

GISELE CHICONE

Evidência científica do uso do curativo de celulose oxidada regenerada e colágeno para tratamento de pé diabético: revisão sistemática

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Enfermagem da Universidade Guarulhos para obtenção do título de Mestre em Enfermagem.

Orientador(a): Profa. Dra. Viviane Fernandes de Carvalho

Guarulhos

2014

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Bibliotecas Fernando Gay da Fonseca

C533e

Chicone, Gisele

Evidência científica do uso do curativo de celulose oxidada regenerada e colágeno para tratamento de pé diabético: revisão sistemática / Gisele Chicone. -- 2014.

111 f.; 31 cm.

Orientadora: Prof^a. Dra. Viviane Fernandes de Carvalho

Dissertação (Mestrado em Enfermagem) – Centro de Pós Graduação, Pesquisa e Extensão, Universidade Guarulhos, Guarulhos, SP, 2014.

1. Celulose oxidada regenerada 2. Cicatrização 3. Colágeno 4. Pé diabético 5. Úlcera do pé I. Título II. Carvalho, Viviane Fernandes de, (Orientadora). III. Universidade Guarulhos

CDD. 616.462

DEDICATÓRIA

Às minhas filhas Luiza e Lorena que são as razões da minha existência;

Ao meu querido esposo Claudemir, companheiro de todos os momentos desta caminhada, por sua paciência, e compreensão;

Aos meus pais Angelo e Lourdes por compartilharem sua sabedoria, educação, ensinamentos. Vocês são as pilstras da minha vida;

À minha querida irmã Angela por seu apoio, palavras sábias em todo os momentos de precisão.

Ao meu irmão Paulo batalhador e vitorioso;

Aos meus cunhados Emerson e Cibele pelo apoio e incentivo;

Aos meus sobrinhos Laís e Enrico pela inocência e alegria;

Obrigada por me ensinarem a acreditar, por compartilharem os meus sonhos e me ajudar a transformá-los em realidade.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus pelo que sou, por sua permissão divina e por guiar meus caminhos

À Professora Dra. Viviane Carvalho pela orientação, paciência e por compartilhar seu conhecimento comigo

À Professora Dra. Rosa Aurea e ao Professor Dr. André Paggiaro que compartilharam suas experiências e colaboraram para a elaboração deste trabalho

À Christine por suas doces palavras de incentivo e persistência

Ao meu amigo Juan pela parceria, amizade, e incentivo à realização deste trabalho

Ao meu amigo Luiz por seu interesse, carinho e companheirismo

Aos meus queridos amigos Liliana e Otávio, dupla dinâmica, que ouviram todas as minhas lamentações e me incentivaram a cada minuto

Aos meus familiares e amigos pela convivência e por compartilharem esse projeto

PERSEVERANÇA

*Se na tua dura vida a felicidade
Parece estar em distante lugar,
Maior precisa ser a tua vontade
De persegui-la até a encontrar.*

*E nunca temas uma tempestade,
Não deixes nada te desanimar,
Quanto maior for a dificuldade,
Com mais empenho deves lutar.*

*Sigas em frente com humildade,
Buscando o próximo respeitar,
Propagues a justiça e a verdade
E assim farás o mundo melhorar.*

*Aos princípios tenhas fidelidade,
O amor e a fé podem tudo mudar,
O teu sonho se tornará realidade
Se nele não deixares de acreditar.*

Dennys Távora

RESUMO

As úlceras diabéticas são geralmente crônicas, de difícil tratamento e muitas vezes são complicadas de se curar. A cura adequada dessa ferida, exige uma integração de complexos eventos celulares e moleculares, do depósito de matriz extracelular e da remodelação. Geralmente as feridas diabéticas que não cicatrizam, apresentam marcadores inflamatórios e elevada atividade de proteases, diminuição da presença dos fatores de crescimento e redução do número de células nas feridas. Atualmente, as pesquisas estão voltadas para identificar os efeitos da atividade elevada dessas proteases e o desenvolvimento de novas terapias que consigam equilibrar sua ação, bem como métodos diagnósticos efetivos para detectar esta atividade. Coberturas à base de colágeno e celulose oxidada regenerada (ORC) têm demonstrado serem eficazes na inibição dessas proteases, reequilibrando o microambiente da ferida e proporcionando aumento nas taxas de cicatrização. Atuam principalmente inativando as metaloproteases do leito da ferida crônica e protegendo os fatores de crescimento, resultando num equilíbrio entre síntese e degradação da matriz extracelular e promovendo tratamento mais eficaz para as feridas diabéticas. Este foi um estudo de revisão sistemática para verificar a evidência científica do curativo de celulose oxidada regenerada e colágeno para tratamento de feridas de pacientes diabéticos. Foram identificados 310 artigos relacionados ao tema nas bases de dados PubMed, Lilacs e Scielo. Após leitura na íntegra e avaliação para análise de semelhança metodológica foram incluídos na revisão 02 artigos que alcançaram escore igual ou superior a 03, segundo a Escala de Jadad. Coberturas à base de celulose oxidada regenerada e colágeno parecem ser efetivos na inibição de metaloproteases em feridas crônicas e uma ferramenta efetiva no tratamento do pé diabético. Os artigos avaliados isoladamente, os autores concluem que o uso da celulose oxidada regenerada e colágeno leva à cura dessas feridas diabéticas, entretanto quando analisada a qualidade metodológica desses estudos observa-se uma fragilidade tornando seus resultados questionáveis. Portanto, a partir dos estudos atuais encontrados não foi possível concluir que o uso da matriz à base de celulose oxidada regenerada e colágeno apresenta taxa de cura mais elevada para o tratamento do pé diabético. Esse estudo sugere que outros ensaios clínicos de boa

qualidade metodológica sejam conduzidos com foco no tratamento da ferida diabética.

Palavras-chave: pé diabético, ulcera do pé, ulcera diabética, cicatrização, colágeno, celulose oxidada regenerada

ABSTRACT

Diabetic ulcers are often chronic, of difficult treatment and are often complicated to heal. The proper cure for this wound requires integration of complex cellular and molecular events, of the deposit of extracellular matrix and of the remodeling. The cellular response to inflammatory mediators, growth factors and cytokines and mechanical forces must be appropriate and accurate. Generally diabetic foot ulcers that do not heal present, inflammatory markers and high levels of proteases, decrease the activity of growth factors and reduction in the number of cells in the wounds. Currently research focused on identifying the effects of elevated proteases activity and the development of new therapies that are able to balance their action, as well as effective diagnostic methods to detect their activity level. Coverages collagen-based and oxidized regenerated cellulose (ORC+C) have shown to be effective in inhibiting these proteases, rebalancing the microenvironment of the wound and providing increased rates of healing. Act primarily inactivating metalloproteinases in chronic wound bed and protecting growth factors, resulting in a balance between synthesis and degradation of extracellular matrix and promoting more effective treatment for diabetic foot ulcers. This study was a systematic review to investigate the scientific evidence of oxidized regenerated cellulose matrix with collagen for treatment of diabetic foot ulcerswounds of diabetic patients. We found 310 articles related to the topic were identified in PubMed, Lilacs and SciELO data. After reading full-text for analysis and evaluation of methodological similarity were included in the review 02 articles that reached a score equal to or greater than 03, according to the Jadad scale. Coverages based on regenerated oxidized cellulose and collagen appear to be effective in the inhibition of metalloproteinases in chronic wounds and an effective tool in the treatment of diabetic foot. Articles evaluated separately concluded that the use of oxidized regenerated cellulose and collagen leads to healing diabetic foot ulcers of these, however, when we analyzed the methodological quality of these studies noted the weakness of the methodology employed making the results questionable. So from the current studies found it was not possible to conclude that the use of ORC+C matrix has higher cure rate for the treatment of diabetic foot. This study suggests that other clinical trials of good methodological quality are conducted focusing on the treatment of diabetic wound.

Key words: diabetic foot, foot ulcer, wound healing, collagen, oxidized regenerate cellulose

RESUMEM

Las úlceras diabéticas son generalmente crónicas, difíciles de tratar y con frecuencia se complican para sanar. La curación apropiada para esta herida, requiere la integración de eventos celulares y moleculares complejos, el depósito de matriz extracelular y la remodelación. Generalmente las heridas diabéticas que no cicatrizan tienen marcadores inflamatorios, elevada actividad de proteasas, disminución de la presencia de factores de crecimiento y del número de células. Actualmente, la investigación se centra en la identificación de los efectos de la alta actividad de estas proteasas, en el desarrollo de nuevas terapias capaces de equilibrar su acción y métodos de diagnóstico eficaces para detectar esta actividad. Los apósitos compuestos por colágeno y celulosa oxidada regenerada (COR) han demostrado ser eficaces en la inhibición de estas proteasas, reequilibrar el microambiente de la herida y proporcionar aumento de las tasas de curación. Actúan principalmente mediante la inactivación de las metaloproteinasas en el lecho de la herida crónica y protegen los factores de crecimiento, lo que resulta en un equilibrio entre la síntesis y degradación de la matriz extracelular y la promoción de un tratamiento más eficaz para las úlceras diabéticas. Este estudio es una revisión sistemática para investigar la evidencia científica de la matriz de celulosa oxidada regenerada y colágeno para el tratamiento en las heridas de los pacientes diabéticos. Se identificaron 310 artículos relacionados con el tema en las bases de datos PubMed, Lilacs y SciELO. Después de leer en su totalidad para el análisis y de hacer una evaluación de la similitud metodológica, se incluyeron en la revisión 02 artículos que alcanzaron una puntuación igual o superior a 03, de acuerdo con la Escala de Jadad. Los apósitos de celulosa oxidada regenerada y colágeno parecen ser eficaces en la inhibición de las metaloproteinasas en las heridas crónicas y una herramienta eficaz en el tratamiento del pie diabético. Los artículos evaluados por separado concluyeron que el uso de celulosa oxidada regenerada colágeno conduce a la curación de heridas diabéticas de estos, sin embargo, cuando se analizó la calidad metodológica de estos estudios señaló la debilidad de la metodología empleada haciendo que los resultados cuestionables. Por lo tanto de los estudios actuales se encontró que no es posible concluir que el uso de la matriz de celulosa

oxidada regenerada y colágeno tiene una mayor tasa de curación para el tratamiento del pie diabético. Este estudio sugiere que se lleven a cabo otros ensayos clínicos de buena calidad metodológica que se centren en el tratamiento de la herida diabética.

Palabras clave: Pie diabético, Úlcera de pie, la Cicatrización de heridas, Colágeno, celulosa oxidada regenerada.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Expressão celular de MMPs e TIMPs em feridas agudas.....	22
Figura 2 – Processo de obtenção da celulose oxidada regenerada.....	37
Figura 3 – Estrutura de um Ensaio clínico.....	48
Figura 4 - Fluxograma de identificação, seleção e inclusão dos artigos científicos para a revisão sistemática.....	68
Figura 5 – Gráfico de floresta dos estudos com recomendação A em feridas diabéticas tratadas com ORC+C versus placebo, segundo a taxa de cicatrização...79	
Figura 6 – Gráfico de floresta dos estudos em feridas diabéticas tratadas com ORC+C versus placebo, segundo a taxa de cicatrização.....	82

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Estratégia de busca de artigos nas bases eletrônicas, segundo a estratégia PICO.....	58
Quadro 2 – Estratégia de busca de artigos em bases eletrônicas, segundo estratégia PICO, utilizando-se somente a intervenção.....	59
Quadro 3 – Graus de recomendação e níveis de evidencia dos estudos terapêuticos em função do desenho de pesquisa	61
Quadro 4 – Estudos incluídos para a revisão sistemática, segundo dados de publicação	70
Quadro 5 – Resumo dos principais pontos dos artigos incluídos para a revisão sistemática.....	73
Quadro 6 – Detalhamento dos achados encontrados nos ensaios clínicos analisados.....	78
Quadro 7 - Estrutura de projeto de pesquisa para ensaio clínico.....	94
Quadro 8 – Estudos avaliados que não foram selecionados para análise estatística segundo critérios de exclusão.....	108

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Artigos encontrados segundo as bases de dados pesquisadas.....67

Tabela 2 – Intervalo de confiança (95%) dos desfechos dos estudos incluídos na revisão sistemática.....81

Tabela 3 – Coleta de dados realizada segundo o tempo de avaliação necessário...92

LISTA DE ABREVIATURAS

DM - Diabetes *Mellitus*

et al - e colaborar (es)

ORC – Celulose oxidada regenerada

ORC+C – Curativo composto por celulose oxidada regenerada e colágeno

MMP – Metaproteases ou metaloproteinases

PBE – Prática baseada em evidências

TIMP – Inibidor tecidual natural

MEC – Matriz extracelular

FC – Fator de Crescimento

TGF- β - Fator de crescimento transformador beta

PDGF - Fator de crescimento derivado de plaquetas

FNT- α - Fator de necrose tumoral- α

IL- β 1 - Interleucina 1 β

VDFG - Fator de crescimento vascular endotelial

EGF - Fator de crescimento epidérmico

GAC - Glicosaminoglicanas

EPA – atividade de proteases elevada

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO -----	19
2. PERGUNTA DE PESQUISA -----	25
3. OBJETIVO-----	26
4. REVISÃO DE LITERATURA -----	27
4.1. O DIABETES E SUAS COMPLICAÇÕES-----	27
4.2. O PÉ DIABÉTICO -----	30
4.3. MATRIZES DE METALOPROTEASES (MMPS) NO REPARO TECIDUAL ----	33
4.4. MATRIZ MODULADORA DE PROTEASES -----	36
4.5 A PRÁTICA BASEADA EM EVIDÊNCIAS-----	41
4.6 TIPOS DE INVESTIGAÇÃO CIENTÍFICA -----	42
4.6.1 ESTUDOS NÃO-EXPERIMENTAIS -----	43
4.6.1.1. PESQUISA DESCRITIVA -----	43
4.6.1.2. PESQUISA ANALÍTICA OU OBSERVACIONAL -----	43
4.6.1.3. ESTUDOS DE COORTE-----	44
4.6.1.3.1. ESTUDOS DE COORTE PROSPECTIVA -----	44
4.6.1.3.2 ESTUDOS DE COORTE RETROSPECTIVA -----	45
4.6.1.4. ESTUDOS DE CASO-CONTROLE-----	45

4.6.1.5. ESTUDO TRANSVERSAL	45
4.6.1.6. RESULTADO TERAPÊUTICO OU <i>OUTCOME RESEARCH</i>	46
4.6.2. ESTUDOS EXPERIMENTAIS OU DE INTERVENÇÃO	46
4.6.2.1. ENSAIO CLÍNICO	46
4.6.3. ESTUDOS SECUNDÁRIOS	48
4.6.3.1. REVISÃO NARRATIVA	48
4.6.3.2.1. COMBINAÇÃO DE ESTUDOS EM METANÁLISE	51
5. MÉTODO	53
5.1. TIPO DE PESQUISA	53
5.2. AMOSTRA	53
5.2.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DOS ESTUDOS	53
5.2.2. CRITÉRIOS PARA EXCLUSÃO DOS ESTUDOS	54
5.3. COLETA DE DADOS	54
5.3.1. INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS	55
5.3.2. FONTE DE BUSCA DOS ESTUDOS	55
5.3.3. ESTRATÉGIAS DE BUSCA NAS BASES DE DADOS	56
5.3.3.1. ESTRATÉGIA PICO	57
5.4. SELEÇÃO DOS ESTUDOS	59

5.5. MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DOS ESTUDOS	60
6. RESULTADOS	65
6.1 ANÁLISE DOS DADOS	65
6.1.1. PRIMEIRA FASE – CARACTERIZAÇÃO DO PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS	65
6.1.2. SEGUNDA FASE – CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	69
6.1.3. TERCEIRA FASE – AVALIAÇÃO DE QUALIDADE E EVIDÊNCIAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	69
6.1.3. QUARTA FASE – METANÁLISE	79
7. DISCUSSÃO	83
8. CONCLUSÃO	86
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS	87
10. BIBLIOGRAFIA	96
APÊNDICES	105
ANEXOS	108

1. INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* provoca alterações metabólicas crônicas e é considerada uma das causas mais comuns de doenças não transmissíveis em todo o mundo¹. A ulceração no pé diabético é uma complicação grave e afeta 25% das pessoas que convivem com a doença². A lesão do pé diabético tem um impacto negativo na qualidade de vida e produtividade dos pacientes, assim como também contribuem para o estigma, isolamento social, desemprego e depressão^{3, 4}.

Estas feridas são crônicas e constituem fator de risco importante para amputação de membros inferiores. Estima-se, que 85% das amputações sejam precedidas por uma ulceração⁵. Nos Estados Unidos, no ano de 2007, foram gastos \$116 bilhões em custos diretos para tratamento do diabetes, deste total, 33% estavam relacionados às complicações ocasionadas pelas feridas do pé diabético⁶. Em comparação com pacientes diabéticos sem feridas, o custo dos cuidados para as pessoas com lesões do pé é de 5,4 vezes maior no ano após o primeiro episódio da ferida e 2,8 vezes maior no segundo ano. O valor gasto para o tratamento de feridas mais complexas são 8 vezes maior do que para o tratamento de feridas menos complicadas, segundo análise de custos proposta por Driver *et al*⁶ em 2010.

Diversas teorias tentam explicar a fisiopatologia do pé diabético, porém todas são unânimes em considerar que no caso de feridas diabéticas, falhas na cicatrização são causadas por fatores intrínsecos, neuropatia, problemas vasculares, complicações sistêmicas da própria patologia e fatores extrínsecos, infecção da ferida, formação de calos e pressão excessiva no local. Tradicionalmente, este conjunto de predisponentes tem sido referido como a tríade patogênica: neuropatia, isquemia e trauma. No entanto, isso também é uma forma muito simplificada para relatar essas alterações, pois uma anormalidade pode levar a outras, e viciosos ciclos de patogenicidade podem se desenvolver no pé diabético⁷.

A compreensão da falha no processo de cicatrização da ferida diabética é essencial para direcionar o tratamento. Pesquisas experimentais e clínicas sugerem que a

ferida diabética⁸⁻¹⁰, assim como outras lesões crônicas¹¹⁻¹⁴ não seguem a progressão ordenada e confiável da cicatrização. Essas feridas podem estagnar em diferentes fases do processo de cura perdendo a sincronização de eventos o que levaria à adequada cicatrização¹⁵.

A síntese de colágeno no diabetes está diminuída, contribuindo para as complicações na formação do tecido conjuntivo¹⁶. Fibroblastos isolados de feridas diabéticas têm se mostrado senescentes e pouco responsivos aos fatores de crescimento¹⁷. Estudos similares realizados com outros tipos de feridas crônicas, como nas úlceras por pressão^{18, 19} e úlceras por hipertensão venosa²⁰ apresentam os mesmos achados, demonstrando que o fibroblasto tem resposta diminuída ao fator de crescimento transformador beta (TGF- β)²¹, fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF)²² e outras citocinas²³.

Outra anormalidade presente no diabetes está relacionada aos macrófagos que mostram diminuição de liberação de citocinas, incluindo o fator de necrose tumoral- α (FNT- α), Interleucina 1 β (IL- β 1) e fator de crescimento vascular endotelial (VEFG)²⁴. Portanto, a secreção alterada ou ausência desses fatores de crescimento no pé diabético podem potencialmente prejudicar a cicatrização.

As citocinas são proteínas que promovem a comunicação entre as células e regulam o reparo tecidual. A diferença técnica entre uma citocina e um fator de crescimento é que as citocinas são produzidas pelas células do sistema imunológico, e geralmente estão envolvidas na promoção e regulação da inflamação, enquanto que os fatores de crescimento são produzidos por muitos tipos de células e estimulam o crescimento ou movimento em uma célula-alvo¹⁴. Apesar dessa diferença técnica, na literatura os dois termos são geralmente usados como sinônimos.

Tanto a citocina como os fatores de crescimento são proteínas de baixo peso molecular, sintetizadas por células e liberadas no ambiente extracelular, onde podem ligar-se a receptores superficiais especializados e localizados em outras células. Os fatores de crescimento podem também ser armazenados intracelularmente (como nos grânulos alfa das plaquetas) ou se anexarem à matriz extracelular (como a fibronectina), onde posteriormente são ativadas por clivagem

proteolítica. Suas ações de regulação são vitais para o sucesso da coordenação de muitos eventos celulares e bioquímicos na cascata de cicatrização¹⁴.

