



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM MESTRADO

MARCELO MARQUES DA SILVA GAETA

**ESTADO DA ARTE SOBRE A APLICAÇÃO DA TERAPIA POR
PRESSÃO NEGATIVA COM INSTILAÇÃO PARA CICATRIZAÇÃO
DE FERIDAS COMPLEXAS – UM ESTUDO BIBLIOMÉTRICO**

Guarulhos

2017

MARCELO MARQUES DA SILVA GAETA

**ESTADO DA ARTE SOBRE A APLICAÇÃO DA TERAPIA POR
PRESSÃO NEGATIVA COM INSTILAÇÃO PARA CICATRIZAÇÃO
DE FERIDAS COMPLEXAS – UM
ESTUDO BIBLIOMÉTRICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Enfermagem da
Universidade Guarulhos para obtenção do título de
Mestre em Ciências.

Orientadora: Profa. Dra. Viviane Fernandes de Carva-
lho

Guarulhos

2017

**Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Bibliotecas Fernando Gay da
Fonseca**

G129e

Gaeta, Marcelo Marques da Silva

Estado da arte sobre a aplicação da terapia por pressão negativa com instilação para cicatrização de feridas complexas - um estudo bibliométrico. / Marcelo Marques da Silva Gaeta. -- 2017.

64 f.; 31 cm.

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

Dissertação (Mestrado em Enfermagem) – Centro de Pós-Graduação e Pesquisa, Universidade Guarulhos, Guarulhos, SP, 2017.

CDD. 610.73



Universidade Guarulhos - UNG

A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Dissertação de Mestrado, intitulada **“Estado da arte sobre a aplicação da terapia por pressão negativa com instilação para cicatrização de feridas complexas – Um estudo Bibliométrico”**, em sessão realizada em 13 de novembro de 2017, considerou o candidato **Marcelo Marques Gaeta** aprovado.

1. Profa. Dra. Viviane Fernandes de Carvalho *Viviane Fernandes de Carvalho*

2. Prof. Dr. Josué de Moraes *Josué de Moraes*

3. Prof. Dr. Pedro Soler Coltro *Pedro Soler Coltro*

É expressamente proibida a comercialização deste documento tanto na sua forma impressa como eletrônica. Sua produção total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que citada a fonte.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo dom da vida e por estar sempre tão presente em minha vida...

Ao meu pai Antonio em memória, por ser ainda para mim, uma referência muito grande de integridade, seriedade, honestidade, caráter e ser humano.

Ao meu irmão Cristiano, pelo apoio, ajuda e incentivo ao longo do curso.

À minha amiga, Sueli Gonçalves dos Santos, pelo apoio, ajuda e incentivo nos momentos de fraqueza e, sobretudo, por estar sempre de prontidão para me ajudar.

A todos que contribuíram de uma forma direta ou indireta para que esse estudo se tornasse realidade.

Aos professores da Universidade Guarulhos pelo conhecimento compartilhado.

À professora Viviane Fernandes de Carvalho por auxiliar-me nesse projeto.

Aos professores avaliadores (Prof. Dr. Pedro Soler Coltro e Prof. Dr. Josué de Moraes) pelos preciosos pareceres e respeito para comigo.

A Universidade Guarulhos pela oportunidade de realização desse sonho.

E principalmente a minha amada mãe Eunice, pelo amor, companheirismo, amizade, apoio, consolo e, sobretudo, por sempre acreditar que sou uma pessoa muito maior e melhor do que acredito ser....

DEDICATÓRIA

A Deus por ter me concedido forças para essa jornada!

A meu pai Antonio, grande amigo, que saudade!

A meu irmão Cristiano.

À minha amada mãe Eunice.

E principalmente a todos àqueles de quem cuidarei e educarei até o final de minha vida...

EPÍGRAFE

O Encontro Marcado

De tudo ficaram três coisas...

A certeza de que estamos começando...

A certeza de que é preciso continuar...

*A certeza de que podemos ser interrompidos
antes de terminar...*

Façamos da interrupção um caminho novo...

Da queda, um passo de dança...

Do medo, uma escada...

Do sonho, uma ponte...

Da procura, um encontro!

Fernando Sabino

RESUMO

Introdução: A ferida complexa é uma lesão de difícil resolução, aguda ou crônica. O desenvolvimento desse tipo de lesão aumenta o tempo de hospitalização, os custos com o tratamento e as taxas de morbimortalidade. Neste contexto, a terapia por pressão negativa e a terapia por pressão negativa com instilação, aparecem como opções terapêuticas para a cicatrização dessas feridas. **Objetivo:** Avaliar quantitativamente os estudos clínicos em humanos que utilizaram como opção terapêutica a terapia por pressão negativa com instilação para cicatrização de feridas complexas, identificar e descrever o perfil da produção científica internacional acerca do tema. **Métodos:** Trata-se de um estudo Bibliométrico realizado na base de dados Pubmed/Medline. Como estratégia de busca foi utilizado a expressão: “*negative pressure wound therapy with instillation.*” **Resultados:** Obtivemos acesso a n = 48 (100%) artigos, destes: n = 27 (56%) foram estudos de caso e n = 11 (23%) revisões de literatura, os EUA aparece com o maior número de publicações com n = 14 (38%), o ano de 2014 apareceu com o maior número de publicações n = 12 (25%), o periódico mais utilizado para publicação foi o International Wound Journal com n = 15 (30%), o objetivo dos ensaios clínicos n = 2 (50%) e estudos de coorte n = 4 (66%) que mais se destacaram foi comparar a TPN padrão com a TPNi. **Conclusão:** Concluimos com a realização desse estudo que existe uma preocupação da comunidade científica em buscar terapias adjuvantes que acelerem o processo de cicatrização, com uma hegemonia dos EUA quanto ao número de publicações e carência de estudos na Ásia e América latina, além de um elevado número de publicações de estudos de caso e revisões de literatura.

PALAVRAS CHAVE: Terapia a vácuo, pressão negativa, ferida complexa, cicatrização de feridas, instilação de drogas (Mesh – Pubmed/Medline).

RESUMEN

Introducción: La herida compleja es una lesión difícil de resolver, ya sea aguda o crónica. El desarrollo de este tipo de lesión aumenta el tiempo de hospitalización, los costos de tratamiento y las tasas de morbilidad y mortalidad. En este contexto, la terapia de presión negativa (TPN) y la terapia de presión negativa con instilación aparecen como una alternativa para la curación de estas heridas. **Objetivo:** Evaluar cuantitativamente los estudios clínicos en seres humanos que utilizaron como alternativa terapéutica a la terapia de presión negativa con instilación, identificar y describir el perfil de la producción científica internacional sobre el tema. **Métodos:** Es un estudio Bibliométrico realizado en la base de datos Pubmed / Medline. Como estrategia de búsqueda se utilizó la expresión: "negativa de la presión de la rata con la instilación.". **Resultados:** Se obtuvo acceso a un 48 artículos (100%), de los cuales: n = 27 (56%) fueron estudios de casos y n = 11 (23%) reseñas de la literatura, los n = 14 (38%), 2014 apareció en el mayor número de publicaciones n = 12 (25%), el periódico más utilizado para publicación fue International Wound Journal con n = 15 (30%), = 2 (50%) n = 4 (66%) Los estudios de "Coorte" que se destacaron más fueron comparar el NPT estándar con NTPi. **Conclusión:** Concluimos con este estudio que existe una preocupación dentro de la comunidad científica por buscar terapias adyuvantes que aceleren el proceso de cicatrización, pero con una hegemonía en Estados Unidos en cuanto al número de publicaciones y la falta de estudios en Asia y América Latina, así como un elevado número de publicaciones de estudios de casos y revisiones de literatura.

PALABRAS CLAVE: Terapia al vacío, presión negativa, herida compleja, cicatrización de heridas, instilación de drogas (Mesh, Pubmed/Medline).

ABSTRACT

Introduction: The complex wounds are difficult types of injuries to treat and heal, whether they are acute or chronic. The development of this type of injury increases hospitalization time, treatment costs and morbidity and mortality rates. In this context, negative pressure therapy (NPT) and negative pressure therapy with instillation appear as an alternative for the healing of these wounds. **Objective:** To evaluate quantitatively the clinical studies in humans that used as a therapeutic alternative to the negative pressure therapy with instillation, to identify and describe the profile of the international scientific production about the subject. **Methods:** This is a Bibliometric study carried out in the Pubmed / Medline database. As a search strategy the expression "negative pressure wound-rapy with instillation" was used. **Results:** We had access to an = 48 (100%) articles, of these: n = 27 (56%) were case studies and n = 11 (23%) literature reviews, the US appears with the highest number of publications with n = 14 (38%), 2014 appeared in the largest number of publications n = 12 (25%), the most used periodical for publication was International Wound Journal with n = 15 (30%), = 2 (50%) and " Coorte" studies n = 4 (66%) mostly detached were to compare the standard NPT with NTPi. **Conclusion:** With this study we conclude that there is a concern within the scientific community to seek adjuvant therapies that accelerate the healing process, but with a hegemony in the USA regarding the number of publications and lack of studies in Asia and Latin America, as well as a high number of case study publications and literature reviews.

KEYWORDS: Negative pressure, vacuum therapy, complex wound, wound healing, drug instillation (Mesh – Pubmed/Medline).

SUMÁRIO

1.	Introdução.....	15
1.1	Justificativa.....	22
2.	Objetivos.....	23
3.	Revisão de literatura.....	24
3.1	Cicatrização fisiológica de feridas.....	24
3.2	Cicatrização em feridas crônicas.....	26
3.3	Efeitos dos microorganismos em feridas.....	28
4.	Métodos.....	30
4.1	Tipo de pesquisa.....	30
4.2	Estudo Bibliométrico.....	30
4.3	Amostra	31
4.4	Critérios de inclusão do estudo.....	31
4.5	Critérios para exclusão do estudo.....	32
4.6	Coleta de dados.....	32
4.7	Instrumento de coleta de dados.....	32
4.8	Fonte de busca dos estudos.....	33

4.9 Estratégia de busca nas bases de dados.....	33
4.10 Processo de seleção dos estudos.....	33
5. Resultados (Artigo).....	34
6. Discussão.....	49
7. Conclusão.....	54
8. Bibliografia.....	55
Apêndice.....	63
Anexo A.....	64

LISTA DE ABREVIATURAS

SIGLA

SIGNIFICADO

EUA	– Estados Unidos da América
OHB	– Oxigenação Hiperbárica
TPN	- Terapia por pressão negativa
TPNi	– Terapia por pressão negativa com instilação
Et al.	– e colaborador (es)
MmHg	– milímetros de mercúrio
NPWT	– Terapia por pressão negativa (inglês)
NPWT-id	– Terapia por pressão negativa com instilação (inglês)
TNF- α	– Fator de necrose tumoral- α
MMPs	– metaloproteinases
TGF- β	– Fator transformador de crescimento beta
PDGF	– Fator transformador de crescimento derivado de plaquetas
IL- β 1	- Interleucina
VEFG	– Fator de crescimento vascular endotelial
TIMP	– Inibidor tecidual natural
MEC	– Matriz extracelular

LISTA DE FÍGURAS

Figura 1 - Processo de cicatrização fisiológica da pele.....26

Figura 2 - Expressão celular de MMPs e TIMPs em feridas agudas.....28

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Distribuição dos resultados dos desenhos de pesquisa.....44

Gráfico 2 - Distribuição dos resultados dos anos de publicação.....45

Gráfico 3 - Distribuição dos resultados dos anos das publicações.....46

Gráfico 4 - Distribuição dos resultados dos periódicos.....47

Gráfico 5 - Distribuição dos resultados dos objetivos dos ensaios clínicos.....48

Gráfico 6 - Distribuição dos resultados dos estudos de coorte.....49

1 - INTRODUÇÃO

A ferida pode ser definida como a perda da cobertura cutânea, podendo atingir não somente a pele, mas também os tecidos subcutâneos, músculos e ossos. É a quebra da solução de continuidade do revestimento externo do corpo, com ruptura de componentes e perda da fisiologia tecidual.¹ Feridas são consideradas a doença mais antiga que se tem conhecimento e até os dias atuais constituem um desafio e tema de grande relevância para a Medicina.²

Trata-se de um problema oneroso para os indivíduos acometidos, cuidadores, profissionais e gestores dos serviços de saúde. É sabido que o desenvolvimento de uma ferida de difícil tratamento, aumenta o tempo de hospitalização, eleva a quantidade de recursos necessários, sejam materiais, humanos ou financeiros e, sobretudo, acarreta em maiores taxas de morbi-mortalidade.³

No Brasil não existem dados exatos sobre as lesões complexas, contudo, estima-se que grande parte da população esteja acometida. Nos Estados Unidos da América (EUA), cerca de 2% da população (5 a 7 milhões de pessoas), desenvolvem essas afecções ao longo do ano e bilhões de dólares são gastos para financiar esses tratamentos. Na Inglaterra, em 2005 foram gastos 1,8 a 2,6 bilhões de libras para o tratamento de doentes com lesões por pressão e 1,47 a 19,1 bilhões de euros para o tratamento de feridas cirúrgicas infectadas.^{4,5}

Na grande maioria dos casos, feridas pequenas e sem agravantes como doenças crônicas com infecções associadas, evoluem para o processo de cicatrização rapidamente sem que seja necessário nenhum tipo de recurso especial. No entanto, parte dessas lesões podem se tornar de difícil resolução espontânea, transformando-se em uma ferida denominada complexa.⁶

A ferida complexa é uma lesão de difícil resolução, aguda ou crônica e que está associada a uma ou mais das seguintes situações, perda cutânea extensa, viabilidade dos tecidos comprometidos (concomitante com isquemia e/ou necrose local), infecções agressivas e associação com doenças sistêmicas que causam prejuízo para

os processos normais de cicatrização, como a diabetes, vasculopatias, vasculites, entre outras.⁶

As feridas complexas podem ser classificadas de acordo com a sua etiologia em traumáticas de diversas etiologias, cirúrgicas complicadas, necrotizantes, diabéticas, por vasculite, pós-irradiação, queimaduras, lesão por pressão e úlcera venosa.⁷

É reconhecido que o gerenciamento eficaz de feridas complexas requer uma avaliação abrangente e eficaz tanto do paciente como da ferida, para determinar o plano terapêutico ideal para obter a cura dessas lesões. Desta forma, existem numerosos fatores complicadores para a cicatrização dessas feridas, ocasionando em cura retardada e aumento dos recursos de saúde necessários para o tratamento, como idade superior a 65 anos, doença vascular, instabilidade hemodinâmica, ostomias, hipoalbuminemia, infecção sistêmica, obesidade, nutrição deficiente, doenças malignas, comprimento e profundidade da incisão e/ou ferida, anemia, diabetes, tabagismo, tratamento por irradiação, uso de esteroides, tempo de duração da ferida, colonização crítica, infecções e grande quantidade de exsudato.⁸

Neste contexto, a literatura aponta várias modalidades terapêuticas existentes, que promovem a resolução de feridas complexas, sobretudo, aquelas que apresentam sinais de infecção, como a oxigenoterapia hiperbárica, ondas de choques, laser, substitutos cutâneos e curativos.⁹⁻¹³ No entanto, a terapia por pressão negativa (TPN) e a terapia por pressão negativa com instilação (TPNi), oferecem benefícios adicionais para os pacientes, como um melhor custo efetividade que pôde ser observado nos estudos de Flack S et al 2008¹⁴, que objetivou comparar o custo efetividade da TPN com o curativo padrão, para o tratamento do pé diabético, com resultados robustos que favorecem a TPN. E a pesquisa de Gabriel et al 2014¹⁵, que comparou o custo efetividade da TPN padrão com a TPNi, para o tratamento de lesões em extremidades e tórax, com resultados favoráveis a TPNi.

