfechos

Foram escolhidos desfechos clinicamente relevantes e de fácil obtenção visando reduzir a possibilidade de viés uma vez que muitos estudos são abertos.

Desfechos teoricamente importantes, mas de difícil padronização, como dor, redução volumétrica da ferida, granulação e qualidade da cicatriz não foram considerados como desfecho primário, mas foram citados sempre que considerados importantes para a recomendação final.

2.4 Tipos de estudos

O objetivo segurança foi avaliado pelos relatos de eventos adversos, selecionados relatos de casos, série de casos, coortes, ensaios clínicos ou revisões sistemáticas. Não foi avaliada causalidade ou diferença entre grupos de intervenção e controle, podendo em muitos casos o evento adverso ser causado pela doença de base e não pela tecnologia propriamente dita.

População	Pacientes com feridas crônicas ou queimaduras
Intervenção	Terapias conforme tabela 2
Comparação	Tratamento padrão conforme a instituição
Desfechos	Cicatrização das feridas: <ul style="list-style-type: none"> • percentual em até 30 ou 60 dias • tempo contínuo até a cicatrização completa, Amputação maior Tempo de internação hospitalar Óbitos Eventos adversos
Tipos de estudos	Para eventos adversos estudos de quaisquer tipos Para os demais desfechos incluídos primariamente revisões sistemáticas e ensaios clínicos complementares

Tabela 1- Pergunta estruturada para elaboração do MTA

3.0 Introdução

Este parecer foi elaborado pela equipe do NATS- Instituto Nacional de Cardiologia, com as seguintes tarefas:

Helena Cramer (revisão), Marisa Santos (elaboração do texto), Bernardo Tura (revisão do texto e cálculos), Braulio Santos Jr.(elaboração da busca), Márcia Gisele (extração dos dados), Laura Klemz (busca), Kátia Senna (elaboração do texto e extração dos dados), Monica Cintra (elaboração do texto e organização das referências). Revisão externa: a cargo do Ministério da Saúde.

3.1 Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais das feridas crônicas

As feridas possuem etiologias diversas e constituem uma condição complexa multifatorial, ainda pouco conhecida, sendo vários estágios influenciados pelo oxigênio tissular[22]. Feridas que ocorrem em leitos mal vascularizados são sabidamente de difícil cicatrização, apesar dos cuidados médicos e de enfermagem. Podem resultar de complicações de uma doença subjacente, como a diabetes *mellitus*, ou de uma cirurgia, pressão constante, trauma ou queimaduras [23]. As feridas crônicas e agudas afetam no mínimo 1% da população [24].

Feridas são classificadas como crônicas quando não completam a cicatrização no tempo esperado, habitualmente até 30 dias [25], necessitando por vezes procedimentos cirúrgicos para fechamento, podendo ser refratárias às mais variadas intervenções. São descritas dentro desta categoria as feridas em extremidades inferiores de diabéticos (“pé diabético”), úlceras por pressão, úlceras vasculares e complicações de feridas cirúrgicas que tem etiologias de base que dificultam seu fechamento. Estas lesões acometem com frequência idosos hospitalizados e pacientes de terapia intensiva, pacientes com doenças imunológicas ou crônicas, e podem levar à redução da qualidade de vida e funcionalidade, à amputação, ou até mesmo à morte.

A prevalência de úlceras crônicas varia de acordo com as condições e complicações que causaram a úlcera. Dos pacientes com diabetes, 15% são propensos a desenvolver úlceras nos pés em algum momento da vida. Feridas cirúrgicas também podem tornar-se crônicas, especialmente se forem infectadas [24]

Mesmo que grandes avanços na compreensão dos processos e fenômenos envolvidos nas diversas fases da reparação tissular tenham sido conquistados e simultaneamente muito se tenha investido em pesquisa e desenvolvimento de recursos e tecnologias com o objetivo de favorecer esses processos, a incidência e prevalência de úlceras crônicas são ainda extremamente altas. Isso repercute em elevados custos financeiros e profundas conseqüências sociais sobre os portadores, os quais com freqüência desenvolvem seqüelas que podem levar à perda de membros e de suas funções, com conseqüente afastamento do trabalho e de suas atividades habituais [26], além de prolongar o tempo de internação hospitalar, impactando nos custos para a saúde.

Pouco se sabe sobre o processo de cicatrização de feridas, tornando seu tratamento bastante desafiador. São muitos os tipos de intervenções utilizados. As melhores práticas para o tratamento de úlceras e outras feridas crônicas inclui desbridamento (retirada de tecido morto ou contaminado), que pode ser cirúrgico, mecânico ou químico; equilíbrio bacteriano e equilíbrio de umidade. Tratar a causa, assegurando a boa nutrição e prevenção da infecção primária, também ajuda na cura[24].

Os produtos para tratamentos de feridas podem ser reunidos em dois grandes grupos: agentes tópicos e curativos. Agentes tópicos são aqueles aplicados diretamente sobre o leito da ferida ou destinados à limpeza ou proteção da área em seu redor. Curativo, também chamado por alguns autores de cobertura, é o recurso que cobre uma ferida, com o objetivo de favorecer o processo de cicatrização e protegê-la contra agressões externas, idealmente mantendo-a úmida e preservando a integridade de sua região periférica [26].

Normalmente os curativos são divididos em primários, quando usados em contato direto com o tecido lesionado, e secundários, quando colocados sobre o curativo primário. Algumas coberturas destinam-se basicamente a atuar como curativo secundário; outros, por sua vez, requerem a utilização de cobertura secundária[26].

Os curativos úmidos são relatados como terapia tradicional ou convencional na literatura e os curativos interativos modernos são as espumas, alginatos de cálcio, hidrogéis, hidrocolóides e filmes. Agentes antibacterianos tópicos, anti-sépticos, antibióticos e novos curativos antimicrobianos - também são usados para tratar a infecção[24], com vários questionamentos sobre a sua eficácia.

As feridas crônicas constituem um problema importante para o cuidado com os pacientes, em especial com diabetes. Inúmeras novas tecnologias têm sido propostas e incorporadas pelos serviços de enfermagem e médicos baseados em trabalhos de baixa qualidade metodológica. Um tratamento inadequado pode gerar danos e sofrimento aos pacientes, além de aumento significativo nos gastos para as instituições financiadoras públicas ou privadas. A cicatrização das feridas é multicausal e embora não haja dados precisos no Brasil, alguns trabalhos demonstram que o impacto psíquico, social e econômico da cronificação de lesões, em especial as úlceras crônicas dos pés e pernas, representa a segunda causa de afastamento do trabalho no Brasil[26].

3.2 Queimaduras

Queimadura aguda é uma lesão complexa, em evolução e quando extensa produz, além de alteração no tecido local, conseqüências sistêmicas. Nas últimas décadas, o tratamento inclui excisão precoce do tecido necrótico e cobertura do local. Este procedimento atenua a resposta hipermetabólica sistêmica pós-trauma, diminui a perda líquida, reduz a incidência de infecção, melhora a estética da cicatriz e conseqüentemente melhora a sobrevida. Porém quando a área corpórea queimada é maior que 40%, é difícil a aplicação do auto enxerto e na literatura são usados os enxertos obtidos de banco de pele de cadáver. Porém tem-se discutido as complicações desta aplicação e seus riscos, como compatibilidade, infecção, contração da cicatriz quando há perda da derme, dentre outras[27]. Uma grande variedade de curativos está disponível atualmente, permitindo a reparação da derme e epiderme. A escolha do curativo deve ser baseada não só na sua eficácia, mas em dados de efetividade como facilidade de aplicação, remoção, trocas necessárias para limpeza, custos, odor e o conforto para o paciente também são requisitos que devem ser considerados[28].

3.3 Descrições das terapêuticas avaliadas

3.3.1 Pele artificial de celulose bacteriana.

Pele artificial de celulose bacteriana é a celulose em sua forma mais pura, produzida em laboratório em ambiente controlado, por cepas de bactérias selecionadas,

gerando uma estrutura microfibrilar de alta resistência, conferindo ao produto aderência ao leito da ferida com potencial amplo de aplicações. Transparente, permite visualização da cicatrização e teoricamente funciona como barreira microbiana, acelerando a formação do tecido de granulação, reepitelização, reduzindo a dor e mantendo o meio úmido, conforme informações do fabricante. Apresenta permeabilidade seletiva, permitindo trocas gasosas com a ferida sem a retenção de líquidos. É desnecessário o uso de cobertura secundária após total aderência (48 h) e realiza-se uma troca única até a cicatrização total da ferida, deixando-se até que este se desprenda espontaneamente. Pode ser encontrado em tamanhos que variam de 5x5 cm com 20 unidades por caixa a 15x20 cm com 10 unidades por caixa.

Ela é indicada pelo fabricante para tratamentos preventivo e curativo de lesões resultantes da perda do epitélio, especialmente as com grande potencial de infecção, caracterizadas como ferimento superficial ou profundo da pele, com exsudação abundante ou escassa, tais como queimaduras da pele/derme; dermo-abrasões; escoriações; áreas receptoras e doadoras de enxerto cutâneo; leitos ungueais (pós-exérese ungueal); úlceras varicosas de estase; úlceras arteriais; úlceras de pressão; mal perfurantes plantares; feridas cirúrgicas infectadas; escaras de decúbito e pós-cauterização física (crioterapia, termocauterização, laser CO² e Erbium).

Está contra-indicada em presença de necrose, infecção ou exsudato elevado.

3.3.2 Pele artificial colágeno e silicone

É um sistema de membrana com matriz de duas ou três camadas composta por fibras de colágeno com elastina, para ajudar à regeneração dérmica. O colágeno de derme bovina e a elastina são obtidos a partir de hidrólise de tendão bovino, funcionando como suporte na reconstrução da pele e modulando a formação de tecido cicatricial. A substituição do colágeno da camada dérmica serve como uma matriz para a infiltração de fibroblastos, macrófagos, linfócitos e capilares originados no leito da ferida. A camada interna funciona como um suporte para o crescimento celular e a vascularização e a camada externa permite a drenagem do exsudato e promove uma cobertura flexível. A camada substituta temporária da epiderme é feita de polímero de polisiloxano sintético (silicone) com a função de controlar a perda de

umidade da ferida. O objetivo do tratamento é o desenvolvimento de uma neoderme a fim de melhorar a qualidade da pele reconstruída, reduzir o tempo de cicatrização e impedir a contração da ferida. Pode ser utilizado em associação à terapia de tratamento de feridas por pressão negativa. Em queimaduras profundas, uma vez que a matriz tenha sido vascularizada (entre 3 a 4 semanas) a camada de silicone deve ser removida e substituída por enxerto.

Pode ser encontrado em tamanhos e modelos. Deve-se manter cobertura secundária até total aderência (48h a 72h) e retirar após 7 a 14 dias, quando a película apresentar-se seca, esbranquiçada e solta sobre a lesão.

É indicado pelo fabricante para lesões profundas da pele, queimaduras, cirurgia plástica reconstrutiva e feridas crônicas.

As contra-indicações são pacientes com hipersensibilidade conhecida a colágenos bovinos ou elastina/silicone e feridas infectadas clinicamente diagnosticadas e não existem dados clínicos sobre sua aplicação durante a gravidez. Não está indicada a aplicação sobre tecido desvitalizado ou feridas infectadas.

3.3.3 Curativos impregnados com prata

Os curativos impregnados com prata consistem de em uma cobertura de três camadas, composta por poliéster de baixa aderência, flexível embebido em prata nanocristalina, partículas de tamanho adequado para aumento da porosidade e que teoricamente confere ação antimicrobiana de largo espectro e uma vez aplicada pode permanecer por até três dias. Ao umedecer a película com água estéril, várias vezes ao dia, ou com o próprio exsudato da ferida, os íons da prata nanocristalina são gradativamente ativados e promovem a atividade antimicrobiana do curativo.

Representam uma família com diversas composições associadas como fibras, com capacidade variada de absorção e flexibilidade.

São indicados pelo fabricante como barreira microbiana para feridas, úlceras de pressão, venosa, diabética, queimaduras até segundo grau e feridas intracavitárias.

As contra-indicações compreendem pacientes com conhecida hipersensibilidade à prata, ou que irão realizar exame de ressonância magnética, radioterapia ou para queimaduras de 3º grau. Deve-se evitar o uso de produtos embebidos em óleos

(*petrolatum*) e contato com eletrodos cardíacos ou gel condutor durante exames (EEG, ECG).

3.3.4 Oxigenoterapia hiperbárica (HBO)

A Oxigenoterapia hiperbárica (HBO) sistêmica é baseada na inalação intermitente de oxigênio a 100%, em ambiente hiperbárico, isto é, pressões acima de 1 atmosfera absoluta (ATA) e levam a hiperoxigenação de tecidos normais e isquêmicos. A HBO tem demonstrado *in vitro* efeito antimicrobiano e aumento da oxigenação dos tecidos hipóxicos, aumentando a atividade neutrofílica, angiogênese e síntese de colágeno[29]. Em teoria pode facilitar o fechamento de feridas em especial para pacientes com diabetes, tendo sido adotada por muitos centros apesar de evidências escassas[30].

Um curso típico de HBO envolve 20-30 sessões de 45 a 120 minutos entre 1,5 a 3 ATA. A HBO tem sido proposta para mais de 100 condições clínicas, inclusive para quadros demenciais, grande parte sem nenhuma base científica. Pode ser aplicada topicamente na ferida, porém seu uso mais comum é sistêmico em câmaras para vários pacientes.

É indicado pelo Conselho Feral de Medicina do Brasil [31] para descompressão em mergulhos profundos, envenenamento por gases, feridas crônicas, radiodermites, queimaduras, osteomielites e diversos outros quadros clínicos.

É contra-indicado em pacientes com pneumotórax não drenado, claustrofobia, portadores de DPOC, pacientes com histórico de convulsões e portadores de sinusite, otite, cirurgia prévia de ouvido[32].

3.3.5 Ozônio

É uma forma alotrópica e mais ativa do oxigênio, apresentando-se na forma líquida ou gasosa considerada um anti-séptico e desinfetante. É encontrado naturalmente na estratosfera terrestre e também pode ser produzido. A ozonioterapia tem sido utilizada para algumas patologias e é administrada de várias maneiras (por exemplo, tópico, injetável, em banhos, solução oral ou através de insuflação retal). O princípio do seu uso baseia-se na ativação do sistema antioxidante e redução dos níveis glicêmicos. Durante o tratamento, um gerador de ozônio produz o gás em um

compartimento que envolve o segmento corpóreo que apresenta a ferida. O tratamento é administrado três vezes por semana durante várias semanas.

Indicado pela literatura no tratamento de feridas e diversas indicações como controle do diabetes, varizes e dor crônica.

3.3.6 Sistema de Terapia por Pressão Negativa

A Terapia por Pressão Negativa usa uma combinação de sucção e protetores especiais para facilitar a drenagem e influenciar no crescimento de tecidos superficiais. O líquido aspirado da ferida é coletado em um recipiente dentro da unidade de controle. Normalmente utiliza-se de 80 a 125 mmHg de pressão negativa, continuamente ou em ciclos. Essa terapia foi projetada com o objetivo de melhorar a cura, diminuindo a morbidade, o custo e a estadia prolongada dos pacientes com feridas crônicas e sem cura, sendo assim uma adjunção ao tratamento da ferida[33]. Dentre as razões teóricas que justificam a melhora na cicatrização das feridas, estão: manutenção do ambiente úmido da ferida; aumento do fluxo sanguíneo local; remoção de exsudato da ferida; promoção da formação do tecido de granulação; redução da infecção; pressão mecânica no enxerto.

Esta terapia pode ser usada como método primário no fechamento ou como um método de manutenção na ferida, como ponte até que a reconstrução cirúrgica seja possível. Pode ser utilizada no tratamento de feridas agudas como queimaduras, traumas e enxertos de pele, mas também é comumente usada para feridas crônicas ou complexas e sem cura, como por exemplo, as úlceras por pressão¹.

Este dispositivo, na sua apresentação comercial, tem duas versões a de tamanho normal e a versão mini para feridas pequenas [34] engloba diversos itens: as espumas, encontrada em diversos tamanhos e formatos (400-600 µm) ou (60-270 µm), e estes insumos são apresentados em kits, contendo bomba portátil, reservatório, espuma, tubo de sucção e uma película adesiva. A pressão de trabalho do equipamento está entre 25 a 250 mmHg. O reservatório coletor para armazenar o fluido aspirado da ferida pelo sistema de terapia a vácuo possui um sachê de gel em seu interior que solidifica o fluido coletado e também há um filtro de carvão para reduzir os odores do fluido. Este reservatório é de uso único e é apresentado em três tamanhos (300, 500 ou 1000 ml). O sistema possui também uma bateria para suprir a ausência de energia elétrica por alguns instantes. O dispositivo caseiro

utiliza esponjas esterilizadas, drenos fenestrados, filmes plásticos e sistema de aspiração hospitalar normal contínuo [35].

A terapia é parcial ou totalmente contra-indicada na exposição de estruturas vitais (órgãos ou vasos), infecção ativa, tecidos necróticos, neoplasias, pele frágil (idosos, colagenoses), alergia a adesivos, sangramento ativo, em uso de anticoagulantes ou com dificuldade de hemostasia [34].