A cronicidade do pé diabético ainda não está totalmente esclarecida, entretanto, sabe-se que apresenta desequilíbrio entre produção de matriz de metaloproteases (MMPs) e fatores de inibição tissular dessas metaloproteases (TIMPs)^{7, 25, 26}.

As MMPs constituem um grupo de enzimas proteolíticas (endopeptidases) zinco dependente responsáveis pela degradação de componentes da matriz extracelular (MEC) e membranas basais. Atualmente são conhecidos vinte e três grupos diferentes de MMPs^{27, 28}. São reguladas pelas TIMPs que junto com as MMPs precisam estar em equilíbrio dinâmico, com discreto aumento de uma ou outra dependendo da necessidade de degradação ou síntese da MEC, sendo que situações patológicas podem interferir nesse equilíbrio¹⁵.

As metaloproteases são capazes de decompor elementos da matriz extracelular, colágenos, elastina, proteoglicanos e outras glicoproteínas estruturais, e participam na ativação de fatores de crescimento, TGF- β e VEGF¹⁵. A degradação proteolítica da MEC é essencial para o processo de remodelação e reparação, sendo que queratinócitos, fibroblastos, macrófagos, células endoteliais, mastócitos, eosinófilos e neutrófilos são fontes de MMPs. Durante o processo de reparo tecidual, as MMPs são, também, responsáveis por realizar a interação epidermo-mesenquimal durante migração dos queratinócitos, viabilizar angiogênese e remodelar os tecidos conectivos recém-formados²⁹.

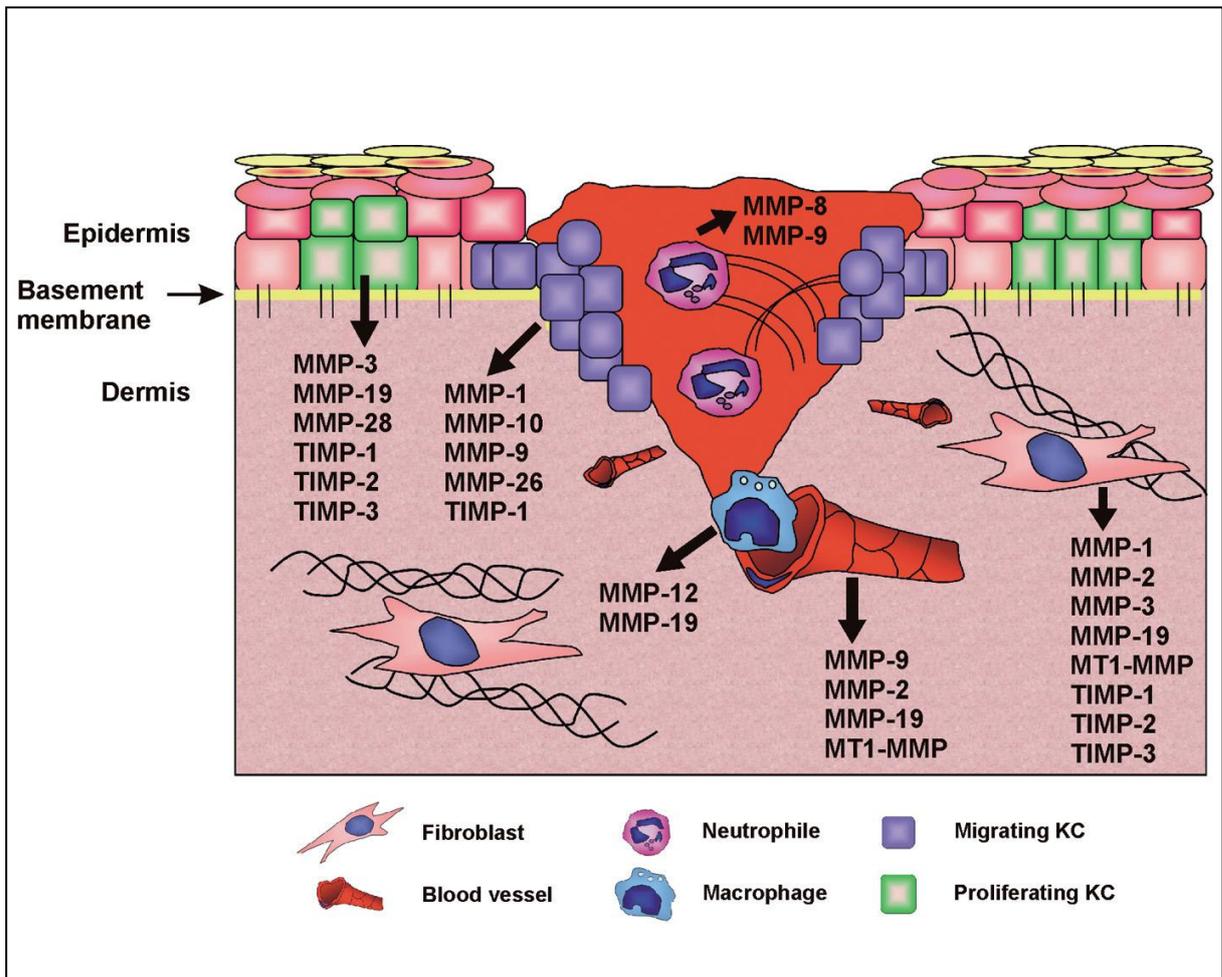


Figura 1. Expressão celular de MMPs e TIMPs em feridas agudas extraído de Toriseva&Kahari, 2009²⁸.

Há evidência de que, *in vitro*, o exsudato de feridas crônicas possuem maior concentração de metaloproteases e menor produção dos seus inibidores teciduais se comparado ao exsudato de feridas agudas^{13, 30-32}.

De acordo com o cenário apresentado, graças à demonstração das falhas no processo de reparo tecidual e cronicidade dessas lesões, novas terapêuticas foram desenvolvidas, como os curativos ativos que interagem com o microambiente da ferida e prometem inativar ou cancelar ações dessas proteases. Dentro dessa classe, a literatura tem dado ênfase a um curativo à base de celulose oxidada regenerada e colágeno (ORC/C)³³.

A matriz de celulose oxidada regenerada e colágeno demonstrou possuir ação efetiva para controlar esse microambiente desfavorável à cicatrização equilibrando as quantidades entre MMPs e TIMPs, além de proporcionar aumento nas taxas de cura de lesões crônicas³⁴⁻³⁶.

O curativo de celulose oxidada regenerada e colágeno é uma matriz absorvente de poros abertos, esterilizada e liofilizada³⁷.

A celulose, um polímero da glicose, é uma macromolécula fundamental para a estrutura e integridade do tecido como o colágeno. A completa oxidação da celulose produz água e dióxido de carbono, no entanto a oxidação parcial produz um produto versátil que apresenta biocompatibilidade e é absorvível. A degradação *in vitro* da celulose oxidada regenerada (ORC) em pH fisiológico, tem como produto final o ácido glucurônico e uma pequena quantidade de glicose proveniente das unidades originais de celulose não oxidadas. *In vivo* a degradação envolve a fagocitose e hidrólise da ORC por macrófagos que foram recrutados ao local de implantação como mediadores celulares do processo inflamatório. A ORC, intracelular, torna-se então um substrato para uma variedade de enzimas hidrolítica³⁸.

Wollina *et al.*³⁴ compararam a evolução clínica de um grupo de portadores de úlcera venosa tratados com ORC/colágeno e um grupo tratado com hidropolímero/hidrocolóide. O grupo tratado com ORC/colágeno apresentou média de 493 mm² de redução da área da ferida, após uma semana de tratamento e 903 mm² de redução na segunda semana ($p < 0,05$). Cullen *et al.*³⁹, analisando exsudato de úlceras diabéticas demonstraram a capacidade da ORC/colágeno de se ligar às MMP reduzindo sua concentração nas feridas e estabilizando a relação de síntese e degradação no meio.

Embora, estudos anteriormente citados relatem a ação da ORC/C, ainda não é possível responder sobre a indicação clínica desta matriz moduladora e qual o momento apropriado de seu uso, assim como inferir se há evidência científica para uso da matriz de celulose oxidada regenerada e colágeno para tratamento das feridas do pé diabético.

Desse modo realizou-se uma revisão sistemática da literatura para identificar se o tratamento do pé diabético apresenta maior taxa de cura quando em uso da matriz de celulose oxidada regenerada associada e colágeno, afim de conhecer não somente os resultados clínicos no tratamento de feridas como também contribuir para o aprofundamento do conhecimento na área do tratamento tópico destas lesões.

2. PERGUNTA DE PESQUISA

Existe evidência científica para tratamento de feridas do pé diabético com curativo à base de celulose oxidada regenerada e colágeno?

3. OBJETIVO

Identificar na literatura a evidência científica do uso do curativo de celulose oxidada regenerada e colágeno em ferida de pé diabético.

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1. O Diabetes e suas complicações

O Diabetes *Mellitus* (DM) é uma doença crônica caracterizada por um conjunto de alterações metabólicas, que ocorre tanto quando o pâncreas não produz insulina de forma suficiente ou quando o organismo não consegue utilizá-la efetivamente⁴⁰.

As principais classes etiopatogênicas do DM são:

- O diabetes tipo I também conhecido como diabetes *mellitus* dependente de insulina, é causado geralmente pela destruição das células β (beta) do pâncreas, que pode ocasionar a ausência da secreção de insulina ou a absoluta deficiência^{40, 41}.
- O diabetes tipo II, também conhecido como diabetes *mellitus* não dependente de insulina, é inicialmente causado pela diminuição da sensibilidade dos tecidos-alvo ao efeito metabólico da insulina. Essa sensibilidade é comumente conhecida como resistência insulínica⁴¹. Frequentemente não é detectado até aparecerem os primeiros sintomas, então, aproximadamente 1/3 de todas as pessoas diabéticas desconhecem seu diagnóstico⁴².

É considerado a quarta ou quinta causa principal de morte na maioria dos países desenvolvidos e considerado uma das grandes epidemias mundiais do século XXI¹

As taxas de incidência e prevalência vêm aumentando a cada ano e isso se deve ao aumento da população, da expectativa de vida e ao envelhecimento populacional, assim como incremento da obesidade e sedentarismo associados aos grandes avanços no cuidado e tratamento da doença⁴³.

Segundo estudo de prevalência global realizado em 2004 estimava-se que entre 2000 até 2030 haveria o dobro de diabéticos no mundo, totalizando 366 milhões. Esta prevalência seria maior na Índia, China e Estados Unidos, sendo que o Brasil passaria a ocupar o quinto lugar no mundo podendo atingir 11,3 milhões de pessoas com DM⁴³.

De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) a população brasileira já atingiu mais de doze milhões de diabéticos, esses dados foram baseados pelo último CENSO-IBGE-2010⁴⁴. E segundo a Federação Internacional de Diabetes, hoje no mundo já existe 366 milhões de diabéticos e a projeção para 2030 será de aproximadamente 552 milhões⁴⁵. Isso demonstra o tamanho do problema que será enfrentado nos próximos anos.

No Brasil, a prevalência do diabetes na população acima de 40 anos de idade é de 10% com estimativa de mais de 3,6 milhões de usuários do sistema único de saúde (SUS), sendo que quase a metade não conhece o diagnóstico e 2/3 estão em seguimento em unidades básicas de saúde⁴⁶.

É reconhecido que os países em desenvolvimento enfrentam atualmente o maior desafio da doença. No entanto, muitos governos e administradores de saúde pública, em sua maior parte, desconhecem a magnitude do problema, e o potencial futuro do aumento da incidência do diabetes e de suas complicações graves¹

As complicações oriundas do DM podem atingir tanto aqueles pacientes diagnosticados como diabetes do tipo I quanto do tipo II, entretanto, o DM tipo II apresenta longa fase pré-clínica assintomática. Essa particularidade aumenta o risco para o desenvolvimento de complicações macro e microvasculares⁴⁷. Com a sobrevida maior dos pacientes diabéticos e o maior tempo de exposição à hiperglicemia as chances de desenvolvimento de complicações crônicas da doença aumentam substancialmente.

Classicamente, as complicações macrovasculares estão relacionadas à aterosclerose e suas sequelas⁴⁸, enquanto as microvasculares compreendem a

retinopatia, a nefropatia e a neuropatia⁴⁹⁻⁵¹. Estas complicações podem ser debilitantes aos indivíduos e onerosas aos sistemas de saúde público e privado.

A doença cardiovascular é a primeira causa de mortalidade entre os indivíduos com DM, a nefropatia representa o principal motivo de ingresso aos programas de diálise e transplante, a cegueira adquirida advém da retinopatia e a neuropatia constitui um dos mais importantes fatores de amputações em membros inferiores^{50, 52}.

As complicações vasculares do DM são a principal causa de morbimortalidade e constitui preocupação crescente entre as autoridades de saúde de todo o mundo. Existem algumas teorias que explicam como o estado hiperglicêmico pode provocar danos celulares e teciduais que observamos nos pacientes portadores de DM.

Pacientes com diabetes, especialmente aqueles com tipo 1, têm mais doença macrovascular do que as pessoas não-diabéticas, com distribuição mais distal da artéria femoral superficial para o arco pedal e envolvimento da artéria do metatarso. Deficiências da microcirculação podem ocorrer no início do diabetes. Estas alterações incluem a redução do tamanho capilar, espessamento da membrana basal e hialinose arteriolar. O espessamento da membrana basal interfere com as trocas fisiológicas e conduz à alteração da migração dos leucócitos (contribuindo para a infecção), diminuição máxima da hiperemia e capacidade auto regulatória anormal^{10, 16}.

A função endotelial prejudicada pode envolver a redução de óxido nítrico sintetase. Porém o lúmen dos microvasos não está diminuído no diabetes⁵³ e sim o fluxo de sangue é mal distribuído. O fluxo sanguíneo anormal também pode explicar o desenvolvimento do pé de Charcot, que resulta em dramáticas mudanças no alinhamento ósseo e grande suscetibilidade às forças de pressão no pé insensível⁷.

4.2. O Pé diabético

Entre as diversas complicações microvasculares da doença a ferida em membros inferiores (pé diabético) representa um grave problema de saúde, como também um impactante elemento de sobrecarga social e econômica aos pacientes diabéticos⁵⁴. Essas lesões em membros inferiores dos pacientes diabéticos geralmente estão associadas à dor, limitação física e tratamentos prolongados e de custos elevados⁵⁴.

As feridas no paciente diabético são geralmente crônicas por persistirem na fase inflamatória, ocorrem principalmente nos pés, apresentam tratamento difícil, e muitas vezes, são complicadas de se curar. O controle dos níveis de glicose sanguínea, embora importante, não necessariamente significa a resolução dessas feridas¹². Há vários estudos clínicos e experimentais que demonstram essa deficiência de cicatrização das feridas em diabéticos⁵⁵⁻⁵⁸, embora o mecanismo exato dessa deficiência ainda não seja completamente conhecido.

A cura adequada de uma ferida exige uma integração de complexos eventos celulares e moleculares, do depósito e da remodelação da matriz extracelular. As respostas celulares aos mediadores inflamatórios, fatores de crescimento e citocinas e as forças mecânicas, devem ser apropriadas e precisas. No entanto, esta progressão ordenada do processo de cicatrização é prejudicada em feridas crônicas, incluindo as causadas pelo diabetes⁷.

Os eventos fundamentais biológicos e moleculares ocorridos após a lesão cutânea não podem ser separados. Porém, tem sido útil dividir o processo de cura tecidual em fases de sobreposição: coagulação, inflamação, migração-proliferação e remodelação^{7, 59}.

As feridas agudas passam por essas fases de maneira linear e com progressão da sobreposição biológica molecular. Todavia, em feridas crônicas, como no diabetes, a

progressão para a fase seguinte não ocorre em sincronia, acontecem de maneira anormal, prejudicando o processo de resolução da ferida^{7, 12, 54}.

Após o trauma tecidual as células inflamatórias são rapidamente recrutadas para o leito da lesão e ocorre de imediato a formação de um tampão de fibrina. A coagulação é necessária para a hemostasia e proteção da ferida. O tampão de fibrina consiste em plaquetas incorporadas e uma malha polimerizada de fibrinogênio (fibrina), fibronectina, vitronectina e trombospondina. Esta é uma forma imediata de afastar as bactérias e fornecer cobertura temporária à lesão^{25, 28, 60, 61}.

O arcabouço de fibrina formado é necessário para a orientação das células que migrarão ao leito da lesão. Neste momento os primeiros fatores de crescimento (FC), polipeptídeos secretados na ferida, os quais têm como função estimular ou inibir a síntese de determinadas proteínas, além de atuar na quimiotaxia celular. Dentre os que são secretados pelas plaquetas por de granulação, se destacam PDGF (fator de crescimento derivado de plaquetas) e TGF- β (fator transformador do crescimento beta), que neste cenário inicial atrairão neutrófilos e monócitos, e o EGF (fator de crescimento epidérmico) também secretado pelas plaquetas somente se mostrará ativo na fase proliferativa⁶².

À medida que as proteínas da matriz extracelular (MEC) passam a ser expressadas no leito da ferida os eventos vasculares característicos da fase inflamatória dão espaço aos fenômenos proliferativos como: depósito de colágeno, fibronectina, vitronectina, glicosaminoglicanas (GAG), novos vasos sanguíneos, migração de queratinócitos e miofibroblastos. A angiogênese promove suprimento de oxigênio e nutrientes. A contração, auxiliada pela formação de MEC, tecido de granulação e o surgimento de miofibroblastos é um rápido e eficiente meio de alcançar o fechamento da ferida^{28, 63}.

O equilíbrio entre contração e migração dos queratinócitos está ligado à profundidade, à localização da ferida e à presença de complicações devidas às infecções, e parece estar prejudicada em feridas diabéticas^{9, 58}. Outro ponto crítico está entre a deposição, persistência e remodelação dinâmica entre as proteínas da

MEC. Depósito excessivo de algumas proteínas da matriz, tais como colágeno e fibronectina tem sido relatado em feridas diabéticas⁷.

A reepitelização tem por objetivo reestruturar as funções da epiderme que foram perdidas com a ocorrência da lesão: proteção mecânica, regulação da temperatura local, defesa contra microrganismos e barreira hídrica. A coesão por meio de moléculas de adesão ligadas aos tonofilamentos de queratina: desmossomos (célula-célula) e hemidesmossomos (célula-membrana basal). Assim, primeiramente, ocorre a perda de aderência dos queratinócitos à membrana basal e às células adjacentes pela retração dos tonofilamentos; concomitantemente ocorre a expressão de filamentos periféricos de actina, receptores de integrina e ativador de plasminogênio, que permitem a formação de lamelipódios e a clivagem de elementos da matriz, e, portanto, a migração sobre o leito cruento⁶².

A última fase do processo de cicatrização é a remodelação. O colágeno é o principal componente da derme, esta etapa constitui-se da mudança do tipo de colágeno que a compõe e de sua disposição. O colágeno tipo III, inicialmente mais abundante que o tipo I, vai sendo degradado mais ativamente com o decorrer do tempo, enquanto que o colágeno I tem a produção aumentada pelos fibroblastos. Juntamente com a substituição do tipo de colágeno ocorre alteração em sua organização, a qual muda de fibras paralelas dispostas aleatoriamente para entrelaçadas e organizadas ao longo das linhas de *stress*. Enquanto PDGF estimula maior degradação de colágeno I e síntese de colágeno III, TGF- β induz maior secreção do primeiro e sua menor degradação por aumento da expressão dos inibidores de metaloproteases (TIMPs) e menor da matriz de metaloproteinases (MMPs), sendo a remodelagem e a contração da ferida parcialmente controladas pela relação entre eles⁶².

Este último passo é responsável pelo aumento da resistência do leito danificado. Os fenômenos acima se referem ao processo de cicatrização fisiológica, porém há situações em que ocorre diminuição da resposta do organismo, como no diabetes melito e/ou na exposição excessiva à radiação, formando-se, assim, úlceras que traduzem a falta de cicatrização⁶².

A elevada quantidade de MMP em úlceras do pé diabéticos tem efeitos prejudiciais a formação do novo tecido e degrada o tecido de granulação neoformado. Isso se deve a destruição dos fatores de crescimento e das citocinas inflamatórias que aumentam seus efeitos nocivos em úlceras crônicas⁶⁴.