A TPN foi proposta pela primeira vez em 1966 por Mirazimov et al¹⁶, como método auxiliar para otimizar a integração de enxertos de pele ao leito da ferida¹⁶. No entanto, Morykwas e Argenta em seu estudo de 1997¹⁷, apresentaram evidências científicas mais consistentes acerca dos benefícios da TPN para o tratamento auxiliar de feridas complexas. A título de precisão para o uso do termo, a expressão “pressão negativa” não é “fisicamente” correta e sim pressão subatmosférica, no entanto, a

expressão “pressão negativa” foi consagrada pelo uso, bem como, devido ao fato das mais respeitadas referências internacionais versarem sobre “*negative pressure*” e “*vacuum therapy*.”¹⁷

A TPN atua no leito da ferida com o auxílio de uma esponja hidrofóbica de poliuretano ligada por um tubo plástico conectado a uma unidade de terapia. Essa unidade de terapia pode ser ajustada a uma pressão que pode variar de 50 a 200 mmHg pode ser utilizada de forma contínua ou intermitente, produzindo uma pressão negativa no sistema e na ferida.¹⁸⁻²¹

Estudos têm mostrado que a pressão negativa tem a capacidade de promover uma drenagem de fluidos do leito da ferida e do espaço intersticial, reduzindo a população bacteriana, edema, bem como, aumentando o fluxo sanguíneo local e a formação de tecido de granulação, efeitos esses que reconhecidamente favorecem a cicatrização de feridas.¹⁸⁻²¹

A força mecânica gerada pela pressão negativa, aplicada no leito da ferida, associado a outros benefícios promovidos pela sucção é capaz de substituir a perda da integridade tissular pela base estrutural necessária para que ocorra a proliferação celular. As proteínas quinase, receptores específicos da membrana celular, ao perceberem mudanças na conformação do citoesqueleto, pela ação exercida pelo vácuo, traduz esse estímulo mecânico para o interior da célula, por intermédio da produção do segundo mensageiro, responsável pela alteração genética, mitogênica e aumento da síntese de colágeno.¹⁸⁻²¹

Uma característica comum das feridas complexas é a presença de edema e congestão vascular perilesão. A força de sucção da terapia exercida pelo vácuo sob a ferida é distribuída aos tecidos adjacentes. Essa força promove a remoção do excesso de fluidos dos espaços intersticiais, promovendo a redução do edema, bem como a restauração do fluxo vascular e linfático normal, proporcionando novamente a oferta de oxigênio trazida pela corrente sanguínea, além da retirada de catabólitos por intermédio do sistema linfático.¹⁸⁻²¹

O excesso de exsudato e níveis elevados de enzimas proteolíticas (metaloproteínases) e citocinas pró-inflamatórias é uma característica comum de feridas complexas. A sucção decorrente da aspiração, promove a remoção dessas metalopro-

teinasas e citocinas pró-inflamatórias, que sabidamente são responsáveis pela apoptose e degradação da matriz extracelular respectivamente.¹⁸⁻²¹

A literatura tem demonstrado que a aplicação de TPN aumenta o fluxo sanguíneo na ferida e por consequência estimula a formação do tecido de granulação. Em seu estudo de 1997 Morykwas e Argenta¹⁷, por intermédio da utilização de ultrassonografia com Doppler, demonstraram que o fluxo sanguíneo nos tecidos adjacentes à ferida aumentou com a TPN, sendo que o maior fluxo sanguíneo estava diretamente relacionado ao aumento da pressão do equipamento para 125 mmHg, pressões maiores ou menores que esta apresentaram menor fluxo sanguíneo.¹⁸⁻²¹

Esta tecnologia proporciona também um aumento no número de capilares no leito da ferida, bem como a deposição de tecido conjuntivo e matriz celular, que conjuntamente formam o tecido de granulação. Chen et al 2005,²¹ em seu estudo experimental que comparou por meio de biópsias a presença de brotos vasculares em feridas tratadas com TPN e com tratamento conservador. Nos períodos determinados (seis e vinte quatro horas, três e seis dias) a densidade de brotos capilares no grupo submetido à TPN foi significativamente maior quando comparados ao grupo controle ($p < 0,01$.)²¹

A TPN para o tratamento de feridas complexas, agudas ou crônicas, possui relevante evidência científica de sua eficácia.²² Está no mercado há mais de duas décadas e tem se constituído como uma terapia de primeira linha, no manejo dessas lesões. No entanto, recentes pesquisas realizadas têm relatado que a TPN possui limitações, sobretudo, em feridas com grande quantidade de exsudato espesso, dificuldade de remoção de infecções em áreas na ferida de difícil acesso, bem como, curativos dolorosos, por ocasião da remoção de sua esponja.^{22,23}

Pesquisas realizadas sugerem que a terapia por pressão negativa com instilação (TPNi) é uma evolução da TPN padrão, pois oferece benefícios adicionais para o tratamento de feridas complexas. Descrita pela primeira vez em 1998 por Fleischmann et al²³ para gerenciamento de feridas infectadas que não responderam ao tratamento padrão, esses pesquisadores incorporaram à TPN padrão um sistema de irrigação contínua de fluídos, alimentada pela gravidade.²⁴⁻²⁶

Um sistema de terapia por pressão negativa com instilação comercialmente disponível é o (*Svedman Wound Treatment System, Innovative Therapies Inc, Hunt Valley, MD*). Nesse sistema a solução tópica é instilada enquanto a pressão negativa está sendo aplicada (instilação contínua). Com este tipo de sistema quando a pressão negativa é aplicada os túneis podem permanecer colapsados e as bordas da ferida podem ser tracionadas juntamente, desta forma, áreas dentro da ferida podem ser inacessíveis para a solução instilada.²⁶

Já a última tecnologia para aplicação de terapia por pressão negativa a (*V.A.C. VeraFlo therapy, San Antonio, Texas, EUA*) criada em 2013 para o tratamento de feridas complexas. Consiste na aplicação de terapia por pressão negativa padrão (NPWT) aliado a um sistema de irrigação de feridas (NPWTi-d). Pode ser utilizado na forma padrão, ou seja, terapia por pressão negativa sem instilação ou como um sistema automatizado de instilação de soluções tópicas, de forma automatizada e intermitente, durante um determinado período de tempo, previamente programado. A grande inovação desse sistema se deve ao fato da solução tópica ser entregue à ferida com volume e período de tempo predefinidos, diferentemente da alimentação por gravidade. Uma outra ferramenta importante desse novo sistema é permitir que o clínico determine visualmente o volume de solução tópica apropriado para cada tipo de ferida.²⁶

O fabricante informa que esse equipamento foi projetado de modo que um ciclo repetitivo de NPT, instilação de uma solução e tempo de espera possa ser realizado para fornecer tratamento à ferida. Pode ser programado, por exemplo, para instilar uma solução por 1 a 2 minutos (longo o suficiente para saturar a esponja) seguidos de um período de espera de até 5 minutos (intervalo de 1 segundo a 1 hora) e contínua NPT por 3 horas (intervalo de ajuste de vácuo de 1 minuto a 12 horas) a uma pressão que pode variar de 50 a 200 mmHg. O volume de fluido a ser infundido na lesão em um período de 24 horas é determinado pelo médico de acordo com a solução utilizada e metas estabelecidas para cada paciente.²⁷

A terapia por pressão negativa com instilação foi criada para auxiliar na cicatrização de feridas complexas, melhorando o ambiente da ferida, por intermédio de uma série de mecanismos, como: remoção de fluidos e materiais infecciosos, diminuição do tamanho da ferida, aumento da perfusão, alongamento, diferenciação e atividade celular, formação de tecido de granulação e redução do edema. Acredita-se que o êxito dessa modalidade terapêutica se deva em parte a manutenção de um ambiente úmido, limpeza da ferida, soltando materiais contaminantes durante a fase de pressão negativa. Esta modalidade terapêutica fornece irrigação para a ferida em locais de difícil acesso, em um ambiente selado, evitando, desta forma, possíveis contaminações cruzadas.^{28,29}

Neste contexto, evidências científicas vêm sendo construídas acerca dos benefícios da TPNi quando comparado a TPN padrão e outras modalidades terapêuticas, são exemplos: promover um aumento do tecido de granulação e redução do tamanho da ferida como observado no estudo de Brinkert D et al de 2013,³⁰ redução absoluta de bactérias como observado no estudo de Goss SG et al 2014.³¹ Acredita-se também que a TPNi proporcione menores chances de contaminação cruzada, quando comparada ao sistema tradicional, como relatado por Allen et al em seu estudo *in vitro* de 2014.³² Já o estudo de Kim et al de 2015³³, que é considerado um marco no tratamento por pressão negativa com instilação em feridas complexas, evidenciou um menor tempo para visita ao centro cirúrgico, menor tempo para cirurgia final e maior percentual de feridas fechadas antes da melhora da cultura.

Acredita-se também que a TPNi tenha a capacidade de oferecer tratamento a ferida em locais de difícil acesso, como em regiões de túneis, como foi observado no estudo de Rycerz AM et al 2013.³⁴

A literatura tem relatado a utilização da TPNi em uma grande variedade de feridas, dentre elas: lesões por pressão, pé diabético, fascite necrozante, feridas pós radiação, Síndrome de Fournier, cirurgias ortopédicas infectadas, osteomielite sem tratamento, feridas traumáticas, deiscência de parede, empiema pleural, queimaduras, feridas por vasculite, enxertos infectados e feridas por neuropatia, contudo, os pesquisadores sugerem que devam ser realizados uma gama maior de estudos que evidenciem e validem em quais feridas mais se beneficiariam da TPNi.³⁵

Já às contraindicações para a utilização de terapia por pressão negativa com instilação podem ser descritas as lesões com presença de tecido necrótico, fístulas presentes não entéricas ou inexploradas, malignidade na ferida, curativos colocados em contato direto com vasos sanguíneos expostos, sítios anastomóticos, órgãos ou nervos, curativos com octenisept, peróxido de hidrogênio, soluções à base de álcool, em cavidade abdominal e torácica, não deve ser usado em feridas que requerem contínua pressão negativa, sobre estruturas instáveis, em pacientes com risco aumentado de hemorragia, sobre retalhos de enxertos, não devem ser iniciados quando agentes hemostáticos estão sendo utilizados no leito da ferida.³⁶

Não há um consenso na literatura sobre a solução de instilação mais eficaz para o tratamento de feridas complexas. Para a escolha da solução ideal o médico deverá considerar o tempo de permanência, as propriedades das soluções a serem utilizadas, incluindo a sua toxicidade, tolerabilidade, disponibilidade e custo. As soluções mais comumente utilizadas incluem a solução salina 0,9%, antibióticos (Gentamicina, Metronidazol, Rifampicina, Doxicilina, Polimixina e Octenidine), antissépticos (Clorexidine, Polihexanida 0,1%, betaína 0,1%, Microcyn, Líquido de Dakin, Nitrato de prata, solução de álcool polivinílico, Colistimetato de sódio) e Insulina.^{37,38}

Desta forma, Phillips et al em seu estudo de 2013³⁸ que utilizaram um explante de pele de porco para avaliar os efeitos da TPNi para a redução do biofilme de *Pseudomonas aeruginosa*, observaram uma redução significativa da carga bacteriana observada ao utilizar as soluções antissépticas (povidona iodo a 10%, chorexidina 0,05%, Gluconato, polihexametileno biguanida 0,1% e cloreto de polidioldimetilamônio a 0,02%) quando comparado a terapia por pressão negativa com instilação de solução salina 0,9%.³⁹

No entanto, o ensaio clínico randomizado de Kim JP et al de 2015⁴⁰, obtiveram resultados distintos. Esse estudo que teve por objetivo comparar os resultados de pacientes acometidos por feridas infectadas de diversas etiologias e diferentes locais, tratados com TPNi de solução salina 0,9% e TPNi de solução de 0,1% de polihexanida e 0,1% de betaína. Os resultados obtidos com essa pesquisa sugerem que a solução salina 0,9% pode ser tão eficaz como o antisséptico (0,1% de polihexanida mais 0,1% de betaína) para o tratamento adjunto de feridas infectadas.⁴⁰

A TPNi tem sido relatada pela literatura mundial como sendo um método adjunto promissor para a resolução de feridas complexas, agudas ou crônicas, contudo, tem sido observado uma carência de publicações de evidências científicas consistentes (nível 1 e 2). A maioria dos estudos acerca do tema têm se concentrado em relatos de casos e revisões de literatura. Desta forma, tem sido sugerido que sejam realizados estudos do tipo ensaios clínicos, randomizados, controlados e robustos, como forma de posicionar a TPNi no cenário das terapias adjuvantes de primeira linha para resolução de feridas complexas.⁴⁰

Vivemos em meio a uma epidemia de proporções mundiais de pessoas acometidas por feridas complexas, agudas ou crônicas. Trata-se de um problema oneroso para os pacientes, cuidadores, profissionais e gestores dos serviços de saúde. O desenvolvimento de uma ferida de difícil resolução aumenta o tempo de hospitalização, a utilização de recursos materiais, humanos ou financeiros e, sobretudo, acarreta em maiores taxas de morbi-mortalidade. Neste contexto, torna-se mandatório aos profissionais de saúde identificarem evidências científicas de terapias adjuvantes que acelerem o processo de cicatrização e, desta forma, possam contribuir para a melhora da qualidade de vida dos pacientes, bem como, para a diminuição dos custos com tratamentos e internações hospitalares prolongadas.

2- OBJETIVOS

- ✓ Avaliar quantitativamente os estudos clínicos em humanos que utilizaram como opção terapêutica a terapia por pressão negativa com instilação para cicatrização de feridas complexas e identificar e descrever o perfil da produção científica internacional, indexada na base de dados (Pubmed/Medline) acerca do tema.