3.3.7 Tabela de Grupos de Tecnologias

Para facilitar a estratégia de busca e a utilização das evidências foi elaborada uma divisão baseada em Wasiak [28] e descrita na Tabela 2. É importante ressaltar que vários produtos apresentam apresentações diferentes e uso combinado com outras tecnologias tornando o parecer que segue apenas uma base para o julgamento da incorporação e não uma garantia de efetividade de um produto para uso como diretriz clínica. Frente a diferenças entre produtos, ensaios clínicos utilizando produtos diferentes, mas dentro de um mesmo grupo foram considerados evidência indireta penalizando a qualidade do dado. Além dos produtos comerciais ainda existe em relação ao a terapia de feridas com pressão negativa a utilização de dispositivo caseiro com alguns resultados favoráveis na literatura[35].

Tecnologias para feridas	Categorias	Exemplos de apresentações comerciais
Curativos	Terapia de feridas com pressão negativa	V.A.C.®
	Substitutos de pele a base de colágeno ou silicone	<ul style="list-style-type: none"> • Biobrane® • Integra® • Matriderm® • Pelnac®
	Substitutos de pele a base de celulose bacteriana	<ul style="list-style-type: none"> • Bionext ® • Membracel®
	Curativos impregnados com prata	<ul style="list-style-type: none"> • Acticoat®
Outras tecnologias	Ozonioterapia	

Tabela 2-Categorias das tecnologias

(adaptada de Wasiak, 2010)

4.0 Estratégias de busca

Foi realizada uma ampla busca nas bases de dados em bases secundárias e nas bases primárias: Medline, The Cochrane Library, CENTRAL, ClinicalTrials.gov, Trip Database, Centre for Reviews and Dissemination (CRD), Embase, Bandolier, National Institute for Clinical Excellence (NICE), CINAHL, Lilacs. Foi utilizado para consulta o site UpToDate. Foram desenhadas estratégias diferentes inicialmente para localizar revisões sistemáticas e posteriormente para ECR com filtro de Haynes, conforme descritos nas Tabela 4, Tabela 5, Tabela 6, Tabela 7, Tabela 8 e Tabela 9. Não foram incluídos estudos de custo.

Critérios de inclusão e exclusão

Foram selecionadas revisões sistemáticas, ou ensaios clínicos randomizados (ECR), sempre priorizando as evidências científicas de melhor qualidade e mais recentes. Os ensaios primários só foram avaliados quando não incluídos nas revisões. A busca considerou todos os artigos publicados até o dia 1/08/2010, restrita a dez anos prévios (2000 a 2010). Os idiomas considerados para a seleção foram Português, Inglês, e Espanhol. Todos os artigos que não foram excluídos pelo título ou resumo foram localizados. A base DORTCHIM (registro de ensaios clínicos com medicina hiperbárica) não pode ser localizada por inatividade do site.

Foram excluídas as outras indicações das tecnologias como feridas agudas, radioterapia e trauma.

Após revisão do título e do resumo foram utilizadas revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados.

Dano

A estratégia de busca para danos foi mais ampla incluindo qualquer estudo sem avaliação de causalidade, uma vez que o objetivo é alertar para possíveis efeitos adversos e priorizar a segurança dos pacientes.

Estudos em andamento

Visando programar o prazo para revisão do MTA, foi realizada uma busca específica para estudos em andamento, conforme descrito na Tabela 3, apenas a oxigenoterapia hiperbárica e os curativos com fechamento por pressão negativa apresentam ensaios clínicos registrados com publicação prevista para os próximos dois anos.

Estudos excluídos

As revisões sistemáticas que não estão contempladas nos resultados dos estudos encontrados são anteriores às revisões incluídas neste MTA ou de qualidade metodológica ruim. Os ECR que não estão contempladas nos resultados dos estudos encontrados são anteriores às revisões sistemáticas contempladas neste MTA ou não apresentavam os desfechos selecionados.

	Palavra-chave		Central	Clin Trial.gov
1	"integra artificial skin "[Substance Name] "Chondroitin Sulfates"[Mesh] AND "Collagen"[Mesh] AND "humans"[MeSH Terms]	337 artigos 10 ensaios 2 ECR	= Pubmed	0
4	"matriderm "[Substance Name] "Collagen"[Mesh] AND "Elastin"[Mesh] AND "humans"[MeSH Terms]	992 artigos 13 ensaios 0 ECR	1 piloto	0
6	"Acticoat "[Substance Name] "Polyesters"[Mesh] AND "Polyethylenes"[Mesh] AND "humans"[MeSH Terms]	181 artigos 14 ensaios 7 ECR	= Pubmed	0
7	"Ozone"[Mesh] AND ("Ozone/therapeutic use"[Mesh] OR "Ozone/therapy"[Mesh]) AND "humans"[MeSH Terms]	1241 artigos 147 ensaios 1 ECR	= Pubmed	0
8	<i>"Negative-Pressure Wound Therapy"[Mesh]</i>	397 artigos 32 ensaios 4 ECR	0	1- Maio/10
9	("diabetic foot"[mh] OR (diabet*[mh] AND (foot[tw] OR feet[tw])) AND ("hyperbaric oxygenation"[mh] OR hyperbaric*[tw]))	201 artigos 11 ECR	= pubmed	1- Fev/11 2- Dez/10

Tabela 3-Busca por estudos em andamento

Curativos impregnados com prata.

Termos consultados	Url da pesquisa	Artigos localizados
Medline via Pubmed (em 09/07/2010)		
Antimicrobial[All Fields] AND Barrier[All Fields] AND ("bandages"[MeSH Terms] OR "bandages"[All Fields] OR "dressing"[All Fields])	http://miud.in/7W4	23
"Acticoat"[Substance Name] OR "Acticoat"[All Fields] OR "acticoat"[All Fields]	http://miud.in/7W5	113
Cochrane library via BVS/BIREME (em 09/07/2010)		
Acticoat AND wound	http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=COC&searchExp=acticoat%20and%20wound&lang=pt	18
Centre for reviews and dissemination – CRD (em 09/07/2010)		
Acticoat	http://miud.in/7Vj	5
Bandolier (em 09/07/2010)		
Acticoat	http://miud.in/7Vv	Ø
HTAi (em 09/07/2010)		
Acticoat	http://miud.in/7Vu	71
Acticoat AND wound	http://miud.in/7Vx	67

Tabela 4-Curativos impregnados com prata

Termos consultados	Url da pesquisa	Artigos localizados
INAHTA (em 09/07/2010)		
Acticoat	Não é possível salvar a url da busca.Url do resultado 1 obtido: http://miud.in/7Vz	1
Portal do Ministério da Saúde - Publicações e estudos em ATS (em 08/07/2010)		
Acticoat	http://miud.in/7VA	Ø
LILACS (em 07/07/2010)		
Acticoat	Não é possível salvar a url da busca	Ø
INAHTA / Agências de ATS (em 07/07/2010)		
Acticoat	http://miud.in/7Tg	24
Acticoat AND wound	http://miud.in/7Th	13
EMBASE (em 21/09/2010)		
Acticoat	Não é possível salvar a url da busca	228
Web of Science	Topic=("silver dressing") AND Topic=(wound) Timespan=All Years. Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI	15

Tabela 4- continuação- Curativos impregnados com prata

Termos consultados	Url da pesquisa	Artigos localizados
CINAHL		
Acticoat		3
ClinicalTrials.gov (em 09/07/2010)		
Acticoat	http://miud.in/7Vn	5
Meta register of controlled trials (em 09/07/2010)		
Acticoat	Não é possível salvar a url	4
Portal de evidências da BVS (em 09/07/2010)		
Acticoat	http://miud.in/7VH	14
Acticoat AND wound	http://miud.in/7VI	9
Eportuguêse (em 09/07/2010)		
Acticoat	http://miud.in/7VJ	70
Acticoat AND wound	http://miud.in/7VK	51

Tabela 4- continuação- Curativos impregnados com prata

Termos consultados	Url da pesquisa	Artigos localizados
Scielo		
Acticoat	http://miud.in/7W1	Ø
NHS evidence		
Acticoat	http://miud.in/7Wb	18
Acticoat AND wound com filtro Clinical queries / Therapy	http://miud.in/7We	8

Tabela 4- continuação- Curativos impregnados com prata

Ozonioterapia

Termos consultados	Url da pesquisa	Artigos localizados
Medline via Pubmed (em 12 e 13/07/2010)		
"Ozone"[MeSH Terms] AND (("wounds and injuries"[MeSH Terms]) OR "burns"[MeSH Terms])	http://bit.ly/bz5REq	178
"Ozone/therapy"[MeSH Terms]	http://miud.in/818	45
"Ozone/therapeutic use"[MeSH Terms]) AND "wound healing"[MeSH Terms]	http://miud.in/81c	17
Cochrane library via BVS/BIREME (em 12 e 13/07/2010)		
Ozone and therapy	http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=COC&searchExp=ozone%20and%20therapy&lang=pt	118
Ozone and (wound or burns or injuries)	http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=COC&searchExp=ozone%20and%20(wound%20or%20burns%20or%20injuries)&lang=pt	11
Centre for reviews and dissemination – CRD (em 12 e 13/07/2010)		
Ozone therapy	http://miud.in/81g	12
Bandolier (em 12 e 13/07/2010)		
Ozone	http://miud.in/81F	2
Ozone therapy	http://miud.in/81g	Ø

Tabela 5-Ozonioterapia

Termos consultados	Url da pesquisa	Artigos localizados
HTAi (em 12/07/2010)		
Ozone AND wound OR burns OR injuries	http://bit.ly/by6xo0	135
Ozone AND therapy AND wound	http://miud.in/81y	67
INAHTA (em 12/07/2010)		
Ozone	Não é possível salvar a url da busca.Url do resultado obtido: http://miud.in/81E	1
Portal do Ministério da Saúde - Publicações e estudos em ATS (em 12/07/2010)		
Ozônio	http://miud.in/7VA	Ø
LILACS (em 12/07/2010)		
Ozônio [Descritor de assunto]	Não é possível salvar a url da busca	159
(ozônio) or "ozonio" [Palavras] and "HUMANOS" [Limites]	Não é possível salvar a url da busca	91
Agências de ATS / INAHTA (em 12/07/2010)		
Ozone wound therapy	http://miud.in/81N	6
Ozone AND (wound OR wounds OR burns OR burn OR injuries)	http://bit.ly/bX2p5R	13

Tabela 5-continuação- Ozonioterapia

Termos consultados	Url da pesquisa	Artigos localizados
EMBASE (em 20/09/2010)		
Ozone AND (wound OR wounds OR burns OR burn OR injuries)	Não é possível salvar a url da busca	272
CINAHL		
Ozone AND wounds		0
Web of Science		
Ozone AND wounds		1
ClinicalTrials.gov (em 12/07/2010)		
Ozone	ttp://miud.in/81R	29
Ozone therapy	http://miud.in/81V	8
Meta register of controlled trials (em 14/07/2010)		
Ozone	Não é possível salvar a url	20
Ozone AND therapy	Não é possível salvar a url	10

Tabela 5-continuação- Ozonioterapia

Termos consultados	Url da pesquisa	Artigos localizados
Portal de evidências da BVS (em 12 e 14/07/2010)		
Ozone	ttp://miud.in/820	308
ozone AND (wound OR wounds OR burn OR burns injuries OR injury)	http://tinyurl.com/2fdczgm	18
ozone therapy	http://miud.in/823	95
Eportuguêse (em 12 e 14/07/2010)		
ozone AND (wound OR wounds)	http://tinyurl.com/2uoe6qs	62
ozone AND (burn OR burns)	http://tinyurl.com/35lp5v8	22
Scielo (em 12/07/2010)		
ozone AND (wound OR wounds)	http://tinyurl.com/35ve2ud	Ø
ozone AND (burn OR burns)	http://tinyurl.com/2w2fdoa	2
Ozone therapy	http://miud.in/82c	21
NHS evidence (em 12/07/2010)		
Ozone [Busca filtrada por Clinical queries / Therapy]	http://miud.in/82l	57
ozone AND (wound OR wounds OR burn OR burns injuries OR injury)	http://tinyurl.com/25fxen7	78
ozone AND therapy	http://miud.in/82o	89

Tabela 5-continuação- Ozonioterapia

Substitutos de pele a base de colágeno ou silicone.

Termos consultados	Url da pesquisa	Artigos encontrados
Medline via Pubmed (em 19/07/2010)		
("collagen"[MeSH Terms] OR "collagen"[All Fields]) AND ("Matrix"[Journal] OR "Matrix Suppl"[Journal] OR "matrix"[All Fields]) AND ("silicones"[MeSH Terms] OR "silicones"[All Fields] OR "silicone"[All Fields]) AND layer[All Fields]	http://tinyurl.com/24s8ccw	28
Artificial[All Fields] AND bilayer[All Fields] AND ("dermis"[MeSH Terms] OR "dermis"[All Fields])	http://tinyurl.com/2g9phuv	22
Cochrane library via BVS/BIREME (em 19/07/2010)		
Collagen and matrix and with and silicone and top and layer	http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=COC&searchExp=C collagen%20and%20matrix%20and%20with%20and%20silicone%20and%20top%20and%20layer&lang=pt	1
Centre for reviews and dissemination – CRD (em 19/07/2010)		
Pelnac	http://tinyurl.com/32e6f9h	Ø
Artificial and bilayer and dermis	http://tinyurl.com/36agcd6	1

Tabela 6-Substitutos de pele a base de colágeno ou silicone.

Termos consultados	Url da pesquisa	Artigos localizados
Bandolier (em 19/07/2010)		
Pelnac	http://tinyurl.com/2749quk	Ø
Artificial bilayer dermis	http://tinyurl.com/2u6ytl9	Ø
HTAi (em 19/07/2010)		
Pelnac	http://tinyurl.com/2czvmzr	2
“Collagen matrix with silicone top layer”	http://tinyurl.com/3y354jv	Ø
INAHTA (em 19/07/2010)		
Pelnac	Não é possível salvar a url da busca.	Ø
“Collagen matrix with silicone top layer”	Não é possível salvar a url da busca.	30
“Artificial bilayer dermis”	Não é possível salvar a url da busca. Url do resultado obtido: 0 http://tinyurl.com/26sm64u	0
Portal do Ministério da Saúde - Publicações e estudos em ATS (em 19/07/2010)		
Pelnac	http://miud.in/7VA	Ø
LILACS (em 19/07/2010)		
Pelnac	Não é possível salvar a url da busca	Ø
Collagen matrix with silicone top layer	Não é possível salvar a url da busca	Ø

Tabela 6- continuação- Substitutos de pele a base de colágeno ou silicone.

Termos consultados	Url da pesquisa	Artigos localizados
Agências de ATS / INAHTA (em 19/07/2010)		
Pelnac	http://tinyurl.com/27zcxz9	Ø
Collagen matrix with silicone top layer	http://tinyurl.com/2b3sdfq	5
Artificial bilayer dermis	http://tinyurl.com/2835zq4	Ø
EMBASE (em 21/09/2010)		
Pelnac	Não é possível salvar a url da busca	19
CINAHL		
Artificial skin	Não é possível salvar a url da busca	263
Web of Science		
Artificial skin AND wounds		238
ClinicalTrials.gov (em 22/07/2010)		
Pelnac	http://tinyurl.com/2unnrx9	Ø
Meta register of controlled trials (em 22/07/2010)		
Pelnac	Não é possível salvar a url	Ø

Tabela 6- continuação-Substitutos de pele a base de colágeno ou silicone.

Termos consultados	Url da pesquisa	Artigos localizados
Portal de evidências da BVS (em 22/07/2010)		
Pelnac	http://tinyurl.com/3xwbbn2	Ø
Eportuguêse (em 22/07/2010)		
Pelnac	http://tinyurl.com/2eavsgd	1
Scielo (em 22/07/2010)		
Pelnac	http://tinyurl.com/22vupyn	Ø
NHS evidence (em 22/07/2010)		
Pelnac	http://tinyurl.com/2363rer	Ø

Tabela 6- continuação-Substitutos de pele a base de colágeno ou silicone.

Matriderm

Termos consultados	Url da pesquisa	Artigos selecionados
Medline via Pubmed (em 22, 23 e 27/07/2010)		
"matriderm"[Substance Name] OR "matriderm"[All Fields]		23
Collagen-elastin[All Fields] AND "matrix"[All Fields] AND dermal[All Fields] AND ("regeneration"[MeSH Terms] OR "regeneration"[All Fields])		5
Cochrane library via BVS/BIREME (em 26/07/2010)		
Matriderm		1
Centre for reviews and dissemination (CRD) (em 28/07/2010)		
Collagen-elastin matrix for dermal regeneration		Ø
Bandolier (em 28/07/2010)		
Matriderm		Ø
Collagen-elastin matrix for dermal regeneration	http://miud.in/8Bi	Ø

Tabela 6- continuação-Substitutos de pele a base de colágeno ou silicone.