4.3. Matrizes de Metaloproteases (MMPs) no reparo tecidual

O processo biológico da cicatrização das feridas ocorre de maneira ordenada os vários eventos que devem resultar na cura ou fechamento da lesão. O reparo tecidual se inicia após o trauma e perda de tecido e segue progressivamente por distintas fases, incluindo hemostasia, processo inflamatório, proliferação celular e formação de tecido de granulação, resultando no fechamento através da reepitelização. Esses achados estão identificados por meio das fases de inflamação, proliferação e remodelação (maturação). Cada uma dessas etapas envolve complexas interações entre células, mediadores solúveis e matriz extracelular (MEC).

Essas interações em nível molecular ainda são pouco conhecidas, mas é preciso que haja um controle balanceado desse processo, pois o rompimento ou falha em alguma destas etapas pode levar formação das feridas crônicas.

O microambiente das feridas crônicas foi inicialmente estudado por Mast & Schultz em 1996, que demonstraram que o exsudato extraído é significativamente diferente do exsudato das feridas agudas¹³.

Trengove *et al*³² também demonstraram que o nível de proteases no exsudato das feridas crônicas é significativamente mais elevado do que o das feridas agudas. Wysocki *et al*³⁰ encontraram nos fluidos de feridas crônicas, níveis de MMP-2 e MMP9 aproximadamente 5 a 10 vezes mais altos quando comparados aos do exsudato das feridas agudas.

Aproximadamente após dois dias do início da lesão ocorre uma gestão interna pelas matrizes de metaloproteinases (MMPs) que são necessárias para a recuperação da lesão, esse processo termina rapidamente, enquanto que na ferida crônica, conforme ela continua a se decompor o nível de MMPs aumenta excessivamente e não permite a reparação, e desta maneira a ferida torna-se complicada ou crônica⁶⁵.

As proteases são enzimas proteolíticas que facilitam as reações biológicas. Atuam sobre um número limitado de substratos das enzimas, como o colágeno, a gelatina e os proteoglicanos, transformando-as em outras substâncias^{28, 65}. As proteases têm uma função pró inflamatória através do estabelecimento de gradientes quimiotáticos para recrutamento celular e degradam as proteínas que compõem a MEC dos tecidos para facilitar a migração⁶⁵.

Existem quatro classes principais de proteases: serinas, metaloproteases, cisteínas e ácido aspártico. As duas classes mais importantes nos estudos de feridas são as serina-proteases e a matriz de metaloproteinases.

As serinas estão envolvidas principalmente na formação do coágulo e inflamação. Dentre elas estão: plasmina, neutrófilo-elastase, ativadores do plasminogênio e enzimas de coagulação⁶³.

A matriz de metaloprotease (MMPs) tem recebido maior atenção em estudos tanto de feridas crônicas quanto agudas. Foram identificadas 23 MMPs em humanos e estas são classificadas na subfamília das metaloendopeptidases. Baseadas em seus substratos específicos e similaridade estrutural podem ser divididas em grupos distintos: colagenases, gelatinases, estromelisinases, matrilisinas, e MMPs tipo-membrana. Todas as MMPs tem uma área de pró domínio e um domínio catalítico, são secretadas em forma de células inativas (latentes Pro-MMP) de zimogênios ou pró enzimas^{27, 28}, e ativadas por outras proteases que abrem o centro ativo da molécula MMP e permitem a esta ligar-se aos substratos da sua proteína.

Dentre as MMPs mais estudadas estão: MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-12 e MMP-13. E para controlar e inibir essa ação existem os inibidores teciduais das proteases (TIMPs). Durante a cura de feridas um equilíbrio homeostático entre matriz de metaloproteinases e inibidor tecidual de

metaloproteinasas deve ser mantido. Os TIMPs prendem e inativam as MMPs na proporção de 1:1 e atualmente quatro tipos tem sido identificados em vertebrados e sua expressão é regulada durante a remodelagem tecidual^{28, 65, 66}.

Durante o reparo tecidual normal das feridas, as MMPs são produzidas pelas células inflamatórias como os neutrófilos e macrófagos que foram ativados durante a fase inflamatória e também por células da própria ferida como as epiteliais, os fibroblastos e células endoteliais vasculares⁶⁵.

Em quantidades ideais e em momento apropriado do reparo tecidual, as MMPs desempenham papéis vitais, porém quando em excesso podem ser extremamente prejudiciais. Elas atuam em todas as fases do processo de cicatrização participando na inflamatória com a remoção do tecido necrótico e limpeza do leito; na proliferativa atua na migração e proliferação celular; e na fase de remodelagem atua na degradação da MEC e remodelação do colágeno. Quando em excesso podem ser extremamente prejudiciais⁶⁶.

Geralmente as feridas que não cicatrizam compartilham características bioquímicas semelhantes como marcadores inflamatórios e níveis de proteases elevados, atividade diminuída dos fatores de crescimento e redução do número de células nas feridas⁶⁵.

Alguns estudos têm sido conduzidos para explicar os danos causados pelas proteases^{11, 32, 67, 68}. A elastase derivada dos neutrófilos atua degradando a fibronectina retardando o processo de cicatrização. Estudos demonstraram que feridas que não fechavam não apresentavam fibronectina no leito da lesão e quando essas feridas voltaram a cicatrizar era detectada a presença desta estrutura. Outros trabalhos também demonstraram que a quantidade de MMP-9 tem relação inversamente proporcional a taxas de velocidade cicatrização. Ou seja, quanto os níveis de MMP-9 se elevam, a velocidade de cura reduz na mesma proporção^{26, 69,}

Estudo conduzido em pacientes portadores de úlceras por insuficiência venosa crônica demonstrou haver relação do estado inflamatório crônico com o aumento da regulação da matriz de metaloproteases. Beidler *et al.* provaram que quando os níveis de MMPs, especificamente as MMP-8 e MMP-9, estão elevados em úlceras por hipertensão venosa estas apresentam níveis reduzidos de inibidores teciduais de metaloproteases quando comparados aos tecidos saudáveis, diminuindo assim as taxas de cicatrização. Concluíram que a cicatrização da úlcera está associada com a resolução das taxas elevadas dos níveis de proteases MMP-8 e MMP-9⁷¹.

Em feridas diabéticas, segundo Lobman *et al*⁷², os níveis de MMP-1, MMP-8, MMP-9 e MMP-2 eram significativamente maiores e o nível de TIMP-2 significativamente menor quando comparados as feridas agudas de pacientes não diabéticos.

Atualmente as pesquisas estão voltadas para identificar os efeitos dos níveis elevados dessas proteases^{11, 13, 68, 72} e o desenvolvimento de novas terapias que consigam equilibrar sua ação, bem como métodos diagnósticos efetivos para detectar seu nível de atividade^{37-39, 73}. Coberturas à base de celulose oxidada regenerada e colágeno (ORC/C) têm demonstrado serem eficazes na inibição de proteases, reequilibrando o microambiente da ferida e proporcionando aumento nas taxas de cicatrização das lesões.

4.4. Matriz Moduladora de Proteases

O curativo de celulose oxidada regenerada e colágeno é uma matriz absorvente de poros abertos, esterilizada e liofilizada³⁷.

A Celulose oxidada regenerada (ORC) resulta de um processo de oxidação de grupos de glucose da celulose e tem sido utilizado como biomaterial há mais de 50 anos em dispositivos médicos^{37, 74}.

A figura abaixo descreve como é realizado o processo de Regeneração (conversão da polpa de celulose em fio de rayon) e de sua oxidação para obtenção do produto final que é a celulose oxidada regenerada.

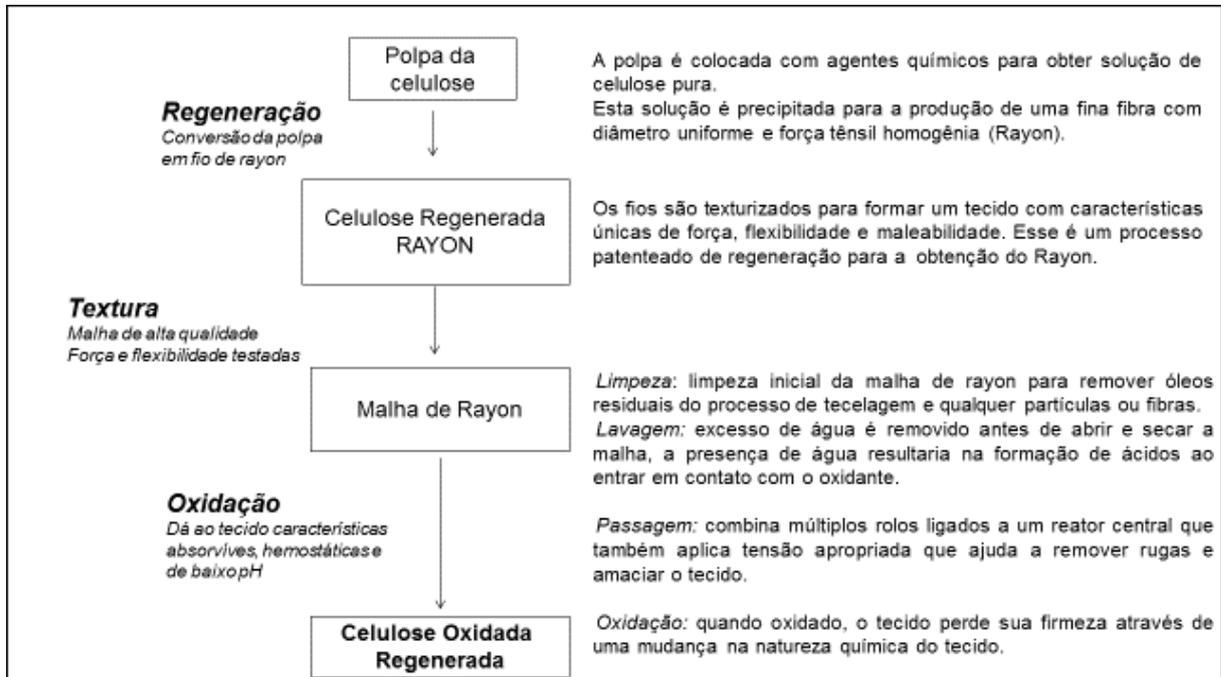


Figura 2. Processo de obtenção da Celulose Oxidada Regenerada³⁸.

Estudos clínicos com ORC, em modelos humanos, teve seu papel inicial como hemostático bioabsorvível^{37, 74}. O papel da ORC na cicatrização de feridas está em expansão como resultado de avanços na compreensão dos mecanismos biológicos de lesões e do processo de reparação tecidual. A afinidade por água deste polissacárido, por exemplo, tem sido explorada para modular a hidratação da ferida³⁸.

A celulose, um polímero da glicose, é uma macromolécula fundamental para a estrutura e integridade do tecido como o colágeno. A completa oxidação da celulose produz água e dióxido de carbono, no entanto a oxidação parcial produz um produto versátil que apresenta biocompatibilidade e é absorvível. A degradação *in vitro* da celulose oxidada regenerada (ORC) em pH fisiológico, tem como produto final o ácido glucurônico e uma pequena quantidade de glicose proveniente das unidades originais de celulose não oxidadas. *In vivo* a degradação envolve a fagocitose e hidrólise da ORC por macrófagos que foram recrutados ao local de implantação

como mediadores celulares do processo inflamatório. A ORC, intracelular, torna-se então um substrato para uma variedade de enzimas hidrolíticas³⁸.

O pH relativamente neutro do fluido da ferida a partir de feridas crônicas e agudas também contribui para a depuração imediata da ORC. A estrutura polianiônica da ORC facilita a formação de complexos com uma variedade de fatores de crescimento e citocinas, bem como as proteínas, as quais compreendem a matriz extracelular (por exemplo, o colágeno, a fibrina, a elastina). Estes complexos são geralmente formados a um pH não superior ao ponto isoelétrico do peptídeo ou proteína³⁸.

A formação do complexo de ORC e suas combinações com colágeno-ORC e fatores de crescimento tem sido estudada^{39, 75}. Embora combinações de ORC e ORC-colágeno tanto prendem o PDGF, quanto é liberado mais facilmente do complexo ORC-colágeno. Produtos de degradação iniciais de ORC são veículos apropriados para a liberação sustentada e controlada dos fatores de crescimento que melhoram a fase inflamatória da cicatrização de feridas, enquanto o complexo ORC-colágeno estabiliza os fatores de crescimento e facilita a apresentação adequada a receptores nas células alvo, aumentando assim a eficiência do processo de reparação³⁸.

O outro componente dessa matriz moduladora de proteases é o colágeno. Esta é a proteína mais abundante no corpo humano e é maior componente da MEC. Produzido principalmente pelos fibroblastos, é uma molécula composta de três cadeias de polipeptídeos que são ricos em ácidos amino-hidroxipolina e são torcidos de modo a formar uma tripla hélice^{76, 77}. Mais de 20 tipos de colágenos têm sido identificados em humanos. Os principais são tipo I, II, III e juntos perfazem 80% do colágeno do corpo. Os tipos I e III são importantes para a cicatrização de feridas^{77, 78}.

A MEC é composta por mucopolissacarídeos ácidos, glicosaminoglicanas (GAG) como o heparan sulfato e condroitin sulfato, ácido hialurônico e proteínas estruturais como o colágeno e a elastina e também proteínas adesivas como as integrinas, lamininas e fibronectinas^{61, 79}.

Devido ao seu papel quimiotático, o colágeno atua em todas as fases da cicatrização de feridas. Atrai células como os fibroblastos e queratinócitos para a lesão e encoraja a angiogênese e reepitelização. Dentre suas funções podemos citar:

- ✓ Controle da resposta inflamatória após a injúria e consequente reparo com funções que influenciam a mitogênese celular, diferenciação e migração;
- ✓ Síntese da MEC;
- ✓ Síntese e liberação de citocinas inflamatórias e fatores de crescimento;
- ✓ Interações entre enzimas que remodelam a MEC, incluindo as Matrizes de metaloproteinases (MMPs) e seus inibidores teciduais (TIMPs)⁷⁷.

A ferida crônica permanece estagnada em uma das fases do processo de cura, e geralmente no período inflamatório, que está relacionado com o aumento desproporcional das enzimas proteolíticas, como as matrizes de metaloproteases (MMPs) no leito da lesão. Caso, estes níveis se mantenham elevados durante um longo tempo, os resultados serão a destruição da MEC associado a um prejuízo no reparo tecidual culminando com o não fechamento da lesão.

Quando o excesso dessas MMPs não é controlado, métodos alternativos são necessários para reduzir esses níveis e reequilibrar o microambiente da lesão. Os curativos que apresentam em sua composição o colágeno tem demonstrado reequilibrar o microambiente da ferida crônica e interferir no processo de estagnação instalado^{76, 77}. No entanto, alguns estudos têm demonstrado que a combinação da celulose oxidada regenerada e colágeno é mais efetiva em reduzir os níveis de proteases do que cada componente atuando sozinho^{36, 80, 81}.

A associação de celulose oxidada regenerada ao colágeno tem a função de ligação e inativação das MMPs que irá resultar em redução da destruição proteolítica da matriz extracelular e de moléculas que atuam positivamente no processo de cicatrização de feridas, ligação endógena, liberação e proteção dos fatores de crescimento, hemostasia, e também podem afetar a quimiotaxia (colágeno-ORC) e proliferação celular (ORC)³⁸.

Vin *et al.*⁷³ em estudo clínico utilizando ORC/colágeno e gaze não aderente em portadores de úlceras venosas demonstraram maior redução de área cruenta, em menor tempo no grupo tratado com ORC/colágeno. Smeets *et al.*⁸² também constataram redução significativa das atividades das gelatinases, elastase e plasmina durante tratamento com matriz de ORC/ colágeno. Tais autores atribuem esse fato à capacidade da ORC/colágeno de reduzir a ação proteolítica e reequilibrar o microambiente da ferida.

No complexo microambiente das lesões crônicas, bem como da ferida diabética, que apresenta dificuldade em cicatrizar, pode ocorrer uma falha no equilíbrio das MMPs e a ferida tornar-se estagnada⁸³. Alguns estudos têm demonstrado que o alto nível de proteases no exsudato das feridas crônicas degradam os fatores de crescimento e reduzem a sua eficácia^{68, 84}.

Os curativos à base de celulose oxidada regenerada e colágeno atuam principalmente inativando as metaloproteases do leito da ferida crônica protegendo os fatores de crescimento, resultando num equilíbrio entre síntese e degradação da matriz extracelular e promovendo tratamento mais eficaz para as úlceras diabéticas⁷⁵.

Ulrich *et al.*⁸⁵ avaliaram a concentração e atividade de proteases de exsudato de feridas diabéticas em um grupo tratado com ORC/colágeno comparada com o grupo tratado com hidrocolóide. Houve redução significativa nas concentrações de MMP-2, elastase, gelatina e plasmina ($p < 0,05$), assim como também houve redução da área da ferida até o vigésimo oitavo dia de tratamento. Cullen *et al.*³⁹ analisando exsudato de úlceras diabéticas demonstraram a capacidade da ORC/colágeno de se ligar às proteases reduzindo a concentração e atividade da elastase ($p = 0,003$) e da plasmina ($p = 0,024$) em relação ao grupo controle³⁹, estabilizando a relação de síntese e degradação no meio.

Motzkau *et al.*⁸⁶ estudaram a efetividade de coberturas de colágeno com ORC em pacientes diabéticos portadores de feridas crônicas. Concluíram que no exsudato das feridas tratadas com essa cobertura o nível de MMP-2 ativa e MMP-2 pro estavam reduzidas após 5 dias de tratamento quando comparadas ao grupo controle

que recebeu tratamento padrão. E também constataram que houve uma redução significativa da área da lesão no grupo colágeno/ORC ($p=0,003$).

A atividade de proteases elevada (EPA)^{87, 88} pode prejudicar o reparo tecidual. Tratamentos eficazes que promovam a inibição e redução dessas enzimas devem ser usados na prática clínica diária para que seja alcançado o sucesso no tratamento de lesões crônicas. Avaliar a efetividade desse tratamento de forma objetiva a partir de novas tecnologias diagnósticas poderá mudar o curso do tratamento de feridas que se conhece atualmente e conseqüentemente reduzir os custos para os sistemas de saúde, promover aumento do conforto do paciente e melhorar sua qualidade de vida.

4.5 A Prática Baseada em Evidências

As decisões clínicas são baseadas no peso das evidências existentes sobre uma determinada questão. Algumas vezes os grandes estudos são tão convincentes que podem encobrir todos os demais estudos que o antecederam, mas com frequência os clínicos acabam dependendo do acúmulo de evidências de muitos estudos ainda não tão definitivos⁸⁹.

Para tanto na década de 90, identificou-se o surgimento de publicações com um novo conceito relacionado à utilização da pesquisa na prática clínica, que foi denominada de prática baseada em evidência (PBE). Esse fenômeno iniciou-se na área da medicina como a Medicina Baseada em Evidência (MBE), que trouxe consigo uma nova maneira de se exercer a prática assistencial e de ensino fundamentada em evidências científicas⁹⁰.

Segundo a *Cochrane Library* “A Saúde Baseada em Evidências é uma abordagem que utiliza as ferramentas da epidemiologia clínica, da estatística, da metodologia científica, e da informática para trabalhar a pesquisa; o conhecimento; e a atuação

em Saúde, com o objetivo de oferecer a melhor informação disponível para a tomada de decisão nesse campo. Saúde Baseada em Evidências é a arte de avaliar e reduzir a incerteza na tomada de decisão em Saúde⁹¹.”

Em 1972, Archie Cochrane, médico e epidemiologista Britânico, sinalizou para a ignorância coletiva sobre os efeitos das intervenções em saúde, no qual reconheceu que haviam poucas revisões confiáveis para se tomar decisões atualizadas em saúde. Em 1987, um ano antes de sua morte, demonstrou-se que a qualidade das revisões sistemáticas era muito pobre, e então ele enfatizou que elas devem ser preparadas sistematicamente e atualizadas de acordo com as novas evidências surgidas. Em resposta ao pedido de Archie Cochrane em 1992 surgiu a Colaboração Cochrane, assumida pelo *Research and Development Programme*, para dar suporte ao Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido⁹².