3 – REVISÃO DE LITERATURA

3.1 – Cicatrização fisiológica de feridas

A fase inflamatória tem início no exato momento em que ocorre a lesão. Neste instante o sangue traz consigo plaquetas, hemácias e fibrina, promovendo a selagem das bordas da ferida, conferindo hemostasia a lesão, bem como, proteção contra contaminações. A lesão tecidual local faz com que sejam liberados mediadores bioquímicos, como: histamina, serotonina e bradicinina, que fazem com que ocorra uma vasodilatação e por consequência um aumento da permeabilidade local, proporcionando um extravasamento de líquidos para o espaço extracelular, desencadeando, desta forma, os sinais de processo inflamatório local: rubor, calor e edema. Essa resposta inflamatória dura cerca de três dias, os mediadores bioquímicos: histamina, serotonina, leucotaxina, bradicinina e prostaglandina, além de aumentarem a permeabilidade vascular, também promovem a exsudação plasmática e passagem de elementos celulares (neutrófilos e monócitos) para a área da ferida. A prostaglandina por sua vez, se constitui em um dos mais importantes mediadores bioquímicos do processo de cicatrização, pois além de estimular a exsudação vascular, estimula a mitose e a quimiotaxia de leucócitos. Os neutrófilos e monócitos ao chegarem ao local de lesão têm a função de desbridar à superfície da ferida e fagocitar partículas contaminadas e corpos estranhos. O pico de atividade dessas partículas polimorfonucleares ocorre após vinte e quatro e quarenta e oito horas do trauma, seguido por um maior aporte de macrófagos nos dois a três dias seguintes. Os macrófagos também são responsáveis pela ativação de fibroblastos e células endoteliais, que terão importante papel nas fases subsequentes.⁴²⁻⁴⁴

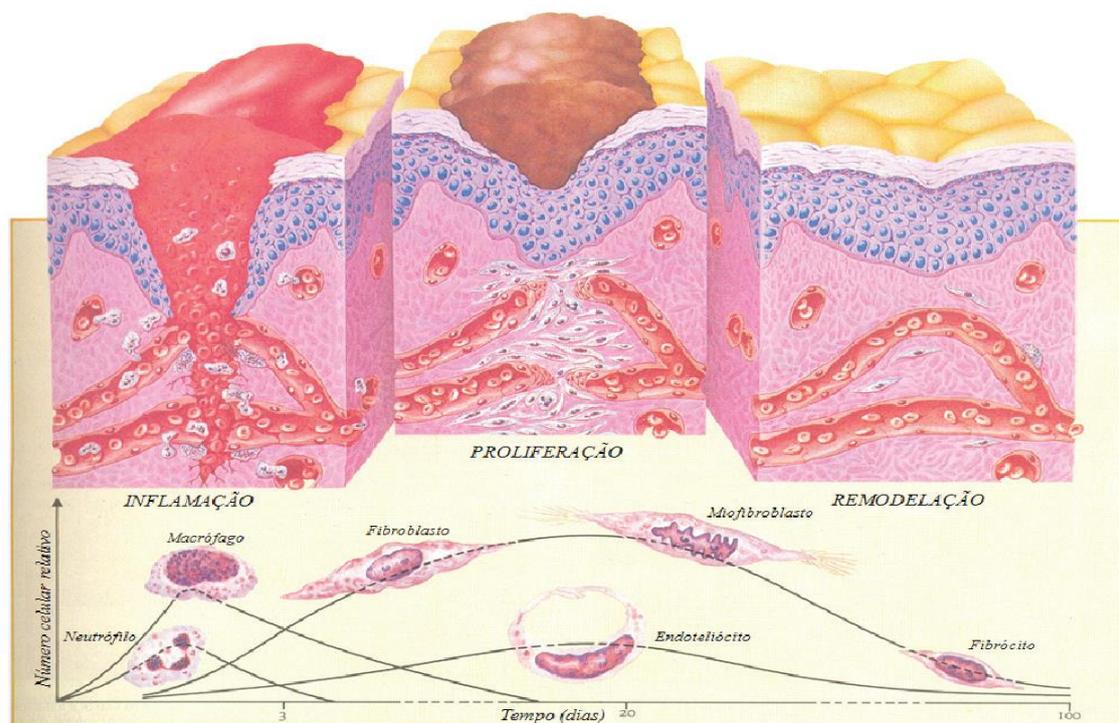
Já a fase proliferativa é composta por três eventos importantes que sucedem a fase inflamatória, são eles: neo-angiogênese, fibroplasia e epitelização. Esta fase é caracterizada pela formação de tecido de granulação, que por sua vez é constituído por um leito capilar, fibroblastos, macrófagos, colágeno, fibronectina e ácido hialurônico. Inicia-se por volta do terceiro dia e perdura por duas a três semanas após a lesão. A neo-angiogênese é o processo pelo qual ocorre a formação de novos vasos

sanguíneos, necessários para a manutenção do ambiente de cicatrização. A formação desses novos vasos se dá a partir de brotos endoteliais sólidos e migram da periferia para o centro da ferida, sobre uma malha de fibrina depositada no leito da lesão. A bradicinina, prostaglandina e outros mediadores bioquímicos oriundos de macrófagos ativados, estimulam a migração e mitose de células endoteliais. A neovangiogênese é, portanto, responsável não apenas pela nutrição tecidual, mas também pelo aporte de macrófagos e fibroblastos, para o local da ferida. Após a injúria células mesenquimais normalmente quiescentes e esparsas no tecido normal são transformadas em fibroblastos e são atraídas para o local de inflamação, onde se dividem e produzem componentes da matriz extracelular. A principal função dos fibroblastos é sintetizar colágeno, ainda na fase inflamatória. O colágeno é uma proteína de alto peso molecular, composta de glicina, prolina, hidroxiprolina, lisina e hidroxilisina. A síntese de colágeno depende da oxigenação das células, hidroxilação da prolina e lisina, reação essa produzida por uma enzima produzida pelo fibroblasto, na presença de coenzimas, vitaminas A,C,E, ferro, testosterona, tiroxina, proteínas e zinco. O colágeno é o material responsável pela sustentação e força tensil da cicatriz. A taxa de síntese de colágeno declina por volta de quatro semanas e então se equilibra com a taxa de destruição. Nas primeiras vinte e quatro a trinta e seis horas após a lesão, fatores de crescimento epidérmicos estimulam a proliferação de células do epitélio. As células epiteliais migram a partir das bordas da ferida e folículos pilosos próximos, induzindo à contração e neoepitelização da ferida, reduzindo a sua superfície. Os ceratinócitos localizados na camada basal migram para recobrir a ferida. A epitelização é responsável por uma série de alterações nos ceratinócitos da ferida, ou seja, separação, migração, proliferação, diferenciação e estratificação. A matriz extracelular substitui rapidamente o coágulo depositado no leito da ferida logo após o trauma. A sua principal função é restaurar a continuidade do tecido lesado, funcionando como um arcabouço para a migração celular. Os fibroblastos são a maior fonte de proteínas da matriz extracelular. Esta é constituída de diversas proteínas, dentre elas: fibrina, colágeno, proteoglicanos (ácido hialurônico, condroitina), glicoproteínas (fibronectina e laminina) água e eletrólitos.⁴²⁻⁴⁴

E por fim ocorre a fase de maturação da ferida, que tem início durante a terceira semana e se caracteriza pelo aumento da resistência do colágeno, sem, no entanto, aumentar a sua quantidade. Esse aumento da resistência se deve a remodelagem

das fibras de colágeno, com aumento das ligações transversas e melhor alinhamento do colágeno ao longo das linhas de tensão. Existe um equilíbrio entre a produção e degradação das fibras de colágeno neste período, em função da ação da colagenase. Essa fase perdura por praticamente toda a vida da ferida, embora a força tensil se estabilize após um ano.⁴²⁻⁴⁴

Figura 1 – Processo de cicatrização fisiológica da pele.



Processo de cicatrização fisiológica da pele, adaptado de Gray et al, 1995.

3.2 – Cicatrização em feridas crônicas

Em feridas crônicas, há inicialmente um retardo no afluxo de células inflamatórias para o local do ferimento, mas quando estas células se estabelecem, ocorre então um estado de inflamação crônica, prevenindo a deposição de componentes da matriz, o remodelamento e finalmente a cicatrização da ferida.⁴⁵⁻⁴⁸

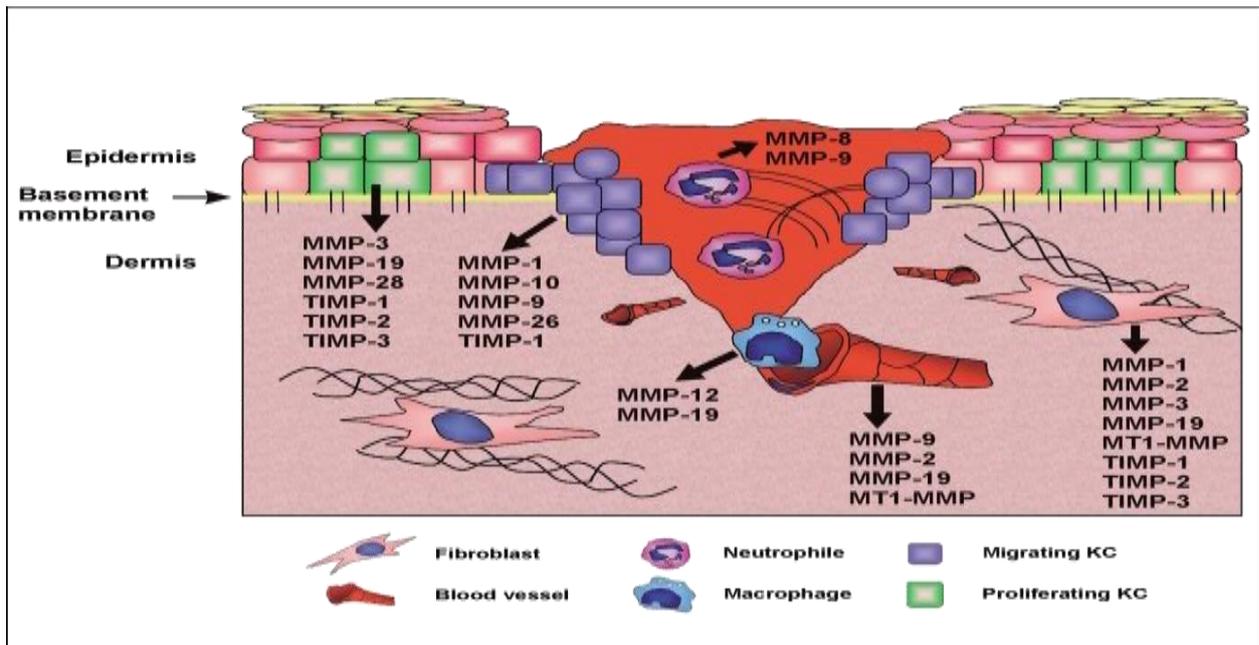
A resposta inflamatória sustentada é caracterizada por um aumento da liberação de moléculas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e as metaloproteinases (MMPs) destruidoras da matriz, as quais limitam o fechamento da ferida. Além disso, alterações nos fibroblastos podem causar a redução da deposição necessária do colágeno o que contribui para complicações na formação do tecido conjuntivo, comprometendo ainda mais o processo normal de cicatrização.⁴⁵⁻⁴⁸

Os fibroblastos isolados de feridas crônicas têm se mostrado senescentes e pouco responsivos aos fatores de crescimento: transformador beta (TGF- β) fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e outras citocinas. Os macrófagos por sua vez apresentam diminuição na 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). Desta forma, a secreção alterada ou ausência desses fatores de crescimento podem potencialmente comprometer a cicatrização.⁴⁵⁻⁴⁸

As MMPs por sua vez, constituem um grupo de enzimas proteolíticas (endopeptidases) zinco dependentes responsáveis pela degradação de componentes da matriz extracelular (MEC) e membranas basais. São reguladas pelo inibidor tecidual natural (TIMP) 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 equilíbrio.⁴⁹⁻⁵⁰

A expressão controlada das MMPs é uma parte crítica do processo de cicatrização, pois caso ocorra expressão elevada e prolongada haverá perturbação do equilíbrio entre a degradação e deposição dos elementos formados, ambiente este encontrado em feridas crônicas, resultando em prejuízo no fechamento da solução de continuidade. Estímulos como nível de protease elevado, presença de bactérias, biofilme e tecido desvitalizado prolongam tal desequilíbrio impedindo que o processo de cicatrização ocorra integralmente.⁴⁹⁻⁵⁰

Figura 2 – Expressão celular de MMPs e TIMPs em feridas agudas.



Expressão celular de MMPs e TIMPs em feridas agudas, adaptado de Toriseva & Kahari, 2009.^{48,49}

3.3 – Efeitos dos microorganismos em feridas.

A pele normalmente está colonizada por bactérias não patogênicas. A função dessas é inibir a colonização desse órgão por bactérias patogênicas. Sempre que há uma solução de continuidade na superfície cutânea ocorre uma migração bacteriana para o leito da ferida. As bactérias envolvem-se por uma camada protetora de exopolissacarídeos (a substância polimérica extracelular) que lhes serve de proteção não só das agressões exteriores, como também das defesas do próprio hospedeiro.⁵⁰

Essas bactérias presentes na superfície da ferida começam a se replicarem e aumentam sua atividade metabólica, os subprodutos resultantes, tais como endotoxinas e metaloproteinases, causam um impacto negativo em todas as fases de cicatrização de feridas. A presença de bactérias no leito da ferida pode ser dividida em quatro categorias distintas com base na resposta do hospedeiro induzido. Essas categorias são denominadas: contaminadas, colonizadas, criticamente colonizadas e infectadas.⁵¹

Uma ferida contaminada é definida como aquela com a presença de microorganismos não replicantes em seu interior. Já a ferida colonizada refere-se à presença de microorganismos replicantes que aderem à superfície da ferida, mas não causam danos celulares ao hospedeiro. As feridas colonizadas são aquelas que fazem progresso em direção à cura, a biomassa não prejudica a capacidade da ferida de se curar. O termo criticamente colonizado foi introduzido para descrever um nível crescente de carga bacteriana que é intermediária entre a categoria de colonização e infecção.⁵¹

As feridas que são criticamente colonizadas, por sua vez, não alcançarão a cura, porém pode não exibir sinais clássicos de infecção. Elas possuem um risco muito alto de se infectarem.⁵¹

Já os biofilmes que são comunidades biológicas com elevado grau de organização, permitem a interação entre microrganismos individuais, ao mesmo tempo em que permitem a troca de nutrientes e metabólitos. No leito das feridas crônicas os biofilmes conferem proteção bacteriana contra os efeitos de agentes agressivos, nomeadamente os agentes antimicrobianos, antibióticos e antissépticos, sendo difíceis de erradicar. Há assim um estado de colonização crítica bacteriana que pode facilitar a infecção do hospedeiro, quando as bactérias encontram facilidade de penetração celular no leito da ferida. Esses biofilmes podem conferir à ferida uma aparência rósea saudável mesmo que a ferida contenha grandes colônias de bactérias.⁵¹

A infecção por sua vez, ocorre quando há uma demonstração histologicamente comprovada de invasão de tecido por organismos e uma subsequente resposta inflamatória. As feridas infectadas podem demonstrar qualquer dos sinais clínicos clássicos de infecção.⁵¹

4 - MÉTODOS

4.1 Tipo de Pesquisa

Trata-se de um estudo Bibliométrico realizado na base de dados Pubmed/Medline. Ao utilizar a expressão: “*negative pressure wound therapy with instillation*,” nesta base de dados, obtivemos acesso a 108 artigos, após um processo de filtragem para estudos realizados em seres humanos, restaram 65 artigos. Destes 17 foram excluídos por não se enquadrarem aos critérios de inclusão ou se enquadrarem aos critérios de exclusão, são eles: artigos publicados em idiomas diferentes do inglês (5), temas diferentes do estudo proposto (2), artigos repetidos (1) e não disponíveis para *download* (09). Esses últimos divididos em: (estudos de casos (5) e revisões de literatura (4)). Para os artigos não disponíveis para *download* foi tentado contato com os respectivos autores por intermédio de e-mail, porém até o momento não obtivemos retorno. Por fim chegamos a 48 artigos que foram catalogados em um instrumento para coleta de dados (Apêndice A) e posteriormente armazenados no software Excel.