Termos consultados	Url da pesquisa	Artigos selecionados
HTAi (em 28/07/2010)		
Matriderm	http://miud.in/8Bj	10
INAHTA (em 28/07/2010)		
"Collagen-elastin matrix regeneration"	"dermal Não é possível salvar a url da busca.	4
Portal do Ministério da Saúde - Publicações e estudos em ATS (em 28/07/2010)		
Matriderm		Ø
LILACS (em 28/07/2010)		
Matriderm	Não é possível salvar a url da busca	Ø
"Collagen-elastin matrix regeneration"	"dermal Não é possível salvar a url da busca	Ø
Agências de ATS / INAHTA (em 28/07/2010)		
Matriderm	http://miud.in/8Bp	1
"Collagen-elastin matrix regeneration"	"dermal http://miud.in/8Br	Ø
EMBASE (em 29/07/2010)		
Matriderm	Não é possível salvar a url da busca	41

Tabela 6- continuação-Substitutos de pele a base de colágeno ou silicone.

Termos consultados	Url da pesquisa	Artigos selecionados
ClinicalTrials.gov (em 28/07/2010)		
Matriderm	http://miud.in/8Bw	1
"Collagen-elastin matrix" "dermal regeneration"	http://bit.ly/aAMr8a	Ø
Meta register of controlled trials (em 28/07/2010)		
Matriderm	Não é possível salvar a url	1
Collagen-elastin	Não é possível salvar a url	Ø
Portal de evidências da BVS (em 28/07/2010)		
Matriderm	http://miud.in/8C2	1
Eportuguese (em 28/07/2010)		
Matriderm	http://miud.in/8C7	15
SciELO (em 29/07/2010)		
Matriderm	http://miud.in/8Ci	Ø
Collagen-elastin	http://miud.in/8Ck	3
NHS evidence (em 29/07/2010)		
Matriderm	http://miud.in/8Ek	2
Collagen-elastin	http://miud.in/8Ev	9

Tabela 6- continuação-Substitutos de pele a base de colágeno ou silicone.

Substitutos de pele a base de celulose bacteriana

Termos consultados	Url da pesquisa	Artigos encontrados
Medline via Pubmed (em 27/07/2010)		
Bionext[All Fields]	http://miud.in/8yL	2
Cochrane library via BVS/BIREME (em 27/07/2010)		
Bionext	http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=COC&searchExp=bionext&lang=pt	Ø
Centre for reviews and dissemination (CRD)(em 29/07/2010)		
Bionext	http://miud.in/8EU	Ø
Bandolier (em 29/07/2010)		
Bionext	http://miud.in/8F6	Ø
HTAi (em 29/07/2010)		
Bionext	http://bit.ly/bX4mnh	1
INAHTA (em 29/07/2010)		
Bionext	Não é possível salvar a url da busca.	Ø

Tabela 7-Substitutos de pele a base de celulose

Termos consultados	Url da pesquisa	Artigos encontrados
Portal do Ministério da Saúde - Publicações e estudos em ATS (em 29/07/2010)		
Bionext	http://miud.in/7VA	Ø
LILACS (em 29/07/2010)		
Bionext	Não é possível salvar a url da busca	1
Agências de ATS / INAHTA (em 30/07/2010)		
Bionext	http://miud.in/8FA	Ø
EMBASE (em 30/07/2010)		
Bionext	Não é possível salvar a url da busca	5
ClinicalTrials.gov (em 30/07/2010)		
Bionext	http://bit.ly/bK9UAN	Ø
Meta register of controlled trials (em 30/07/2010)		
Bionext	Não é possível salvar a url	Ø
Portal de evidências da BVS (em 30/07/2010)		
Bionext	http://miud.in/8HY	Ø
Eportuguese (em 30/07/2010)		

Tabela 7- continuação Substitutos de pele a base de celulose

Termos consultados	Url da pesquisa	Artigos encontrados
Bionext	http://miud.in/8HZ	Ø
Scielo (em 27/07/2010)		
Bionext	http://miud.in/8yS	1
NHS evidence (em 30/07/2010)		
Bionext	http://miud.in/8I2	Ø

Tabela 7- continuação- Substitutos de pele a base de celulose

Pressão-Negativa

Termos consultados	Artigos localizados
Medline via Pubmed	
("Negative-Pressure Wound Therapy"[Mesh] AND "Wound Healing"[Mesh]) AND systematic[sb]	14
Cochrane library via BVS/BIREME	
"Negative-Pressure Wound Therapy" AND "Wound Healing"	1
Centre for reviews and dissemination – CRD	
"Negative-Pressure Wound Therapy" AND "Wound Healing"	1
TRIPDATABASE	
"Negative-Pressure Wound Therapy" AND "Wound Healing"	3
National Institute for Clinical Excellence (NICE)	
"Negative-Pressure Wound Therapy"	15

Tabela 8-Curativos por Pressão-negativa

Oxigenoterapia Hiperbárica

Termos consultados	URL	Artigos localizados
Medline via Pubmed		
("diabetic foot"[mh] OR (diabet*[mh] AND (foot[tw] OR feet[tw])) AND ("hyperbaric oxygenation"[mh] OR hyperbaric*[tw]))		201
((("Wounds and Injuries"[Mesh] OR "Surgical Wound Infection"[Mesh] OR "Negative-Pressure Wound Therapy"[Mesh] OR "Wound Infection"[Mesh] OR "Wound Healing"[Mesh] OR "Surgical Wound Dehiscence"[Mesh] OR "Wounds, Stab"[Mesh] OR "Wounds, Penetrating"[Mesh] OR "Wounds, Nonpenetrating"[Mesh] OR "Wounds, Gunshot"[Mesh] OR "Multiple Trauma"[Mesh])) AND "Hyperbaric Oxygenation"[Mesh]) AND (Therapy/Narrow[filter]))		49
Cochrane library via BVS/BIREME		
Hyperbaric and wound		18
Centre for reviews and dissemination – CRD		
Hyperbaric and wound		6
TRIPDATABASE		
Hyperbaric and wound		250

Tabela 9-Oxigenoterapia Hiperbárica

National Institute for Clinical Excellence (NICE)	
Hyperbaric and wound	109
LILACS	
[MH]"Oxigenação Hiperbárica" and "Cicatrização de Feridas"	6
CINAHL	
Hyperbaric and wound	43
EMBASE	
Hyperbaric and wound	13
Bandolier	
Hyperbaric and wound	6

Tabela 9 -continuação- Oxigenoterapia Hiperbárica

Para a avaliação da qualidade da evidência apresentada, foi utilizado o critério do GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), conforme **Erro! Fonte de referência não encontrada..**

Classificação do GRADE para qualidade das evidências
Alta qualidade- pesquisa adicional tem pouca probabilidade de mudar a estimativa de efeito
Qualidade Moderada— pesquisa adicional pode ter um impacto importante e pode mudar a estimativa
Baixa qualidade-pesquisa adicional é muito provável de ter importante impacto e muito provável de modificar a estimativa.
Qualidade muito baixa - Qualquer estimativa de efeito é muito incerta
RECOMENDAÇÕES
FORTES – Quando os efeitos benéficos claramente ultrapassam os eventos adversos ou vice-versa
FRACAS - quando balanço entre risco e benefício é incerto, seja pela baixa qualidade das evidencias ou porque os dados aproximam os riscos e benefícios

Tabela 10-Avaliação da qualidade da evidência e força das recomendações

5.0 Resultados dos estudos selecionados

5.1 Curativos impregnados com prata

Os resultados dos estudos incluídos no parecer são apresentados na Tabela 11. A qualidade metodológica é baixa e todas as metanálises localizadas consideram que não há evidências suficientes a favor da tecnologia que possam garantir sua eficácia. Os resultados são inconsistentes, mesmo tendo em vista comparadores diferentes. Lee, em ECR comparando curativo com prata e sulfadiazina prata, observou pequena redução no tempo para cicatrização, enquanto Innes[36], descrito em Storm-Versloot [37] (anexo 1 figura 1) mostra maior percentual de feridas cicatrizadas no grupo hidrocolóide, sugerindo que os curativos com prata podem retardar a cicatrização, sem reduzir a incidência de infecções. Outras referências descritas por Storm-Versloot não apresentam diferenças entre curativos com e sem prata, exceto redução de dor em dados agregados (anexo 1 figura 2). Recomendação contra a incorporação, mas fraca frente à possibilidade de revisão conforme novas publicações. Não foram analisados dados de hidrofibras com prata ou alginatos com prata.

nome	Bergin Cochrane2006[38]	Wasiak Cochrane2008[39]	Storm-Versolot Cochrane2009[37]	Vermeulen Cochrane2010[40]
Tipo estudo	RS	RS	RS	RS
Intervenção	Curativos com prata	Curativos com prata e pele artificial de silicone e colágeno	Curativos e agentes tópicos com prata	Curativos em esponja com prata ou alginato com prata
Comparadores	Tratamento padrão variado	Sulfadiazina	Comparadores sem prata	Hidrocolóide, alginato, tratamento padrão variado
População	Diabéticos tipo 1 e 2 com úlceras em pé de etiologia neuropática, isquêmica e neuroisquêmica.	Pessoas de qualquer idade com queimaduras superficiais ou parciais	Homens e mulheres, maiores de 18 anos, com qualquer tipo de feridas não infectadas no início do estudo	Homens e mulheres, maiores de 18 anos, com feridas abertas contaminadas e infectadas de qualquer etiologia
Desfechos	% cicatrização; tempo para cicatrizar, infecção secundária, eventos adversos, qualidade de vida, custos, internações, amputações, morte	% cicatrização; tempo para cicatrizar, qualidade de vida, tempo de internação, cirurgias, infecção secundária, eventos adversos	Cicatrização, infecção, dor, eventos adversos	Tempo para cicatrizar, % redução da área e volume expostos, % cicatrização no período, eventos adversos, tempo de internação, qualidade de vida, custos.

Tabela 11-Evidências sobre curativos com prata

nome	Bergin Cochrane2006[38]	Wasiak Cochrane2008[39]	Storm-Versolot Cochrane2009[37]	Vermeulen Cochrane2010[40]
Resultados	Não analisou dados	Li 2006 observou tempo para cicatrizar menor nos curativos com prata quando comparados a sulfadiazina de prata (tempo médio: 12,42 dias (DP 5,40) com curativos com prata X 15,79 dias (DP5,60) com sulfadiazina). Muangman 2006 sem diferença no tempo de internação e incidência de infecção	Prata pior quando comparada a hidrofílico (Allevyn) em número de feridas cicatrizadas (RD -0.69; 95%IC -0.92 to -0.45), sem diferença na infecção e no tempo de internação (curativo com prata X sulfadiazina prata), quando comparada com gaze+nitrato de prata: menos infecção (5/17 no grupo Acticoat®; 16/17 na gaze com nitrato de prata) (RD -0,65; 95% IC -0,89 to -0,40), sem diferença na cicatrização e na dor.	Sem diferença entre curativos com e sem prata. Não há evidências suficientes para recomendar o uso de curativos com prata para tratamento de feridas infectadas
Eventos Adversos	não encontrou estudos, apenas pôster em congressos aguarda publicação, sem dados completos	não relatou evento adverso,	ardência, dor. Sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos.	Úlceras satélites e lesão nas bordas da ferida, prurido
Observações	NENHUM ESTUDO PREENCHEU CRITÉRIO	Diferença clinicamente pequena, resultados inconsistentes. Qualidade metodológica não auxilia na tomada de decisão clínica.	Sem evidências a favor da prata, algumas contra. Algumas evidências indiretas (esponja com prata)	Evidencia indireta (esponja com prata-Contreet® e alginato com prata Silvercel®). Conclui que não há evidências para recomendar o curativo.
GRADE	-	BAIXA estudos individuais, RS de alta qualidade	BAIXA para ensaios primários, RS de alta qualidade	MUITO BAIXA (artigos base), RS de alta qualidade

Tabela 11-continuação-Evidências sobre curativos com prata

5.2 Substitutos de pele a base de colágeno ou silicone

5.2.1 Eficácia

Estudos de baixa qualidade demonstrando que o curativo apresenta resultado semelhante ao enxerto autólogo que é de difícil obtenção, em especial em grandes queimados. Resultado de qualidade muito baixa demonstrando superioridade quando comparado a sulfadiazina de prata, diminuindo em 6-8 dias o tempo para cicatrização em queimaduras superficiais e parciais[28].

5.2.2 Dano

Apenas um relato de uma criança com carcinoma hepatocelular, provavelmente associado à queimadura [41]. Também localizado um relato de calcificação da matriz em virtude da longa permanência da camada de silicone prejudicando a incorporação do enxerto[42].

5.2.3 Recomendação

Forte favorável a incorporação frente a inexistência no rol de tecnologias do SUS de outras opções de substituição. Possíveis problemas de evidência indireta porque não existe garantia de comparabilidade entre as apresentações, descritos na Tabela 12.

Nome	Wasiak_Cochrane2008[28]	Branski, CCM 2007[27]
Tipo estudo	RS	ECR
Intervenção	Curativos com prata e pele artificial de silicone e colágeno	Transplante de pele com aplicação de pele artificial
Comparadores	Sulfadiazina	Enxertos autólogos
População	Pessoas de qualquer idade com queimaduras superficiais ou parciais	20 crianças com média do tamanho da queimadura de 73-15% da área da superfície corporal total
Desfechos	% cicatrização; tempo para cicatrizar, qualidade de vida tempo de internação, cirurgias, infecção secundária eventos adversos	Tempo de permanência hospitalar, mortalidade, incidência de infecção e sepse (internação), nº de procedimentos de reconstrução, evolução da cicatriz.
Resultados	Pele artificial tempo para cicatrizar 13,7 dias (+/- 6.75) X 21,3 dias (+/- 11.03) com sulfadiazina de prata (P < 0.01), repetido nos outros estudos. Tempo de internação menor no grupo pele artificial em crianças (0 a 3 anos; p = 0,002), (> 3 anos;p = 0,0026). sem diferença na cirurgia. redução na dor (WMD -1,63 95% IC -2.20 a - 1.06)	Não houve diferenças significativas entre pele artificial e controles na letalidade (40% vs 30%), e tempo de permanência (41 +/- 4 X 39 +/- 4 dias).Melhora cicatrizes em termos de altura, espessura, vascularização e pigmentação (12 meses e 18-24 meses, p <0,01) no grupo pele artificial.
Eventos Adversos	Não relatou AE, 1 artigo em chinês na bula hipersensibilidade conhecida a materiais de colágeno bovino, condroitina ou silicone, feridas infectados, ferida 3o grau	Não descrito
Observações	Evidência indireta para pele artificial (Biobrane®).	(sabões de sulfamylon e nitrato de prata aplicados nas sobre a folha do curativo e Acticoat® nas costuras para prevenção de infecções). Desfecho qualidade da cicatriz substituto. Pode ser um bom substituto quando não há pele disponível. Evidência indireta para pele artificial (Integra)
GRADE	MUITO BAIXA - PELE ARTIFICIAL, BAIXO PARA PRATA	MUITO BAIXA

Tabela 12-Evidências sobre substitutos de pele a base de colágeno ou silicone.

5.3 Curativos para fechamento de feridas por pressão negativa (tabela 11)

5.3.1 Eficácia:

Pequeno número de estudos com qualidade metodológica adequada. A revisão sistemática de Ubbink [33] apresenta discretas vantagens, mas sem diferença estatística e com número muito pequeno de pacientes incluídos. As vantagens tendem a reduzir quando são utilizados curativos mais modernos (anexo 1 figuras 3 e 4). Noble-Bell [43] descreve em revisão sistemática 20% de melhoria na cicatrização de feridas [odds ratio 2, IC 95% 1- 4] e NNT de 6 (IC 95% 4–64), apesar de destacar os problemas metodológicos nos estudos incluídos e um número muito pequeno de pacientes.

Outro problema metodológico é que a pressão negativa pode ser gerada por dispositivo “caseiro” ou comercial. Apenas o estudo de Perez [35] compara o dispositivo caseiro com gaze úmida, apresentando redução de 10 dias no tempo para cicatrização. Wild [44] compara dispositivos caseiros e comerciais apresentando vantagens para o comercial, mas com desfecho primário sujeito a viés.

Agregando-se o dado de Perez a revisão sistemática de Ubbink o tempo para fechamento da ferida apresenta uma redução de 9,49 dias no tempo de fechamento (IC 95% -15,58 a -3,40) significativo, com grande imprecisão. (anexo 1 figuras 3 e 4). Como os dados completos (desvio padrão) de Perez não eram disponíveis, este foi estimado a partir do pressuposto que a faixa de valores correspondia ao intervalo de confiança de 95%.

5.3.2 Dano

Potencialmente pode agravar a isquemia tecidual, embora úlceras por pressão e pé diabético façam parte das suas indicações clássicas. A tecnologia necessita treinamento da equipe e quando utilizada inadequadamente pode causar hemorragias e danos a órgãos vitais. A cânula se indevidamente posicionada ou mantida por tempo prolongado pode aderir à ferida[32].

5.3.3 Recomendação e Força da recomendação:

Não incorporar. Recomendação fraca frente ao pequeno número de estudos, alto custo e risco de eventos adversos.

Os operadores devem ser credenciados e treinados para operar o dispositivo uma avaliação de efetividade deve ser realizada uma vez que a tecnologia comercial dificulta o uso domiciliar, podendo em teoria atrasar o momento da alta, descritos na Tabela 13.