A PBE apresenta uma abordagem para a enfermagem desenvolver o conhecimento e suas habilidades com pensamento crítico e reflexivo direcionados à clínica do cuidar.

A enfermagem baseada em evidências requer habilidades que não são tradicionais na prática diária, pois exige identificar as questões essenciais nas tomadas de decisão, buscar informações científicas pertinentes às determinadas perguntas e avaliar a validade das informações disponíveis⁹³. Entretanto esse cenário está se modificando com o passar dos anos e estamos observando em eventos que a prática baseada em evidências tem recebido especial atenção por pesquisadores e enfermeiros assistenciais⁹⁰.

4.6 Tipos de investigação científica

Serão descritos os principais tipos de estudos e pesquisas utilizados na investigação em saúde. Como existem algumas variações na definição desses tipos de investigação clínica, optou-se por apresentar as classificações definidas nos livros de epidemiologia clínica de Fletcher & Fletcher⁹⁴ e Delineando a pesquisa clínica de Hulley *et al*⁹⁵.

4.6.1 Estudos não-experimentais

4.6.1.1. Pesquisa descritiva

Nesse tipo de estudo o pesquisador, observa, registra e analisa os dados encontrados sem promover interferência ou manipulação sobre os registros. Para tanto pode-se utilizar de questionários direcionados, formulários ou entrevistas. Ela pode ser classificada como exploratória, de opinião, motivação, estudo de caso ou documental.

4.6.1.2. Pesquisa analítica ou observacional

Neste modelo, o pesquisador coleta os dados observando os eventos que ocorrem, sem interferir no que acontece. O indivíduo pesquisado pode ser classificado de acordo com a presença ou ausência da doença, ou de acordo com os fatores de risco para determinado desfecho.

4.6.1.3. Estudos de Coorte

Estudos de coorte são realizados para seguirem grupos de sujeitos no tempo. Apresentam dois objetivos principais que são descrever a incidência de certos desfechos ao longo do tempo e analisar as associações entre os preditores e os desfechos. Para cada possível fator de risco os sujeitos são classificados como expostos, quando apresentam o fator em questão, ou como não-expostos.

4.6.1.3.1. Estudos de Coorte Prospectiva

Estudo de coorte prospectiva, na Pesquisa clínica, é selecionar uma amostra de sujeitos e segui-los por um determinado tempo. Nesse período avaliam-se características ou fatores de risco que possam predizer os desfechos de interesse.

É uma estratégia poderosa para definir a incidência de uma condição clínica (números novos de casos em um determinado período de tempo), e também podendo ser útil para investigação de suas causas possíveis. Esses preditores são medidos antes da ocorrência do desfecho, impedindo que o conhecimento prévio sobre esse desfecho influencie a aferição das variáveis preditoras.

4.6.1.3.2 Estudos de Coorte Retrospectiva

Nos estudos de coorte retrospectivos as aferições basais e o seguimento desses sujeitos ocorreram no passado. As principais desvantagens nesse tipo de pesquisa são dados incompletos e medidas feitas de forma inadequada.

4.6.1.4. Estudos de Caso-controle

Nos estudos de caso-controle inverte-se a sequência temporal. Inicia-se selecionando uma amostra de uma população de pacientes com o desfecho (casos) e outra amostra de uma população sem o desfecho (controles). Comparam-se os níveis das variáveis preditoras nas duas amostras para determinar quais delas estão associadas ao desfecho e podem causá-lo. Os dados resultantes podem ser utilizados para estimar o risco relativo de doença/desfecho.

4.6.1.5. Estudo transversal

Esta Pesquisa é similar a coorte, porém neste caso todas as medições são realizadas num momento único, sem período de acompanhamento. É caracterizada por uma foto ou retrato do momento estabelecido.

Os dados são coletados de uma amostra e examinam-se as distribuições dessas variáveis, sendo possível inferir causa e efeito a partir das associações realizadas entre as variáveis preditoras e de desfecho.

4.6.1.6. Resultado terapêutico ou *Outcome research*

Os dados coletados através de banco de dados ou prontuários são analisados segundo os resultados das intervenções terapêuticas que não foram realizadas pelo pesquisador. A análise é feita de modo retrospectivo para se descobrir a efetividade de determinado tratamento médico ou terapêutico em questão.

4.6.2. Estudos experimentais ou de intervenção

São considerados como um tipo especial de estudo de coorte, no qual a seleção dos grupos de tratamento, a natureza das intervenções, o manejo durante o seguimento e a aferição dos desfechos são determinadas pelo pesquisador com o propósito de proporcionar comparações não-enviesadas. Esses estudos são geralmente classificados como ensaios clínicos.

4.6.2.1. Ensaio clínico

Esses estudos devem ser submetidos a um controle e gerenciamento bem mais intensivo do que os estudos de coorte. O pesquisador aplica uma intervenção ou tratamento e observa os seus efeitos sobre o desfecho. A principal vantagem do ensaio clínico é seu poder de demonstração de causalidade. Podem ser:

- a. **Randomizados:** considerados padrão de excelência para estudos científicos sobre o efeito do tratamento. Este é alocado aleatoriamente, ou seja, a escolha não é feita pelo médico, enfermeiro ou paciente.
- Os pacientes são selecionados a partir de um grande número de indivíduos com a condição clínica de interesse. Divididos em grupos (dois ou mais) de prognóstico comparável, utilizando-se da randomização. O grupo denominado experimental recebe a intervenção que acredita ser melhor do que as alternativas atuais, enquanto que o outro grupo-controle (ou grupo de comparação) é tratado da mesma forma, porém não recebem a intervenção experimental. Os pacientes do grupo-controle podem receber um placebo ou o tratamento convencional atual. O curso da doença é registrado em ambos os grupos, e as diferenças no desfecho são atribuídas à intervenção.
- b. **Cegamento:** as intervenções, sempre que possível, devem ser planejadas de modo que os participantes do estudo, membros da equipe com os quais eles possam ter contato, responsáveis pelas medidas laboratoriais e aqueles que adjudicam os desfechos, não tenham conhecimento em qual grupo os pacientes estão alocados. O cegamento é tão importante quanto à randomização, pois permite que o estudo fique protegido de viés devido ao uso de co-intervenções e devido à avaliação enviesada dos desfechos. Podem ser uni-cegos, quando os pacientes desconhecem a qual grupo pertencem; duplo-cegos são aqueles em que tanto o pesquisador quanto o paciente desconhecem a qual grupo pertencem; triplo-cego: além do paciente e do pesquisador, o analista dos dados desconhece a informação quanto a alocação dos grupos. Isso deve ser feito pois quando os participantes têm ciência a qual grupo pertencem, podem modificar seu comportamento ou sua maneira de relatar os desfechos de um modo sistemáticos (enviesado).
- c. **Controle:** o melhor grupo controle é aquele que não recebe tratamento ativo, e que ao mesmo tempo pode ser cegado.
- d. **Tamanho e local do desenvolvimento do estudo:** podem ser unicêntricos quando a pesquisa é desenvolvida em um único centro ou multicêntrico, desenvolvida em mais de um centro.

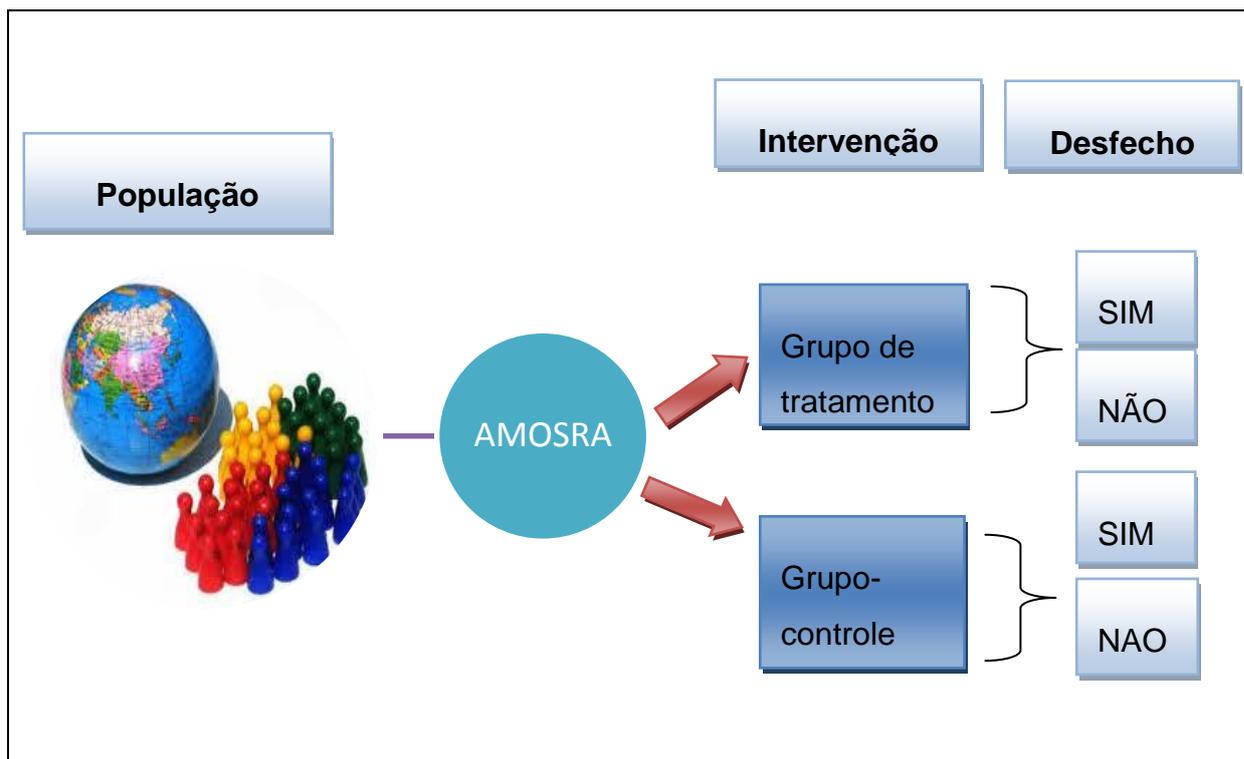


FIGURA 3. Estrutura de um ensaio clínico. Adaptado de Fletcher&Fletcher⁹⁴

4.6.3. Estudos secundários

Os estudos secundários são provenientes de estudos primários e em geral podem ser classificados em revisão narrativa e revisão sistemática.

4.6.3.1. Revisão narrativa

A revisão narrativa é realizada para descrever a história ou desenvolvimento de um problema e seu gerenciamento, ou também discutir determinado assunto do ponto

de vista teórico ou contextual. Não conseguem fornecer respostas quantitativas para a pergunta clínica específica.

4.6.3.2. Revisão sistemática

As revisões sistemáticas (RS) são recursos importantes para a prática baseada em evidência, pois consistem na reunião criteriosa de todas as pesquisas relacionadas à uma questão específica^{90, 96}.

São “sistemáticas” porque apresentam o papel de resumir a pesquisa original, relevante à pergunta de pesquisa, seguindo um plano com embasamento científico que foi decidido a priori e tornado explícito o passo a passo. O resultado é demonstrar a força das evidências para quaisquer conclusões, e em princípio, verificar a validade por si próprio. Algumas vezes é possível combinar os estudos, fornecendo uma estimativa mais precisa da magnitude do efeito.

A revisão sistemática requer uma questão bem formulada, clara e que possa atender os critérios FINER: factível, interessante, nova (inovadora), ética e relevante. Para ser factível é necessário que haja um conjunto de estudos sobre a questão estudada.

Para que as revisões sistemáticas sejam úteis é necessário que elas tratem uma questão específica e focada e que se encontrem estudos fortes sobre a pergunta, mas cujos resultados não tenham tanta concordância entre si a ponto da questão já estar respondida⁹⁷.

Segundo a Colaboração Cochrane, a revisão sistemática deve ser elaborada de acordo com métodos sistemáticos e pré-definidos que são executados em sete passos:

1. **Formulação da pergunta:** devem ser definidos os pacientes, a doença e a intervenção terapêutica. Questões mal formuladas podem contribuir com decisões obscuras sobre o que ou não ser incluído na revisão.
2. **Localização e seleção dos estudos:** para conseguir identificar todos os estudos relevantes é necessário pesquisar em bases eletrônicas, verificar referências bibliográficas de estudos relevantes, solicitar aos especialistas da área seus achados e também buscar manualmente algumas revistas e anais de congresso. Para cada fonte utilizada deve-se identificar o método de busca utilizado.
3. **Avaliação crítica dos estudos:** nesse processo são identificados os critérios válidos para inclusão ou exclusão dos estudos na revisão.
4. **Coleta de dados:** nesse passo são registradas e resumidas as variáveis de cada estudo, as características metodológicas, dos participantes e dos desfechos clínicos.
5. **Análise e apresentação dos dados:** o agrupamento dos estudos selecionados para a meta-análise é baseado na semelhança entre eles.
6. **Interpretação dos resultados:** é determinada a força de evidência encontrada, a aplicabilidade dos resultados e tudo o que for relevante para o estabelecimento claro dos limites entre risco e benefício.
7. **Aperfeiçoamento e atualização:** depois de publicada, a revisão sistemática passa por um processo de avaliação no qual receberá críticas e sugestões que devem ser incorporadas às edições subsequentes.

As revisões sistemáticas apresentam metodologia reprodutível, explícita e com critérios de pesquisa e seleção de informação, de modo que outros autores possam reproduzi-la e alcançar os mesmos conteúdos e conclusões. Elas são consideradas de maior força de evidência científica do que os estudos primários que lhes deram origem, tanto caso-controle como os de coorte. Porém as revisões sistemáticas oriundas de ensaios clínicos randomizados e controlados assumem o topo da hierarquia científica. Essa evidência pode fornecer provas que são categorizadas em níveis^{96, 98}.

- I. Evidência forte a partir de, pelo menos, uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, bem delineados;

- II. Evidência forte a partir de, pelo menos, uma revisão sistemática de ensaios clínicos controlados, não randomizados, bem delineados;
- III. Evidência a partir de um ensaio clínico bem delineado, sem randomização, de estudos de apenas um grupo do tipo antes e depois, de coorte, de séries temporais, ou de estudos caso-controle;
- IV. Evidência a partir de estudos não experimentais por mais de um centro ou grupo de pesquisa;
- V. Opiniões de autoridades respeitadas, baseadas em evidência clínica, estudos descritivos ou relatórios de comitês de especialistas.

As três primeiras classificações, por terem passado por processos de avaliação dos estudos, são consideradas como “filtradas”. Enquanto as demais são denominadas de “não filtradas” por serem baseadas apenas nos delineamentos das pesquisas.

4.6.3.2.1. Combinação de estudos em metanálise

A metanálise é a combinação de resultados dos estudos (ou dos pacientes desses estudos) semelhantes. Elas fornecem estimativas mais precisas das magnitudes de efeito do que as disponíveis em qualquer outro estudo isolado.

Para que os estudos sejam agrupados precisam ser semelhantes, isso significa que precisam ter homogeneidade. Para isso é aplicado um teste estatístico aos resultados dos estudos para verificar se eles diferem além do esperado pelo acaso.

Os estudos sumarizados contribuem com grande quantidade de informações e tem maior peso do que os que fazem pequenas contribuições. Existem dois modelos matemáticos utilizados para sumarizar estudos em metanálises.

- a. Modelo de efeito fixo: presume-se que cada estudo trate da mesma questão, de forma que os resultados possam ser diferentes somente em função do acaso. É assim denominado porque se espera apenas uma magnitude de efeito subjacente, embora os resultados de cada estudo sejam diferentes uns dos outros por causa da variação aleatória.
- b. Modelo de efeitos aleatórios: presume-se que os estudos tratem de questões um pouco diferentes e que formem uma família de estudos sobre uma pergunta de pesquisa semelhante. Neste caso os estudos são vistos como uma amostra aleatória de todos os estudos que tratam a questão. Os modelos de efeitos aleatórios produzem intervalos de confiança mais amplos do que os de modelo de efeito fixo, e por isso são considerados mais realistas.

As metanálises ainda podem ser cumulativas, onde uma nova medida sumaria de efeito e um novo intervalo de confiança são calculados cada vez que surge um novo estudo com um novo resultado. As metanálises cumulativas evidenciam o momento em que o conjunto de estudos respondeu à questão de forma conclusiva, e de como os estudos subsequentes estreitaram a precisão estatística da media sumaria de efeito.

5. MÉTODO

5.1. Tipo de Pesquisa

Trata-se de um estudo de revisão sistemática da literatura científica sobre a evidência do curativo de celulose oxidada regenerada associada ao colágeno em ferida de pé diabético, o qual foi desenvolvido segundo as recomendações propostas pela Colaboração Cochrane.

5.2. Amostra

A amostra desta pesquisa foi constituída de artigos científicos sobre a aplicação clínica da celulose oxidada regenerada associada ao colágeno em pacientes diabéticos com feridas nos membros inferiores, publicados em periódicos indexados nas bases de dados Medline/Pubmed, Lilacs, e Scielo até o ano de 2014.

5.2.1. Critérios de inclusão dos estudos

Os seguintes critérios de inclusão foram estabelecidos para aceitação dos artigos:

1. Estudos do tipo ensaio clínico sobre tratamento tópico de celulose oxidada regenerada associada ao colágeno em feridas de membros inferiores de pacientes diabéticos;
2. Artigos publicados na íntegra;
3. Artigos publicados em periódicos nacionais e internacionais indexados nas bases de dados Pubmed, Lilacs, e Scielo, até o ano de 2014.
4. Artigos publicados nos idiomas português, inglês, espanhol e italiano.

5.2.2. Critérios para exclusão dos estudos

Os seguintes critérios foram utilizados para exclusão dos artigos:

1. Artigos de outros delineamentos de pesquisa, editoriais e cartas publicados na forma de resumos.
2. Estudos não publicados (teses e dissertações).

5.3. Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada no segundo semestre de 2013, pela busca eletrônica (internet) às bases de dados previamente estabelecidas e revisadas no primeiro semestre de 2014.

5.3.1. Instrumento de coleta de dados

Os artigos foram acessados na íntegra, e seus dados foram coletados através de instrumento específico (apêndice A). Este instrumento é composto de dados referentes ao periódico como nome, volume, ano, número, idioma original, país de origem), ao pesquisador (nome, profissão e local de atuação) e ao estudo (título, ano e local da pesquisa, identificação da casuística, desenho do estudo, resultados e conclusão).

5.3.2 Fonte de busca dos estudos

A busca dos estudos foi orientada pelas bases eletrônicas Pubmed Lilacs, e Scielo.

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde é uma bases de dados cooperativa do sistema BIREME – Centro especializado da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Complementa índices internacionais, como MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*) e Web of Science, e está disponível em três idiomas: português, espanhol e inglês. É produzida de forma cooperativa pelas instituições que integram o Sistema Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde e registra a literatura científico-técnica em saúde produzida por autores latino-americanos e do Caribe publicada a partir de 1982. Contém artigos de aproximadamente 670 revistas conceituadas na área da saúde, atingindo mais de 650 mil registros⁹⁹.

PubMed/Medline: serviço da *National Library of Medicine* (NLM) dos Estados Unidos, inclui mais de 16 milhões de citações de artigos da base Medline e outros jornais de artigos médico, desde 1950¹⁰⁰.

SCIELO: *Scientific Electronic Library Online* é uma biblioteca eletrônica que abrange uma coleção selecionada de periódicos científicos brasileiros. Surgiu como resultado de um projeto de pesquisa da FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo), em parceria com a BIREME (Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde). Desde de 2002, também tem apoio do CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico). Atualmente conta com 1156 periódicos e aproximadamente 483.000 artigos¹⁰¹.

Outra forma de busca ativa constituiu na leitura das referências bibliográficas dos estudos selecionados.

5.3.3. Estratégias de busca nas bases de dados

Para localização dos estudos relevantes que respondessem à pergunta de pesquisa, utilizaram-se descritores em português e inglês, ou seja terminologias ou vocábulos que indexam os artigos por assunto.