4.2 Estudo Bibliométrico

A bibliometria é um campo das áreas da biblioteconomia e da ciência da informação, que aplica métodos estatísticos e matemáticos para analisar e construir indicadores sobre a dinâmica e evolução da informação científica e tecnológica de determinadas disciplinas, áreas, organizações ou países. Segundo Pritchard, a bibliometria significa: Todos os estudos que tentam quantificar os processos de comunicação escrita. A bibliometria tem abrangência interdisciplinar ou multidisciplinar e pode ser aplicada a diversas áreas do conhecimento. Dentre as diversas possibilidades de aplicação do uso da bibliometria, podem-se destacar as seguintes: 1 – Identificar as tendências e crescimento do conhecimento em uma determinada dis-

ciplina, 2 – Estudar dispersão e obsolescências dos campos científicos, 3 – Medir o impacto das publicações e dos serviços de disseminação da informação, 4 - Estimar a cobertura das revistas científicas, 5 – Identificar autores e instituições mais produtivos, 6 – Identificar as revistas dos núcleos de cada disciplina, 6 – Estudar relações entre a ciência e a tecnologia, 7 – Investigar relações entre disciplinas e áreas do conhecimento.^{52,53}

4.3 Amostra

A amostra desta pesquisa foi constituída de artigos científicos que abordaram o tema: terapia por pressão negativa com instilação, para cicatrização de feridas complexas, em humanos, publicados em periódicos indexados na base de dados Pubmed/Medline, entre os anos de 2007 a 2016.

4.4 Critérios de inclusão dos estudos

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

Artigos científicos de desenhos de pesquisas que atendam aos objetivos do estudo, ou seja, utilização de terapia por pressão negativa com instilação para tratamento de feridas complexas, estudos realizados em seres humanos, estudos publicados entre os anos de 2007 e 2016 e artigos no idioma inglês.

4.5 Critérios para exclusão dos estudos

Os seguintes critérios foram utilizados para exclusão dos artigos: Editoriais e cartas publicadas na forma de resumos, estudos não publicados (teses e dissertações) e artigos não disponíveis para download.

4.6 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada no primeiro semestre de 2017, pela busca eletrônica a base de dados Pubmed/Medline, previamente estabelecida e revisada no segundo semestre de 2016.

4.7 Instrumento de coleta de dados

Os artigos foram lidos na íntegra, e seus dados coletados por meio de instrumento específico (apêndice A). Este instrumento é composto de dados referentes ao periódico como: nome, autor, volume, ano, número, desenho do estudo, local do estudo, tamanho da amostra, grupo experimental, grupo controle, tempo de seguimento dos participantes, características clínicas da ferida (origem, localização, tamanho) intervenções utilizadas no grupo experimental e grupo controle, regime de aplicação da TPN no grupo experimental e controle, tempos de coleta de dados, indicadores avaliados, principais resultados e conclusão. Posteriormente esses dados foram transferidos para planilhas no software Excel.

4.8 Fonte de busca dos estudos

A busca dos estudos foi orientada pela base eletrônica: Medline/Pubmed.

4.9 Estratégias de busca nas bases de dados

Para localização dos estudos relevantes que atenderam aos objetivos da pesquisa, foi utilizado na base de dados Pubmed/Medline a expressão: “*negative pressure wound therapy with instillation.*”

4.10 Processo de seleção dos estudos

A busca pelos artigos foi realizada pelo autor na base de dados Pubmed/Medline. Obtivemos acesso a 108 artigos e após um processo de filtragem para estudos realizados em seres humanos, restaram 65 artigos. Posteriormente foram selecionados 48 artigos que atenderam aos critérios de inclusão da pesquisa e que estavam disponíveis para download.

5 - RESULTADOS

Os objetivos desse estudo deram origem ao artigo abaixo descrito que será submetido à revista Aquichan para publicação, periódico classificado como Qualis/Capes B1, na área da enfermagem, com fator de impacto: 0,175.

Estado da arte sobre a aplicação da terapia por pressão negativa com instilação para cicatrização de feridas complexas - Um estudo Bibliométrico

Marcelo Marques da Silva Gaeta¹

Viviane Fernandes de Carvalho²

RESUMO

Introdução: A ferida complexa é uma lesão de difícil resolução, aguda ou crônica. O desenvolvimento desse tipo de lesão aumenta o tempo de hospitalização, os custos com o tratamento e as taxas de morbimortalidade. Neste contexto, a terapia por pressão negativa e a terapia por pressão negativa com instilação, aparecem como opções terapêuticas para a cicatrização dessas feridas. **Objetivo:** Avaliar quantitativamente os estudos clínicos em humanos que utilizaram como opção terapêutica a terapia por pressão negativa com instilação para cicatrização de feridas complexas, identificar e descrever o perfil da produção científica internacional acerca do tema. **Métodos:** Trata-se de um estudo Bibliométrico realizado na base de

dados Pubmed/Medline. Como estratégia de busca foi utilizado a expressão: “*negative pressure wound therapy with instillation*.” Foram incluídos artigos publicados entre os anos de 2007 e 2016. **Resultados:** Obtivemos acesso a n = 48 (100%) artigos, destes: n = 27 (56%) foram estudos de caso e n = 11 (23%) revisões de literatura, os EUA aparece com o maior número de publicações com n = 14 (38%), o ano de 2014 apareceu com o maior número de publicações n = 12 (25%), o periódico mais utilizado para publicação foi o International Wound Journal com n = 15 (30%), o objetivo dos ensaios clínicos n = 2 (50%) e estudos de coorte n = 4 (66%) que mais se destacaram foi comparar a TPN padrão com a TPNi. **Conclusão:** Concluímos com a realização desse estudo que existe uma preocupação da comunidade científica em buscar terapias adjuvantes que acelerem o processo de cicatrização, com uma hegemonia dos EUA quanto ao número de publicações e carência de estudos na Ásia e América latina, além de um elevado número de publicações de estudos de caso e revisões de literatura.

PALAVRAS CHAVE: Terapia a vácuo, pressão negativa, ferida complexa, cicatrização de feridas e instilação de drogas (Mesh – Pubmed/Medline).

1 - Enfermeiro, Mestre em ciências pela Universidade Guarulhos, Pós-graduado em Gerenciamento em Enfermagem, Enfermagem em Emergências e UTI. São Paulo, Brasil. marcelo_gaeta@globo.com.

2 – Enfermeira, Doutora em Ciências da Saúde pela Disciplina de Cirurgia Plástica da (Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo) São Paulo, Brasil. vivianefcarvalho@usp.br.

RESUMEN

Estado del arte sobre la aplicación de la terapia por presión negativa con instilación para cicatrización de heridas complejas –

Un estudio Bibliométrico

Introducción: La herida compleja es una lesión difícil de resolver, ya sea aguda o crónica. El desarrollo de este tipo de lesión aumenta el tiempo de hospitalización, los costos de tratamiento y las tasas de morbilidad y mortalidad. En este contexto, la terapia de presión negativa (TPN) y la terapia de presión negativa con instilación aparecen como una alternativa para la curación de estas heridas. **Objetivo:** Evaluar cuantitativamente los estudios clínicos en seres humanos que utilizaron como alternativa terapéutica a la terapia de presión negativa con instilación, identificar y describir el perfil de la producción científica internacional sobre el tema. **Métodos:** Es un estudio Bibliométrico realizado en la base de datos Pubmed / Medline. Como estrategia de búsqueda se utilizó la expresión: "negativa de la presión de la rata con la instilación." **Resultados:** Se obtuvo acceso a un 48 artículos (100%), de los cuales: n = 27 (56%) fueron estudios de casos y n = 11 (23%) reseñas de la literatura, los n = 14 (38%), 2014 apareció en el mayor número de publicaciones n = 12 (25%), el periódico más utilizado para publicación fue International Wound Journal con n = 15 (30%), = 2 (50%) n = 4 (66%) Los estudios de "Coorte" que se destacaron más fueron comparar el NPT estándar con NTPi. **Conclusión:** Concluimos con este estudio que existe una preocupación dentro de la comunidad científica por buscar terapias adyuvantes que aceleren el proceso de cicatrización, pero con una hegemonía en Estados Unidos en cuanto al número de publicaciones y la falta de estudios en Asia y América Latina, así como un elevado número de publicaciones de estudios de casos y revisiones de literatura.

PALABRAS CLAVE: Terapia al vacío, presión negativa, herida compleja, cicatrización de heridas, instilación de drogas (Mesh, Pubmed/Medline).

ABSTRACT

State of the art on the application of negative pressure therapy with instillation for wound healing complex

Bibliometric study

Introduction: The complex wounds are difficult types of injuries to treat and heal, whether they are acute or chronic. The development of this type of injury increases hospitalization time, treatment costs and morbidity and mortality rates. In this context, negative pressure therapy (NPT) and negative pressure therapy with instillation appear as an alternative for the healing of these wounds. **Objective:** To evaluate quantitatively the clinical studies in humans that used as a therapeutic alternative to the negative pressure therapy with instillation, to identify and describe the profile of the international scientific production about the subject. **Methods:** This is a Bibliometric study carried out in the Pubmed / Medline database. As a search strategy the expression "negative pressure wound-rapy with instillation" was used. This is a bibliometric study. **Results:** We had access to an = 48 (100%) articles, of these: n = 27 (56%) were case studies and n = 11 (23%) literature reviews, the US appears with the highest number of publications with n = 14 (38%), 2014 appeared in the largest number of publications n = 12 (25%), the most used periodical for publication was International Wound Journal with n = 15 (30%), = 2 (50%) and " Coorte" studies n = 4 (66%) mostly detached were to compare the standard NPT with NTPi. **Conclusion:** With this study, we conclude that there is a concern within the scientific community to seek adjuvant therapies that accelerate the healing process, but with a hegemony in the USA regarding the number of publications and lack of studies in Asia and Latin America, as well as a high number of case study publications and literature reviews.

KEYWORDS: Negative pressure, vacuum therapy, complex wound, wound healing, drug instillation (Mesh – Pubmed/Medline).

INTRODUÇÃO

A ferida pode ser definida como a perda da cobertura cutânea, podendo atingir não somente a pele, mas também os tecidos subcutâneos, músculos e ossos. É a quebra da solução de continuidade do revestimento externo do corpo, com ruptura de componentes e perda da fisiologia tecidual.¹ Feridas são consideradas a doença mais antiga que se tem conhecimento e até os dias atuais constituem um desafio e tema de grande relevância para a Medicina.²

Trata-se de um problema oneroso para os indivíduos acometidos, cuidadores, profissionais e gestores dos serviços de saúde. É sabido que o desenvolvimento de uma ferida de difícil tratamento, aumenta o tempo de hospitalização, eleva a quantidade de recursos necessários, sejam materiais, humanos ou financeiros e, sobretudo, acarreta em maiores taxas de morbi-mortalidade.³

No Brasil não existem dados exatos sobre as lesões complexas, contudo, estima-se que grande parte da população esteja acometida. Nos Estados Unidos da América (EUA), cerca de 2% da população (5 a 7 milhões de pessoas), desenvolvem essas afecções ao longo do ano e bilhões de dólares são gastos para financiar esses tratamentos. Na Inglaterra, em 2005 foram gastos 1,8 a 2,6 bilhões de libras para o tratamento de doentes com lesões por pressão e 1,47 a 19,1 bilhões de euros para o tratamento de feridas cirúrgicas infectadas.^{4,5}

Na grande maioria dos casos, feridas pequenas e sem agravantes como doenças crônicas e infecções associadas, evoluem para o processo de cicatrização rapidamente sem que seja necessário nenhum tipo de recurso especial. No entanto, parte dessas lesões podem se tornar de difícil resolução espontânea, transformando se em uma ferida denominada complexa.⁶

A ferida complexa é uma lesão de difícil resolução, aguda ou crônica e que está associada a uma ou mais das seguintes situações, perda cutânea extensa, viabilidade dos tecidos comprometidos (concomitante com isquemia e/ou necrose local), infecções agressivas e associação com doenças sistêmicas que causam prejuízo para

os processos normais de cicatrização, como o diabetes, vasculopatias, vasculites, entre outras.⁶

É reconhecido que o gerenciamento eficaz de feridas complexas requer uma avaliação abrangente e eficaz tanto do paciente como da ferida, para determinar o plano terapêutico ideal para obter a cura dessas lesões.⁸

Neste contexto, a literatura aponta várias modalidades terapêuticas existentes que promovem a resolução de feridas complexas, sobretudo, aquelas que apresentam sinais de infecção, como a oxigenoterapia, ondas de choques, laser, substitutos cutâneos e curativos⁹⁻¹³. No entanto, a terapia por pressão negativa (TPN) e a terapia por pressão negativa com instilação (TPNi), oferecem benefícios adicionais para os pacientes, como um melhor custo efetividade que pôde ser observado nos estudos de Flack S et al 2008¹⁴, que objetivou comparar o custo efetividade da TPN com o curativo padrão, para o tratamento do pé diabético, com resultados robustos que favorecem a TPN. E a pesquisa de Gabriel et al 2014¹⁵, que comparou o custo efetividade da TPN padrão com a TPNi, para o tratamento de lesões em extremidades e tórax, com resultados favoráveis a TPNi.