	Perez_2010[35]	Ubbink_Cochrane2008[33]	Noble-Bell_intwoundj2008[43]
Tipo estudo	ECR	RS	RS
Intervenção	Vácuo caseiro contínuo	Vácuo comercial	Vácuo comercial
Comparadores	Curativo gaze úmida	Gaze úmida	Vários (novos curativos, gaze úmida)
População	20 pacientes em cada tipo de intervenção com feridas crônicas e agudas infectadas ou não	Ferida crônica de qualquer etiologia.	Pacientes com diabetes mellitus tipo 1 e 2 com feridas em pé agudas ou crônicas, incluindo feridas de pós operatório
Desfechos	Tempo e % cicatrização em 30 dias, cirurgias, número de curativos, custo	Cicatrização, cirurgias, sobrevida de enxertos, infecção, dor e QV, internação, custos	Cicatrização (% e tempo, eventos adversos, granulação
Resultados	Duração 16,3 X 25,4, sem diferença %, menor n curativos 6,1 X 31,3	n insuficiente para concluir – tendência	OR 2 para fechamento ferida, redução de 20 dias no tempo de cicatrização, NNT 6
EA	Sangramento	Sem diferença estatística, não relatados	Dor, sangramento mínimo
Observação	Filme disponível	Vantagens, mas problemas metodológicos (ver gráficos)	3 dos 4 estudos incluídos de baixa qualidade
Grade	BAIXA	MUITO BAIXA	MUITO BAIXA

Tabela 13-Curativos para fechamento de feridas por pressão negativa

5.4 Oxigenoterapia hiperbárica

5.4.1 Eficácia

Pé diabético: foram incluídas cinco revisões sistemáticas, duas avaliações tecnológicas e um ensaio clínico publicado após as revisões sistemáticas. Quanto ao desfecho amputação as revisões apresentaram redução importante no risco de amputação (56 a 70% de redução nas amputações maiores), sendo estimado que seriam necessários incluir 4 pacientes em HBO para evitar uma amputação maior (NNT 4). No estudo de Hailey [45] o risco para amputações menores foi maior no grupo HBO e no estudo de Wasiak[28] não foi observada diferença nas amputações menores, podendo ser atribuído, em teoria, o fato a redução das amputação maiores que levariam a maior numero de amputações parciais. Quanto a cicatrização o ensaio clínico de Londahl [29] mostrou um aumento de cicatrização no grupo HBOT (52% X 29%p= 0.03). Hailey [45] também demonstrou aumento na cicatrização no grupo HBO (83% X 43%). Os desfechos de redução no tamanho da ferida foram considerados inadequados para avaliação. Poucos estudos apresentaram dados agregados, sendo o de melhor qualidade o publicado por Kranke[46] na biblioteca Cochrane em 2010 com redução na amputação maior (RR 0.31, 95% CI 0.13 to 0.71) NNT 4; cicatrização em 1 ano (RR 2.3, 95%CI 1.1 to 4.7); redução tamanho da ulcera (WMD 33%, 95%CI 19% to 47%, p<0.01). A dificuldade de acesso a tecnologia e impacto das faltas ao trabalho dos pacientes pode dificultar o uso ambulatorial.

Queimados na revisão sistemática publicada por Villanueva[47] em 2010 é reafirmada a escassez de dados na literatura, sendo impossível afirmar ou refutar a eficácia da HBO nesta população.

Feridas em não diabéticos: não há dados de qualidade na literatura que permitam julgamento.

Úlceras por pressão: não há dados de qualidade na literatura que permitam julgamento.

Segurança:

A maioria dos estudos não apresentou relatos importantes de eventos adversos, sendo considerados leves e sem grande impacto. A literatura histórica cita a ocorrência de incêndios em câmara levando a óbitos de profissionais de saúde e pacientes. Uma série de procedimentos para evitar faíscas como o uso de tecidos de algodão puro, retirar metais, dentaduras, lentes de contato, curativos sem uso de *petrolatum*, álcool ou outros itens inflamáveis deve ser adotado[48]. O evento adverso mais comum é o barotrauma auditivo e de seios nasais. O barotrauma auditivo pode necessitar tratamento específico. Foram descritos também alterações visuais como miopia transitória e piora da catarata pela hiperoxia.

O transporte para centros especializados e a duração do tratamento habitualmente diário podem levar a risco de agravamento da condição clínica da doença de base, como, por exemplo, diabetes, por perda da continuidade da avaliação clínica, alimentação irregular e aplicação de medicamentos como insulina. Os serviços devem rever as contra-indicações e monitorar os eventos adversos.

Recomendação/ Força

Incorporar apenas para pacientes diabéticos com feridas crônicas em extremidades inferiores. Recomendação Forte, descrito na Tabela 14.

nome	Kranke (Cochrane) 2010[46]	Londahl_Hyperbaric_2010 [29]	Villanueva_Cochrane_2010 [47]
Tipo estudo	RS	ECR	RS
Intervenção	1.5 e 3.0 ATA, 30- 120 min/dia ou 2 X dia	2,5 a 3 ATA 85 min/dia 5 X semana, 8 semanas (max, 40 sessões)	> 1 ATA
População	Pessoas em qualquer estado de saúde com ferida crônica associado à doença venosa ou arterial, diabetes mellitus ou pressão externa.	94 pacientes diabéticos com úlceras abaixo do tornozelo por mais de 3 meses, mediana da área da lesão de 3 cm ² e classificadas como grau de Wagner 3 e 4.	Pacientes com queimaduras em epiderme, tecido subcutâneo, vasos, nervos, tendões ou ossos. Sem restrição de idade ou gênero
Desfechos	Amputação maior e menor, fechamento de ferida, redução tamanho ulcera venosa, úlcera arterial e de pressão.	Cicatrização	Letalidade, morbidade. tempo para cicatrização, grau de escaras, desbridamentos, enxertos, volume de reposição volêmica, infecção na ferida, tempo de internação score dor, cicatriz
Resultados (IC)	Amputação maior (RR 0.31, 95% CI 0.13 to 0.71) NNT 4; cicatrização em 1 ano 2.3, 95%CI 1.1 to 4.7; redução tamanho da ulcera (WMD 33%, 95%CI 19% to 47%, P<0.00001)	(52%) no HBOT e 12/42 (29%) no placebo (P 0.03).	Sem diferença no tempo de permanência, mortalidade, cirurgias, Hart 1974 relatou menor tempo de cicatrização (media: 19.7 X 43.8 dias, P < 0.001)e menor volume infundido (media: 2.2 ml/kg versus 3.4 ml/kg,).(RR) para falha na enxertia sem HBOT 2.0, 95% (IC) 0.5 to 8.0
EA	dist visuais (alt. Lentes), barotrauma, toxicidade ao O2 raros	1 óbito, 1 barotrauma, 1 vertigem, 1 piora catarata	3 pacientes com sinus barotrauma
Observação	Feridas em não diabéticos sem evidências. Avaliar custos		Não tem evidencia para suportar ou refutar a efetividade da HBO para queimados
GRADE	ALTA	MUITO BAIXA	MUITO BAIXA

Tabela 14-Oxigenoterapia Hiperbárica

5.5 Substitutos de pele a base de celulose bacteriana

Eficácia

Não foram localizados ensaios clínicos em inglês, português ou espanhol com desfechos clínicos selecionados.

Recomendação/Força

Não incorporar. Recomendação fraca frente a inexistência de literatura de qualidade.

5.6 Ozonioterapia

Eficácia

Foi localizado apenas um ensaio clínico randomizado de qualidade muito baixa [49] onde os desfechos clínicos avaliados eram fortemente passíveis de influência da intervenção pelo fato do estudo não ser cego. Foi considerada cura a melhora evolutiva da ferida e o tempo de internação foi decidido pelo médico não cego para a intervenção. A “cura” foi observada em 78% no grupo ozônio contra 69% no grupo intervenção, e as amputações foram menores (16 vs 5%) ambas diferenças não significativas. O tempo de internação médio foi reduzido em 8 dias (IC95% 14 a 1,71 p=0,01).

Recomendação/Força

Não incorporar. Recomendação fraca frente à escassez de literatura de qualidade, descrito na Tabela 15.

Tipo de tecnologia	Cenários avaliados	Conclusões	Referência	Recomendação/ Força
Curativos impregnados com prata	Pé diabético	Não encontrou estudos com critérios mínimos de inclusão	Bergin_cochrane2010[38]	Não incorporar/ Fraca
	Queimaduras superficiais	Pequena vantagem em tempo de cicatrização quando comparados a sulfadiazina de prata, inconsistente entre ensaios.	WasiakCochrane2010[39]	
	Feridas infectadas crônicas	Sem diferença com tratamento padrão.	Vermeulen Cochrane2010[40]	
	Feridas não infectadas (queimados)	Pior quando comparado a hidrofílicos, sem diferença na dor e cicatrização	Storm_Verslot Cochrane2009[37]	
Substitutos de pele a base de colágeno ou silicone	Queimaduras extensas ou parciais adultos/crianças	Reduziu significativamente o tempo de cicatrização e de internação, Evidência utilizou Integra®. Resultados semelhantes a enxertia	Wasiak Cochrane2009[39] Branski, CCM 2007[27]	Incorporar/Fraca

Tabela 15-Resumo dos resultados dos estudos incluídos

Tipo de tecnologia	Cenários avaliados	conclusões	Referencia	Recomendação/Força da Recomendação
Fechamento de feridas à vácuo	Feridas crônicas	Há evidências favoráveis em pequeno número de casos	Ubbink_Cochrane 2010[33] Noble-Bell_intwoundj2008[43]	Não Incorporar/ Fraca
Oxigenoterapia hiperbárica	Pé diabético	Reduz amputação maior, acelera cicatrização	Kranke_Cochrane 2010[46]	Incorporar/ Alta.
	Queimados	Sem dados suficientes		Não incorporar/ Fraca
	Úlcera de pressão			
	Feridas crônicas em não diabéticos			
Substitutos de pele a base de celulose bacteriana	Não foram localizados ECR ou RS, conforme critérios de inclusão			Não incorporar/ Fraca
Ozonioterapia	Pé diabético		Martínez-Sánchez 2005[49]	Não incorporar/ Fraca

Tabela 15 continuação Resumo dos resultados dos estudos incluídos

Anexo1 – Gráficos estatísticos

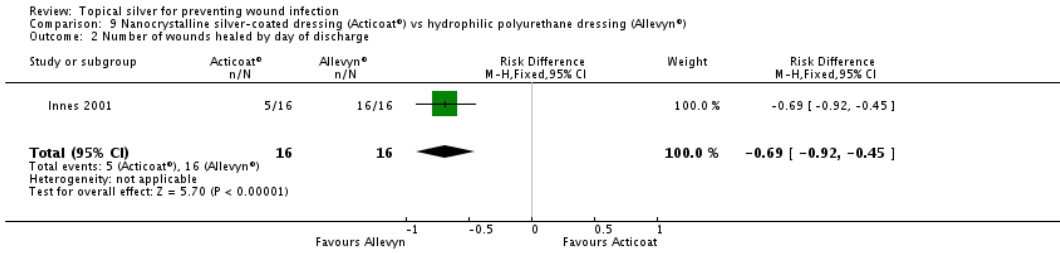


Figura 1 – Comparação entre o curativo impregnado de prata e o curativo impregnado de poliuretano

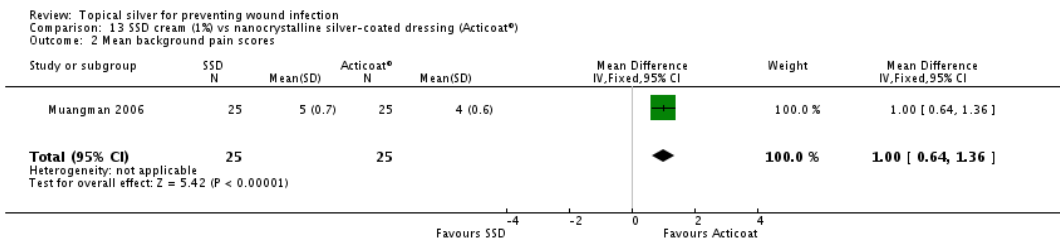


Figura 2 – Comparação entre a sulfadiazina prata e o curativo impregnado de prata

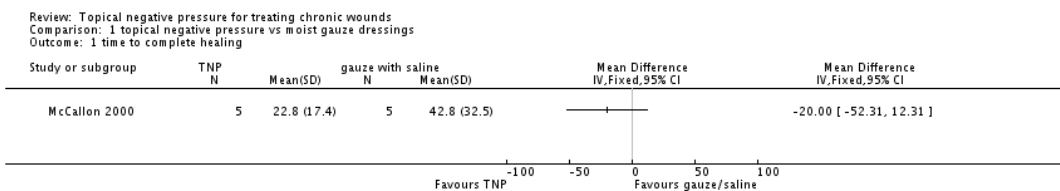


Figura 3 – Comparação entre o curativo com pressão negativa e a gaze umedecida

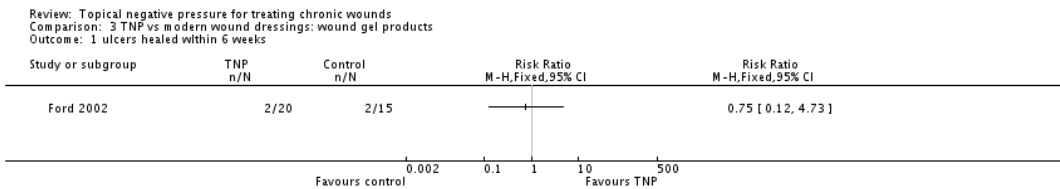


Figura 4 – Comparação entre o curativo com pressão negativa e os produtos modernos à base de gel

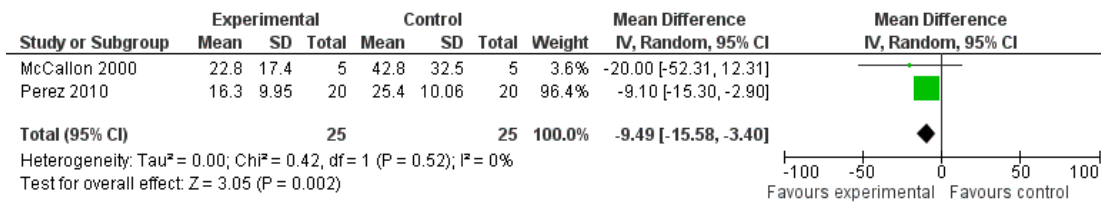


Figura 5 – Atualização da metanálise com dados agregados de Ubbink e Perez

Anexo 2 - Formulários para avaliar limitações no desenho do estudo

Revisão sistemática

A revisão se baseou numa pergunta estruturada, explícita e sensível?

A busca por estudos relevantes foi detalhada e completa?

A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida?

Os resultados foram semelhantes de estudo para estudo?

A revisão apresenta estimativa de parâmetros?

A revisão apresenta estimativa de incerteza destes parâmetros?

A revisão apresenta avaliação da qualidade dos artigos?

Ensaio clínico

O estudo é randomizado?

A alocação dos pacientes nos grupos foi sigilosa?

Os pacientes foram analisados nos grupos aos quais foram randomizados?

Os pacientes dos dois grupos eram semelhantes com relação a fatores de prognóstico previamente conhecidos?

O estudo foi cego?

Fora a intervenção experimental, os grupos foram tratados igualmente?

O acompanhamento foi completo?

O efeito do tratamento foi clinicamente importante?

Os efeitos do tratamento foram precisos?

Os pacientes do estudo são semelhantes aos de interesse?

Todos os desfechos importantes foram considerados?

Anexo 3- Participação da Comunidade

1-Reunião para parecer externo com grupo de enfermeiras SOBENFEE e envio para parecer de cirurgião indicado pela CITEC

Primeira apresentação do documento para revisão foi reunião com profissionais de saúde da Sociedade Brasileira de Enfermagem em Feridas e Estética SOBENFEE. Realizada no Instituto Nacional de Cardiologia no Rio de Janeiro no dia 4 de novembro de 2010.

Compareceram 18 profissionais.

Durante a reunião o parecer foi apresentado e houve um pequeno debate, sendo as quatro sugestões adicionais encaminhadas posteriormente. Todos manifestaram concordância com a metodologia e elogiaram a possibilidade de entender e participar do processo.

O principal ponto de discordância foi quanto ao curativo por pressão negativa que a maioria apresenta boa experiência na prática clínica.

Destacam-se dos encaminhamentos:

A sugestão de considerar outros desfechos como redução da ferida, presença da granulação e qualidade da cicatrização.

Sugestão de avaliar outras tecnologias como substituto temporário de pele com a pele de rã liofilizada, película de poliuretano OMIDERM, hidrofibra com prata, alginato com prata, PHMB - agente de limpeza e hidrogel (incorporados ao parecer em sugestões)

Oxigenioterapia Hiperbárica. cuidado com o uso de curativos/ pomadas a base de petrolato pois há o risco da combustão dentro da câmara. Sempre avisar ao centro de O2 qual curativo está sendo usado (incorporado ao parecer)

Questionado no parecer do cirurgião a estratégia de busca, a não disponibilização dos nomes comerciais, detalhamento da população de cada estudo (incorporado ao parecer), escopo restrito, defende que o parecer dever ser realizado por médicos especialista de cada área preferência por professor universitário e cirurgião.