Neste estudo as palavras da pergunta correspondem aos descritores eletrônicos controlados indexados. Há duas bases de dados eletrônicas, onde é possível acessar os descritores: o MESH Database (*Medical Subject Heading Section*) da Pubmed e o DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) da Bireme. Os descritores indexados utilizados para esta pesquisa foram:

1. *Diabetic foot* (MESH)/ pé diabético (DECs): problemas comuns no pé de pessoas com diabetes mellitus, causados por qualquer uma das combinações dos fatores, como neuropatias diabéticas, doenças vasculares periféricas e infecção. Com a perda da sensação e circulação deficitária, as lesões e infecções, com frequência, levam à sérias úlceras do pé, gangrena e amputação.

2. *Foot ulcer* (MESH) / úlcera do pé (DECs): lesão na superfície da pele (sola) do pé, normalmente acompanhada de inflamação. A lesão pode se tornar infectada ou necrótica e é frequentemente associada com diabetes ou lepra.
3. *Wound healing* (MESH) / cicatrização (DESc): restauração da integridade a tecido traumatizado

Não foram encontrados descritores para os termos colágeno/*collagen*, celulose oxidada regenerada/ *oxidized regenerate cellulose*, *diabetic ulcer*/ úlcera diabética, portanto foram utilizadas palavras encontradas nos próprios artigos como: colágeno, matriz de celulose oxidada regenerada, úlcera diabética.

5.3.3.1. Estratégia PICO

A estratégia de cruzamento de descritores é conhecida pela sigla PICO, onde P= *Population* (população, paciente ou situação clínica), I= *Intervention* (intervenção ou indicador), C= *Comparisson* (comparação ou controle) e O= *Outcome* (desfecho clínico ou resultado).

Para esse estudo adotou-se a seguinte estratégia:

- P = População = estudos sobre pacientes diabéticos portadores de úlceras em membros inferiores (*diabetic foot* ou *foot ulcer*).
- I= Intervenção = aplicação clínica de celulose oxidada regenerada associada ao colágeno (celulose oxidada regenerada e colágeno).
- C= Comparação = o estudo pode ou não apresentar comparação entre os tratamentos com celulose oxidada regenerada associada ao colágeno com outras terapêuticas. Como este quesito não é obrigatório para inclusão dos artigos no estudo, esse item não foi incluso na estratégia de combinação de descritores.

- O = Desfecho = influência positiva ou negativa na cicatrização das feridas (*wound healing*/cicatrização).

A localização dos artigos fez por meio do uso de operadores booleanos OR e ou AND, conforme as combinações apresentadas no Quadro a seguir.

Quadro 1 – Estratégia de busca de artigos nas bases eletrônicas – PICO, Guarulhos, 2014.

P	I	C	O
Diabetic foot OR Foot ulcer	collagen AND oxidized regenerated cellulose	—	wound healing

Como um dos critérios para a realização da revisão sistemática é tentar encontrar um número máximo de artigos científicos, realizou-se também a estratégia apenas com a intervenção: oxidized regenerated cellulose para ampliar o resultado, como descrito no quadro abaixo.

Quadro 2. Estratégia de busca de artigos em bases eletrônicas, segundo estratégia PICO, utilizando somente intervenção, Guarulhos, 2014.

P	I	C	O
-	Oxidized regenerated celulose	-	-

A estratégia de busca escolhida para a leitura dos títulos e resumos foi aquela que obteve como resultado o maior número de artigos recuperados.

5.4. Seleção dos estudos

A busca nas bases de dados eletrônicas foi realizada pela autora da pesquisa. Todos os estudos encontrados, conforme a estratégia de busca foram avaliados segundo título e o resumo. Mesmo nos casos em que os dados fornecidos não eram suficientes, os estudos foram incluídos na pré-seleção, evitando-se assim exclusões errôneas. Os artigos pré-selecionados foram recuperados na íntegra por meio de bibliotecas públicas ou formato eletrônico. Receberam códigos para identificação de cada estudo: E1, E2, E3 e assim por diante. Depois de obtidos os estudos, as suas referências bibliográficas foram checadas com o objetivo de recuperar possíveis estudos ainda não identificados.

A pré-seleção dos estudos foi realizada em quatro etapas:

1. Presença de úlcera diabética

Os sujeitos do estudo foram identificados quanto ao tipo de lesão: úlcera diabética, pé diabético.

2. Aplicação de curativo de colágeno e celulose oxidada regenerada para o tratamento

3. Classificação dos estudos

A pesquisa clínica é aquela ao qual os sujeitos estudados são humanos. Portanto mantiveram-se apenas os estudos clínicos realizados em humanos.

4. Checagem e remoção de estudos duplicados

Caso o mesmo estudo tenha sido publicado em revistas diferentes, será considerado aquele com o maior número de detalhes e caracterização possível, como tipo de ferida diabética e uso de colágeno associado à celulose oxidada regenerada.

Após a identificação dos estudos, os mesmos foram lidos na íntegra e analisados seus conteúdos. Esta etapa foi realizada por dois revisores: a própria autora e a orientadora que extraíram dados de acordo com o instrumento de coleta (apêndice A). Então foi feita reunião entre ambas para que se alcançasse um consenso das análises, com objetivo de ajustes nos resultados obtidos, bem como estabelecimento dos estudos que irão compor a amostra final. A estratégia empregada teve como objetivo controlar os vieses e a interpretação fidedigna de cada estudo.

5.5 Métodos de avaliação de qualidade dos estudos

Os estudos devem ser avaliados segundo suas validades interna e externa⁹⁴.

A validade interna é o grau em que os resultados de um estudo estão corretos para a amostra de pacientes analisados. Considerada interna pois é aplicada às condições clínicas do grupo específico de pacientes sendo observados e não, necessariamente aos outros. A validade interna é determinada pelo delineamento do estudo e condução da coleta de dados e suas análises. Apesar da validade interna ser uma condição necessária, ela não é suficiente para que essa condição seja útil.

Para a validade interna ainda é necessário garantir a similaridade de características dos grupos controle e experimental, o que pode interferir no desfecho. Segundo os autores Fletcher e Fletcher, a alocação aleatória não garante a semelhança entre os grupos. O ideal seria que realizem a estratificação dos grupos antes da randomização.

Por meio do modelo da Escala de Avaliação do Grau de Recomendação e Evidência dos estudos é possível medir a validade interna. Essa escala foi proposta pelo Centro de Medicina Baseada em Evidência de Oxford, e foi adaptada por Nobre e Bernardo, a qual está descrita no quadro a seguir:

Quadro 3 – Graus de recomendações e níveis de evidência dos estudos terapêuticos em função do desenho de pesquisa¹⁰².

Grau de recomendação	Nível de evidência	Estudos terapêuticos
A	1a	Revisão sistemática (com homogeneidade) de ensaios clínicos controlados e randomizados.
	1b	Ensaio clínico controlado e randomizado com intervalo de confiança estreito
	1c	Resultados terapêuticos do tipo "tudo ou nada"
B	2a	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos de coorte
	2b	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)
	2c	Estudo observacional de resultados terapêuticos (outcome research) e estudo ecológico
	3a	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos caso-controle
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consenso, estudos fisiológicos, com materiais biológicos ou modelos animais

Fonte: Baseado em Nobre MRC, Bernardo WM, 2007¹⁰².

Para garantir a similaridade entre os grupos, o autor precisa minimizar os vieses, que tendem a produzir resultados que se afastem sistematicamente dos valores verdadeiros, interferindo na validade interna dos estudos. Os vieses podem ser: de seleção, condução, de aferição.

- a. **Seleção:** são feitas comparações entre grupos de pacientes que diferem de outras maneiras que não os principais fatores do estudo (métodos que podem afetar o desfecho);
- b. **Condução:** quando se tenta descobrir se um fator é por si só uma causa de doença, se este fator estiver associado com um outro fator que está por sua vez relacionado ao desfecho, o efeito pode ser confundido ou distorcido pelo efeito do outro;
- c. **Aferição:** quando métodos de aferição são distintos em diferentes grupos de pacientes.

Para minimizar esses vieses é necessário a realização da estratificação dos grupos, randomização e cegamento dos mesmos. Analisar se o viés é suficientemente importante para alterar as conclusões do estudo através da identificação da sua presença e seu provável tamanho também corresponde a validade interna do estudo.

Para tanto não há apenas um critério para analisar a evidência dos estudos. Os ensaios clínicos são submetidos a vários critérios de avaliação e os que apresentam Grau de recomendação A são definidos como de forte evidencia, grau de recomendação B apresentam evidência moderada e os com grau de recomendação C são de evidência fraca.

A validade interna de uma revisão sistemática, quando descrita, fornece resultados que podem ser avaliados de forma padronizada, utilizando –se os instrumentos como escala de Jadad¹⁰³ e a escala dos Grau de Recomendação e Evidencia dos estudos (AGRE).

A escala de Jadad verifica a validade da evidência sobre intervenções e investiga três condições relacionadas com a redução da tendenciosidade do estudo, como descrito a seguir.

- a. **Randomização:** quando citada pelo artigo, avalia-se os pesquisadores geraram uma sequência aleatória permitindo a cada participante do estudo a mesma chance de receber a intervenção.
- b. **Cegamento:** indica-se há o emprego do tipo duplo-cego. Considera-se o estudo apropriado quando realizado de maneira em que os participantes e os pesquisadores não identifiquem o tipo de intervenção empregada ou, quando na sua ausência, os controles ativos, idênticos ou simulados são citados.
- c. **Perdas ou exclusões de participantes:** quando o estudo menciona os participantes incluídos, mas que não completaram o período de observação são incluídos na análise. As razões e os números de perdas ou exclusões devem ser informados.

Verificado os três critérios, procede-se à pontuação do estudo segundo a escala de Jadad¹⁰³:

- A) O estudo recebe 1 ponto para cada uma das condições: randomização, cegamento ou exclusões atendidas, e 0 para as não atendidas.
- B) O estudo recebe 1 ponto adicional se:
 - O método para gerar a sequência de randomização foi descrito e apropriado e ou,
 - Se o método duplo-cego foi descrito e apropriado.
- C) O estudo perde 1 ponto se:
 - O método para gerar a sequência de randomização foi descrito e inapropriado.
 - O estudo foi descrito como duplo-cego mas o método de cegamento foi inapropriado.

O escore da escala de Jadad varia de 0 a 5. Um estudo é considerado de qualidade pobre quando classificado com menos de 3 pontos.

A validade externa dos estudos corresponde ao grau de veracidade dos resultados obtidos através de uma observação em outros cenários. Para o tratamento de feridas crônicas, quando se busca evidência para uso de determinado produto ou cuidado que tenham como objetivo promover a cura tecidual, pretende-se que seja válido quando aplicado em qualquer grupo de pacientes, desde que apresentem feridas crônicas. Este poder de generalização de uma intervenção é denominado de validade externa.

6. RESULTADOS

6.1 Análise dos Dados

Os dados foram analisados em quatro fases:

6.1.1. Primeira Fase – Caracterização do processo de seleção dos estudos

Foi analisado os dados referentes ao número total de estudos recuperados por bases de dados e aqueles que foram incluídos na revisão, assim como as características dos periódicos nos quais foram publicados.

Segue abaixo os descritores utilizados para cada base de dados:

PUBMED:

Oxidized regenerated cellulose = 275 artigos

Foot ulcer OR Diabetic foot OR Diabetic ulcer AND Collagen OR Oxidized regenerated cellulose AND Wound healing = 198 artigos

Foot ulcer OR Diabetic foot OR Diabetic ulcer AND Collagen AND Oxidized regenerated cellulose AND Wound healing = 7 artigos

LILACS:

Foot ulcer OR diabetic foot OR diabetic ulcer and wound healing = 28 artigos

Oxidized regenerated cellulose = 03 artigos

Foot ulcer OR Diabetic foot OR Diabetic ulcer AND Collagen AND Wound healing =
01 artigo

Foot ulcer OR Diabetic foot OR Diabetic ulcer AND Collagen OR Oxidized
regenerated cellulose AND Wound healing = não houve resultado

Foot ulcer OR Diabetic foot OR Diabetic ulcer AND Collagen AND Oxidized
regenerated cellulose AND Wound healing = não houve resultado

SCIELO:

Diabetic foot OR foot ulcer and wound healing = 07 artigos.

Oxidized regenerated cellulose = 01 artigo

Foot ulcer OR Diabetic foot OR Diabetic ulcer AND Collagen AND Wound healing =
não houve resultado

Foot ulcer OR Diabetic foot OR Diabetic ulcer AND Collagen AND Oxidized
regenerated cellulose AND Wound healing = não houve resultado.

Na tabela 1 abaixo observa-se o total de estudos encontrados, segundo as estratégias de busca nas bases de dados consultadas:

Tabela1. Artigos encontrados segundo as bases de dados, Guarulhos, 2013-2014.

Base de Dados	Encontrados	Pré-selecionados	Excluídos	Incluídos
PubMed/ MEDLINE	275	11	09	02
Lilacs	28	1	27	0
Scielo	07	0	0	0
Total	310	12	36	02

A base eletrônica que recuperou o maior número de artigos científicos foi a PubMed/MEDLINE (N=275), seguida da Lilacs (n=28) e Scielo (n=07). Não houve nenhuma revisão sistemática recuperada sobre tratamento de feridas diabéticas com uso tópico de colágeno e celulose oxidada regenerada.

Durante a leitura dos títulos e resumos encontrou-se um artigo que estava duplicado. Do total de publicações encontradas, 11 foram pré-selecionadas pois se relacionavam com a questão específica da investigação.

Segue abaixo o fluxograma que demonstra os passos estabelecidas para identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos para a RS.

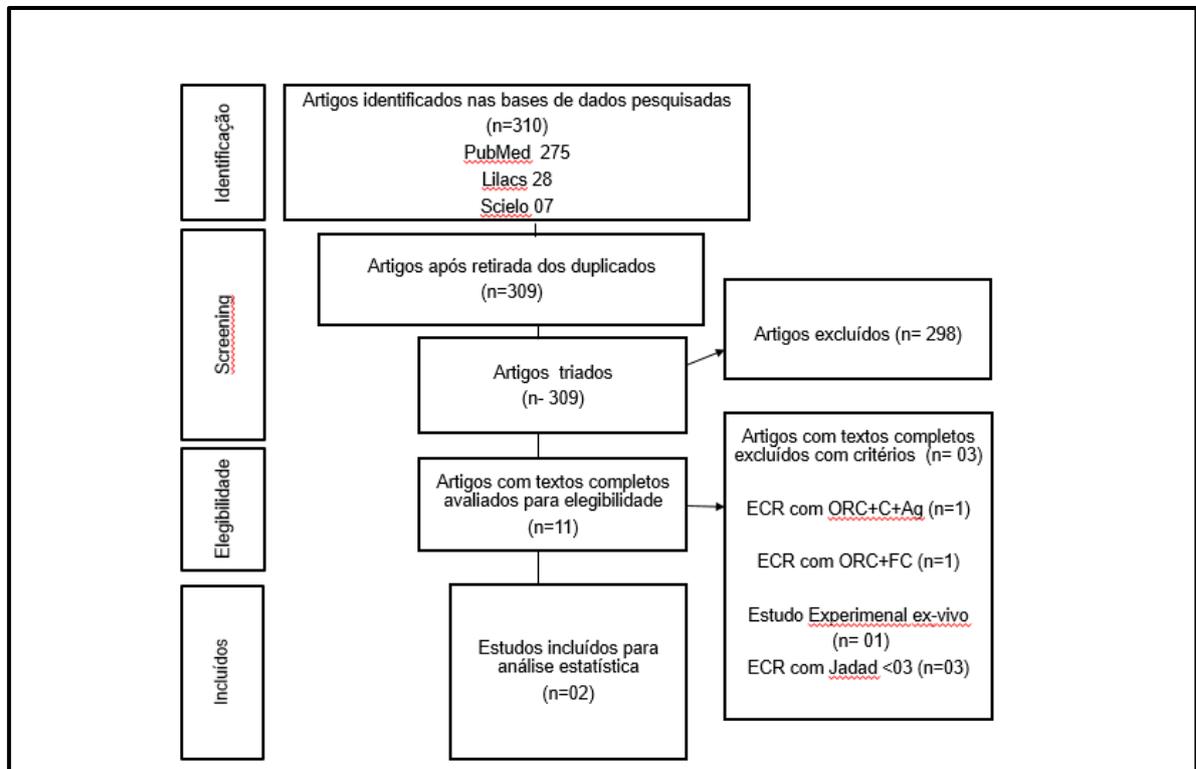


Figura 4 - Fluxograma de identificação, seleção e inclusão dos artigos científicos para a revisão sistemática

Após leitura e análise na íntegra dos estudos pré-selecionados, os estudos duvidosos quanto aos critérios de inclusão foram analisados isoladamente pelas duas revisoras que excluíram 02 artigos que abordavam a interação da celulose oxidada regenerada associada a outros tratamentos como adicional de cura e não somente a efetividade da terapia tópica que era o foco da investigação deste estudo.

O estudo de Gottrup *et al*¹⁰⁴ avaliava uma combinação de ORC+C associada a prata em sua composição, em vista disso para controlar o viés desta revisão os autores optaram por excluí-lo pois, não seria possível afirmar se os resultados encontrados são diretamente relacionados a ORC+C ou à combinação de ORC+C+ prata. O estudo de Kakagia *et al*¹⁰⁵ também foi excluído pois o seu grupo de tratamento de celulose oxidada regenerada e colágeno estava associado ao fator de crescimento

autólogo. Pelo mesmo motivo optou-se por excluí-lo da revisão para que não houvesse viés.

6.1.2. Segunda Fase – Caracterização dos estudos incluídos

Nesta fase foram analisados os dados referentes ao estudo: tipo e as variáveis controladas no processo de reparo tecidual. Neste momento excluiu-se um artigo que segundo sua metodologia era classificado com estudo experimental *Ex-vivo*.

6.1.3. Terceira Fase – Avaliação de qualidade e evidências dos estudos incluídos

Os estudos foram submetidos à avaliação de sua qualidade (validade interna) por meio destas escalas:

- Escala de Avaliação do Grau de Recomendação e Evidência dos estudos (EAGRE) proposto por Nobre e Bernardo e já apresentado nesta dissertação.
- Escala de Jadad, a qual já foi descrita nesta RS, foi aplicada aos ensaios clínicos randomizados e controlados.

Neste momento dos 05 Ensaiois clínicos randomizados restantes para análise, inicialmente optou-se por excluir os ensaios de menor qualidade após a aplicação da Escala de Jadad. Porém ao analisarmos outras revisões sistemáticas, a orientação é que se faça também a parte uma análise de todos artigos encontrados. Segundo

Castro¹⁰⁶, no caso das evidências encontradas serem inadequadas, a combinação da qualidade dos estudos e do poder estatístico possibilita três combinações:

- a) Qualidade ruim e poder estatístico bom: a meta-análise demonstrou que a intervenção é superior a outra; apesar da diferença encontrada a qualidade dos estudos não possibilita que tenhamos confiança nestes resultados para a aplicabilidade clínica. Esse resultado também é importante porque nos auxilia no cálculo do tamanho da amostra para outros estudos e possibilita planejar estudos mais adequados.
- b) Qualidade boa e poder estatístico ruim: é aquela RS na qual a metanálise não demonstrou que uma intervenção é superior a outra e a qualidade dos estudos é boa. Neste caso podemos utilizar os mesmos métodos dos estudos porem aumentar o tamanho da amostra
- c) Qualidade ruim e poder estatístico ruim: nesta RS a metanálise não demonstrou que a intervenção é superior a outra e a qualidade dos estudos também não é boa. Esse resultado também é importante pois auxiliarão no planejamento de formas mais adequadas de pesquisa. Uma vez que os estudos foram incluídos

Em vista disso, optou-se por também demonstrar a análise estatística referente aos 5 ensaios clínicos encontrados.que sao apresentados no Quadro 4.

Quadro 4 – Estudos incluídos para revisão sistemática, segundo dados de publicação, Guarulhos – 2013- 2014.