A TPN foi proposta pela primeira vez em 1966 por Mirazimov et al, como método auxiliar para otimizar a integração de enxertos de pele ao leito da ferida¹⁶. No entanto, Argenta e Morykwas em seu estudo de 1997¹⁷, apresentaram evidências científicas mais consistentes acerca dos benefícios da TPN para o tratamento auxiliar de feridas complexas.¹⁷

Estudos têm mostrado que a pressão negativa tem a capacidade de promover uma drenagem de fluidos do leito da ferida e do espaço intersticial, reduzindo a população bacteriana, edema, bem como, aumentando o fluxo sanguíneo local e a formação de tecido de granulação.¹⁸⁻²⁰

A TPN para tratamento de feridas complexas, agudas ou crônicas, possui relevante evidência científica de sua eficácia.²⁰ Está no mercado há mais de duas décadas e tem se constituído como uma terapia de primeira linha, no manejo dessas lesões.²⁰ No entanto, recentes pesquisas realizadas têm relatado que a TPN possui limitações, sobretudo, em feridas com grande quantidade de exsudato espesso, difi-

culdade de remoção de infecções em áreas na ferida de difícil acesso, bem como, curativos dolorosos, por ocasião da remoção de sua esponja.^{22,23}

Estudos realizados sugerem que a terapia por pressão negativa com instilação (TPNi) é uma evolução da TPN padrão, pois oferece benefícios adicionais para o tratamento de feridas complexas²³. Descrita pela primeira vez em 1998 por Fleischmann et al para gerenciamento de feridas infectadas que não responderam ao tratamento padrão, esses pesquisadores incorporaram à TPN padrão um sistema de irrigação contínua de fluídos, alimentada pela gravidade.²⁴⁻²⁶

Já a última tecnologia para aplicação de terapia por pressão negativa a (V.A.C. *VeraFlo therapy, San Antonio, Texas, EUA*) criada em 2013 para o tratamento de feridas complexas. Consiste na aplicação de terapia por pressão negativa padrão (NPWT) aliado a um sistema de irrigação de feridas (NPWTi-d). Pode ser utilizado na forma padrão ou como um sistema automatizado de instilação de soluções tópicas, de forma automatizada e intermitente, durante um determinado período de tempo, previamente programado.^{26,27}

A terapia por pressão negativa com instilação foi criada para auxiliar na cicatrização de feridas complexas, melhorando o ambiente da ferida, por intermédio de uma série de mecanismos, como a remoção de fluidos e materiais infecciosos, diminuição do tamanho da ferida, aumento da perfusão, alongamento, diferenciação e atividade celular, formação de tecido de granulação e redução do edema.^{28,29}

Neste contexto, evidências científicas vêm sendo construídas acerca dos benefícios da TPNi quando comparado a TPN padrão e outras modalidades terapêuticas, como promover um aumento do tecido de granulação e redução do tamanho da ferida como observado no estudo de Brinkert D et al de 2013,³⁰ redução absoluta de bactérias como observado no estudo de Goss SG et al 2014.³¹ Acredita-se também que a TPNi proporcione menores chances de contaminação cruzada, quando comparada ao sistema tradicional, bem como oferecer tratamento a ferida em regiões de túneis.^{32,33,34}

A literatura tem relatado a utilização da TPNi em uma grande variedade de feridas, como em lesões por pressão, pé diabético, fascite necrozante, feridas pós radiação, Síndrome de Fournier, cirurgias ortopédicas infectadas, osteomielite sem tra-

tamento, feridas traumáticas, deiscência de parede, empiema pleural, queimaduras, feridas por vasculite, enxertos infectados e feridas por neuropatia.³⁵

Já às contraindicações para a utilização de terapia por pressão negativa com instilação são às lesões com tecido necrótico, fístulas presentes não entéricas ou inexploradas, ou malignidade na ferida, curativos colocados em contato direto com vasos sanguíneos expostos, sítios anastomóticos, órgãos ou nervos, curativos com octenisept, peróxido de hidrogênio, soluções à base de álcool, em cavidade torácica e abdominal, não deve ser usado em feridas que requerem contínua pressão negativa, sobre estruturas instáveis, em pacientes com risco aumentado de hemorragia, sobre retalhos de enxertos, não devem ser iniciados quando agentes hemostáticos estão sendo utilizados no leito da ferida.³⁶

Não há um consenso na literatura sobre a solução de instilação mais eficaz para o tratamento de feridas complexas. Para a escolha da solução ideal o médico deverá considerar o tempo de permanência, as propriedades das soluções a serem utilizadas, incluindo a sua toxicidade, tolerabilidade, disponibilidade e custo. As soluções mais comumente usadas incluem a solução salina 0,9%, antibióticos (Gentamicina, Metronidazol, Rifampicina, Doxicilina, Polimixina e Octenidine), antissépticos (Clorexidina, Polihexanida 0,1%, betaína 0,1%, Microcyn, Líquido de Dakin, Nitrato de prata, solução de álcool polivinílico, Colistimetato de sódio) e Insulina.^{37,38,39,40}

A TPNi tem sido relatada pela literatura mundial como sendo um método adjunto promissor para a resolução de feridas complexas, agudas ou crônicas, contudo, tem sido observado uma carência de publicações de evidências científicas consistentes (nível 1 e 2). A maioria dos estudos acerca do tema têm se concentrado em relatos de casos e revisões de literatura. Desta forma, tem sido sugerido que sejam realizados estudos do tipo ensaios clínicos, randomizados, controlados e robustos, como forma de posicionar a TPNi entre as terapias adjuvantes de primeira linha para cicatrização de feridas complexas.⁴¹

Vivemos em meio a uma epidemia de proporções mundiais de pessoas acometidas por feridas complexas, agudas ou crônicas. Trata-se de um problema oneroso para os pacientes, cuidadores, profissionais e gestores dos serviços de saúde. O desenvolvimento de uma ferida de difícil resolução aumenta o tempo de hospitalização, a utilização de recursos materiais, humanos ou financeiros e, sobretudo,

as taxas de morbi-mortalidade. Neste contexto, torna-se mandatário aos profissionais de saúde identificarem evidências científicas de terapias adjuvantes que acelerem o processo de cicatrização e, desta forma, possam contribuir para a melhora da qualidade de vida dos pacientes, bem como, para a diminuição dos custos com tratamentos e internações hospitalares prolongadas.

OBJETIVO

Avaliar quantitativamente os estudos clínicos em humanos que utilizaram como opção terapêutica a terapia por pressão negativa com instilação para cicatrização de feridas complexas e identificar e descrever o perfil da produção científica internacional, indexada na base de dados (Pubmed/Medline) acerca do tema.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo Bibliométrico realizado na base de dados Pubmed/Medline. Ao utilizar a expressão: “*negative pressure wound therapy with instillation*,” nesta base de dados, obtivemos acesso a 108 artigos, após um processo de filtragem para estudos realizados em seres humanos, restaram 65 artigos. Destes 17 foram excluídos por não se enquadrarem aos critérios de inclusão ou se enquadrarem aos critérios de exclusão, são eles: artigos publicados em idiomas diferentes do inglês (5), temas diferentes do estudo proposto (2), artigos repetidos (1) e não disponíveis para *download* (09). Esses últimos divididos em: (estudos de casos (5) e revisões de literatura (4)). Para os artigos não disponíveis para *download* foi tentado contato com os respectivos autores por intermédio de e-mail, porém até o momento não obtivemos retorno. Por fim chegamos a 48 artigos que foram catalogados em um instrumento para coleta de dados e posteriormente armazenados no software Excel.

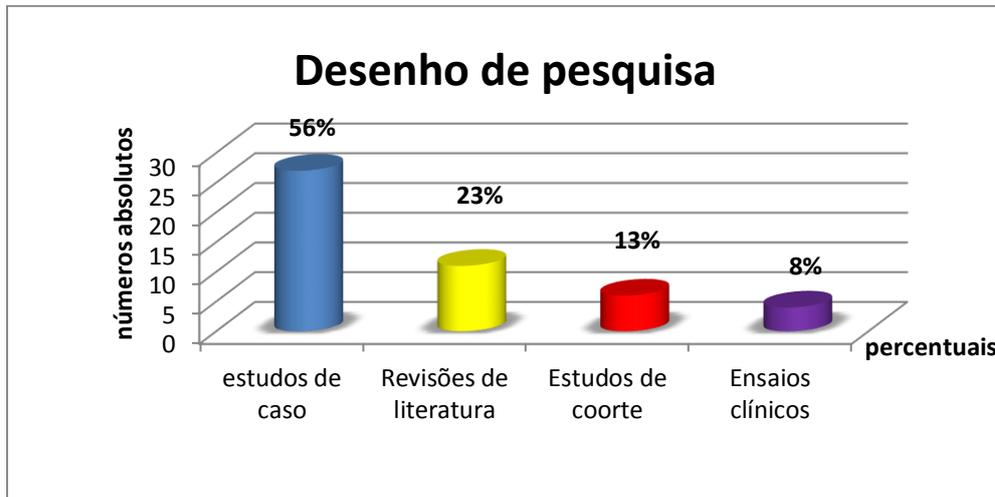
RESULTADOS

Já os 48 artigos inclusos na pesquisa, foram divididos em estudos de casos n = 27 (56%) que possuem grau de recomendação C e nível de Evidência 4, revisões de literatura n = 11 (23%) que possuem grau de recomendação B e nível de evidência 2C, estudos de coorte n = 6 (13%) que possuem grau de recomendação B e nível de evidência 2B e ensaios clínicos n = 4 (8%) que possuem grau de recomendação A e nível de evidência 1B. Já revisões sistemáticas de ensaios clínicos que possuem grau de recomendação A e nível de evidência 1A não foram encontradas nessa pesquisa. Classificações segundo o Oxford Center for Evidence-Based Medicine.

Os desenhos de pesquisa mais utilizados para as publicações foram os estudos de caso n = 27 (56%) seguido por revisões de literatura com n = 11 (23%). Esses números podem ser observados no gráfico 1.

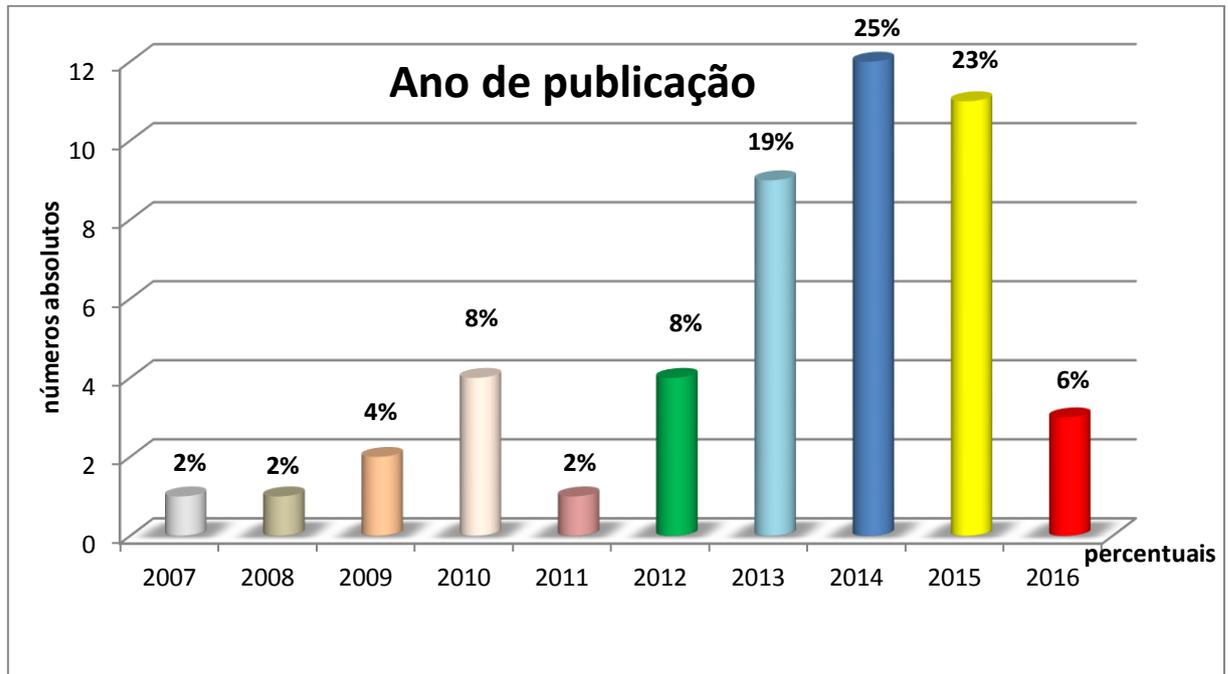
Gráfico 1. Distribuição do percentual do tipo de desenho de pesquisa utilizado nas publicações científicas da base de dados Pubmed/Medline na qual foi utilizada a expressão: *negative pressure wound therapy with instillation.*” Publicadas entre os anos de 2007 e 2016.

Gráfico 1.



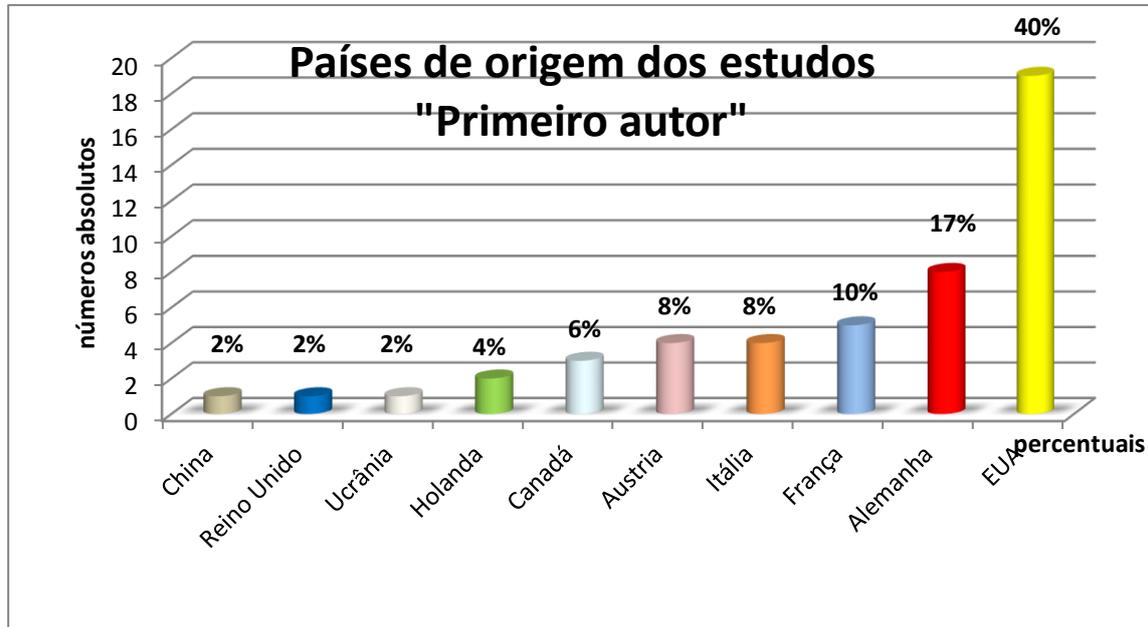
No período entre 2007 e 2016, houve uma heterogeneidade na quantidade de publicações sobre o tema, com destaque para o ano 2014 com o maior número de publicações $n = 12$ (25%), seguido por 2015 $n = 11$ (23%), 2016 $n = 3$ (6%), 2013 $n = 9$ (19%), 2012 $n = 4$ (8%), 2011 $n = 1$ (2%), 2010 $n = 4$ (8%), 2009 $n = 2$ (4%), 2008 $n = 1$ (2%) e 2007 $n = 1$ (2%). Esses números podem ser observados no gráfico 2.