REFERÊNCIA	Resultado
Yuesheng Huang e cols. A randomized comparative Trial between Acticoat and SD-Ag in the treatment of residual burn wounds, including safety analysis. Burns (33); 161-66, 2007	Já incluído em Wasiak e em Storm
H.Q.Yin, Langford.R and Burrell.E. Comparative Evaluation of the Antimicrobial Activity of Acticoat Antimicrobial Barrier Dressing. Journal of Burn Care & Rehabilitation 20(3); 195-99, 1999	Excluído- não é ECR
Tredget E. et cols. A Matched-Pair, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Acticoat Silver-Coated Dressing for the Treatment of Burn Wounds. Journal of Burn care & Rehabilitation 19(6); 531-7, 1998.	Excluído- já contemplado
Ülkür E., Oncul. O, Karagoz. H, Yeniz. E and Çeliköz. B. Comparison of silver-coated dressing (Acticoat), chlorhexidine acetate 0,5% (Bactigrass), and fusid acid 2% (Fudicin) for topical antibacterial effect in methicilin-resistant Staphylococci- contaminated, full-skin thickness rat burn wounds. Burns 31; 874-77, 2005.	Excluído- Estudo em animais
Fong. J, Wood. F and Fowler. B. "Curativo revestido de prata reduz a incidência de cellulite de feridas de queimaduras...". Burns 31; 562-67, 2005.	Excluído- Não é ECR
Acikel. C, Eren. O., Ergun O and Celikoz B. Topical Treatment of Toxic Epidermal Necrolysis using Omiderm and glycerol-preserved human cadaver skin. Annals of Burns and Fire Disasters15(2); 1-7, 2002.	Excluído- Não é ECR
WeissJ, Herman O, Wertheym E and Shafir R. Synthetic Skin Substitute for Superficial Paediatric Burns. Ann. Medit. Burns Club 6(2); 1-4, 1993.	Excluído- Não é ECR
Espinosa D, Gac K, Villegas S and Bustamante P. Epidemiologia de los niños quemados em El Hospital Félix Bulnes Cerda. Ver. De Cir. Infantil 13(3 e 4); 143-48, 2003	Excluído- Não é ECR
Cavanagh MH, Burrell RE, Nadworny PL. Int Wound J. 2010 Oct;7(5):394-405. Evaluating antimicrobial efficacy of new commercially available silver dressings.	Excluído- Não é ECR

Beam JW. J Athl Train. 2009 Sep-Oct;44(5):531-3. Topical silver for infected wounds	Excluído- Cita estudo já incluído
Behar D, Juszynski M, Ben Hur N, Golan J, Eldad A, Tuchman Y, Sterenberg N, Rudensky BJ Biomed Mater Res. 1986 Jul-Aug; 20(6):731-8. Omiderm, a new synthetic wound covering: physical properties and drug permeability studies.	Excluído- Não é ECR
Borenstein A, Newton ED, Smith JK, Goldfarb IW, Slater H. Ann Plast Surg. 1991 Feb;26(2):200-1. Transparent polyurethane (Omiderm) dressing for free flaps.	Excluído- Não é ECR

Anexo 4 - Sugestões enviadas na audiência pública

Anexo 4	
REFERÊNCIA	Resultado
Peters A, Verchere C. Healing at home: Comparing cohorts of children with medium-sized burns treated as outpatients with in-hospital applied Acticoat to those children treated as inpatients with silver sulfadiazine. <i>J Burn Care Res.</i> 2006;27(2):198-201	Excluído- coorte
Rustogi R, Mill J, Fraser JF, Kimble RM. The use of Acticoat™ in neonatal burns. <i>Burns</i> 2005	Excluído- relato de caso
Eddie Cheng, et al. A tale of two dressings part 4: money matters. Poster	Excluído- coorte
Strohal R, Schelling M, Takacs M, et al. Nanocrystalline silver dressings as an efficient anti- MRSA barrier: a new solution to an increasing problem. <i>Journal of Hospital Infection</i> 2005 (60); 226–230.	Excluído- Não é ECR
WrightJB, lam K, Buret AG,et al. Early healing events in a porcine model of contaminated wounds: effects of nanocrystalline silver on matrix metalloproteinases, cell apoptosis, and healing. <i>Wound rep reg</i> 2002 (10); 141–151.	Excluído- estudo em animais
Supp AP, Neely AN, Supp DM, et al. Evaluation of Cytotoxicity and Antimicrobial Activity of Acticoat Burn Dressing for management of Microbial Contamination in Cultured Skin Substitutes Grafted to Athymic Mice. <i>J Bum Care Rehabil</i> 2005;26:238-246	Excluído- estudo em animais
Fong J, Wood F, Fowler B. A silver coated dressing reduces the incidence of early burn wound cellulitis and associated costs of inpatient treatment: Comparative patient care audits. <i>Burns</i> 2005 (31); 562–567.	Excluído- Não é ECR
Maple PAC, Hamilton-Miller JM, Brumfit W. Comparision of in vitro activities of the topical antimicrobials azelaic acid, nitrofurazone, silver sulphadiazine and mupirocin against methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> . <i>J antimicr Chemot.</i> 1992. 29; 661-8	Excluído- in vitro
Innes ME, Umraw N, Fish JS, et al. The use of silver coated dressings on donor site wounds: a prospective, controlled matched pair study. <i>Burns</i> 2001 (27); 621–627	Excluído- outro desfecho
Sibbald RG, Contreras-Ruiz J, et al. Bacteriology, Inflammation, and Healing: A Study of Nanocrystalline Silver Dressings in Chronic Venous Leg Ulcers. <i>Advances in Skin & Wound Care</i> 2007.20; 549-58	Excluído- outro desfecho
Childress BB, Berceli SA, Nelson PR, et al. Impact of an Absorbent Silver-Eluting Dressing System on Lower Extremity Revascularization Wound Complications. <i>Ann Vasc Surg</i> 2007.1-5.	Excluído- outro desfecho

Leaper DJ. Silver dressings: their role in wound management. Int Wound J 2006;3:282-294.	Excluído-revisão não sistemática
Cuttle L, Naidu S, Mill J, et al. A retrospective cohort study Of Acticoat versus Silvazine in paediatric population. Burns 2007	Excluído- coorte
Yuesheng Huang e cols. A randomized comparative Trial between Acticoat and SD-Ag in the treatment of residual burn wounds, including safety analysis. Burns 2007. (33); 161-66,	Já incluído em Wasiak e em Storm
Khundkar R, Malic C, Burge T. Use of Acticoat™ dressings in burns: What is the evidence? Burns 2010.(36); 751-8	Excluído- RS so medline achou estudo acima
D.G Armstrong, and L.A. Lavery. Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation : a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2005 Nov 12;366(9498):1704-10	Excluído-comentário sobre o estudo
Ontario Health Technology Advisory Committee Negative Pressure Wound Therapy October 2010	Excluído-HTA
CFM. Oxigenioterapia hiperbárica. RESOLUÇÃO C. F. M. Nº. 1 457 / 95	Excluído resolução CFM
Kerihuel, J.C. Effect of activated charcoal dressings on healing outcomes of chronic wounds. J Wound care, 2010, 19(5): 208-215.	Excluído- fora do escopo
Soriano, J., Lopez, J., Cuervo, F., Agreda, J. Effects of an activated charcoal silver dressing on chronic wounds with no clinical signs of infection. J Wound Care, 2004, 13(10): 419-423.	Excluído- fora do escopo
Carvalho, VF., Paggiaro, A., Gringlas, J., Isaac, C., Gomes, D., Ferreira MC. Ensaio clínico para tratamento da área doadora de enxerto de pele de espessura parcial: aplicação do curativo de colágeno associado ao filme de poliuretano. Rev Bras Queimaduras. 2009;8(2):60-4.	Excluído- fora do escopo
Donaghue V, Chrzan J, Rosenblum B, Giurini J, Habershaw G, Veves A. Evaluation of a collagen-alginate wound dressing in the management of diabetic foot ulcers. Adv Wound Care. 1998;11(3):114-9.	Excluído- fora do escopo
Lázaro-Martínez JL; Aragón-Sánchez FJ; García-Morales E, et al. A Retrospective Analysis of the Cost-effectiveness of a Collagen/Oxidized Regenerated Cellulose Dressing in the Treatment of Neuropathic Diabetic Foot Ulcers. Ostomy Wound Management 2010; 56: 11(supll A):1-20.	Excluído- fora do escopo
Meaume, S., Vallet, D. Evaluation of a silver-releasing hydroalginate dressing in chronic wounds with signs of local infection. J Wound Care 2005, 14(9):411-419.	Excluído- outro desfecho
Kirienko, A., Bogdanets, L., Kalinina E., Berezina, S. Experiences in use of silver-containing hydroalginate dressing SILVERCEL, for venous trophic ulcer management. (NO PRELO – Journal of Wound Care)	Excluído- outro desfecho
Schulze,H; Lane, C.; Charles, H. et al. Evaluating a superabsorbent hydropolimer	Excluído– outro

<p>dressings for exuding venous leg ulcers. Journal of Wound Care 2001;(10):511-518.</p>	<p>desfecho</p>
<p>Kamamoto F, Lima Junior JE, Zilli B, Rodas ACD, Higa O, Mathor MB. Experiência do hospital universitário da usp com o curativo de pressão negativa tópica para o tratamento de feridas complexas.</p>	<p>Excluído estudo não randomizado- desenho</p>
<p>K.C. Münter, H. Beele, L. Russell, et al. Efeito de um curativo com liberação sustentada de prata em úlceras com cicatrização demorada: o estudo CONTOP. Journal of wound care vol 15, no 5, maio de 2006</p>	<p>Excluído- outro desfecho</p>
<p>Jeffcoate, WJ., Price PE., Philips, LJ., et al. Randomized controlled trial of the use of three dressing preparations in the management of chronic ulceration of the foot in diabetes. Health Technology Assessment, 2009, 13:54.</p>	<p>Excluído- fora do escopo</p>
<p>Wilson, G.R., Fowler, C., Ledger, J., Thorley, M. Evaluation of a new antiseptic dressing in minor burns. Burns 1986, 12(7): 518-520.</p>	<p>Excluído- fora do escopo</p>
<p>Han, H. & Maitra A. Management of partial thickness burn wounds with Inadine. Burns 1989, 15(6):399-402.</p>	<p>Excluído- fora do escopo</p>
<p>Thomas, S., Banks, V., Fear-Price, M., Hagelstein, S., Harding, K., Orpin, J., Thomas, N. A comparison of two dressings in the management of chronic wounds. J Wound Care 1997, 6(8): 383-386.</p>	<p>Excluído- fora do escopo</p>
<p>Taylor A, Lane C, Walsh J, et al. A non-comparative multi-centre clinical evaluation of a new hydropolymer adhesive dressing. Journal of Wound Care, vol 8, no 10, 1999</p>	<p>Excluído- fora do escopo</p>
<p>Lindsay S, Clark R, Cullen B. Silver dressings –do they work? Poster.</p>	<p>Excluído- fora do escopo</p>
<p>Terrill, P.J. Varughese, G. A comparison of three primary non-adherent dressings applied to hand surgery wounds. Journal of Wound Care 2000;9;(8):359-363.</p>	<p>Excluído- outro desfecho</p>
<p>Whittaker, S. A dressing for the occasion? A comparative trial of two dressings for digit injuries. Professional Nurse Magazine 1994; Aug: 729-732.</p>	<p>Excluído- outro desfecho</p>
<p>Castillo, J. et all. Manejo de las úlceras venosas crónicas con sistema compresivo multicapa. Revista Colombiana de Angiología y Cirurgia Vascul ar 2008;8; (2): 44-48.</p>	<p>Excluído- retrospectivo- desenho</p>
<p>Robson, M.C., Hanft, J., Garner, W., Jenson, J., Serena, T., Payne, W.G., Sussman, A., Barbul, A., Limova, M., Snyder, R., Odenheimer, D.J. and Cooper, D.M. Healing of Chronic Venous Ulcers is not Enhanced by the Addition of Topical Repifermin (KGF-2) to Standardized Care. J. Appl Res. 2004; 4(2): 302- 311.</p>	<p>Excluído- fora do escopo</p>
<p>Young, T. et al. A study of two hydrogels used in the management of pressure sores. Published in the Proceedings of the 6th European Conference on</p>	<p>Excluído- outro desfecho</p>

Advances in Wound Management, Amsterdam, 1996.	
Schulze,H. Clinical evaluation of TIELLE* Plus dressing in the management of exuding chronic wounds. Br J Community Nurs. 2003;8(11 Suppl.):18-22.	Excluído- outro desfecho
Brown-Etris M, Barteman D, Shields D, et al. Final report of a clinical study designed to evaluate and compare a collagen-alginate dressing to a calcium-sodium alginate dressing in pressure ulcers Annual Meeting of Wound Ostomy & Continenence Nurses, 1997	Excluído- fora do escopo
Goldman M, Roberts T 3rd, Skover G, Lettieri J, Fitzpatrick R . Optimizing wound healing in the face after laser abrasion J Am Acad Dermatol. 2002 Mar;46(3):399-407.	Excluído- fora do escopo
Van Gils C, Roeder B, Chesler S, Mason S. Improved healing with a collagen-alginate dressing in the chemical matricectomy . J Am Podiatr Med Assoc. 1998;88(9):452-6.	Excluído- fora do escopo
Wong L, Namuth M, Papantonio C, Hergenrother, B. Combined application of Collagen-Alginate and Hydropolymer Dressings Annual Meeting of Wound Ostomy & Continenence Nurses, New Orleans, 1997.	Excluído- fora do escopo
Diehm C., Lawall, H. Evaluation of TIELLE® hydropolymer dressings in the management of chronic exudating wounds in primary care. Int. Wound J. 2005, 2(1):26-35.	Excluído- fora do escopo
Bots, T.C.M. & Apotheker, B.F.G. The prevention of heel pressure ulcers using a hydropolymer dressing in surgical patients. J Wound Care 2004, 13(9): 375-378.	Excluído- outro dsfecho
Vanscheidt W. Autolytisches debridement von chronischen ulcera- eine anwendungsbeobachtung mit einem alginathaltigen hydrogel.	Excluído artigo em alemão
White, R.J. A charcoal dressing with silver in wound infection: clinical evidence. Br. J. Community Nursing. 2001;6(Silver suppl. 2):4-11.	Excluído- Revisão não sistemática
Kamamoto F, Carvalho V. A utilização de terapia por pressão negativa tópica em feridas complexas. Capítulo de livro.	Excluído. Capítulo de livro
Scanlon, L. Dowsett, C. Clinical governance in the control of wound infection and odour. Br. J. Community Nursing. 2001 6(12)Silver suppl. 2:12-18	Excluído -fora do escopo
Jackson, L. Use of a charcoal dressing with silver on an MRSA infected wound. Br. J. Community Nursing 2001, 6(12) suppl. 2: 19-26.	Excluído -fora do escopo
Purna Sai, K.,Babu, M. Collagen based dressings - a review Burns 2000;(26):54-62.	Excluído- Revisão não sistemática
Hampton, S. ACTISORB Silver 220: a unique antibacterial dressing. Br. J.	Excluído- Fora

Community Nursing. 2001 6(8) Silver suppl. 17-19. Also published in Br. J. Nursing. 2001;10(suppl 2): S17-S19.	de escopo
Gray D. Silvercel™ Non-Adherent dressing: taking the pain out of antimicrobial use. Wounds uk, 2009, Vol 5, No 4	Excluído- Fora de escopo
Actisorb post-marketing survey on 12,444 difficult chronic wounds. Clinical report Summary November 2001	Excluído- Fora de escopo
Morrison L, Delchambre J, Warrick J. The effect of a silver impregnated activated charcoal dressing on delayed-healing wounds:- analysis of open , multi-center, observational studies.	Excluído- Fora de escopo
Kaya AZ, Turani N, Akyüz M. The effectiveness of a hydrogel dressing compared with standard management of pressure ulcers. J Wound Care. 2005;14(1):42-4.	Excluído- Fora de escopo
Adams, J. Wound care in accident and emergency, Iodine dressing. Nursing 1985, 2(42) suppl: 6-7.	Excluído- Fora de escopo
Kammerlander, G., Afarideh, R., Baumgartner, A. Clinical experiences of using a silver hydroalginate dressing in Austria, Switzerland & Germany. J Wound Care 2008, 17(9):384-388.	Excluído- – Série de casos
Dereure, Duteille, Pradere, Vannereau, Ramage, Vasteur. Multi-disciplinary clinical results on use of SILVERCEL dressing, silver hydroalginate to overcome infection. Report from roundtables at CPC national congress on wounds and healing. JWC Supplement 2006	Excluído- – Série de casos
Cardoso CC, Dias Filho E, Pichara NL, Fiorini JE, Campos EGC. Ozonoterapia como tratamento adjuvante na ferida de pe diabético. Lab. Biologia e Fisiologia de Microrganismos – UNIFENAS	Excluído- relato de caso
Teixeira LA. Hidro-ozonioterapia: uma revolução no tratamento de úlceras diabeticas, e um possível avanço no acompanhamento aos portadores de psoríase	Excluído- relato de caso
Arnt RZ. Tratamento de acidente do trabalho com queimadura química Por meio de procedimentos biofísicos: relato de um caso	Excluído- relato de caso
LeMesurier A, Sterling W, Goettl L, et al. A case series evaluating a new Povidine-iodine dressing. Poster	Excluído- fora do escopo
Arnt RZ. Como eu trato linfedema de membros inferiores	Excluído- opinião de especialista
Gomes MRK. Hidrozonoterapia no controle da acne Grau III	Excluído- fora do escopo
Product Monograph. ACTISORB.	Excluído- fora do escopo
Stephens, S., Clark, R., DelBono, M., Snyder, R. From lab to leg: the importance of correlating in vitro and in vivo test systems to clinical experience. SAWC, 2010 POSTER.	Excluído- fora do escopo
Stephens, S., Clark, R., DelBono, M., Snyder, R. Designing in vitro, in vivo and clinical evaluations to meet the needs of the patient and clinician; dressing wound adherence. EWMA, 2010 POSTER.	Excluído- fora do escopo