Estudo	Autor (es)	Título	Fonte	Origem	Ano
E1	Lázaro-Martinez JL, García-Morales E, Beneit-Montesinos JV, Martínez-de-Jesus FR, Aragón-Sánchez FJ	Estudio aleatorizado y comparativo de um apósito de colágeno y celulosa oxidada regenerada em el tratamiento de úlceras neuropáticas de pie diabético	Cir. Esp	Espanha	2007
E2	Veves A, Sheehan P, Pham HT,	A randomized, controlled Trial of Promogran (a Collagen/Oxidized regenerated cellulose dressing) VS stardard treatment in the managment of diabetic foot ulcers	Arch Surg	Estados Unidos	2002
E4	Lobmann R, Zemlin C, Motzkau M, Reschke K, Lehnert H.	Expression of metalloproteinases and grow factors in diabetic foot wounds treated with a protease absorbent dressing	Journal of Diabetes and its Complications	Alemanha	2006
E5	Motzkau M, Tautenhahn J, Lehnert H, Lobmann R.	Expression of Matrix-Metalloproteases in the fluid of chronic diabetic foot wounds treated with a protease absorbent dressing	Exp Clin Endocrinol Diabetes	Alemanha	2011

E6	Ulrich D, Smeets R, Unglaub F, Woltze M, Pallua N.	Effect of ORC and collagen matrix on proteases in wound exudates of patients with diabetic foot ulcers	Journal of Ostomy Continense Nursing	Alemanha	2011
----	--	--	--------------------------------------	----------	------

Quadro 5. Resumos dos principais pontos dos artigos incluídos para revisão sistemática, Guarulhos, 2014.

Código/autor/tipo de estudo/ano/amostra	Objetivos	Método	Medidas de desfecho	Resultados
<p>E1</p> <p>Lázaro-Martinez JL, García-Morales E, Beneit-Montesinos JV, Martínez-de-Jesus FR, Aragón-Sánchez FJ</p> <p>Ensaio clínico randomizado Controlado</p> <p>40 pacientes com</p> <p>2007</p>	<p>Avaliar a eficácia do curativo de ORC/colágeno para tratamento do pé diabético</p>	<p>Foi realizado tratamento prévio durante quinze dias com carvão ativado + hidropolímero com trocas em 48 horas. Depois foram randomizados para os grupos de tratamento (ORC+C) e cobertos com curativo hidroativo e o grupo tratamento (GT) recebeu curativo hidroativo acompanhados por um período de 6 semanas</p>	<p>Tempo de Tratamento</p> <p>% de redução das dimensões da ferida</p> <p>Cicatrização</p>	<p>63% do GT apresentou cicatrização total x 19% do GC (p<0,03)</p> <p>Tempo de cicatrização GT menor do que GC (p<0,01)</p> <p>Diminuição volume, superfície e profundidade GT com vantagem de cicatrização para GT (p,0,03)</p>
<p>Conclusão: a importância de se conhecer a fisiopatologia do pé diabético pois a cobertura de ORC+C modula o microambiente da ferida e se define como uma opção terapêutica.</p>			<p>Nível de Evidência: 1Ab</p>	<p>Qualidade do estudo (Escala de Jadad) = 03</p>

Código/autor/tipo de estudo/ano/amostra	Objetivos	Método	Medidas de desfecho	Resultados
<p>E2</p> <p>Veves A, Sheehan P, Pham HT.</p> <p>Ensaio clínico randomizado, cego, multicêntrico</p> <p>2002</p> <p>276</p>	<p>Avaliar as taxas de cura dos pés diabéticos durante doze semanas com OCR+C em comparação com SF0,09%</p>	<p>Ferida avaliada segundo wound bed preparation. Se houvesse tecido necrótico o mesmo era desbridado previamente. Irrigação ferida com SF0,09%,</p> <p>GT recebeu ORC+C +gaze</p> <p>GC recebeu gaze úmida.</p> <p>Frequência de troca variava conforme condição da ferida e quantidade exsudato</p>	<p>Área final da ferida (cm²)</p> <p>% redução da área da ferida</p>	<p>138 pacientes completaram o estudo</p> <p>51(37%) dos pacientes do GT e 39(28,3%) tiveram úlceras cicatrizadas (p=0,12)</p> <p>Redução da área da ferida similar em ambos os grupos</p>
<p>Conclusão: Mostrou eficácia adicional da ORC+C em úlceras com menos de 6 meses de duração que teve margem estatisticamente significativa. A segurança das duas coberturas foi similar.</p>			<p>Nível de Evidência: A1b</p>	<p>Qualidade do estudo (Escala de Jadad) = 03</p>

Código/autor/tipo de estudo/ano/amostra	Objetivos	Método	Medidas de desfecho	Resultados
<p>E4</p> <p>Lobmann R, Zemlin C, Motzkau M, Rescke K, Lehnert H.</p> <p>Ensaio clinico cego</p> <p>2006</p> <p>33</p>	<p>Demonstrar possíveis efeitos do mRNA e de MMPs durante tratamento de feridas diabéticas com ORC+C</p>	<p>GT – ORC+C</p> <p>GT – tratamento padrão</p> <p>Trocas diárias dos curativos</p> <p>Feridas de estagio 2a. Classificação de feridas da Universidade Texas</p> <p>Avaliações nos tempos D0; D4; D8.</p>	<p>Níveis de MMP-1, -2, -9, TIMP-2, IL-1β.</p> <p>Redução área da ferida</p>	<p>Expressão de MMP mRNA (MMP-1, -9, -13, -14), IL-1β e TNF-α não apresentou diferença estatística.</p> <p>Redução da razão entre MMP-9/TIMP-2 no GT</p> <p>Redução da área da ferida GT (p<0,045).</p>
<p>Conclusão: Apresentou redução da área da lesão com ORC+C. Razão MMP-9/TIMP-2 foi diminuída no GT. Sugere que ORC+C inibe proteases ao invés de eliminá-las.</p>			<p>Nível de Evidencia: B2b</p>	<p>Qualidade do estudo (Escala de Jadad) = 02</p>

Código/autor/tipo de estudo/ano/amostra	Objetivos	Método	Medidas de desfecho	Resultados
<p>E5</p> <p>Motzkau M, Tautenhahn J, Lehnert H, Lobmann R.</p> <p>Ensaio clinico randomizado cego</p> <p>2011</p> <p>19</p>	<p>Demonstrar efeitos <i>in-vivo</i> da atividade de MMPs em exsudato de ferida crônica de pacientes diabéticos durante tratamento com ORC+C</p>	<p>GT – ORC+C coberto com Silicone</p> <p>GC – curativo de silicone</p> <p>Frequência de trocas diárias</p> <p>Incluído feridas diabéticas classificadas como estagio 2ª Escala de Wagner/Armstrong</p> <p>Fluido da ferida coletado no dia 0, 5.</p>	<p>Níveis de MMPs</p> <p>Área das feridas</p>	<p>Para o GT: IL-β1, mRNA estavam aumentados entre 1° e 5° dia (p=0,038). Diminuição de MMP-2 no 5° dia (=0,043).</p> <p>Diminuição área da lesão período de 5 dias para GT (p=0,003).</p>
<p>Conclusão: os dados sugerem que ORC+C atua mais como eliminador do que como inibidor. Matriz inativa e reduz protease no exsudado independente das mudanças no nível celular, Isso é suportado pela redução de MMP-2 e redução da área da lesão. Aparente ser terapêutica relevante para tratamento de ferida crônica.</p>			<p>Nível de Evidencia: B2b</p>	<p>Qualidade do estudo (Escala de Jadad) = 02</p>

Código/autor/tipo de estudo/ano/amostra	Objetivos	Método	Medidas de desfecho	Resultados
<p>E6</p> <p>Ulrich D; Smeets R; Unglaub F; Woltze M; Pallua N.</p> <p>Ensaio clínico randomizado</p> <p>2011</p> <p>32</p>	<p>Investigar a influência da ORC+C na concentração e atividade das gelatinases, elastase e plasmina no exsudato de pé diabético</p>	<p>GT – ORC+C</p> <p>GC – curativo de hidrocolóide</p> <p>Fluido ferida coletado no dia 0, 5, 14, 28, 42 e 56. Análise da ferida nesse mesmo intervalo de tempo por planimetria e fotografia</p> <p>Medida das proteases por testes específicos. Cada amostra testada 3 vezes e a média calculada.</p>	<p>Níveis de MMPs</p> <p>Redução tamanho das feridas</p>	<p>GT houve redução na concentração de MMP-2 nos dias 14, 28, 42 e 52 dias de tratamento comparado ao GC (p<0,05)</p> <p>Atividade elastase diminuída nos dias 5, 14, 28 e 42 comparado ao GC (p<0,05)</p> <p>Gelatinase diminuída</p> <p>Redução tamanho das feridas nos dias 14 e 28 maiores do que no GC (p<0,05)</p>
<p>Conclusão: estudo demonstrou que o tratamento com ORC+C reduz níveis de MMP-2, gelatinase, elastase e plasmina em pé diabético, reequilibrando o microambiente da ferida diabética.</p>			<p>Nível de Evidencia: B2b</p>	<p>Qualidade do estudo (Escala de Jadad) = 02</p>

Quadro 6. Detalhamento dos achados encontrados nos ensaios clínicos analisados, Guarulhos, 2014.

Autor	Tipo Estudo (Sigla)	Amostra				Perdas <i>follow up</i>	Medidas de desfecho	Follow up	100% epitelização	Redução área ferida	Classificação Ferida	Periodicidade e troca curativo	Cobertura associada	Tempo de cicatrização GT	Cobertura do controle
		Experimental		Controle											
		n	N	N	N										
Lázaro-Martinez JL et al	ECR	39	40	39	40	2	Redução das dimensões da ferida	6	63%	Wagner e Texas	ND	Hidroativo	23,3 dias	Hidroativo	
Veves A et al	ECR multicêntrico	104	138	84	138	88	Área final da ferida; % redução	12	37% (p=0,12)	Wagner			12 semanas	Gaze úmida	
Lobmann R et al	EC	18		15		ND	Níveis de Proteases e Redução área da ferida	8 dias		Texas	Diária			Padrão (good wound care)	
Motzka M et al	ECR	13		6		0	Nível de MMP e Redução área da lesão	26 dias	61%	Wagner/Armstrong	Diária	Mepitel		Silicone	
Ulrich D et al	ECR	22	22	10	10	0	Nível de MMP e área da lesão	12		Wagner	ND	Hidrocolóide		Hidrocolóide	

6.1.3. Quarta fase – Metanálise

A partir do momento que foram identificados e incluídos na RS, os ensaios clínicos que obtiveram pontuação igual ou superior a 3, segundo a Escala de Jadad, e considerados metodologicamente semelhantes foram submetidos a metanálise.

A Figura 5 representa o gráfico de floresta, para apresentação do resultado da metanálise deste estudo:

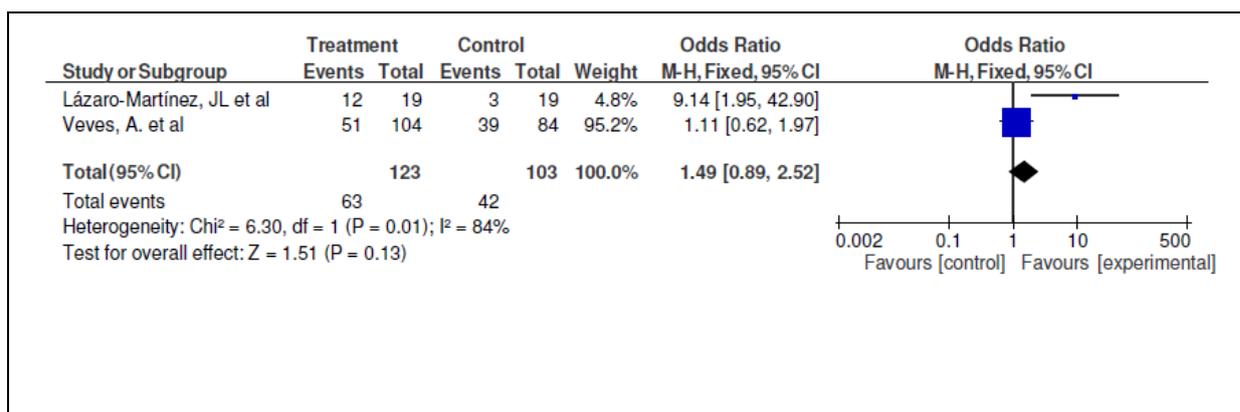


Figura 5 – Estudos com recomendação A em feridas diabéticas tratadas com ORC+C versus placebo, segundo a taxa de cicatrização. Guarulhos, 2014.

As linhas horizontais representam os ICs e são proporcionais ao tamanho do intervalo. Se a linha horizontal tocar ou cruzar a linha vertical central, indica que não há diferença estatística entre os grupos em relação ao benefício ou malefício do tratamento.

O ponto central de cada linha (IC), representa os *odds ratio* de cada estudo, e o tamanho do símbolo é proporcional ao tamanho da amostra.

Quanto ao evento ou desfecho (cura tecidual), se o ponto central estiver à esquerda da linha ordenada, isto significa que o tratamento avaliado reduz esta probabilidade. Se o ponto central estiver à direita da ordenada, indica que o tratamento avaliado aumentou a probabilidade do evento avaliado.

No gráfico acima é possível observar que o E1 (Lázaro-Martinez) mostra que a taxa de cicatrização das feridas randomizadas do grupo experimental teve efeito positivo e significativo para promoção do evento cicatrização, quando comparado ao grupo controle. O E2 (Veves et al) mostra que não houve diferença na cicatrização com a utilização de ORC+C comparado ao grupo controle.

Quando os resultados são agrupados, a metanálise mostra que não é possível afirmar que o uso da terapia tópica de celulose oxidada regenerada e colágeno possa aumentar as taxas de cura em ferida diabéticas, pois o diamante encosta no eixo vertical.

Ao mesmo tempo não é possível considerar essa afirmativa confiável, uma vez que há poucos estudos incluídos na análise. Em vista disso realizou-se uma nova análise estatística, incluindo os outros ensaios clínicos que apresentaram escore menor que 3, segundo a escala de Jadad, e classificação B2b, segundo Nobre e Bernardo. Dos três ECR apenas um pode ser incluído nesta nova análise devido às semelhanças nas análises estatísticas.

Tabela 2 – Intervalo de confiança (95%) dos desfechos dos estudos incluídos para a revisão sistemática, assumindo heterogeneidade entre os grupos, Guarulhos, 2014.

Estudo	ORC+C		Controle		IC (95%)
	Cicatrizadas	Tratadas	Cicatrizadas	Tratadas	
E1 (Lázaro-Martinez)	12	19	3	19	1,95 – 42,9
E2 (Veves)	51	104	39	84	0,9 – 2,47
E5 (Motzkau)	08	16	0	6	0,63 – 268,93
Total	71	139	42	109	1,01 – 2,76

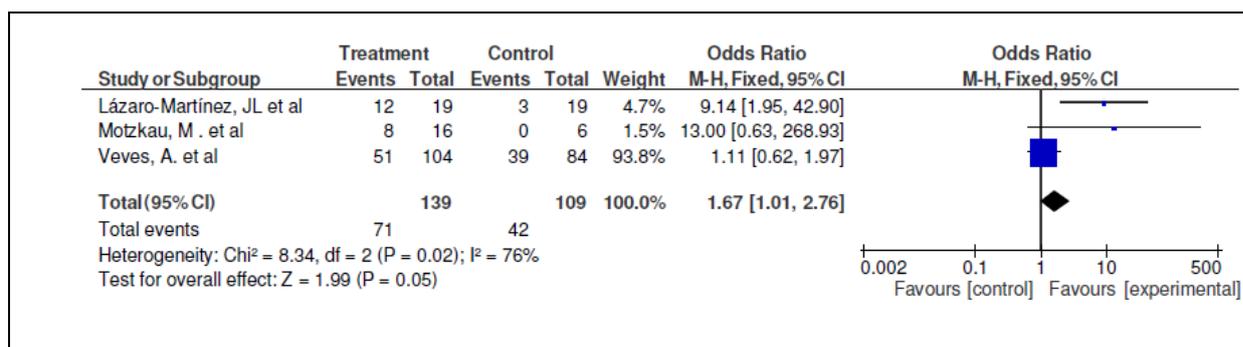


Figura 6 – Estudos em feridas diabéticas tratadas com ORC+C versus placebo, segundo a taxa de cicatrização. Guarulhos, 2014.

No gráfico acima, ao incluirmos o estudo E5 (Mozkau *et al*), é possível observar que a linha do intervalo de confiança ultrapassa a linha vertical, mostrando que não há diferença estatisticamente significativa. Porém quando os estudos são agrupados, a metanálise mostra que a tendência em ocorrer a cicatrização em pés diabéticos em uso de ORC+C é maior do que o grupo controle ($p=0,05$).

7. DISCUSSÃO

Há uma busca constante por estudos de boa qualidade para que se possa direcionar os tratamentos das feridas crônicas e alcançar resultados mais fidedignos. Todavia, isso ainda não é uma prática comum, visto que neste estudo poucos ensaios clínicos randomizados sobre tratamento de pé diabético com matriz moduladora de proteases foram recuperados.

Apesar de vários estudos *in vitro* demonstrarem a habilidade da matriz de celulose oxidada regenerada associada ao colágeno poder inativar as proteases, os ensaios clínicos ainda são divergentes quanto aos seus resultados. Segundo estudo de Lazaro-Martinez et al (E1)⁶⁴, a quantidade de feridas com cicatrização total no grupo com tratamento de ORC+C (63%) foi maior do que o grupo controle (19%) ($p < 0,03$). Veves et al (E2)¹⁰⁷ afirmam a mesma condição, porém os dados não revelaram diferença estatisticamente significativa ($p = 0,12$). Esse estudo apesar de ser classificado com Jadad 3, apresenta algumas fragilidades em seu método e não apresenta os dados de forma clara para que se possa verificar as análises.

Em relação a redução da área da lesão de pé diabético tratados com ORC+C, Lazaro-Martinez et al (E1)⁶⁴, Lobman et al¹⁰⁸, Motzkau et al⁸⁶ e Ulrich et al⁸⁵ encontraram diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle. Em contrapartida Veves et al¹⁰⁷ encontraram similaridade em redução da área tanto para grupo de tratamento quanto para o controle. Gottrup et al¹⁰⁴ também identificaram redução da área da ferida diabética ($p = 0,035$), porém na cobertura de ORC+C havia ainda a adição de prata. Neste momento não é possível afirmar que esta medida de desfecho esteja somente relacionada a ORC+C.

Quando a ORC+C é adicionada ao fator de crescimento autólogo, essa combinação aparenta sinergismo em reduzir as dimensões da ferida diabética. Kakagia et al¹⁰⁵ encontraram redução da largura, comprimento e profundidade da lesão maior para o grupo tratado com essa combinação ($p = 0,001$). Quando comparou a ORC+C isoladamente do fator de crescimento autólogo não houve diferença estatística.

Os níveis elevados de proteases em feridas têm demonstrado haver relação com a cronicidade e persistência da fase inflamatória. A indicação do tratamento com matriz moduladora de proteases deve ser feita no momento, no qual não há presença de tecido necrótico, infecção e a ferida apresenta-se estagnada. Esse curativo ao modular o microambiente da ferida, diminui as concentrações de metaloproteases e elastases, levando a lesão para uma condição próxima da fase aguda. A sua utilização deve ser suficiente em torno de 7 a no máximo 28 dias. Isso é suportado pelos achados no estudo de Ulrich *et al* (E6)⁸⁵, no qual é possível verificar uma diminuição dos níveis dessas proteases, com diferença estatisticamente significativa, a partir do quinto dia de tratamento com ORC sendo progressivo até 42 dias, comparado com o início (dia zero).

A partir do momento da reavaliação do tratamento, no qual a medida desses níveis de proteases se estabilizarem, o profissional de saúde poderá avaliar sua conduta e decidir se irá permanecer com esse curativo para se ter o benefício do colágeno ao estimular os fatores de crescimento e fibroblastos na lesão ou mesmo mudar sua conduta para outros tipos de coberturas que possam ser utilizados até o momento da completa cicatrização.

Outro estudo realizado foi o de Gottrup *et al*¹⁰⁴ que também encontraram nível de elastase significativamente mais alto no grupo dos pacientes que não responderam ao tratamento ($p=0,028$), sendo que a maior redução de área da lesão estava no grupo que respondeu ao tratamento com ORC+C associada a prata.