Gráfico 2. Distribuição da produção científica na base de dados Pubmed/Medline na qual foi utilizada a expressão: “*negative pressure wound therapy with instillation.*” Entre os anos de 2007 e 2016, de acordo com o ano das publicações em que se destacou o ano 2014.

Gráfico 2.

Quando foi analisado a origem das publicações foi considerado o país do primeiro autor, desta forma, foi observado uma hegemonia dos EUA $n = 19$ (40%), seguido pela Alemanha $n = 8$ (17%), França $n = 5$ (10%), Itália $n = 4$ (8%), Áustria $n = 4$ (8%), Canadá $n = 3$ (6%), Holanda $n = 2$ (4%), Ucrânia $n = 1$ (2%), Reino Unido $n = 1$ (2%) e China $n = 1$ (2%). Esses números podem ser observados no gráfico 3.

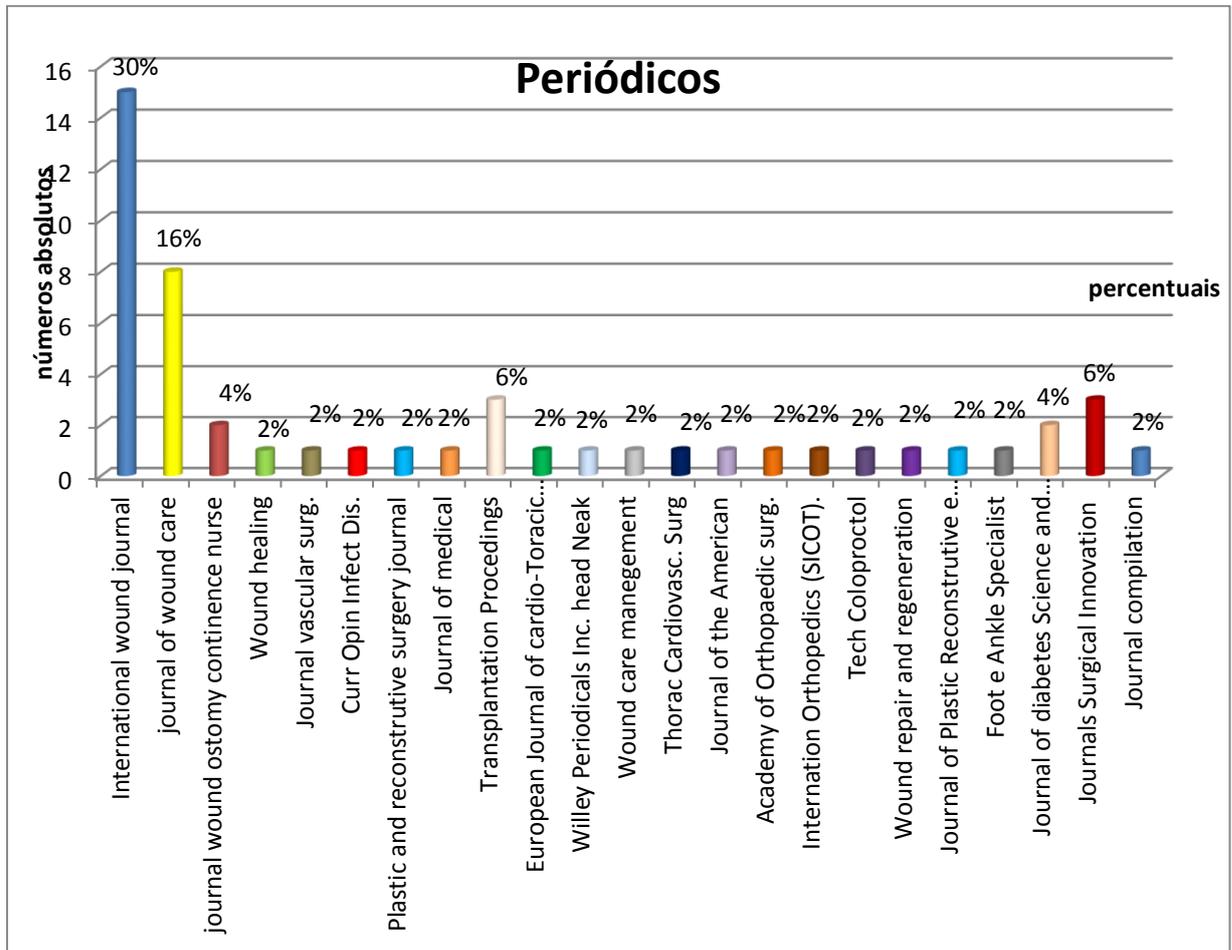
Gráfico 3. Distribuição da produção científica da base de dados Pubmed/Medline na qual foi utilizada à expressão: “*negative pressure wound therapy with instillation.*” Entre os anos de 2007 e 2016, com destaque para os USA com 19 (40%).

Gráfico 3.

Dentre os periódicos que mais publicaram o tema pesquisado destaca-se o *International Wound Journal* com $n = 15$ (30%), seguido por *Journal of Wound Care* $n = 8$ (16%), *Journal Wound Ostomy* $n = 2$ (4%), *Wound healing* $n = 1$ (2%), *Journal vascular Surgery* $n = 1$ (2%), *Curr Opin infected* $n = 1$ (2%), *Plastic and reconstrutive* $n = 1$ (2%), *Journal of Medic* $n = 1$ (2%), *Transplantation Proceeding* $n = 3$ (6%), *European Journal of Cardio-e Thoracic Surgery* $n = 1$ (2%), *Willey Periodicals Inc. Head Neck* $n = 1$ (2%), *Wound care Magement* $n = 1$ (2%), *Thorac. Cardiovasc. Surgical* $n = 1$ (2%), *Journal of the American* $n = 1$ (2%), *Academy of Orthopaedic surgical* $n = 1$ (2%), *Internation Orthopedics (SICOT)* $n = 1$ (2%), *Tech Coloproctology* $n = 1$ (2%), *Wound Repair Regeneration* $n = 1$ (2%), *Journal of Plastic Reconstrutive* $n = 1$ (2%), *Foot & Ankle Specialist* $n = 1$ (2%), *Journal of diabetes Scienceand Thechnology* $n = 2$ (4%) e *Journal Surgical Innovation* $n = (3/6\%)$ e *journal compilation* $n = 1$ (2%). Esses números podem ser observados no gráfico 4.

Gráfico 4. Distribuição da produção científica da base de dados Pubmed/Medline, na qual foi utilizada a expressão: “*negative pressure wound therapy with instillation.*” Entre os anos de 2007 e 2016, segundo o periódico publicado em que se destaca com um maior número de publicações o *International Wound Journal*.

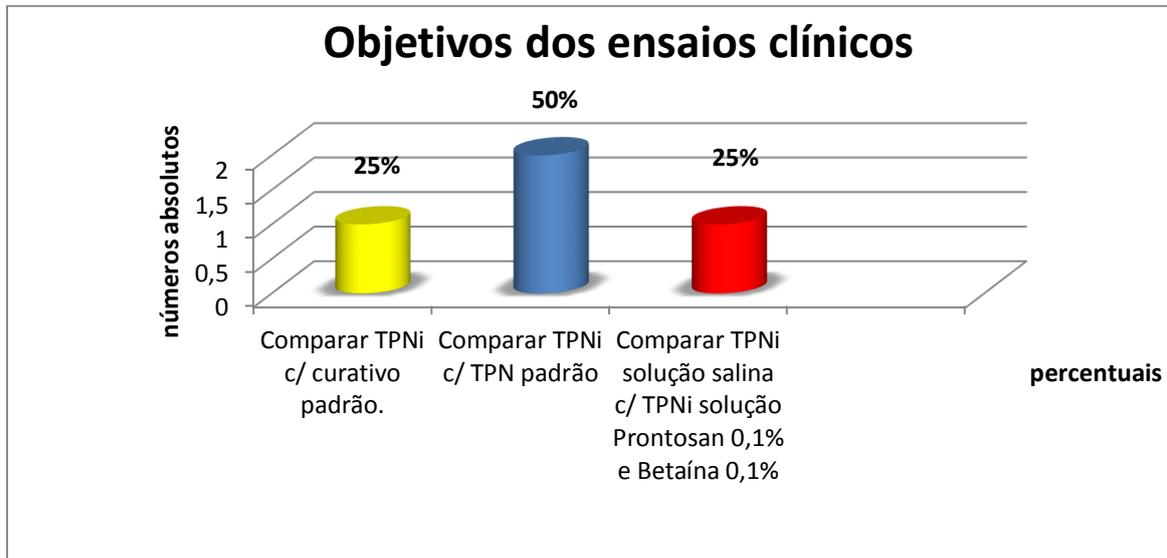
Gráfico 4.



Quando foram analisados os objetivos dos ensaios clínicos, foi observado um número maior de ensaios clínicos que tiveram como objetivo comparar a TPNi com a TPN padrão $n = 2$ (50%), seguido por comparação da TPNi com o curativo padrão $n = 1$ (25%) e comparação da TPNi de solução salina com a TPNi de solução de Pron-tosan 0,1% e Betaína 0,1% $n = 1$ (25%). Esses números podem ser observados no gráfico 5.

Gráfico 5. Distribuição da produção científica da base de dados Pubmed/Medline, na qual foi utilizada a expressão: “*negative pressure wound therapy with instillation.*” Entre os anos de 2007 e 2016, segundo o objetivo do estudo, em ensaios clínicos, na qual se destaca a comparação da TPNi com a TPN padrão.

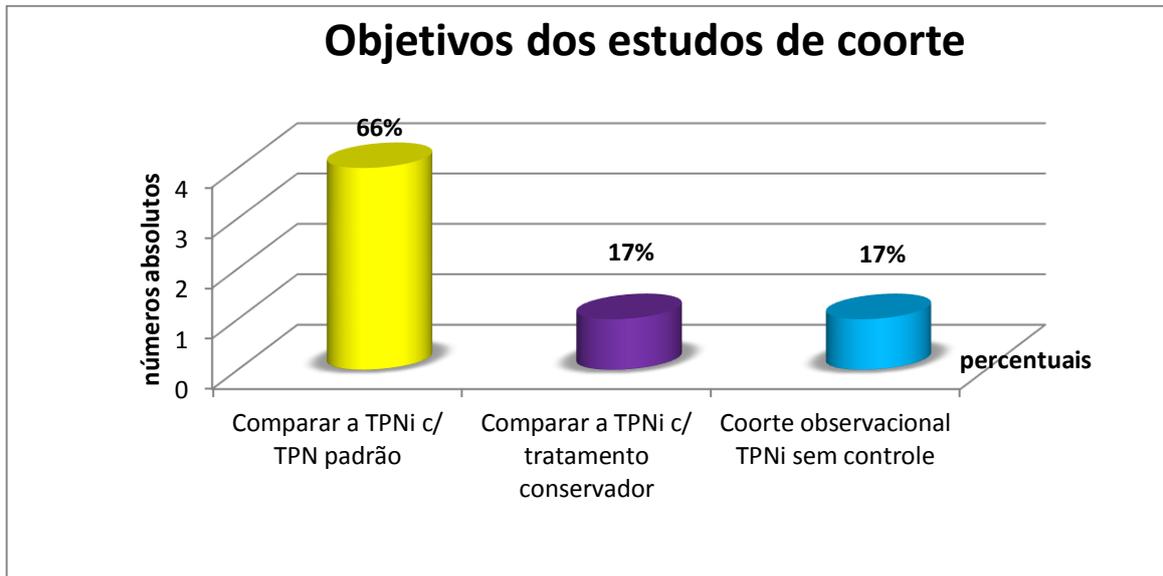
Gráfico 5.



Quando foram analisados os objetivos dos estudos de coorte, foi observado um número maior de estudos de coorte que tiveram como objetivo comparar a TPNi com a TPN padrão $n = 4$ (66%), seguido por comparação da TPNi com o tratamento conservador $n = 1$ (17%) e uma coorte observacional s/ controle de pacientes tratados com a TPNi de solução Prontosan $n = 1$ (17%). Esses números podem ser observados no gráfico 6.

Gráfico 6. Distribuição da produção científica da base de dados Pubmed/Medline, na qual foi utilizada a expressão: “*negative pressure wound therapy with instillation.*” Entre os anos de 2007 e 2016, segundo o objetivo do estudo, em pesquisas de coorte, na qual se destaca a comparação da TPNi com a TPN padrão.

Gráfico 6.



6 - DISCUSSÃO

Após análise dos resultados dos desenhos de pesquisa utilizados que abordaram a terapia por pressão negativa com instilação para tratamento de feridas complexas obtivemos um número expressivo de estudos de casos e revisões de literatura. Esses números são preocupantes, tendo em vista o baixo grau de recomendação e nível de evidência científica das metodologias de pesquisas utilizadas, conforme o Oxford Center for Evidence-based Medicine – Níveis de evidência de 2009⁸² que classifica os estudos de caso com grau de recomendação C e nível de evidência 4 e as revisões de literatura com grau de recomendação B e nível de evidência 2C. Os ensaios clínicos randomizados e controlados, por sua vez, que possuem grau de recomendação A e nível de evidência 1B e os estudos de coorte que possuem grau de recomendação B e nível de evidência 2B foram encontrados em pequeno número. Já as revisões sistemáticas (com homogeneidade) de ensaios clínicos controlados e randomizados, que possuem grau de recomendação A e nível de evidência 1A⁸³, não foram encontradas nessa pesquisa.

O estudo Bibliométrico de Nicolosi et al 2015, por sua vez, cujo objetivo foi avaliar o perfil da produção científica nacional e internacional acerca das terapias compressivas para o tratamento de úlcera venosa (ferida complexa), obteve resultados distintos na distribuição da abordagem metodológica, com destaque para ensaios clínicos $n = 30$ (63,82%).⁸⁵

Essa diferença em números absolutos e em percentual dos ensaios clínicos desse estudo para a pesquisa de Nicolosi et al 2015⁸⁵, pode estar relacionado ao fato destes autores terem realizado a sua pesquisa em uma gama maior de base de dados (Pubmed/Medline, Lilacs e CINAHL).