Russell, F. The use of a new non-adherent silver hydroalginate dressing in the treatment of a patient with a complex leg ulcer. Wounds UK, 2009.	Relato de caso
SILVERCEL Hydroalginate: a case study series. Wounds UK.	Excluído- relato de casos
Schäfe E, Tsiftsis DD, Jortikka A ,et al. Effects of a foam dressing with ibuprofen on Exuding, painful wounds: quality of life parameters from an international, comparative real life study. Poster EWMA 2008.	Excluído- fora do escopo
2- Domènech RP , Romanelli M, Johannesen N, et al. Effects of a foam dressing with ibuprofen on wound pain: results from an international, comparative real life study on painful, exuding wounds. Poster WUWHS 2008.	Excluído- fora do escopo
Bell, A., Hart, J. Evaluation of two absorbent silver dressings in a porcine partial-thickness excisional wound model. J. Wound Care 2007, 16(10):445-453.	Excluído- animais
Hart, J., Bell A. Evaluation of a novel non-adherent antimicrobial silver alginate/CMC wound dressing in the porcine partial-thickness excisional wound model. SAWC 2009 & Wounds UK 2009; POSTER.	Excluído- animais
Legg, V., et al. Development of an in vitro model to measure the ability of wound dressings to manage exudate. EWMA 2007.	Excluído- in vitro
Foster, S., Mistry, P. Evaluating The Performance of Foam Dressings When Used in Combination With Compression Therapy. Poster presentation, WIC Cape Town, 2011	Excluído- in vitro
Delbono, M., Foster, S., Amjam, R. The Development of a Leg Simulation Model to Assess the Fluid Handling Capabilities of Dressings. WIC Cape Town, 2011.	Excluído- in vitro
Aickin,S., DelBono,M., Lindsay, S. Clark, R., Cullen B. Evaluating Current in-vitro Assays for Assessing Fluid Handling Properties of Dressings and their Clinical Relevance. Wounds UK, 2010	Excluído- in vitro
Trueman, P., Boothman, S. TIELLE Plus fluid handling capacity can lead to cost savings. Br J Community Nurs 2003;8(9 Suppl):suppl 18-22.	Excluído- in vitro
deGraffenried L, Isseroff R. Wound dressings alter the colony-forming efficiency of keratinocytes in cultured sheet grafts. Cell Transplant. 2001; 10(8):749-54.	Excluído- in vitro
Hill, KE., Malic, S., McKee R., Rennison, T., Harding, KG., Williams DW., Thomas, DW. An in vitro model of chronic wound biofilms to test wound dressings and assess antimicrobial susceptibilities. J. Antimicrob. Chemother. 2010 65(6): 1195-1206.	Excluído- in vitro
Lawrence, JC. Laboratory studies of a knitted viscose fabric dressing mediated with povidone iodine. WHS, UK 1982 P115 POSTER.	Excluído- in vitro
Hart J, Silcock D, Gunnigle S, Cullen B, Light ND, Watt PW. The role of oxidised regenerated cellulose/collagen in wound repair: effects in vitro on fibroblast biology and in vivo in a model of compromised healing. Int J Biochem Cell Biol. 2002;34(12):1557-70	Excluído- in vitro
Cullen B, Watt PW, Lundqvist C, Silcock D, Schmidt RJ, Bogan D, Light ND. The role of oxidised regenerated cellulose/collagen in chronic wound repair and its	Excluído- in vitro

potential mechanism of action. <u>Int J Biochem Cell Biol.</u> 2002;34(12):1544-56.	
Clark, R., DelBono, M., Stephens, SA., Abioye, O., Bayliff, S. Development of an in vitro model to evaluate the potential for adherence of wound healing dressings. WHS 2009, POSTER.	Excluído- in vitro
McInroy, L., Cullen, B., Clark, R. Are silver containing dressings effective against bacteria in biofilms? SAWC, 2010 POSTER.	Excluído- in vitro
Wollina U. Lokalthherapie chronischer Wunden mit einem neuen Hydropolymerverband – Klinische Erfahrungen bei 478 Patienten. Auszugsweise vorgetragen anlässlich der 6th European Conference on Advances in Wound Management, Amsterdam, 1. – 4. Oktober 1996.	Excluído- Texto em alemão
Clark R, Del Bono M, Stephens S, et al. Simulated In-Use Tests to Evaluate a Non-Adherent Antimicrobial Silver Alginate Wound Dressing. Poster	Excluído- in vitro

Anexo 5 - PTC oxigenoterapia hiperbárica

MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS

DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA

Parecer técnico-científico sobre o uso do oxigenoterapia hiperbárica no tratamento de feridas crônicas.

– Solicitação

Solicitante: Flávia Elias- DECIT – MS

Data da solicitação: 27 de maio de 2010

Objetivo: subsidiar decisões de incorporação tecnológica pelo SUS

– Resposta:

Data da primeira versão: 16 de junho de 2010

Participantes: Helena Cramer, Marisa Santos, Bernardo Tura, Bráulio Santos Jr.,
Márcia Gisele, Renato Barreiro, Carolina Nogueira, Marcelo Goulart

Data da entrega final: 7/07/2010

Data estimada de revisão julho 2020

Resumo Executivo

Contexto:

O tratamento de feridas crônicas representa um desafio médico e com grande repercussão na qualidade de vida do paciente (1). Os impactos no sistema de saúde vêm crescendo uma vez que uma grande variedade de novas tecnologias com custo elevado passa a estar disponível no mercado. Torna-se fundamental a correta avaliação das evidências. Esta situação representa um cenário para estudos de custo-utilidade e oportunidade para melhor alocação de recursos orçamentários.

A oxigenoterapia hiperbárica tem sido sugerida como terapia adjuvante em especial nas feridas em que a oxigenação do leito da lesão é deficiente como nos pacientes com diabetes.

A AMB (2) cota cada sessão por paciente a R\$236,28 (um tratamento com 40 sessões aproximadamente R\$ 9.500,00 e uma câmara hiperbárica nacional multipaciente: tem preço estimado de R\$150.818,00 (valores de 2002 atualizados pelo INPC e IPCA).

Busca

A busca das melhores evidências disponíveis sobre eficácia e segurança da aplicação sistêmica da oxigenoterapia hiperbárica em feridas utilizou as seguintes bases: Medline(3), The Cochrane Library(4), Tripdatabase(5), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD)(6), Embase (7), Bandolier(8), e *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) (9), CINAHL(10) e Lilacs(11).

Foram selecionadas as revisões sistemáticas, avaliações tecnológicas ou ensaios clínicos randomizados (ECR), privilegiando as evidências científicas de melhor qualidade. Não foram incluídas as indicações alternativas de oxigenoterapia hiperbárica como radioterapia ou trauma.

Classificação das evidências: seguindo a recomendação GRADE (12) a qualidade das evidências foi classificada em ALTA, MODERADA, BAIXA E MUITO BAIXA

Conclusões

A oxigenoterapia hiperbárica tem as seguintes indicações estabelecidas pela literatura:

Feridas crônicas em extremidades inferiores de pacientes com diabetes (QUALIDADE ALTA) levando a redução do risco de amputação e acelerando a cicatrização da ferida em curto prazo. Sem efeito para amputações menores distais (QUALIDADE ALTA).

Sem dados suficientes para qualquer conclusão em pacientes não diabéticos e em úlceras por pressão (QUALIDADE MUITO BAIXA).

Sem dados suficientes para para qualquer conclusão em pacientes queimados (QUALIDADE MUITO BAIXA)

Segurança

A tecnologia não é isenta de riscos, embora seja considerada segura e os seus para efeitos raros. A complicação mais comum associada à utilização desta tecnologia é o barotrauma auditivo, mais especificamente de ouvido médio, com uma incidência de 2% (13), sendo que a otalgia pode chegar a 16% (14).

LISTAS DE ILUSTRAÇÕES

Quadros

Quadro 1 : Pergunta estruturadas para elaboração do PTC.....10

Quadro 2: Classificação do GRADE para a qualidade das evidências.....13

Quadro 3: Condições que afetam a força da recomendação.....13

Quadro 4 : Contra indicações relativas à oxigenoterapia hiperbárica.....18

Quadro 5 : Para-efeitos da oxigenoterapia hiperbárica.....18

Tabelas

Tabela 1: Pesquisa em base de dados eletrônicos.....12

Tabela 2: Resultados dos estudos incluídos.....14

Glossário

Ferida crônica.....	Lesão na pele de difícil cicatrização sem resposta ao cuidado habitual por mais de 3 meses.
Amputação maior.....	Retirada cirúrgica de extremidade superior ou inferior acima do cotovelo ou joelho respectivamente.
Amputação menor.....	Retirada cirúrgica de extremidade superior ou inferior abaixo do cotovelo ou joelho respectivamente, geralmente de dedos ou partes da mão ou pé.
Cicatrização.....	Fechamento completo da ferida
NNT.....	Número necessário para tratar
ATA.....	Atmosfera absoluta
HBO.....	Oxigenoterapia hiperbárica
WMD.....	Diferença média ponderada
EA.....	Eventos adversos
DM.....	Diabetes mellitus

Declaração de conflitos de interesse

Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa ser incluído como conflito.

SUMÁRIO

Contexto.....	9
Pergunta.....	10
Introdução.....	11
Oxigenoterapia hiperbárica e as alternativas terapêuticas.....	11
Critérios de inclusão e exclusão.....	11
Avaliação da qualidade da evidência.....	13
Avaliação da força da recomendação.....	13
Resultados dos estudos selecionados.....	14
Interpretação dos resultados.....	17
Recomendações.....	19
Referências bibliográficas.....	20

Contexto

Oxigenoterapia hiperbárica foi criada em 1917 por Drager que construiu a primeira câmara destinada ao tratamento da doença de descompressão, sendo utilizada em 1955 por Churchill-Davidson para radiosensibilizar tumores e em 1961 por Brummelkamp (15) para tratamento de gangrenas (16).

A Oxigenoterapia hiperbárica (HBO) sistêmica é baseada na inalação intermitente de oxigênio a 100%, em pressões acima de 1 atmosfera absoluta (ATA) e levam a hiperoxigenação de tecidos normais e isquêmicos. A HBO tem demonstrado *in vitro* efeito antimicrobiano e aumento da oxigenação dos tecidos hipóxicos, aumentando a atividade neutrofílica, angiogênese e síntese de colágeno(17). Em teoria pode facilitar o fechamento de feridas em especial para pacientes com diabetes, tendo sido adotada por muitos centros apesar de evidências escassas(18).

As feridas crônicas constituem parte importante do cuidado dos pacientes, em especial com diabetes. Inúmeras novas tecnologias têm sido propostas e incorporadas pelos serviços de enfermagem e médicos baseados em trabalhos de qualidade baixa. Um tratamento inadequado pode gerar danos e sofrimento aos pacientes e aumento significativo nos gastos para as instituições financiadoras. A cicatrização das feridas é multicausal e ainda pouco conhecida, sendo em vários estágios influenciados pelo oxigênio tissular (19). Feridas que ocorrem em leitos hipóxicos são sabidamente de difícil cicatrização.

Esse Parecer Técnico-Científico (PTC) foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Instituto Nacional de Cardiologia a pedido do Departamento de Ciência e Tecnologia e da Comissão para Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde.

Pergunta

O objetivo primário deste Parecer Técnico é avaliar a eficácia e segurança da oxigenoterapia hiperbárica no tratamento de feridas. A estrutura da pergunta encontra-se descrita no quadro 1.

Quadro 1: Pergunta estruturada para elaboração do PTC

População	Pacientes com feridas
Intervenção	Oxigenoterapia hiperbárica sistêmica
Comparação	Tratamento padrão para feridas conforme a instituição
Desfechos	Cicatrização das feridas, Amputação maior Amputação menor Eventos adversos

Introdução

Oxigenoterapia hiperbárica e as Alternativas terapêuticas

Um curso típico de HBO envolve 20-30 sessões de 45 a 120 minutos entre 1,5 a 3 ATA. A HBO tem sido proposta para mais de 100 condições clínicas, inclusive para quadros demências, grande parte sem nenhuma base científica (20).

O comparador utilizado na literatura pode variar desde uma simples gaze umedecida, antissépticos e antibióticos tópicos a sistemas mais modernos como alginatos, ácidos graxos essenciais e higrogeis que visam absorver exsudato e manter úmido o leito da ferida. Também são utilizados com frequência desbridamentos, enxertias e amputações parciais dificultando a comparação entre grupos.

Busca

Foi realizada uma ampla busca nas bases de dados Medline, The Cochrane Library, Trip Database, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), Embase, Bandolier, *National Institute for Clinical Excellence* (NICE), CINAHL e Lilacs. Foram

desenhadas estratégias diferentes para pé diabético (mais ampla) e para feridas, com filtro de Haynes(21), conforme descrito na tabela 1.

Critérios de inclusão e exclusão

Foram selecionadas em ordem de prioridade: revisões sistemáticas, avaliações tecnológicas ou ensaios clínicos randomizados (ECR), sendo sempre selecionadas as evidências científicas de melhor qualidade. Os ensaios primários só foram avaliados quando não estavam incluídos nas revisões. A busca considerou todos os artigos publicados até o dia 6/06/2010, restrita a dez anos prévios (2000 a 2010). Os idiomas considerados para a seleção foram Português, Inglês, e Espanhol. A base DORTCHIM de registro de ensaios clínicos com medicina hiperbárica (21) não pode ser localizada por inatividade do site.

Foram excluídas as outras indicações de oxigenoterapia hiperbárica como radioterapia ou trauma.

Após revisão do título e do resumo foram utilizadas seis revisões sistemáticas, um ensaio clínico randomizado e duas avaliações tecnológicas.

Tabela 1: Pesquisa em bases de dados eletrônicas realizada em 26/01/2010.

Base	Termos	Resultados	Estudos Selecionados	Estudos Disponíveis
Medline (via Pubmed)¹	("diabetic foot"[mh] OR (diabet*[mh] AND (foot[tw] OR feet[tw])) AND ("hyperbaric oxygenation"[mh] OR hyperbaric*[tw]))	201	11	11
	((("Wounds and Injuries"[Mesh] OR "Surgical Wound Infection"[Mesh] OR "Negative-Pressure Wound Therapy"[Mesh] OR "Wound Infection"[Mesh] OR "Wound Healing"[Mesh] OR "Surgical Wound Dehiscence"[Mesh] OR "Wounds, Stab"[Mesh] OR "Wounds, Penetrating"[Mesh] OR "Wounds, Nonpenetrating"[Mesh] OR "Wounds, Gunshot"[Mesh] OR "Multiple Trauma"[Mesh])) AND "Hyperbaric Oxygenation"[Mesh]) AND (Therapy/Narrow[filter]))	49	12	11
Centre for Reviews and Dissemination	hyperbaric and wound	6	1	1
Trip Database	hyperbaric and wound	250	14	14
NICE	hyperbaric and wound	109	12	11
Lilacs	[MH]"Oxigenação Hiperbárica" and "Cicatrização de Feridas"	6	1	1
CINAHL	hyperbaric and wound	43	0	0
EMBASE	hyperbaric and wound	13	0	0
Bandolier	hyperbaric and wound	6	0	0
The Cochrane Library (via Bireme)³	hyperbaric and wound	18	2	2
Totais		701	53	51

Avaliação da qualidade das evidências

Para a avaliação da qualidade da evidência apresentada, foi utilizado o critério do GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Conforme quadro 2

Quadro 2 - Classificação do GRADE para qualidade das evidências

Alta qualidade- pesquisa adicional tem pouca probabilidade de mudar a estimativa de efeito.

Qualidade Moderada— pesquisa adicional pode ter um impacto importante e pode mudar a estimativa.

Baixa qualidade — pesquisa adicional é muito provável de ter importante impacto e muito provável de modificar a estimativa.