Essas proteases também têm sido utilizadas como biomarcadores para o prognóstico do tempo de cicatrização. Serena⁸⁸ demonstrou que as feridas crônicas com atividade elevada de proteases tem 90% de probabilidade de não cicatrizar. Em vista disso a maioria dos ensaios clínicos com aplicação clínica de ORC+C também avaliaram como medida de desfecho, a quantidade de algumas proteases presentes no exsudado do pé diabético. Lobmann *et al*¹⁰⁸ confirmaram o mesmo achado de Ladwig⁶⁹ no qual encontrou redução da razão entre MMP-9/TIMP-2. O controle do equilíbrio de MMPs e seus inibidores são necessários para regular o processo de cura tecidual. Motzkau *et al*⁸⁶ encontraram diminuição de IL- β 1 e mRNA no grupo

tratado com ORC+C ($p=0,043$) e Ulrich *et al*⁸⁵ confirmaram a redução da concentração de MMP-2 ($p<0,05$) e da elastase ($p<0,05$) para o mesmo tratamento. O estudo de Gottrup *et al*¹⁰⁴ demonstraram que a combinação de algumas proteases pode ser um biomarcador prognóstico mais relevante para cicatrização do que cada protease isoladamente.

Controlar a quantidade de proteases presente nas lesões pode predizer o sucesso no tratamento. Estudo conduzido por Duteille⁽¹⁰⁹⁾ em área de enxerto, demonstrou que 75% (3/4) das feridas com atividade de proteases elevadas (EPA) tiveram o enxerto fracassado, 96% (22/23) dos enxertos de pele bem sucedidos tinham atividade de protease baixa. A EPA não foi a única causa do fracasso do enxerto, mas 43% (3/7) dos enxertos de pele fracassados foram associados à EPA, então realizar enxertos de pele em feridas com baixa atividade de protease pode reduzir a chance de fracassos.

Isoladamente os autores desses artigos avaliados chegaram à conclusão de que o uso da ORC+C leva à cura dessas feridas diabéticas, entretanto, quando se analisa a qualidade do método desses estudos observa-se a fragilidade da metodologia empregada tornando seus resultados questionáveis.

É preciso incentivar a realização de ensaios clínicos de boa qualidade, com metodologia correta para que se possa realmente fornecer subsídios aos profissionais da área da saúde para que o paciente tenha maior qualidade em seu tratamento com assertividade e efetividade conduzida.

Como essa revisão sistemática não conseguiu identificar a evidência para o tratamento do pé diabético com a aplicação de celulose oxidada regenerada associada ao colágeno, propõe a seguir um plano para a elaboração de um ensaio clínico com metodologia apropriada a responder essa questão e outras dúvidas relativas à escolha do curativo mais adequado para a cicatrização total das feridas crônicas.

8. CONCLUSÃO

Não há evidência científica, até o presente momento, que dê suporte para afirmar que produtos à base de celulose oxidada regenerada e colágeno possam ser consideradas como tratamento padrão ouro para pé diabético. No entanto há uma grande escassez e limitação de estudos sobre esta temática.

Após a avaliação dos artigos isoladamente, é possível verificar que os autores concluem que o curativo de celulose oxidada regenerada e colágeno leva a cura dessas feridas diabéticas, entretanto quando analisa-se a qualidade metodológica desses estudos é possível observar a fragilidade da metodologia empregada tornando seus resultados questionáveis. Portanto, a partir dos estudos atuais encontrados não foi possível concluir que o uso da matriz moduladora de proteases composta de celulose oxidada regenerada e colágenos apresenta taxa de cura mais elevada para o tratamento do pé diabético.

Para que o tratamento de feridas consiga avançar além do estado atual, estudos de boa qualidade deverão ser conduzidos nas populações mais vulneráveis, como os pacientes diabéticos, para que se criem diretrizes que orientem para consolidar a prática clínica.

A partir desta revisão sistemática sugere-se portanto, que sejam conduzidos outros ensaios clínicos de boa qualidade metodológica com foco no tratamento da ferida diabética.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Proposta para Elaboração de Projeto de Pesquisa para desenvolvimento de ensaio clínico controlado randomizado

Os ensaios clínicos randomizados são descritos como “padrão ouro” na avaliação de questões terapêuticas em saúde¹¹⁰. Porém há ainda um déficit muito grande em relação à qualidade de como esses estudos são conduzidos. Portanto incluiremos algumas informações que poderão ajudar o pesquisador desenvolver um projeto de pesquisa bem estruturado, desenhado e delimitado, para que diminua os riscos de incorrer em baixa qualidade no acompanhamento desses pacientes.

Primeiramente são necessários explicar a relevância de se realizar a pesquisa e a situação atual do conhecimento sobre o tema em questão. O ideal é que um novo ensaio clínico venha sempre precedido de uma revisão sistemática da literatura e que possa avaliar a situação atual do tema em relação a intervenção que se deseja testar¹¹⁰.

A seguir serão abordados alguns dos principais pontos a serem incluídos em um projeto de pesquisa de ensaio clínico randomizado. Essas orientações foram baseadas nos autores Atallah *et al*¹¹¹ e Soares & Castro¹¹⁰.

Hipótese

A hipótese está baseada no que o investigador espera encontrar ao final da pesquisa, pautada em pesquisas prévias e no seu entendimento do que está sendo pesquisado.

Objetivo

O objetivo é sempre a questão central do estudo. Deve ser estruturado em três componentes:

a) os pacientes/doentes;

b) a intervenção;

c) as variáveis.

A seguir temos dois exemplos de objetivo:

- 1) Avaliar a taxa de cura de feridas do pé diabético com aplicação clínica da celulose oxidada regenerada e colágeno;
- 2) Mensurar os níveis de proteases e inibidores teciduais presentes no pé diabético no momento de sua admissão e durante o tratamento com a matriz moduladora de proteases.

Tipo de Estudo

Ensaio clínico randomizado, controlado e duplo-cego

Local do estudo

É fundamental que se descreva onde o estudo será realizado. Em ambulatórios, em serviços de saúde secundários, terciários, no campo. Essas informações são fundamentais para que se tenha uma idéia da viabilidade do estudo na prática, do tipo de população que fornecerá a amostragem para o estudo e para que tipo de população⁽¹⁰⁶⁾.

Amostra – critérios de inclusão e exclusão

Em relação aos participantes é importante definir os critérios de inclusão e exclusão, pois assim a amostra se tornará mais precisa (Cochrane).

Também identificar se esses pacientes entrarão na pesquisa de forma consecutiva ou através de uma amostra probabilística, para determinar a representatividade da amostra (validade externa). Incluir ao final os critérios de exclusão, que podem ser aqueles que vão de alguma forma interferir na análise do tratamento estudado podendo assim aumentar os vieses.

Definição de Desfecho

Deve ser de simples avaliação. Por exemplo, no caso de pacientes com ferida de pé diabético, define-se cicatrização como total epitelização da área lesada.

Definição das variáveis

Deve-se definir as variáveis a partir da pergunta escolhida e o modelo de estudo adequado e estabelecer claramente as variáveis independentes pertinentes ao caso: sexo, idade, raça, o que é ser fumante, ingestão de álcool, tempo de exposição, dose de medicamento, critérios diagnósticos do Diabetes e do pé diabético, entre outros.

Tamanho da amostra

É fundamental e necessário prever o tamanho da amostra para que se possa responder à pergunta do estudo. Para tanto é imprescindível que seja feita o cálculo estatístico para se prever a quantidade de participantes necessários para a realização do ensaio clínico e que esta consiga produzir resultados satisfatórios. Também é importante garantir que os indivíduos envolvidos não tenham conhecimento se estão recebendo a intervenção ou o controle (duplo-cego) e que o avaliador também não saiba essa informação.

Randomização

A randomização é parte fundamental para que reduza o risco de erros sistemáticos ou vieses, produzindo um equilíbrio entre os diversos fatores de risco que podem influenciar no desfecho clínico a ser medido. Com a randomização é possível permitir que os participantes do estudo tenham a mesma probabilidade de receber tanto a intervenção quanto o controle que pode ser o placebo ou o tratamento convencional atual. O curso da doença é registrado em ambos os grupos, e as diferenças no desfecho são atribuídas à intervenção⁽⁹⁴⁾.

A alocação aleatória pode ser feita através:

- A) Central telefônica computadorizada
- B) Um profissional de saúde não envolvido diretamente com o ensaio clínico
- C) Recipientes idênticos para intervenção e controle e administrados em série aos participantes
- D) Números sequenciais mantidos em envelopes opacos, e fechados.

Isso é feito para garantir que o pesquisador não identifique o grupo que utilizara a intervenção e o controle. Para os estudos que envolvam o tratamento de feridas, é difícil elaborar um placebo semelhante, seria recomendado que a pessoa que faça o procedimento seja diferente da que faça a avaliação da lesão. Assim é possível garantir essa etapa seja concluída de forma fidedigna, garantindo também o mascaramento do estudo.

Alguns métodos de randomização são considerados inconsistentes e inadequados, como por exemplo: números alternados, número de registro do paciente, data de nascimento, dias da semana ou uma lista aberta dos números aleatórios.

Procedimentos de intervenção

No procedimento de intervenção, descrever detalhadamente todos os passos que serão realizados, incluindo o método e a duração de cada um.

Por exemplo, no procedimento do curativo da ferida diabética seria descrito desta maneira: Irrigar a ferida com solução fisiológica a 0,09%, secar as bordas ao redor, avaliar se não há presença de tecido desvitalizado, aplicar a matriz moduladora diretamente no leito da lesão, ocluir com curativo não aderente e realizar secundário com gaze e atadura crepe. Realizar a troca deste curativo a cada 72 horas, por 28 dias de acompanhamento.

Instrumentos de medidas

São utilizados para avaliar alguns dados específicos do estudo em questão. Tem a finalidade de minimizar os vieses e erros que possam comprometer a qualidade final da pesquisa clínica. Como a metodologia do ensaio clínico deve permitir a sua reprodução por qualquer outro pesquisador, é interessante que esses instrumentos sejam utilizados de forma global, referenciado e que em qualquer lugar do mundo se tenha acesso a eles. Devem também ser traduzido e validado, ter fácil compreensão e aplicabilidade. Exemplo de instrumento que podem ser utilizados em ensaios clínicos para tratamento de feridas:

1. Escala de avaliação de PUSH (Pressure Ulcer Scale for Healing), que teve sua versão adaptada para o português¹¹² e validada para pacientes portadores de úlceras por pressão, úlceras por hipertensão venosa, diabéticos¹¹³⁻¹¹⁸.

Descrever também o modo como os dados serão coletados e os tempos de avaliação, como segue exemplo na tabela abaixo:

Tabela 3 – Coleta de dados realizado segundo os tempos de avaliação necessários.

	T0	T7	T14	T21	T28
TCLE	X				
Randomização	X				
Medida do tornozelo	X	X	X	X	X
Fotografia	X	X	X		X
Mensuração da ferida	X	X	X	X	X
Classificação das feridas segundo PUSH	X	X	X	X	X
Biópsia da lesão	X	X	X	X	X
Biópsia da pele Perilesional	X	X	X	X	X
Curativo	X	X	X	X	X

Onde: T0 = dia inicial de tratamento; T7 = sétimo dia de tratamento; T14 = décimo quarto dia de tratamento; T21 = vigésimo primeiro dia de tratamento; T28: vigésimo oitavo dia de tratamento.

Desfechos clínicos

Os desfechos clínicos devem analisados segundo as variáveis estipuladas no estudo. Definir cada variável de forma clara, tanto as primarias quanto as secundarias. E a forma como serão medidas.

Análise estatística

Materiais Necessários

Descrever a relação dos materiais necessários de maneira pormenorizada, para que também se justifique o orçamento necessário. Neste caso também descrever os gastos estimado com pacientes, exames, intervenção, tudo o que for utilizado na pesquisa.

No quadro a seguir é possível verificar uma estrutura de projeto de pesquisa para Ensaio clínico baseado nas informações citadas por Soares & Castro.

Quadro 7 – Estrutura de projeto de pesquisa para ensaio clínico¹¹⁰.

I. Projeto de Pesquisa de Ensaio Clínico

- A. Razões e objetivos para a pesquisa
 - 1. Fundamentos
 - 2. Hipóteses
 - 3. Objetivos
- B. Plano de trabalho e métodos
 - 1. Tipo de estudo
 - 2. Local
 - 3. Participantes
 - 4. Procedimentos ou intervenção
 - a) Grupos
 - b) Técnica de mascaramento
 - c) Técnica de randomização
 - 5. Desfechos clínicos
 - 6. Método estatístico
 - a) Cálculo do tamanho da amostra
 - b) Análise estatística
- C. Resumo
- D. Etapas da pesquisa e cronograma
- E. Relação de materiais necessários
- F. Orçamento

G. Monitoramento

II. Documentação complementar

A. Referencias

B. Manual de procedimentos

C. Consentimento informado

Este é apenas uma sugestão de alguns pontos que devem ser considerados para a elaboração de futuros projetos de ensaio clínico para tratamento de feridas. A partir de uma adequada metodologia prévia e bem descrita é possível obter resultados mais confiáveis para inferir se o tratamento pesquisado pode ou não ser adequado para se guiar a prática.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Organization WH. World Health Statistics. 2014:108-19.
2. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA*. 2005;293(2):217-28.
3. Kantor J, Margolis DJ. Treatment options for diabetic neuropathic foot ulcers: a cost-effectiveness analysis. *Dermatol Surg*. 2001;27(4):347-51.
4. Winkley K, Stahl D, Chalder T, Edmonds ME, Ismail K. Risk factors associated with adverse outcomes in a population-based prospective cohort study of people with their first diabetic foot ulcer. *J Diabetes Complications*. 2007;21(6):341-9.
5. Morbach S, Furchert H, Gröblinghoff U, Hoffmeier H, Kersten K, Klauke GT, et al. Long-term prognosis of diabetic foot patients and their limbs: amputation and death over the course of a decade. *Diabetes Care*. 2012;35(10):2021-7.
6. Driver VR, Fabbi M, Lavery LA, Gibbons G. The costs of diabetic foot: the economic case for the limb salvage team. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2010;100(5):335-41.
7. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet*. 2005;366(9498):1736-43.
8. Ahmed N. Advanced glycation endproducts--role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;67(1):3-21.
9. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54(6):1615-25.
10. Dinh T, Veves A. Microcirculation of the diabetic foot. *Curr Pharm Des*. 2005;11:2301-09.
11. Bjarnsholt T, Kirketerp-Møller K, Jensen P, Madsen KG, Phipps R, Kroghfelt K, et al. Why chronic wounds will not heal: a novel hypothesis. *Wound Repair Regen*. 2008;16(1):2-10.
12. Ferreira MC, Tuma P, Jr., Carvalho VF, Kamamoto F. Complex wounds. *Clinics (Sao Paulo)*. 2006;61(6):571-8.
13. Mast BA, Schultz GS. Interactions of cytokines, growth factors, and proteases in acute and chronic wounds. *Wound Repair Regen*. 1996;4(4):411-20.
14. Schultz G, Mast B. Molecular analysis of the environment of healing and chronic wounds: cytokines, proteases and growth factors. *Wounds*. 1998;10(Supp F):1F-9F.

15. McCarty SM, Cochrane CA, Clegg PD, Percival SL. The role of endogenous and exogenous enzymes in chronic wounds: a focus on the implications of aberrant levels of both host and bacterial proteases in wound healing. *Wound Repair Regen.* 2012;20(2):125-36.
16. Dinh T, Veves A. A review of the mechanisms implicated in the pathogenesis of the diabetic foot. In *J Low Extrem Wounds.* 2005;4:154-59.
17. Loot MA, Kenter SB, Au FL, van Galen WJ, Middelkoop E, Bos JD, et al. Fibroblasts derived from chronic diabetic ulcers differ in their response to stimulation with EGF, IGF-I, bFGF and PDGF-AB compared to controls. *Eur J Cell Biol.* 2002;81(3):153-60.
18. Vande Berg JS, Rudolph R, Hollan C, Haywood-Reid PL. Fibroblast senescence in pressure ulcers. *Wound Repair Regen.* 1998;6(1):38-49.
19. Vande Berg JS, Rose MA, Haywood-Reid PL, Rudolph R, Payne WG, Robson MC. Cultured pressure ulcer fibroblasts show replicative senescence with elevated production of plasmin, plasminogen activator inhibitor-1, and transforming growth factor-beta1. *Wound Repair Regen.* 2005;13(1):76-83.
20. Harding KG, Moore K, Phillips TJ. Wound chronicity and fibroblast senescence--implications for treatment. *Int Wound J.* 2005;2(4):364-8.
21. Hasan A, Murata H, Falabella A, Ochoa S, Zhou L, Badiavas E, et al. Dermal fibroblasts from venous ulcers are unresponsive to the action of transforming growth factor-beta 1. *J Dermatol Sci.* 1997;16(1):59-66.
22. Agren MS, Steenfoss HH, Dabelsteen S, Hansen JB, Dabelsteen E. Proliferation and mitogenic response to PDGF-BB of fibroblasts isolated from chronic venous leg ulcers is ulcer-age dependent. *J Invest Dermatol.* 1999;112(4):463-9.
23. Stanley AC, Fernandez NN, Lounsbury KM, Corrow K, Osler T, Healey C, et al. Pressure-induced cellular senescence: a mechanism linking venous hypertension to venous ulcers. *J Surg Res.* 2005;124(1):112-7.
24. Zykova SN, Jenssen TG, Berdal M, Olsen R, Myklebust R, Seljelid R. Altered cytokine and nitric oxide secretion in vitro by macrophages from diabetic type II-like db/db mice. *Diabetes.* 2000;49(9):1451-8.
25. Gailit J, Clark RA. Wound repair in the context of extracellular matrix. *Curr Opin Cell Biol.* 1994;6(5):717-25.
26. Liu Y, Min D, Bolton T, Nube V, Twigg SM, Yue DK, et al. Increased matrix metalloproteinase-9 predicts poor wound healing in diabetic foot ulcers. *Diabetes care.* 2009;32(1):117-9.
27. Smith APS. The role of MMPs in chronic wound edema. *Podiatry today.* 2003;16(8):22-6.
28. Toriseva M, Kahari VM. Proteinases in cutaneous wound healing. *Cell Mol Life Sci.* 2009;66(2):203-24.

29. Kähäri VM, Saarialho-Kere U. Matrix metalloproteinases in skin. *Exp Dermatol.* 1997;6(5):199-213.
30. Wysocki AB, Staiano-Coico L, Grinnell F. Wound fluid from chronic leg ulcers contains elevated levels of metalloproteinases MMP-2 and MMP-9. *J Invest Dermatol.* 1993;101(1):64-8.
31. Subramaniam K, Pech CM, Stacey MC, Wallace HJ. Induction of MMP-1, MMP-3 and TIMP-1 in normal dermal fibroblasts by chronic venous leg ulcer wound fluid*. *Int Wound J.* 2008;5(1):79-86.
32. Trengove NJ, Stacey MC, MacAuley S, Bennett N, Gibson J, Burslem F, et al. Analysis of the acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors. *Wound Repair Regen.* 1999;7(6):442-52.
33. Morin RJ, Tomaselli NL. Interactive Dressings and Topical Agents. *Clinics in Plastic Surgery.* 2007;34(4):643-58.
34. Wollina U, Schmidt WD, Kronert C, Nelskamp C, Scheibe A, Fassler D. Some effects of a topical collagen-based matrix on the microcirculation and wound healing in patients with chronic venous leg ulcers: preliminary observations. *Int J Low Extrem Wounds.* 2005;4(4):214-24.
35. Cullen B, Watt PW, Lundqvist C, Silcock D, Schmidt RJ, Bogan D, et al. The role of oxidised regenerated cellulose/collagen in chronic wound repair and its potential mechanism of action. *Int J Biochem Cell Biol.* 2002;34(12):1544-56.
36. Cullen B, Donnely T, Boyle C, Webb Y, editors. A comparison of collagen containing dressing to modify the chronic wound environment. *Symposium of Advanced Wound Care; 2007; Tampa, FL.*
37. Cullen B, Ivins N. Promogran™ & Promogran™ PLUS Wounds International [Internet]. 2013. Disponível em: <http://www.woundsinternational.com/made-easys/promogran-and-promogran-plus-porugues>.
38. Cullen B, Silcock D. The Mechanism of action of PROMOGRAN [Monografia]. England 1999.
39. Cullen B, Smith R, McCulloch E, Silcock D, Morrison L. Mechanism of action of PROMOGRAN, a protease modulating matrix, for the treatment of diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen.* 2002;10(1):16-25.
40. Association AD. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003;26:3160-7.
41. Hall JE GA. Insulina, Glucagon e Diabetes Mellitus. *Tratado de fisiologia médica.* 12ª ed. 12ª ed. Rio de Janeiro: Sauder Elsevier; 2011. p. 987-1004.
42. Engelgau MM NK, Herman WH. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23:1563-80.

43. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1047-53.
44. Diabetes. SBd. São 12 milhões de diabéticos no Brasil 2012. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/sala-de-noticias/2116-sao-12-milhoes-de-diabeticos-no-brasil>.
45. Diabetes Atlas - Fifth edition [Internet]. 2013.
46. Carvalho VF CO, Ferreira MC. Wounds in diabetic patients. *Rev Med (São Paulo)*. 2010;89(3/4):164-9.
47. Manley SM ML, Neil HAW, Ross IS, Turner RC, Holman RR. . Complications in newly diagnosed type 2 diabetic patients and their association with different clinical and biochemical risk factors. . *UKPDS 6 Diabetes Res* 1990;13:1-11.
48. Goldenberg RB MM, Cacks FM, Howard BV, Howard WJ, and the care investigators. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the recurrent events (CARE) trial. . *Circulation* 1998;23:2513-9 1998;23:2513-9.
49. Group DCaCTR. The relationship of glycemic exposure to the risk of development and progression of retinopathy in Diabetes Control and Complication Trial. . *Diabetes*. 1995;44:968-93.
50. US Renal Data System: USRDS 1997 Annual Data Report. Bethesda MD.The National Institutes of Health NoDaDaKD. The National Institutes of Health, National of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.US Renal Data System.1998.
51. Reiber GE LB, Gibbons GW. . The burden of diabetic foot ulcer. . *Am J Surg* 1998;176(suppl 2a):5-10.
52. Ferreira S. Aspectos epidemiológicos do diabetes mellitus e seu impacto no indivíduo e na sociedade. Sociedade Brasileira de Diabetes. 2011.
53. LoGerfo FW, Coffman JD. Current concepts. Vascular and microvascular disease of the foot in diabetes. Implications for foot care. *N Engl J Med*. 1984;311(25):1615-9.
54. EM H. Comparação de modificações nos comportamentos celular e gênico de fibroblastos derivados de úlceras de membros inferiores em indivíduos diabéticos e de pele normal [Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São de Paulo; 2010.
55. Loots MA, Lamme EN, Mekkes JR, Bos JD, Middelkoop E. Cultured fibroblasts from chronic diabetic wounds on the lower extremity (non-insulin-dependent diabetes mellitus) show disturbed proliferation. *Archives of dermatological research*. 1999;291(2-3):93-9.

56. Ferguson MW, Herrick SE, Spencer MJ, Shaw JE, Boulton AJ, Sloan P. The histology of diabetic foot ulcers. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1996;13 Suppl 1:S30-3.
57. Brem H, Stojadinovic O, Diegelmann RF, Entero H, Lee B, Pastar I, et al. Molecular markers in patients with chronic wounds to guide surgical debridement. *Mol Med*. 2007;13(1-2):30-9.
58. Margolis DJ, Kantor J, Berlin JA. Healing of diabetic neuropathic foot ulcers receiving standard treatment. A meta-analysis. *Diabetes Care*. 1999;22(5):692-5.
59. Isaac C, Carvalho VF, Paggiaro AO, de Maio M, Ferreira MC. Intralesional pentoxifylline as an adjuvant treatment for perioral post-burn hypertrophic scars. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*. 2010;36(6):831-5.
60. Schreml S, Szeimies RM, Prantl L, Landthaler M, Babilas P. Wound healing in the 21st century. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(5):866-81.
61. Isaac C. Estudo in vitro da ação de pentoxifilina em fibroblastos oriundos de cicatrizes hipertróficas pós-queimadura e de pele não-cicatricial [Doutorado]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2007.
62. Isaac C LP, Rego FMP, Aldunate JCB, Ferreira MC. . Processo de cura das feridas: cicatrização fisiológica. *Rev Med (São Paulo)* 2010 89(3/4):125-31.
63. Ovington LG. Overview of matrix metalloprotease modulation and growth factor protection in wound healing. Part 1. *Ostomy/wound management*. 2002;48(6 Suppl):3-7.
64. Lazaro-Martinez JL, Garcia-Morales E, Beneit-Montesinos JV, Martinez-de-Jesus FR, Aragon-Sanchez FJ. [Randomized comparative trial of a collagen/oxidized regenerated cellulose dressing in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers]. *Cir Esp*. 2007;82(1):27-31.
65. Gibson D CB, Legerstee R, Harding KG, Schultz G. MMPs Made Easy. *Wounds International*. 2009;1(1).
66. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circulation research*. 2003;92(8):827-39.
67. Ikema K, Matsumoto K, Inomata Y, Komohara Y, Miyajima S, Takeya M, et al. Induction of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of MMPs correlates with outcome of acute experimental pseudomonal keratitis. *Exp Eye Res*. 2006;83(6):1396-404.
68. Yager DR, Nwomeh BC. The proteolytic environment of chronic wounds. *Wound Repair Regen*. 1999;7(6):433-41.
69. Ladwig GP, Robson MC, Liu R, Kuhn MA, Muir DF, Schultz GS. Ratios of activated matrix metalloproteinase-9 to tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in wound fluids are inversely correlated with healing of pressure ulcers. *Wound repair*

and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society. 2002;10(1):26-37.

70. Rayment EA, Upton Z, Shooter GK. Increased matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) activity observed in chronic wound fluid is related to the clinical severity of the ulcer. *The British journal of dermatology*. 2008;158(5):951-61.

71. Beidler SK, Douillet CD, Berndt DF, Keagy BA, Rich PB, Marston WA. Multiplexed analysis of matrix metalloproteinases in leg ulcer tissue of patients with chronic venous insufficiency before and after compression therapy. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2008;16(5):642-8.

72. Lobmann R, Ambrosch A, Schultz G, Waldmann K, Schiweck S, Lehnert H. Expression of matrix-metalloproteinases and their inhibitors in the wounds of diabetic and non-diabetic patients. *Diabetologia*. 2002;45(7):1011-6.

73. Vin F, Teot L, Meaume S. The healing properties of Promogran in venous leg ulcers. *J Wound Care*. 2002;11(9):335-41.

74. Stilwell RL, Marks MG, Saferstein L, Wiseman DM. Oxidized Cellulose: Chemistry, Processing and Medical Applications. In: Domb AJ, Kost J, Wiseman DM, editors. *Handbook of Biodegradable Polymers*. CRC Press ed. Amsterdam 2010. p. 291-386.

75. Jeschke MG, Sandmann G, Schubert T, Klein D. Effect of oxidized regenerated cellulose/collagen matrix on dermal and epidermal healing and growth factors in an acute wound. *Wound Repair Regen*. 2005;13(3):324-31.

76. Mian M, Beghe F, Mian E. Collagen as a pharmacological approach in wound healing. *International journal of tissue reactions*. 1992;14 Suppl:1-9.

77. Rangaraj A HK, Leaper D. Role of collagen in wound management. *Wounds UK*. 2011;7(2):54-63.

78. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clinics in dermatology*. 2007;25(1):9-18.

79. Anjos AR A-SM, Borelli P. Matriz Extracelular e Leucemia. *Rev bras hematol hemoter*. 2000;22(3):404-12.

80. Cullen B, Boyle C, Donnelly T, editors. A comparison of protease modulating dressings to provide an optimal wound environment. *Symposium of Advanced Wound Care*; 2007; Tampa, FL.

81. Cullen B, Boyle C, Webb Y, editors. Modulation of the chronic wound environment: an in vitro evaluation of advanced wound therapies. *Symposium of Advanced Wound Care*; 2007; Tampa, FL.

82. Smeets R, Ulrich D, Unglaub F, Wöltje M, Pallua N. Effect of oxidised regenerated cellulose/collagen matrix on proteases in wound exudate of patients with chronic venous ulceration. *Int Wound J*. 2008;5(2):195-203.

83. Muller M, Trocme C, Lardy B, Morel F, Halimi S, Benhamou PY. Matrix metalloproteinases and diabetic foot ulcers: the ratio of MMP-1 to TIMP-1 is a predictor of wound healing. *Diabet Med*. 2008;25(4):419-26.
84. Falanga V, Sabolinski M. A bilayered living skin construct (APLIGRAF) accelerates complete closure of hard-to-heal venous ulcers. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 1999;7(4):201-7.
85. Ulrich D, Smeets R, Unglaub F, Wöltje M, Pallua N. Effect of oxidized regenerated cellulose/collagen matrix on proteases in wound exudate of patients with diabetic foot ulcers. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2011;38(5):522-8.
86. Motzkau M, Tautenhahn J, Lehnert H, Lobmann R. Expression of matrix-metalloproteases in the fluid of chronic diabetic foot wounds treated with a protease absorbent dressing. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2011;119(5):286-90.
87. Cullen B, Gibson, M., Nisbet, L.. Targeted Use of Protease Modulating Dressings Improves Clinical Outcomes. Presented no Wounds UK, Harrogate, UK. 2011.
88. Serena T, Cullen B, editors. Protease activity levels associated with healing status of chronic wounds. *Wounds UK*; 2011; Harrogate, UK.
89. Fletcher RH FS. Revisões Sistemáticas. *Epidemiologia Clínica - Elementos essenciais*. 4ª ed. Porto Alegre: Artmed editora; 2011. p. 240-57.
90. Caliri MHL MM. A prática de enfermagem baseada em evidências. Controle e informações disponíveis online. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2000;8(4):103-4.
91. Saúde baseada em evidências [Internet]. 2012. Disponível Em: http://www.centrocochranedobrasil.org.br/cms/index.php?option=com_content&view=article&id=4&Itemid=13.
92. Preparando, mantendo e promovendo o acesso a revisões sistemáticas de cuidados em saúde. [Internet]. Centro Cochrane do Brasil. 2012. Disponível em: <http://www.centrocochranedobrasil.org>.
93. Domenico EBL IC. Enfermagem baseada em evidências: princípios e aplicabilidades. *Revista latino-americana de enfermagem*. 2003;11(1):115-8.
94. Fletcher RH FS. *Epidemiologia clínica*. São Paulo: Artmed; 2006. 288 p.
95. Hulley S, Cummings S, Browner W, Grady D, Newman T. *Delineando a Pesquisa Clínica - Uma abordagem epidemiológica*. 3.ed ed. 3.ed, editor. Porto Alegre: Artmed; 2008. 384 p.
96. Nobre MRC BW, Jatene FB. A prática clínica baseada em evidências. Parte III - Avaliação crítica das informações de pesquisas clínicas. *Rev Assoc Med Bras*. 2004b;50(2):221-8.

97. Fletcher RH FS. Revisões Sistemáticas. Epidemiologia Clínica - Elementos essenciais. 4ª ed. Porto Alegre: Artmed editora; 2011. p. 240-57.
98. Cruz DALM PC. Prática Baseada em evidência aplicada ao raciocínio diagnóstico. Revista latino-americana de enfermagem. 2005;13(3):415-22.
99. -BVS BVeS. Tutorial de Pesquisa LILACS São Paulo 2012 [citado 2014 04/06/2014]. Disponível em: http://wiki.bireme.org/pt/index.php/Tutorial_de_pesquisa_LILACS.
100. PubMed. Number of Titles Currently Indexed for *Index Medicus*® and MEDLINE® on PubMed® United States of America: US National Library of Medicine; 2013 [citado em 2014]. Disponível em: http://www.nlm.nih.gov/bsd/num_titles.html.
101. Scielo. Scielo em números Brasil: Scielo; 2014 [citado em 2014]. Disponível em: <http://www.scielo.org/php/index.php>.
102. Nobre MRC BW. Busca de evidências em fontes de informação científica. Prática clínica baseada em evidência. São Paulo: Elsevier; 2007. p. 43-57.
103. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996;17(1):1-12.
104. Gottrup F, Cullen BM, Karlsmark T, Bischoff-Mikkelsen M, Nisbet L, Gibson MC. Randomized controlled trial on collagen/oxidized regenerated cellulose/silver treatment. Wound Repair Regen. 2013;21(2):216-25.
105. Kakagia DD, Kazakos KJ, Xarchas KC, Karanikas M, Georgiadis GS, Tripsiannis G, et al. Synergistic action of protease-modulating matrix and autologous growth factors in healing of diabetic foot ulcers. A prospective randomized trial. J Diabetes Complications. 2007;21(6):387-91.
106. Castro A. Revisão sistemática e meta-análise. In: Atallah A, Castro A, editors. Evidências para melhores decisões clínicas. São Paulo: Lemos-Editorial; 1998.
107. Veves A, Sheehan P, Pham HT. A randomized, controlled trial of Promogran (a collagen/oxidized regenerated cellulose dressing) vs standard treatment in the management of diabetic foot ulcers. Arch Surg. 2002;137(7):822-7.
108. Lobmann R, Zemlin C, Motzkau M, Reschke K, Lehnert H. Expression of matrix metalloproteinases and growth factors in diabetic foot wounds treated with a protease absorbent dressing. J Diabetes Complications. 2006;20(5):329-35.
109. Duteille F, editor Evaluation of the use of a point of care test for proteases to identify patients with increased risk of skin graft failure. EWMA; 2013; Copenhagen.
110. Soares KVS, AA. C. Projeto de pesquisa para ensaios clínicos randomizados. In: Atallah A, Castro A, editors. Medicina baseada em evidências: fundamentos da pesquisa clínica. São Paulo: Lemos-Editorial; 1998. p. 63-73.

111. Atallah A. Estrutura mínima de um projeto de pesquisa clínica. Diagn tratamento. 2002;7(4):35-9.
112. Santos VL, Azevedo MA, Silva TS, Carvalho VM, Carvalho VF. [Crosscultural adaptation of the pressure ulcer scale for healing to the portuguese language]. Rev Lat Am Enfermagem. 2005;13(3):305-13.
113. de Gouveia Santos VL, Sellmer D, Massulo MM. Inter rater reliability of Pressure Ulcer Scale for Healing (PUSH) in patients with chronic leg ulcers. Rev Lat Am Enfermagem. 2007;15(3):391-6.
114. Günes UY. A prospective study evaluating the Pressure Ulcer Scale for Healing (PUSH Tool) to assess stage II, stage III, and stage IV pressure ulcers. Ostomy Wound Manage. 2009;55(5):48-52.
115. Hon J, Lagden K, McLaren AM, O'Sullivan D, Orr L, Houghton PE, et al. A prospective, multicenter study to validate use of the PUSH in patients with diabetic, venous, and pressure ulcers. Ostomy Wound Manage. 2010;56(2):26-36.
116. Maklebust J. PUSH Tool reality check: audience response. Pressure Ulcer Scale for Healing. Adv Wound Care. 1997;10(5):102-6.
117. Stotts NA, Rodeheaver GT. Revision of the PUSH Tool using an expanded database. Pressure Ulcer Scale for Healing. Adv Wound Care. 1997;10(5):107-10.
118. Stotts NA, Rodeheaver GT, Thomas DR, Frantz RA, Bartolucci AA, Sussman C, et al. An instrument to measure healing in pressure ulcers: development and validation of the pressure ulcer scale for healing (PUSH). J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001;56(12):M795-9.

APÊNDICES

APENDICE A

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Número do artigo (cód) _____ Fonte Consultada: _____

1 Título: _____

2 Revista: _____ Ano: _____

Nº _____ Pag _____ Idioma _____

3 Autores: _____

3.1 Formação do autor principal: _____

3.2 Local de atuação: _____

4 Tipo de Estudo: _____

5 Objetivos:

6 Amostra: _____ Sexo: _____ Idade _____

7 Escopo:

8 Tipo de intervenção: _____

9 Desenho metodológico: _____

10 Resultados:

11 Conclusões: _____

Código/autor/tipo de estudo/ ano/ amostra	Objetivos	Método	Medidas de desfecho	Resultados
---	-----------	--------	---------------------	------------

Conclusão:		Nível de Evidencia:	Qualidade do estudo (Escala de Jadad) =	

ANEXOS

Código/autor/tipo de estudo/ano/amostra	Objetivos	Método	Medidas de desfecho	Resultados
<p>E7</p> <p>Gottrup F, Cullen B, Karsmark T, Mikkelsen M, Nisbet L, Gibson MC.</p> <p>Ensaio clínico randomizado multicêntrico</p> <p>2013</p> <p>39</p>	<p>Comparar resultados clínicos de pacientes tratados com ORC+C+ prata ao tratamento padrão.</p> <p>Responder ao tratamento (definido como redução de $\geq 50\%$ área da ferida em até 4 semanas); não responder ($< 50\%$ redução área em 4 semanas); Melhorar ($\geq 50\%$ redução área);</p>	<p>GT= ORC+C+prata</p> <p>GC= biatan para moderado exsudato</p> <p>Mesorb para alto exsudato</p> <p>Trocas 2x semana ou de acordo com condição da ferida</p> <p>Mensuração da ferida e colhido amostra do fluido</p>	<p>$\geq 50\%$ de redução área da ferida até 4 semanas de tratamento</p>	<p>Maior número de pacientes 19 (79%) apresentaram redução área da ferida em $\geq 50\%$ ($p=0,035$) no GT</p> <p>% redução $\geq 50\%$ área avaliadas em 4, 8 e 10 semanas. Maior proporção para GT ($p=0,035$; $p=0,018$; $p=0,046$). Em relação ao GC.</p> <p>Durante 14 semanas de tratamento, a proporção de feridas cicatrizadas no GT foi maior que GC ($p>0,05$).</p> <p>Nível elastase significativamente mais alto no grupo dos não responsivos ao tratamento ($p=0,028$)</p> <p>Soma de elastase e MMP-9 maior no grupo não</p>

	<p>cicatrização (completa epitelação)</p> <p>Determinar se há diferença bioquímica entre os pacientes que responderam ao tratamento e os que não responderam.</p>			responsivo ao tratamento (p=0,012)
<p>Conclusão: os resultados sugerem que ORC+C+prata normaliza o microambiente da ferida e protege contra infecção, resultando em melhora da cicatrização. Demonstra que a combinação de proteases pode ser marcador de prognóstico mais relevante do que protease individual.</p>			<p>Nível de Evidencia: A1b</p>	<p>Qualidade do estudo (Escala de Jadad) = 04</p>
Código/autor/tipo de	Objetivos	Método	Medidas de	Resultados

estudo/ano/amostra			desfecho	
<p>E8</p> <p>Kakagia DD et al</p> <p>Ensaio clinico randomiado</p> <p>2007</p> <p>51</p>	<p>Comparar a eficácia da combinação de ORC+C e fatores de crescimento autólogo (FC) para uso de qualquer dos métodos isoladamente e determinar se esta combinação e mais benéfica no tratamento de pé diabético</p>	<p>G1 – ORC+C</p> <p>G2 – FC autólogo</p> <p>G3 – ORC+C e FC autólogo</p> <p>Desbridamento prévio; cultura, fotografia e planimetria semanal</p> <p>Acompanhamento por 8 semanas</p>	<p>Largura</p> <p>Comprimento</p> <p>Profundidade</p>	<p>Diminuição na largura, comprimento e profundidade maior para o G3 (p=0,001).</p> <p>Redução das três dimensões maior em G1 quando comparado ao G2. Não houve diferença estatística.</p>
<p>Conclusão: Associação de ORC+C+FC autólogo acelera cicatrização em úlceras diabéticas. Eficácia superior ao G1 e G2 sozinhos.</p>			<p>Nível de Evidencia: A1b</p>	<p>Qualidade do estudo (Escala de Jadad) = 03</p>

Autor	Tipo Estudo (Sigla)	Amostra				Perdas <i>follow up</i>	Medidas de desfecho	Follow up	100% epitelização	Redução área ferida	Classificação Ferida	Periodicidade e troca curativo	Cobertura associada	Tempo de cicatrização GT	Cobertura do controle
		Experimental		Controle											
		n	N	N	N										
Gotrup F et al	ECR multicêntrico	24		15		5	Ferida responder ao tratamento e análise bioquímica	14	52%		2x semana	Biatan (moderado exsudato); Mesorb (alto exsudato); curativo umido (pouco exsudato)		O mesmo do secundário	
Kakagi a DD et al.	ECR	17	18	17	18	3	Largura, comprimento e profundidade da ferida	8			Diária	Filme		FC autólogo	