O ano de 2014 se destacou com o maior número de publicações, seguido por 2015. Após analisar a literatura para que pudéssemos compreender os motivos pelos quais ocorreram um maior número de publicações entre os anos de 2013 e 2015, encontramos o lançamento da última tecnologia para aplicação de terapia por pressão negativa a (V.A.C. VeraFlo Therapy, San Antonio, Texas, EUA) que foi criada em 2013 para o tratamento de feridas complexas.²⁴

Quando foi analisado a origem das publicações mundiais observamos uma distribuição global, porém com uma hegemonia dos EUA. Resultados semelhantes foram observados no estudo Bibliométrico de Nicolosi et al 2015⁸⁴, ou seja, EUA $n = 14$ (29,78%).⁸⁵

Para Paraje et al 2005⁸⁶ essa hegemonia dos EUA se deve às políticas públicas de incentivo a pesquisa existentes nesse país, bem como, ao seu domínio e influência econômica, social, científica e de valores desse país sobre os demais países do mundo.⁸⁶

Um resultado expressivo ainda relacionado aos países de origem das publicações se deve ao fato de a China que possui a maior população do mundo e pertencer ao continente Asiático possuir apenas um estudo publicado, sendo este um relato de caso e os demais países desse continente nenhuma publicação, a exemplo, dos países da América Latina. O continente Asiático é o maior do planeta e possui cerca de 60% da população mundial (4,436 bilhões de habitantes).⁸⁷ Já a América Latina 635 milhões de habitantes⁸⁸. Se considerarmos que as lesões complexas (agudas ou crônicas) são consideradas um problema de proporções mundiais, torna-

se de extrema relevância a criação de incentivos a pesquisa por parte dos referidos continente e subcontinente citados, como forma de contribuir para a resolução dessas feridas.

Ao analisarmos as publicações e seus respectivos periódicos observamos uma hegemonia da International Wound Journal, seguido pelo Journal of Wound Care. Após avaliarmos os conteúdos das referidas revistas observamos que estas estão centralizadas na dermatologia, cirurgia geral e cirurgia plástica. Já o restante dos periódicos estão voltados para áreas médicas específicas, ou seja, (ortopedia, coloproctologia, cirurgia vascular, infectologia, *diabetes* etc.) fato que talvez justifique essa hegemonia.

No que diz respeito à análise dos objetivos dos ensaios clínicos o que mais se destacou foi estabelecer uma comparação entre a TPNi com a TPN padrão com resultados favoráveis a TPNi.

Como podemos observar no estudo de Goss SG et al de 2014³¹, que recrutou 13 pacientes com 16 feridas crônicas de membros inferiores que foram tratados com terapia por pressão negativa com instilação de líquido de Dakin e 13 pacientes tratados com terapia por pressão negativa padrão. Os autores observaram uma redução significativa no número de unidades formadoras de colônias por tecido, nos pacientes tratados com a terapia TPNi em comparação aos tratados com a TPN padrão.

Resultados semelhantes foram observados no estudo de Omar M et al 2015³⁸, cujo o objetivo foi estabelecer uma comparação entre as TPNi de solução salina (grupo experimental com 10 pacientes) com a TPN padrão (grupo controle com 10 pacientes) em pacientes acometidos por feridas complexas em membros inferiores. Obtiveram resultados distintos em relação ao estudo anterior como podemos observar a seguir: nos pacientes que receberam a TPNi houve uma diminuição do tempo de hospitalização (21,5 versus 26,5 dias, $p = 0,43$), e cicatrização acelerada de feridas (9,0 versus 12,5 dias, $p = 0,36$) em comparação aos pacientes que receberam somente TPN padrão. Fechamento por segunda intenção e pós-cirúrgico: 3,0 versus 3,0, $p = 0,65$), tamanho da ferida em centímetros cúbicos: 21,5 versus 26,5, $p = 0,41$.³⁵

Quando foram analisados os objetivos dos estudos de coorte foi observado uma hegemonia de pesquisas que objetivaram comparar a TPNi com a TPN padrão, a exemplo dos ensaios clínicos, como podemos observar no estudo de Kim et al 2015⁴⁰ que promoveram a comparação de pacientes tratados com terapia por pressão negativa com instilação de Polihexanida 0,1%, e betaína 0,1%, em dois grupos experimentais (6 e 20 minutos de imersão) e grupo controle tratados com a terapia por pressão negativa padrão. Os resultados foram favoráveis e estatisticamente significativos para os grupos controle tratados com TPNi, ou seja, ($p \leq 0,05$) para o tempo para visita ao centro cirúrgico, menor tempo de permanência hospitalar, menor tempo para cirurgia final, maior porcentagem de feridas fechadas antes da melhora da cultura.⁴⁰

E Brinkert D et al de 2013³⁰, em seu estudo de coorte retrospectivo que objetivou comparar a eficácia da terapia por pressão negativa com instilação de solução salina em pacientes tratados por terapia por pressão negativa padrão. Selecionaram 131 pacientes portadores de 131 feridas complexas de diversas etiologias, em três diferentes centros na França. Destes 46 (35,1%) haviam sido tratados anteriormente com TPN padrão, porém não obtiveram êxito. Os resultados deste estudo evidenciaram uma taxa de encerramento das feridas de 98% após uma média de 13 dias de tratamento. Os pesquisadores observaram ainda um aumento do tecido de granulação e redução do tamanho da ferida.³⁰

Já a pesquisa de Gabriel A et al, 2014¹⁵, por sua vez, que teve por objetivo estabelecer uma comparação entre aos pacientes portadores de feridas complexas em extremidades e tórax, tratados com a TPNi de solução salina ou Prontosan (GE: 48) e TPN padrão (GC: 34). Os Resultados Mostraram diferenças estatísticas significativas ($P < 0,001$) entre TPNi e TPN, respectivamente, para: sala de operação média ou desbridamentos (2,0 versus 4,4 dias), internação hospitalar média (8,1 Versus 27,4 dias), duração média da terapia (4,1 versus 20,9 dias) e tempo médio para fechamento da ferida (4,1 versus 20,9 dias). Os autores também avaliaram o custo efetividade de ambas as terapias, para o número de desbridamentos. O custo diário de terapia para cada modalidade foi de (\$ 194,80 para NPTi e \$ 106,08 para NPT). O hipotético modelo econômico mostrou uma possível redução média por paciente de US \$ 8143 para desdobramentos entre TPNi (\$ 6786) e NPT (\$ 14 929). Havia tam-

bém uma diferença de US\$ 1418 em média de custos de terapia entre os dois grupos (US\$ 799 p/ NPTi versus US\$ 2217 p/ TPN).¹⁵

Os resultados obtidos com a realização desse estudo demonstram uma preocupação da comunidade científica mundial em buscar terapias adjuvantes que acelerem o processo de cicatrização de feridas complexas, tendo em vista o número de estudos e variedade de países com publicações, contudo, notamos uma hegemonia dos EUA quanto ao número de publicações, bem como, uma carência de estudos publicados no continente asiático e na América Latina. Fato esse que desperta preocupação, tendo em vista a distribuição global dessa doença, bem como, o número expressivo de habitantes desse continente e subcontinente.

Essa pesquisa também evidência um número elevado de publicações de estudos de casos e revisões de literatura. Resultado esse também preocupante, tendo em vista o baixo nível de evidência científica desses desenhos de pesquisa. Percebemos ainda uma pequena quantidade de ensaios clínicos e ausência de revisões sistemáticas (com homogeneidade) de ensaios clínicos, controlados e randomizados que possuem grau de recomendação A e nível de evidência 1A.

Os objetivos dos estudos de coorte e ensaios clínicos demonstram uma tendência da comunidade científica mundial em estabelecer uma comparação entre a TPN padrão e TPNi com resultados favoráveis a TPNi. Notamos ainda uma carência de publicações que objetivassem comparar o custo efetividade da TPNi com outras modalidades terapêuticas. Fato esse que desperta curiosidade tendo em vista o fato de a cada dia estarem sendo buscadas por profissionais de saúde e gestores dos serviços de saúde, terapias adjuvantes que sejam ao mesmo tempo eficazes e economicamente viáveis.

Embora a comunidade científica venha sugerindo que a TPNi é uma modalidade terapêutica adjuvante promissora para a resolução de feridas complexas, tem sido relatado que existe ainda a necessidade de realização de estudos clínicos controlados, randomizados e robustos, bem como, revisões sistemáticas de ensaios clínicos (com homogeneidade) como requisito necessário para posicionar a TPNi no cenário das terapias adjuvantes de primeira linha para resolução das feridas complexas.

7 - CONCLUSÃO

Concluimos com a realização desta pesquisa que existe uma preocupação da comunidade científica acerca do tema, tendo em vista o número de artigos publicados que obtivemos acesso 48 (100%). Observamos ainda uma hegemonia dos EUA n = 19 (40%) e uma carência de estudos em países do continente Asiático e ausência de publicações na América Latina.

O resultado dessa pesquisa também demonstrou um percentual elevado de publicações de estudos de casos e revisões de literatura, perfazendo ambos n = 38 (79%) de todas às publicações no período compreendido entre os anos de 2007 e 2016, na base de dados Pubmed/Medline.

O periódico que se destacou com o maior número de publicações entre os anos de 2007 e 2016 na base de dados Pubmed/Medline foi o *Internation Wound Journal*. E o ano de 2014 apresentou o maior número de publicações.

Quando analisados os objetivos dos ensaios clínicos e dos estudos de coorte, evidencia-se uma tendência da comunidade científica mundial em estabelecer uma comparação entre a TPNi e a TPN padrão.

8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 – Coltro PS, Ferreira MC, Batista BPSN, Nakamoto HA, Milcheski DA. Tratamento cirúrgico das feridas complexas: experiência da cirurgia plástica no hospital das clínicas da FMUSP. Rev Med (São Paulo). 2010 jul.-dez.;89(3/4):153-7.

2 – Kamamoto F. Método comparativo entre o método USP de terapia por pressão negativa e o sistema VAC. no tratamento de feridas traumáticas. Tese de doutorado. São Paulo. FMUSP; 2016.

3 – Ferreira MC, Paggiaro AO. Terapia por pressão negativa – vácuo. Rev Med (São Paulo). 2010 jul.-dez.;89(3/4):142-6.

4– Kalorama information, 2003. Wound Care Markets vol 1: Skin ulcers.

5 - Sen CK, Gordillo GM, Roy S, Kirsner R, Lambert L, Hunt TK et al. Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy. Wound Repair Regen. 2009 nov-dec.;17(6):763–71.

6 – Coltro PS, Ferreira MC, Batista BPSN, Nakamoto HA, Milcheski DA, Júnior PT. Atuação da cirurgia plástica no tratamento de feridas complexas. Rev col. Bras. Cir. 2011; 38(6): 381-6.

7 – Ferreira MC, Júnior PT, Carvalho VR, Kamamoto F. Complex Wounds Clinics. 2006; 61(6): 571-8.

8 – Wolfos T. The evolution of negative pressure wound therapy: negative pressure wound therapy with instillation. Journal of wound care. 2015 april;(2) 16(4):15-20.

9 – Lacerda EP, Sitnoveter EL, Alcântara LM, Leite LJ. Atuação da enfermagem no tratamento com oxigênio terapia hiperbárica. Rev. Latino – Americana Enfermagem, 2006;14(1):118-23.

10 - Kranke P, Bennett MH, Debus SE, Roeckl-Wiedmann I, Schnabel A. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds (review). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2004;(1):412.

11 - Chang KV, Chen SY, Chen WS, Tu YK, Chien KL. Comparative effectiveness of focused shock wave therapy of different intensity levels and radial shock wave therapy for treating plantar fasciitis: a systematic review and network meta-analysis. Arch Phys Med Rehabil. 2012;93(7):1259–68.

12 – Salgado MI. **Cicatrização conduzida e enxerto de pele parcial no tratamento de feridas**. Rev. Assoc. Med. Bras. 2007;53(1): 80-84.

- 13 - Pott FS, Meie MJ, Dorociak JG. A efetividade do hidrocolóide *versus* outras coberturas na cicatrização de úlceras por pressão em adultos e idosos: revisão sistemática e metanálise Rev. Latino-Am. Enfermagem. 2014 mai.-jun.;22(3):511-20.
- 14 - Flack S, Apelqvist J, Keith M. An economic evaluation of VAC therapy compared with wound dressings in the treatment of diabetic foot ulcers. J Wound Care. 2008 Fev.;17(2):71-8.
- 15 - Gabriel A, Shores J, Heinrich C, et al. Use of Negative Pressure Wound Therapy With Automated, Volumetric Instillation for the Treatment of Extremity and Trunk Wounds: Clinical Outcomes and Potential Cost-Effectiveness. Eplasty. 2014; Nov.14(3):41.
- 16 – Mirazimov BM. Enxerto de pele com preparação de vácuo da superfície da ferida. Ortop. Tramadol. Protez. 1966 out;27(10):19-22.
- 17 - Morykwas MJ, Argenta LC, Shelton B, McGuirt W. Vacuum assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation. Ann Plast Surg. 1997;38:553-62.
- 18 – Ferreira MC, Paggiaro AO. Terapia por pressão negativa – vácuo. Rev Med (São Paulo). 2010 jul.dez.; 89(3/4) 142-6.
- 19 – Lima RVKS, Coltro PS, Júnior JAR. Terapia por pressão negativa no tratamento de feridas complexas. Revista do colégio brasileiro de cirurgiões, 12/2016.
- 20 – Jones DA, Filho WVNF, Guimarães JS, Castro DA, Ferracini AM. Aplicação de terapia por pressão negativa no tratamento de feridas infectadas. Rev.bras.ortop. 2016;51(6)::646-651.
- 21 – Chen SZ, Li J, Li XY. Effects of vacuum-assisted Closure on wound microcirculation experimental study. Asian journal of surgery. 2005;28(3):211-7.
- 22 – Si Liu et al. Evaluation of negative-pressure wound therapy for patients with diabetic foot ulcers: systematic review and meta-analysis. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2017;(13):533–544.
- 23 - Gupta S, Allen G, Lantis J, Téot L. Clinical recommendations and practical guide for negative pressure wound therapy with instillation. Int Wound J. 2016; (13):159–174.
- 24 - Yang K, Alcántara S, Goss S, J.C Lantis. Cost analysis of negative-pressure wound therapy with instillation for wound bed preparation preceding split-thickness skin grafts for massive (>100 cm²) chronic venous leg ulcers. Vasc.Surg. 2015;(61):995-9.