Qualidade muito baixa — qualquer estimativa de efeito é muito incerta

Avaliação da Força da Recomendação

Também foi utilizado o critério GRADE para classificar as recomendações, conforme Quadro 3

Quadro 3: Condições que afetam a força da recomendação

Qualidade da Evidência

Incerteza sobre o balanço entre efeitos desejáveis e efeitos adversos da tecnologia

Incerteza ou grande variação entre preferências e valores dos pacientes

Incerteza se a tecnologia vai representar um uso adequado dos recursos

Resultados dos estudos selecionados

Apresentação dos resultados dos estudos

Os resultados dos estudos incluídos no parecer são apresentados na tabela 2

Tabela 2: Resultados dos estudos incluídos

Nome	wang, hyperbaric, 2003 (20)	Kranke, Cochrane, 2010 (1)	Roeckl-Wiedmann-Systematic-2005 (19)	Hinchliffe, systematic, 2008 (23)	Mason, Systematic, 2001 (24)	Medical Advisory Secretariat, 2005 (25)	Hailey, Pediab, CRD2007 (26)	Londahl, Hyperbaric, 2010 (17)	Villanueva, Cochrane, 2010 (27)
Tipo	RS	RS	RS	RS	RS	HTA	HTA	ECR	RS
Intervenção	não padronizada	1.5 e 3.0 ATA, 30-120 min/dia ou 2 X dia	1-5 a 3-0 ATA, 45- 120 min/dia ou 2 X dia, 20-30 sessões	HBO tópico e sistêmico	não padronizada	não padronizada	não padronizada	2,5 a 3 ATA 85 min/dia 5 X semana, 8 semanas (max, 40 sessões)	> 1 ATA
Pop	feridas crônicas em DM e não DM, enxertos, osteoradionecrose, necrose partes moles, gangrena gasosa	feridas crônicas em DM e não DM	feridas crônicas em DM e não DM, doença arterial e venosa, ou úlcera de pressão de pressão	feridas crônicas em DM- várias tecnologias	feridas crônicas em DM	feridas crônicas em DM	pé diabético	feridas crônicas em DM	queimados
Desfechos	mortalidade, amputação, cicatrização, EA, tempo internação, infecção	amputação maior e menor, cicatrização, redução tamanho ulcera venosa, úlcera arterial e de pressão.	tamanho da ferida, cicatrização, amputação maior e menor, dor, recorrência, qualidade de vida, TcPO2	amputação, cicatrização	Diversos (cicatrização,tamanho da ferida, resposta a infecção, cirurgia, enxertia, amputação, mortalidade,melhora clínica, etc),	cicatrização, amputação, segurança, custo-efetividade	cicatrização, amputação maior e menor, tempo cicatrização	cicatrização	letalidade, tempo para cicatrização, grau de escaras, debridamentos, enxertos, volume de reposição volêmica, infecção na ferida, tempo de internação, escore de dor, cicatriz, atividades diárias.
Nome	wang, hyperbaric, 2003 (20)	Kranke, Cochrane, 2010 (1)	Roeckl-Wiedmann-Systematic-	Hinchliffe, systematic, 2008 (23)	Mason, Systematic, 2001 (24)	Medical Advisory Secretariat, 2005 (25)	Hailey, Pediab, CRD2007 (26)	Londahl, Hyperbaric, 2010 (17)	Villanueva, Cochrane, 2010 (27)

			2005 (19)						
Resultados (IC)	vários, sem metanálise	amputação maior (RR 0.31, IC 0.13-0.71) NNT 4; cicatrização em 1 ano 2.3, IC 1.1 to 4.7; redução tamanho da ulcera (WMD 33%, IC19% to 47%, P<0.01)	tamanho da ulcera e amputação maior, 0.3 (0.1 a 0.7), NNT 4 (2.7 a 12)	Redução da amputação, redução em área	Amputação (8.6%) X controle (33.0%) p=0.016). Sem diferença em amputação menor	amputação (RR, 0.31; IC, 0.13–0.71). NNT 4 (IC 3–11).	amputação maior (11% versus 32%), cicatrização (83% X 43%), amputação menor (pior para HBO), tempo cicatrização sem diferença	(52%) no HBO e 12/42 (29%) no placebo (P 0.03).	sem diferença no tempo de permanência, mortalidade, número de cirurgias, Hart 1974 menor tempo de cicatrização (media: 19.7 X 43.8 dias, P < 0.001) e menor volume infundido (media: 2.2 ml/kg versus 3.4 ml/kg, sem análise estatística). RR para falha na enxertia sem HBOT 2.0,(IC 0.5 - 8.0)
EA	convulsões 10%, pneumotórax, óbito, alt.visuais, barotrauma, otite barotraumática	dist visuais (alt. Lentes), barotrauma, toxicidade ao O2 raros	aural barotrauma raro	ND	ND	Não localizou nenhuma EA	ND	1 óbito, 1 barotrauma, 1 vertigem, 1 piora catarata	3 pacientes com sinus barotrauma
Obs.	útil para algumas feridas, evidência insuficiente para indicações.	feridas em não diabéticos sem evidências. avaliar custos	úlceras arterial ou venosa sem qualidade de dados. Não fez metanálise	pequeno n, estudos primários ruins		feridas em não diabéticos sem evidências. estudos são necessários pela possível vantagem	custos em 12 anos HBO C\$40,695, X C\$49,786 para tratamento padrão. Desfechos 3.64 anos de vida ajustados por qualidade (QALYs) na HBO e 3.01 para controles.		Não tem evidência para suportar ou refutar a efetividade da HBO para queimados. Estudo com poucos pacientes.
GRADE	MUITO BAIXA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	ALTA	MUITO BAIXA	MUITO BAIXA	MUITO BAIXA

Interpretação dos resultados

Pé diabético: foram incluídas 5 revisões sistemáticas, 2 avaliações tecnológicas e 1 ensaio clínico publicado após as revisões sistemáticas. Quanto ao desfecho amputação as revisões apresentaram redução importante no risco de amputação (56 a 70% de redução nas amputações maiores), sendo estimado que seriam necessários incluir 4 pacientes em HBO para evitar uma amputação maior (NNT 4). No estudo de Hailey o risco para amputações menores foi maior no grupo HBO e no estudo de Mason não foi observada diferença nas amputações menores, O fato pode ser atribuído, em teoria, a redução das amputações maiores que levariam a maior número de amputações parciais.

Quanto à cicatrização o ensaio clínico de Londahl mostrou um aumento de cicatrização no grupo HBO (52% X 29% $p= 0.03$). Hailey também demonstrou aumento na cicatrização no grupo HBO (83% X 43%). Os desfechos de redução no tamanho da ferida foram considerados inadequados para avaliação. Poucos estudos apresentaram dados agregados, sendo o de melhor qualidade o publicado por Kranke na biblioteca Cochrane em 2010 com redução na amputação maior (RR 0.31, IC 0.13 to 0.71) NNT 4; cicatrização em 1 ano (RR 2.3, IC 1.1 to 4.7); redução do tamanho da ulcera (WMD 33%, IC 19% to 47%, $P<0.01$).

Queimados na revisão sistemática publicada por Villanueva (27) em 2010, é reafirmada a escassez de dados na literatura, sendo impossível afirmar ou refutar a eficácia da HBO nesta população.

Feridas em não diabéticos: não há dados de qualidade na literatura que permitam julgamento.

Úlceras por pressão: não há dados de qualidade na literatura que permitam julgamento.

Segurança: a maioria dos estudos não apresentou relatos importantes de eventos adversos, sendo considerados leves e sem grande impacto. A literatura histórica cita a ocorrência de incêndios em câmaras hiperbáricas levando a óbitos de profissionais de saúde e pacientes. O evento adverso mais comum é o barotrauma auditivo e de seios nasais. O barotrauma auditivo pode necessitar tratamento cirúrgico. Foram descritos também alterações visuais como miopia transitória e piora da catarata. Os serviços devem rever as contra-indicações da HBO (quadro 4) e monitorar os eventos adversos (quadro 5).

Quadro 4: Contra indicações relativas à oxigenoterapia hiperbárica adaptado de Duzgun (28)

Incêndio
Claustrofobia
Miopia reversível
Fadiga
Vômitos
Barotrauma: ouvido, seios nasais, dano pulmonar, ruptura de ouvido médio,
Toxicidade ao oxigênio: convulsões, edema pulmonar, hemorragia pulmonar, insuficiência respiratória
Descompressão: doença de descompressão, pneumotórax, embolia gasosa

Quadro 5 Eventos Adversos da Oxigenoterapia Hiperbárica - Adaptado de Medical Advisory Secretariat. (25)

Pneumotórax não drenado
DPOC grave
Cirurgia ocular
Estado febril
Infecção do trato respiratório superior
Histórico de convulsões idiopáticas
Hipoglicemia
Corticóides e anfetaminas
Uso de hormônios

Recomendações

Pela avaliação das evidências demonstrando repetidamente um benefício de alto impacto na qualidade de vida, é recomendada a incorporação da oxigenoterapia hiperbárica apenas para pacientes diabéticos com feridas crônicas (RECOMENDAÇÃO FORTE).

Frente às dificuldades operacionais para instalação, transporte e deslocamento dos pacientes recomendamos a realização de uma avaliação econômica com dados brasileiros precedendo a incorporação.

Referências

1-Kranke, P., Bennett, M., Roeckl-Wiedmann, I. and Debus, S. "Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds.," *Cochrane Database Syst Rev* (:2), 2004, pp. CD004123.

2-Temporal, W. "Aspectos Economicos da Oxigenoterapia Hiperbarica," *RAMB*, 52(1/1):21-24.

3-Medline (via PUBMED). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>. Acessado em 30 de maio de 2010.

4-Cochrane Library(via BVS)Disponível em: <http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php?lang=pt>. Acessado em 30 de maio de 2010.

5- TRIPDATABASE. Disponível em: <http://www.tripdatabase.com>. Acessado em 1 de junho de 2010.

6-Center for Reviews and Dissemination (CRD). Disponível em: <http://www.york.ac.uk/inst/crd/>. Acessado em 1 de junho de 2010.

7-EMBASE via EBSCO. Disponível em: <http://www.ebscohost.com/thisTopic.php?marketID=4&topicID=1225>. Acessado em 10 de junho de 2010.

8-BANDOLIER. Disponível em: <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/>. Acessado em 10 de junho de 2010.

9-NICE National Institute for Clinical Excellence. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/>. Acessado em: 10 de junho de 2010.

10- CINAHL via EBSCO. Disponível em: <http://search.ebscohost.com>. Acessado em: 10 de junho de 2010.

11-LILACS. Disponível em: <http://bases.bireme.br>. Acessado em: 10 de junho de 2010.

12-Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Vist, G. E., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., Alonso-Coello, P., Schünemann, H. J. and Group, G. R. A. D. E. W. "GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations.," *BMJ* (336:7650), 2008, pp. 924--926.

13- Feldmeier, J. J., Hopf, H. W., Warriner, R. A., Fife, C. E., Gesell, L. B. and Bennett, M. "UHMS position statement: topical oxygen for chronic wounds.," *Undersea Hyperb Med* (32:3), 2005, pp. 157--168.

14- Bennett, M. H., Feldmeier, J., Hampson, N., Smee, R. and Milross, C. "Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury.," *Cochrane Database Syst Rev* (:3), 2005, pp. CD005005.

15 - Medicina Hiperbárica e Oxigenoterapia Hiperbárica (O2HB) <http://www.ohb-rio.med.br/histevo.html>

16- A medicina hiperbárica. Uma especificidade da medicina naval <http://www.revistamilitar.pt/modules/articles/article.php?id=119>

17- Löndahl, M., Katzman, P., Nilsson, A., Hammarlund, C., Sellman, A., Wykman, A., Hugo-Persson, M. and Apelqvist, J. "A prospective study: hyperbaric oxygen therapy in diabetics with chronic foot ulcers.," *J Wound Care* (15:10), 2006, pp. 457--459.

18- Kessler, L., Bilbault, P., Ortéga, F., Grasso, C., Passemard, R., Stephan, D., Pinget, M. and Schneider, F. "Hyperbaric oxygenation accelerates the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot ulcers: a prospective randomized study.," *Diabetes Care* (26:8), 2003, pp. 2378--2382.

19- Roeckl-Wiedmann, I., Bennett, M. and Kranke, P. "Systematic review of hyperbaric oxygen in the management of chronic wounds.," *Br J Surg* (92:1), 2005, pp. 24--32.

20- Wang, C., Schwaitzberg, S., Berliner, E., Zarin, D. A. and Lau, J. "Hyperbaric oxygen for treating wounds: a systematic review of the literature.," *Arch Surg* (138:3), 2003, pp. 272--9; discussion 280.

21- Clinical Queries Filter Table
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query/static/clinicaltable.html>

22- DORTCHIM- <http://www.hboevidence.com/>

23- Hinchliffe, R. J., Valk, G. D., Apelqvist, J., Armstrong, D. G., Bakker, K., Game, F. L., Hartemann-Heurtier, A., Löndahl, M., Price, P. E., van Houtum, W. H. and Jeffcoate, W. J. "A systematic review of the effectiveness of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes.," *Diabetes Metab Res Rev* (24 Suppl 1), 2008, pp. S119--S144.

24- Mason, J., O'Keeffe, C., Hutchinson, A., McIntosh, A., Young, R. and Booth, A. "A systematic review of foot ulcer in patients with Type 2 diabetes mellitus. II: treatment.," *Diabet Med* (16:11), 1999, pp. 889--909.

25-Medical Advisory Secretariat.. "Hyperbaric oxygen therapy for non-healing ulcers in diabetes mellitus: anevidence-based analysis.," *Ontario Health Technology Assessment Series* (5:11), 2005, pp. 1.

26- Hailey D, Jacobs P, P. D. C. A. M. A. B. R. "Overview of AdjunctiveHyperbaric Oxygen Therapy for Diabetic Foot Ulcer [Technology overview no 25].", Ottawa: CanadianAgency for Drugs and Technologies in Health, 2007.

27-Villanueva, E., Bennett, M. H., Wasiak, J. and Lehm, J. P. "Hyperbaric oxygen therapy for thermal burns.," *Cochrane Database Syst Rev* (:3), 2010, pp. CD004727.

28- Duzgun, A. P., Satir, H. Z., Ozozan, O., Saylam, B., Kulah, B. and Coskun, F. "Effect of hyperbaric oxygen therapy on healing of diabetic foot ulcers.," *J Foot Ankle Surg* (47:6), 2008, pp. 515--519.

Anexo 6 - AUDIENCIA PÚBLICA

Memória de Audiência

Audiência Pública referente à Avaliação de Múltiplas Tecnologias em Feridas Crônicas e Queimaduras

Data: 10 de dezembro de 2010

Horário: 13h30 / 17h00

Local: Auditório da OPAS, Brasília – DF

Nº de Participantes: 40

Nº de Participantes que apresentaram sugestões: 17

No dia 10 de dezembro de 2010 realizou-se a audiência pública sobre feridas, coordenada pelo Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) do Ministério da Saúde (MS). O estudo: “Estudo Prévio de Avaliação de Múltiplas Tecnologias para Tratamento de Feridas Crônicas e Queimaduras”, desenvolvido pelo INC/RJ, em parceria com o DECIT, subsidiou a discussão. Esse estudo tem como objeto avaliar a eficácia e segurança de nove tecnologias para tratamento de feridas contemplando uma etapa de consulta à Sociedade. Essa foi a primeira vez que este formato de consulta à sociedade foi testado pelo DECIT e constituiu uma das etapas da metodologia do Estudo, envolvendo profissionais, pacientes e demais pessoas interessadas.

A representante do DECIT, Flávia Elias, coordenadora da mesa, fez a abertura do evento que teve início com o agradecimento a todos os presentes e o destaque para os objetivos do encontro de ampliar o conhecimento existente e a discussão sobre o tema, propiciar o esclarecimento de questões pertinentes e sistematizar as contribuições resultantes do evento. A mesa foi composta por Flávia Tavares da Silva Elias (DECIT/SCTIE/MS), Vânia Cristina Canuto Santos (DECIT/SCTIE/MS) e Marisa Santos do Instituto Nacional de Cardiologia do Rio de Janeiro (INC-RJ).

Em seguida, Marisa Santos apresentou a metodologia adotada para realização do estudo e os resultados obtidos.

Questões apresentadas pela plenária:

Foi manifestado pelos participantes o alto impacto econômico e previdenciário gerado pelo tratamento das feridas.

Foi manifestada pelos participantes necessidade de capacitação dos profissionais que atuam no tratamento de feridas principalmente no que se refere ao uso correto das tecnologias como forma de otimizar recursos e qualificar o tratamento.

Mesa: Reconheceu a necessidade de capacitação do profissional como função do Ministério da Saúde por meio da articulação entre secretarias afins como a Secretaria de Atenção à Saúde (SAS) e a Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde (SGTES).

Foi manifestada pelo participante escassez de estudos com qualidade metodológica suficiente na área de feridas, inclusive Ensaio Clínicos Randomizados (ECR), resultando em dificuldades para definição de tecnologias padrão ouro para comparação com as novas.