- 25 - Fleischmann W, Russ M, Westhauser A, Stampehl M. Vacuum sealing as carrier system for controlled local drug administration in wound infection. *Unfallchirurg* 1998;(101):649–654.
- 26 - Wolfos T. The evolution of negative pressure wound therapy: negative pressure wound therapy with instillation. *Journal of wound care*. 2015;april;(2)4.
- 27 - Donnalee J. Advances in Negative Pressure Wound Therapy The VAC Instill. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2007;34(2):191-194.
- 28 - Anghel EL, Kim PJ. Negative-Pressure Wound Therapy: A Comprehensive Review of the Evidence. *WOUND HEALING*. 2016; Vol.138, Number 3S.
- 29 – Sziklavaria Z, Riedb M, Neub R. Mini-open vacuum-assisted closure therapy with instillation for debilitated and septic patients with pleural empyema. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2015; 48; 9–16.
- 30 - Brinkert D, Mazen A, Naud M. Negative pressure wound therapy with saline instillation: 131 patient case series. *Int Wound J*. 2013;10(1):56–60.
- 31 - Goss SG, Schwartz JA, Facchin F, Avdagic E, Gendics C, Lantis JC II. Negative pressure wound therapy with instillation (NPWTi) better reduces postdebridement bioburden in chronically infected lower extremity wounds than NPWT alone. *J Am Coll Clin Wound Spec*. 2014;(4):74–80.
- 32 - Allen D, LaBarbera LA, Bondre IL. Comparison of tissue damage, cleansing and cross-contamination potential during wound cleansing via two methods: lavage and negative pressure wound therapy with instillation. *Int Wound J*. 2014;(11):198–209.
- 33 – Kim PJ, Anghel EL, Attinger CE. A solution for complex wounds: the evidence for negative pressure wound therapy with instillation. *Int Wound J* 2016;13(3):19–24.
- 34 - Rycerz AM, Slack P, McNulty AK. Distribution assessment comparing continuous and periodic wound instillation in conjunction with negative pressure wound therapy using an agar-based model. *Int Wound J* 2013;10:214–20.
- 35 – Milcheski DA, Portocarrero ML, Alvarez DM, Mazuca LGMP et al. Experiência inicial com Terapia por pressão negativa por instilação em feridas complexas. *Rev. Col. Bras. Cir*. 2017; 44(4): 348-353.
- 36 - Gabriel A. Integrated negative pressure wound therapy system with volumetric automated fluid instillation in wounds at risk for compromised healing. *Int Wound J* 2012; 9(1):25–31.

- 37 - Wolvos T. The evolution of negative pressure wound therapy: negative pressure wound therapy with instillation journal of wound care. 2015 april; vol (24):20-4.
- 38 – Omar M et al. A comparative study of negative pressure wound therapy with and without instillation of saline on wound healing. Journal of wound care. 2016 august (25):475-478.
- 39 - Phillips PL, Yang Q, Schultz GS. The effect of negative pressure wound therapy with periodic instillation using antimicrobial solutions on *Pseudomonas aeruginosa* biofilm on porcine skin explants. Int Wound J. 2013;(10):48–55.
- 40 - Kim PJ, Christopher E. Attinger NO. Comparison of Outcomes for Normal Saline and an Antiseptic Solution for Negative-Pressure Wound Therapy with Instillation. Plastic and Reconstructive Surgery. 2015, Nov.
- 41 - Dorrestein JAN, Kriegsman DMW, Assendelf WJJ. Patien education for preventing diabetic foot ulceration. Cochrane Database of Systematic Reviews; issue 10:CD001488.
- 42 - Tazima MFGS, Vicente YAMVA, Moriya T. Biologia da ferida e cicatrização. Medicina. Ribeirão Preto. 2008;41(3):259-64.
- 43 – Kamamoto F. Contração de feridas: Revisão bibliográfica e estudo da contração gerada por fibroblastos normais e de quelóides. FMUSP. São Paulo;2007- Dissertação de mestrado.
- 44 – Isaac C et al. Processo de cura das feridas: cicatrização fisiológica. Rev Med (São Paulo). 2010 jul.-dez.;89(3/4):125-31.
- 45 – Ladeira RSP et al. Úlceras nos membros inferiores de pacientes diabéticos: mecanismos moleculares e celulares. Rev Med (São Paulo). 2011;jul.-set.;90(3):122-7.
- 46 - 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.
- 47 - 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.
- 48 - Smith APS. The role of MMPs in chronic wound edema. Podiatry today. 2003;16(8):22-6.
- 49 - Toriseva M, Kahari VM. Proteinases in cutaneous wound healing. Cell Mol Life Sci. 2009;66(2):203-24.

- 50 – Kahari VM, Saarialho-Kere U. Matrix metalloproteinases in skin. *Exp Dermatol*. 1997;6(5):199-213.
- 51 – Justiniano A. Feridas crônicas fisiopatologia e tratamento. *Caderno de Saúde - Número especial Infecção Associada à Prática de Cuidados de Saúde*. 2010;(3): 69-75.
- 52 - Internet: <https://Wikipédia.org/> bibliometria, acesso em 23/06/2017 às 16:10.
- 53 – Pritchard A. Statistical bibliography or bibliometricas *Journal of documentation*. 1999.
- 54 - Subhas G, Gabriel A, Lantis J. Clinical recommendations and practical guide for negative pressure wound therapy with instillation. *Int Wound J*. 2016;9(13):159–174.
- 55 – Tian GJ, Guo Y, Zhang L. Non-invasive treatment for severe complex pressure ulcers complicated by necrotizing fasciitis: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2015;(9):220.
- 56 – Dondossola D, Cavenago M, Piconi S. Negative Pressure Wound Treatment of Infections Caused By Extensively Drug-Resistant Gram-Negative Bacteria After Liver Transplantation: Two Case Reports. *Transplantation Proceedings*. 2015;(47): 2145-49.
- 57 – Sziklavari Z, Ried M, Neu R. Mini-open vacuum-assisted closure therapy with instillation for debilitated and septic patients with pleural empyema. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2015;(48):9–16.
- 58 – Frankel JK, Rezaee RP, Harvey DL. Use of negative pressure wound therapy with instillation in the management of cervical necrotizing fasciitis. *HEAD & NECK*. 2015;Nov.
- 59 - Dale AP, Saeed K. Novel negative pressure wound therapy with instillation and the management of diabetic foot infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2015, 28:151–157.
- 60 – Yang CK, Alcantara S, Goss S. Cost analysis of negative-pressure wound therapy with instillation for wound bed preparation preceding split-thickness skin grafts for massive (>100 cm²) chronic venous leg ulcers. Submitted. 2014;Nov.; 18.
- 61 – Matiasek J, Djedovic G, Mattesich M. The combined use of NPWT and instillation using an octenidine based wound rinsing solution: a case study. *Journal of Wound Care*. 2014; nov;(23):11.
- 62 - Hofmann HS, Neu R, Potzger T, et al. Minimally Invasive Vacuum-Assisted Closure Therapy With Instillation (Mini-VAC-Instill) for Pleural Empyema. ri.sagepub.com at UNIVERSIDAD DE SEVILLA. 2015;Jan.;13.

- 63 - Gabriel A, Rauhen B, Simplifi ED. Negative Pressure Wound Therapy With Instillation: Advances and Recommendations. *Wound Care management*. 2014;april - jun.;(34):2.
- 64 – Kim PJ, Attinger CE, Steinberg JS. The Impact of Negative-Pressure Wound Therapy with Instillation Compared with Standard Negative-Pressure Wound Therapy: A Retrospective, Historical, Cohort, Controlled Study. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2014;march.
- 65 – Back DA, Poley CS, Willy C. Recommendations on negative pressure wound therapy with instillation and antimicrobial solutions – when, where and how to use: what does the evidence show?. *Int Wound J* 2013;10(1):32–42.
- 66 – Paola LD. Diabetic foot wounds: the value of negative pressure wound therapy with instillation. *Int Wound J* 2013;10(1):25–31.
- 67 – Rycerz AM, Allen D, Lessing MC. Science supporting negative pressure wound therapy with instillation. *Int Wound J*. 2013;10(1):20–24.
- 68 – Fluieraru S, Bekara F, Naud M. Sterile-water negative Pressure instillation therapy for complex wounds and NPWT failures. *Journal of wound care*. 2013; jun.;22(6).
- 69 – Bradley BH, Cunningham M. Biofilms in Chronic Wounds and the Potential Role of Negative Pressure Wound Therapy. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2013;40(2):143-149.
- 70 - Akmal M. A, Badreldin, Rolf DB, Khosro H. Successful Management of a Massive Residual Space Empyema Using Intrathoracic Vacuum-Assisted Instillation. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;(61):642–645.
- 71 – Streubel PN, Stinner DJ, Obremsky WT. Use of Negative-pressure Wound Therapy in Orthopaedic Trauma. *J Am Acad Orthop Surg*. 2012;(20):564-574.
- 72 - Burkhard L, Fleischmann W, Becker R. First experiences with negative pressure wound therapy and instillation in the treatment of infected orthopaedic implants: a clinical observational study. *International Orthopaedics (SICOT)*. 2011; (35):1415–20.
- 73 - D'Hondt M, D'Haeninck A, Dedrye L. Can vacuum-assisted closure and instillation therapy (VAC-Instill_ therapy) play a role in the Treatment of the infected open abdomen?. *Tech Coloproctol*. 2011;(15):75–77.
- 74 – Scimeca CL, Bharara M, Timothy KF et al. Novel Use of Insulin in Continuous-Instillation Negative Pressure Wound Therapy as “Wound Chemotherapy.” *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2010;jul.(4).

- 75 – Scimeca CL, Bharara M, Fisher TK, Giovinco N, et al. Novel Use of Doxycycline in Continuous-Instillation Negative Pressure Wound Therapy as “Wound Chemotherapy.” *fas.sagepub.com* at Monash University. 2015;april.
- 76 – Raad W, Lantis JC, Tyrie. Vacuum-assisted Closure instill as a method of sterilizing massive venous stasis wounds prior to Split thickness skin graft placement. *Int Wound J.* 2010;(7):81–85.
- 77 - Schintler MV, Grohmann M, Donia C. Management of an unfortunate triad after breast reconstruction: Pyoderma gangrenosum, full-thickness chest wall defect and *Acinetobacter Baumannii* Infection. *Journal Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery.* 2010;(63):564-567.
- 78 – Timmers MS, Graafland N, MD, Bernards AT. Negative pressure wound treatment with polyvinyl alcohol foam and polyhexanide antiseptic solution instillation in posttraumatic osteomyelitis. *Wound Rep Reg.* 2009;(17):278–286.
- 79 – Gabriel A, Shores J, Heinrich C, et al. Negative pressure wound therapy with instillation: a pilot study describing a new method for treating infected wounds. The Authors. *Journal Compilation.* 2008.
- 80 - Donnalee J. Advances in Negative Pressure Wound Therapy The VAC Instill. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2007;34(2):191-4.
- 81 - Dalla PL. Diabetic foot wounds: the value of negative pressure wound therapy with instillation. *Int Wound J,* 2013;10(1):25–31.
- 82 - Lehner B, Fleischmann W, Becker R, Gerrolt NJ. First experiences with negative pressure wound therapy and instillation in the treatment of infected orthopedic implants: a clinical observational study. 2011;(35):1415–20.
- 83 - Rodrigues J. G. Manual de elaboração de referências bibliográficas: normas de Vancouver. 2004. Disponível em: <http://www.bibmanguinhos.cict.fiocruz.br/pvancouver.htm>>. Acesso em: 11 de agosto de 2017.
- 84 – Internet: portal2.saude.gov.br – recomendação. Acesso em 25/08/2017 às 21h40minhs.
- 85 – Nicolosi JT, Altran SC, Barragam JP et al. Terapias compressivas no tratamento de úlcera venosa: estudo Bibliométrico. *Aquichan.* 2015;15(2):283-295.
- 86 – Paraje G, Sadana R, Karam G. Increasing International Gaps in Health-related Publications. *Science.* 2005;308(5724):959-60.
- 87 – Antunes C. Geografia e participação da Europa, Ásia, África e Oceania. São Paulo; Scipione. 1996;(4).
- 88 – América del Sur, Central y la Antártida, *Gran Atlas Universal.* número 3(2004).

89 – Secoli SR, Nita ME, Nita SKO, Nobre M. Avaliação de tecnologia em saúde. A análise de custo-efetividade. ARQGA. 2010;47(4):329-32.

APÊNDICE A

TABELA 1

TÍTULO:							
E S T U D O	Nº	ANO	AUTOR	DESENHO DO ESTUDO	LOCAL DO ESTUDO		TAMANHO DA AMOSTRA
	1	2016		Revisão de literatura	Estados Unidos		26 publicações
	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA FERIDA				NÚMERO DE PARTICIPANTES		TEMPO SEGUIMENTO
	ORIGEM	LOCAL ANATÔMICO	TAMANHO	GE	GC		
R E S U L T A D O S	INTERVENÇÕES UTILIZADAS		REGIME APLICAÇÃO TPN X CONTROLE		TEMPOS AVALIAÇÃO	INDIC. AVALIADOS	
	GE	GC	GE	GC			
PRINCIPAIS RESULTADOS:							

Anexo A - Oxford Center for Evidence-Based Medicine.

Nível de Evidência Científica por Tipo de Estudo - "Oxford Centre for Evidence-based Medicine"					
Grau de recomendação	Nível de evidência	Tratamento – Prevenção – Etiologia	Prognóstico	Diagnóstico	Diagnóstico Diferencial/ Prevalência de Sintomas
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados	Revisão Sistemática de Coortes desde o início da doença. Critério Prognóstico validado em diversas populações.	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos nível 1. Critério Diagnóstico de estudos nível 1B, em diferentes centros clínicos.	Revisão sistemática de estudos de coorte (contemporânea ou prospectiva)
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito	Coorte desde o início da doença, com perda < 20%. Critério prognóstico validado em uma única população.	Coorte validada, com bom padrão de referência. Critério Diagnóstico testado em um único centro clínico.	Estudo de coorte com poucas perdas
	1C	Resultados terapêuticos do tipo "tudo ou nada"	Série de casos do tipo "tudo ou nada"	Sensibilidade e especificidade próximas de 100%	Série de casos do tipo "tudo ou nada"
B	2A	Revisão Sistemática de Estudos de Coorte	Revisão Sistemática de coortes históricas (retrospectivas) ou de seguimento de casos não tratados de grupo controle de ensaio clínico randomizado	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos de nível >2	Revisão Sistemática de estudos sobre diagnóstico diferencial de nível >2
	2B	Estudo de Coorte (incluindo Ensaio Clínico Randomizado de menor qualidade)	Estudo de coorte histórica, seguimento de pacientes não-tratados de grupo de controle de ensaio clínico randomizado. Critério Prognóstico derivado ou validado somente de amostras fragmentadas.	Coorte exploratória com bom padrão de referência. Critério Diagnóstico derivado ou validado em amostras fragmentadas ou banco de dados	Estudo de coorte histórica ou com seguimento de casos comprometido (número grande de perdas)
	2C	Observação de resultados terapêuticos (<i>outcomes research</i>). Estudo Ecológico.	Observação de Evoluções Clínicas (<i>outcomes research</i>)	-----	Estudo Ecológico
	3A	Revisão Sistemática de Estudos Caso-Control	-----	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos de nível >3B	Revisão Sistemática de estudos de nível >3B
	3B	Estudo Caso-Control	-----	Seleção não consecutiva de casos, ou padrão de referência aplicado de forma pouco consistente	Coorte com seleção não consecutiva de casos, ou população de estudo muito limitada
C	4	Relato de Casos (incluindo coorte ou caso-control de menor qualidade)	Série de casos (e coorte prognostica de menor qualidade)	Estudo de caso-control ou padrão de referência pobre ou não independente	Série de casos, ou padrão de referência superado
D	5	Opinião de especialistas desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)			