Mesa: Inicialmente, o grupo de pesquisa pensou em incluir estudos observacionais, porém como no momento da busca foram encontrados muitos ECR, os primeiros não foram considerados no estudo feito pelo INC-RJ. É possível, e até mesmo fácil, realizar ECR nessa área e a indústria deveria investir nesses tipos de estudo.

Esclareceu-se, ainda, que o grupo de pesquisa (INC-RJ) considerou como adequado para inclusão estudos randomizados e com desfechos clínicos relevantes (cicatrização completa, tempo para cicatrização e taxa de amputação maior), e que a “baixa qualidade”, mencionada no estudo de múltiplas tecnologias, é referente às evidências encontradas sobre as tecnologias e não às tecnologias em si. Todas as tecnologias avaliadas foram consideradas seguras.

Foi manifestada pelos participantes a dificuldade de avaliação tendo em vista que a maioria dos estudos existentes sobre o tema considera tecnologias variadas e associadas, além das diferenças entre protocolos de tratamento.

Foi manifestada pelos participantes defesa pela incorporação da ozonioterapia no SUS, visto que é uma terapia de baixo custo, em uso há mais de cem anos em vários países, e que apresenta benefícios, como aceleração da cicatrização. A hidrozonioterapia facilita o debridamento no tratamento de queimaduras e auxilia a recuperação na cirurgia plástica. Foi mencionado um ensaio *in vitro* feito HCFMUSP sobre a potencial ação bactericida da ozonioterapia e o seu uso no tratamento de infecções hospitalares, desativando em 5 minutos todas as principais bactérias, incluindo as multirresistentes, presentes no ambiente hospitalar. Manifestou-se também a necessidade de elaboração, pelo MS, de um protocolo de uso dessa tecnologia.

Mesa: Reconheceu a importância da pesquisa básica, a exemplo do ensaio *in vitro* realizado pelo HCFMUSP, entretanto destacou a necessidade de pesquisa clínica

posterior para confirmação dos benefícios da tecnologia em seres humanos. Esclareceu que o estudo realizado não é um protocolo de uso, mas sim um levantamento bibliográfico sobre as evidências científicas publicadas em português, inglês e espanhol de revisões sistemáticas (RS) e ECR, critérios de inclusão considerados no estudo realizado pelo INC-RJ. A hidrozonioterapia é indicada para tratamento de feridas agudas pré e pós-operatórias, que não foi contemplado no escopo do estudo do INC.

Foi questionada pelos participantes a inclusão de estudos sobre ozonioterapia somente nos idiomas português, inglês e espanhol, visto que a maioria dos estudos sobre essa tecnologia está em russo, alemão e coreano. A não inclusão de estudos nesses últimos idiomas pode prejudicar a tomada de decisão, uma vez que esta se baseará nas recomendações formuladas a partir das evidências incluídas.

Mesa: Foi esclarecido que, devido ao curto espaço de tempo para a elaboração do Estudo, não foi contratado um tradutor juramentado para tradução de artigos em outros idiomas. Entretanto, se o demandante apresentar a tradução juramentada desses artigos, eles serão avaliados pelo grupo de trabalho (INC-RJ).

Foi manifestado pelo participante o provável efeito do oxigênio hiperbárico para tratamento de feridas de outras etiologias que não a do pé diabético com base nos resultados do estudo apresentado pelo INC-RJ.

Mesa: A Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) não é decisão final sobre a incorporação de tecnologias, é apenas uma parte integrante do arcabouço decisório. Mesmo com a ausência de evidências outros aspectos serão considerados para subsidiar os processos de tomada de decisão.

Foi questionado pelo participante se foram encontrados estudos sobre o uso local da oxigenioterapia hiperbárica, se o consenso “*Undersea*”, semelhante ao utilizado pelo Conselho Federal de Medicina (CFM), foi considerado, e se nos estudos considerados, foram utilizadas terapias tópicas adjuvantes nos intervalos entre as sessões de terapia.

Mesa: Há uma Revisão Sistemática que contempla a aplicação local de oxigênio hiperbárico, embora não seja usual no Brasil. O consenso “*Undersea*” é baseado em opinião de especialistas, e não em evidências, e não foi considerado no estudo. Afirmou-se ainda que em todos os artigos considerados, os pacientes receberam tratamento tópico coadjuvante padrão, o qual variou conforme a instituição.

Foi informado pelos participantes que há evidências nacionais sobre a tecnologia VAC e se disponibilizaram a enviá-las.

Mesa: O objetivo dessa audiência pública foi coletar informações sobre o tema não encontradas previamente pelo MS e o INC-RJ.

Foi questionada pelo participante a data de publicação do estudo feito pelo INC-RJ.

Mesa: Não é possível estabelecer uma data para a publicação do estudo do INC-RJ, visto que este será analisado pela Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde (CITEC) antes de sua publicação.

Foi questionado pelo participante o número adequado de evidências que uma tecnologia deve ter.

Mesa: Não há um número adequado de evidências. Um ECR pode ser suficiente desde que inclua uma amostra com tamanho adequado para demonstrar o efeito da tecnologia. O número da amostra deve ser calculado antes da realização do estudo.

Foi questionada pelo participante a periodicidade de revisão do estudo feito pelo INC-RJ.

Mesa: O ideal é que os estudos sejam atualizados a cada dois anos, para incluir os resultados de novas evidências. Existem ECR sobre feridas, em andamento, registrados no *Clinical Trials*.

Foram questionados pelo participante quais seriam as etapas seguintes à audiência pública:

Mesa: As referências enviadas pelos convidados, por email, serão avaliadas e incluídas, caso preencham os critérios de inclusão, no Estudo feito pelo INC-RJ e DECIT. Posteriormente, será realizado um mapeamento das tecnologias novas ou emergentes para o tratamento de feridas, que será incluído no documento final. Este será encaminhado para a CITEC para avaliação das tecnologias quanto à incorporação. O relatório final será editado como PTC de Múltiplas Tecnologias e será disponibilizado no site da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS).

Sugestões dos participantes:

Lançamento de edital de financiamento específico para tratamento de feridas, pelo MS em parceria com o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq);

Criação de outros centros de estudo sobre feridas, no Brasil, para realização de trabalhos multicêntricos e construção de um fórum para acrescentar e incentivar trabalhos brasileiros;

Realização de um estudo brasileiro multicêntrico, comparativo entre as tecnologias para tratamento de feridas, com a participação de pesquisadores brasileiros, antes da tomada de decisão final sobre a incorporação de tecnologias para feridas no SUS;

Considerar a qualidade de vida dos pacientes nos estudos para tratamento de feridas.

A coordenação da mesa reiterou a possibilidade de envio de temas prioritários de pesquisa, por meio do site da REBRATS, os quais serão selecionados em uma Oficina Anual de Prioridades, com critérios explícitos de seleção, levando em conta o interesse público. Manifestou o interesse do departamento de ampliar o número de estudos e de recursos para o desenvolvimento de estudos multicêntricos nacionais.

Encerramento da audiência:

Após agradecimento pela participação e contribuições, a coordenação do evento reiterou que novas contribuições ou complementações poderão ser enviadas por meio de formulário próprio entregue a todos os presentes ou por email – ats.decit@saude.gov.br até o dia 17 de dezembro de 2010. Todas as contribuições serão analisadas pelo DECIT e INC-RJ.

O relatório dessa audiência será disponibilizado no site do MS.

NOTA: Foi solicitado e aceito a prorrogação do prazo para envio de evidências adicionais até 10 de março de 2011.

Lista de Participantes

Nº	NOME	EMPRESA/ ÓRGÃO
01	Alberto Gouveia	WALKMED
02	Ana Cristina de Carvalho	Associação Brasileira de Ozonioterapia – ABOZ
03	Ana Cristina Martinez	Associação Brasileira de Ozonioterapia – ABOZ
04	Ana Maria Amato Bergo	Programa Proibido Feridas
05	Angela Maria Bertani	Associação Brasileira de Ozonioterapia – ABOZ

06	Claudia Catelani Cardoso	Linha de Pesquisas do Ozônio-Prozônio
07	Fernando Cardoso	WALKMED
08	Geraldo Coutinho Júnior	BMD/ CONVATEC
09	Glacus de Souza Brito	USP
10	Gustavo Vilela de Paula e Silva	Instituto Alpha de saúde Integral
11	Henrique Penna Medina	Associação Brasileira de Ozonioterapia – ABOZ
12	Jesse de Souza Ferreira	SOBEST
13	Júlio Alexandrino	PHC Pharma Consulting – Filiosom
14	Julio Joaquim Perin Siqueira	Membracel Produtos Biotecnológicos Ltda
15	Khenya Strumia	Associação Brasileira de Ozonioterapia – ABOZ
16	Ladynei Semedo	Politec Importação e Comércio Ltda. (Acticoat) – Politec Saúde
17	Leora Fagundes	Endosul (Porto Alegre) – Matriz Dérmica
18	Mailton Alves	Secretaria de Saúde de Recife Docente da Universidade Pernambuco
19	Mara Blanck	Sociedade Brasileira de Enfermagem em Feridas e Estética – SOBENFeE
20	Marcus Ferreira	Professor de Cirurgia Plástica do HCFMUSP
21	Maria Cristina Manzano Pimentel	Programa de Prevenção e Tratamento de Úlceras Crônicas e do Pé Diabético SP
22	Maria das Graças Cunha	Associação Brasileira de Ozonioterapia – ABOZ
23	Maria Emilia Gadelha Serra	Diretora Secretária da Associação Brasileira de Ozonioterapia– ABOZ
24	Mariza D'Agostino Dias	Sociedade Brasileira de Medicina Hiperbárica – SBMH
25	Mauro Ferreira Guimarães	COLOPLAST
26	Orlando Arantes	Associação Retiro
27	Raul Bacelar	ABBMED (Distribuidora especializada em feridas)
28	Ricardo Horta de Alvarenga	Secretaria de Saúde - DF
29	Roberto Zanetta	Médico
30	Rogério Cavaleiro	Neve

31	Rose Ana Rios David	Sociedade Brasileira de Enfermagem Dermatologia Universidade Federal da Bahia
32	Rosilene Ferreira	Promedon do Brasil Produtos Médico-hospitalares Ltda. (Integra)
33	Sérgio Macedo	UnB
34	Sérgio Maia	CERMED – BH/MG
35	Suely Rodrigues Thuler	Associação Brasileira de Estomaterapia: estomias, feridas e incontinências – SOBEST (presidente)
36	Tania Artur	
37	Valter Hamachi	Médico
38	Vanessa Virgínia	Hospfar
39	Wilfredo Irrazabal Urruchi	Associação Brasileira de Ozonioterapia
40	Willas Bruscatto	Efe Consultoria e Importação Ltda. (VAC)

Equipe do DECIT:

01	Aline Silveira Silva
02	Eliete Maia Gonçalves Simabuku
03	Ena de Araújo Galvão
04	Flávia Cristina Ribeiro Salomon
05	Flávia Tavares da Silva Elias
06	Gabriela Vilela de Brito
07	Livia Costa Da Silveira
08	Priscila Gebrim Louly
09	Vania Cristina Canuto Santos
10	Wesley Lopes Kuhn

6.0 Referências

1. PUBMED. *Medline*. Available from: Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>.
2. **COCHRANE LIBRARY**. Acessado em 28 de maio de 2010.]; Available from: <http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lang=pt&lib=COC>.
3. **TRIPDATABASE**. Acessado em 28 de maio de 2010.]; Available from: <http://www.tripdatabase.com/index.html>.
4. *Center for Reviews and Dissemination (CRD)* Acessado em 28 de maio de 2010.]; Available from: <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb>.
5. **EMBASE**. Acessado em 28 de maio de 2010]; Available from: www.embase.com.
6. **BANDOLIER**. Acessado em 28 de maio de 2010]; Available from: <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/>.
7. **NICE National Institute for Health and Clinical Excellence**. Acessado em 28 de maio de 2010]; Available from: <http://www.nice.org.uk/>.
8. *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature CINAHL*. Acessado em 28 de maio de 2010]; Available from: <http://www.periodicos.capes.gov.br/portugues/index.jsp?urlorigem=true>.
9. *UpToDate* acesso restrito.
10. *Web of Science*.
11. **LILACS**. Available from: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&base=LILACS&lang=p>.
12. **BIREME- BVS**.
13. *ClinicalTrials.gov*.
14. *HTAi*.
15. *INAHTA*.
16. *E.C.R.I.*
17. *NHS Evidence*.
18. *EPortuguese*.
19. *Meta register of controlled trials*.
20. Guyatt, G.H., et al., *GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations*. *BMJ*, 2008. **336**(7650): p. 924-6.
21. Bennett, M.H., et al., *Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(4): p. CD005005.
22. Roeckl-Wiedmann, I., M. Bennett, and P. Kranke, *Systematic review of hyperbaric oxygen in the management of chronic wounds*. *Br J Surg*, 2005. **92**(1): p. 24-32.
23. Care, M.A.S.M.o.H.a.L.-T. (2005) *Hyperbaric Oxygen Therapy for Non-Healing Ulcers in Diabetes Mellitus*. Ontario Health Technology Assessment Series **5**.
24. Gregor, S., et al., *Negative pressure wound therapy: a vacuum of evidence?* *Arch Surg*, 2008. **143**(2): p. 189-96.
25. **AHRQ (2009) Negative Pressure Wound Therapy Devices Technology Assessment Report**.
26. **MANDELBAUM**; S.H., *Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares* An. Bras. Dermatol., 2003. **Parte I, v.78**(4): p. 393-410.
27. Branski, L.K., et al., *Longitudinal assessment of Integra in primary burn management: a randomized pediatric clinical trial*. *Crit Care Med*, 2007. **35**(11): p. 2615-2623.

28. Wasiak, J., M. Bennett, and H.J. Cleland, *Hyperbaric oxygen as adjuvant therapy in the management of burns: can evidence guide clinical practice?* *Burns*, 2006. **32**(5): p. 650-2.
29. Löndahl, M., et al., *Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes.* *Diabetes Care*, 2010. **33**(5): p. 998-1003.
30. Kessler, L., et al., *Hyperbaric oxygenation accelerates the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot ulcers: a prospective randomized study.* *Diabetes Care*, 2003. **26**(8): p. 2378-2382.
31. Cruz, N.R.d., *Avaliação do efeito da oxigenoterapia hiperbárica no tratamento das infecções necrotizantes pelviperitoneias*, in *Clínica Cirúrgica*. 2003, Universidade de São Paulo: São Paulo.
32. E.C.R.I., *Hyperbaric Oxygen Therapy for Chronic Wound Healing*. 2001(59).
33. Ubbink, D.T., et al., *Topical negative pressure for treating chronic wounds.* *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(3): p. CD001898.
34. E.C.R.I., *Vacuum-Assisted Wound Closure for Chronic and Acute Wounds* 2000(38).
35. Perez, D., et al., *Modern wound care for the poor: a randomized clinical trial comparing the vacuum system with conventional saline-soaked gauze dressings.* *Am J Surg*, 2010. **199**(1): p. 14-20.
36. Innes, M.E., et al., *The use of silver coated dressings on donor site wounds: a prospective, controlled matched pair study.* *Burns*, 2001. **27**(6): p. 621-627.
37. Storm-Versloot, M.N., et al., *Topical silver for preventing wound infection.* *Cochrane Database Syst Rev*, 2010. **3**: p. CD006478.
38. Bergin, S.M. and P. Wraight, *Silver based wound dressings and topical agents for treating diabetic foot ulcers.* *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(1): p. CD005082.
39. Mason, J., et al., *A systematic review of foot ulcer in patients with Type 2 diabetes mellitus. II: treatment.* *Diabet Med*, 1999. **16**(11): p. 889-909.
40. Vermeulen, H., et al., *Topical silver for treating infected wounds.* *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(1): p. CD005486.
41. Harper, A., S. Rea, and F. Wood, *Hepatocellular carcinoma in a young survivor of major burns.* *Burns*, 2008. **34**(4): p. 572-4.
42. Potokar, A.S.G.T.S., *Calcified Integra membrane: one possible cause of skin graft failure in the second stage of Integra use.* 2009. **32**: p. 47-50.
43. Noble-Bell, G. and A. Forbes, *A systematic review of the effectiveness of negative pressure wound therapy in the management of diabetes foot ulcers.* *Int Wound J*, 2008. **5**(2): p. 233-42.
44. Wild, T., et al., *Definition of efficiency in vacuum therapy--a randomised controlled trial comparing with V.A.C. Therapy.* *Int Wound J*, 2008. **5**(5): p. 641-7.
45. Hailey, P.J.D., *Overview of Adjunctive Hyperbaric Oxygen Therapy for Diabetic Foot Ulcer", Ottawa: 2007.*, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Editor. 2007, Technology overview no 25.
46. Kranke, P., et al., *Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds.* *Cochrane Database Syst Rev*, 2004(2): p. CD004123.
47. Villanueva, E., et al., *Hyperbaric oxygen therapy for thermal burns.* *Cochrane Database Syst Rev*, 2004(3): p. CD004727.
48. E.C.R.I., *Healthcare Product Comparison System - Hyperbaric Chambers*. 2007.
49. Martínez-Sánchez, G., et al., *Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot.* *European Journal of Pharmacology*, 2005. **523**(1-3): p. 151-161.