



Grupo Ser Educacional  Gente criando o futuro

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM
MESTRADO**

HELOÍSA HELENA NIMIA

**EFEITO DA SULFADIAZINA DE PRATA NA CICATRIZAÇÃO E
PREVENÇÃO DE INFECÇÃO EM QUEIMADURAS:
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Guarulhos

2016

HELOÍSA HELENA NIMIA

**EFEITO DA SULFADIAZINA DE PRATA NA CICATRIZAÇÃO E
PREVENÇÃO DE INFECÇÃO EM QUEIMADURAS:
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

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

Orientador: Prof^o. Dr. André Oliveira Paggiaro

Guarulhos
2016

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Fernando Gay da Fonseca

N713e

Nimia, Heloísa Helena

Efeito da Sulfadiazina de prata na cicatrização e prevenção de infecção em queimaduras: revisão sistemática e metanálise. / Heloísa Helena Nimia. - 2016.

62 f.; 31 cm.

Orientador: Profº. Dr. André Oliveira Paggiaro

Dissertação (Mestrado em ciências) – Programa de pós-graduação em enfermagem, Univeritas/Universidade Guarulhos, 2016.

1. Queimaduras 2. Sulfadiazina de Prata 3. Cicatrização 4. Infecção I. Título II. Paggiaro, André Oliveira (orientador) III. Univeritas/Universidade Guarulhos.

CDD. 610.73



Universidade Guarulhos - UNG

A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Dissertação de Mestrado, intitulada “**Efeito de sulfadiazina de prata na cicatrização e prevenção de infecção em queimaduras: revisão sistemática e metanálise**”, em sessão pública realizada em 30 de Agosto de 2016, considerou a candidata Heloísa Helena Nímia aprovada.

1. Prof. Dr. André Oliveira Paggiaro

2. Prof. Dr. César Isaac

3. Profa. Dra. Viviane Fernandes de Carvalho

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.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, por ser essencial em minha vida, pela força e coragem durante toda esta longa caminhada.

Ao meu querido esposo Francisley Ávila Souza, companheiro em todos os momentos que soube compreender todas as minhas dificuldades, aflições e momentos de ausência familiar.

A minha filha Marina e ao meu filho em período de gestação Eduardo, pois iluminaram de maneira especial os meus pensamentos levando-me a buscar conhecimentos de uma maneira fácil e tranquila. Vocês são o bem mais precioso que possuo!

Aos meus pais, Maria José e Milton Nimia, que me amaram incondicionalmente desde a minha concepção e que sempre estiveram ao meu lado. Agradeço-os pela dedicação, amor, carinho e esforços de uma vida inteira. Vocês sempre estiveram ao meu lado, comemorando minhas vitórias e consolando-me a cada tristeza. Obrigada por tudo! Amo muito vocês e quero tê-los sempre ao meu lado!

Aos meus irmãos Luís Gustavo Nimia e Fernanda Cristina Nimia Chiquetto pela constante retaguarda oferecida.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. André Oliveira Paggiaro agradeço a dedicação como orientador sempre disposto a ajudar de maneira compreensiva, e por permitir a realização deste trabalho. Obrigada pela transmissão de conhecimentos.

À Professora Viviane Fernandes de Carvalho pela oportunidade de aprendizado desde o início da pós-graduação e pela sua disposição de colaborar sempre.

Aos meus colegas de trabalho da PUC Minas *Campus* Poços de Caldas Alexandre Costa, Cristiane Aparecida Silveira Monteiro, Cristiane Fonseca Freitas, Jairo Antonio Ribeiro e Sônia Maria Alves de Paiva por servirem de referência na minha caminhada acadêmica.

HELOÍSA HELENA NIMIA. EFEITO DA SULFADIAZINA DE PRATA EM QUEIMADURAS QUANTO A CICATRIZAÇÃO E PREVENÇÃO DE INFECÇÃO: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE. Guarulhos (SP): Universidade de Guarulhos; 2016.

RESUMO

Introdução: A Sulfadiazina de Prata (SDP) é a droga mais utilizada para tratamento das queimaduras de segundo e terceiro grau, entretanto ainda não temos uma resposta definitiva quanto ao seu efeito na prevenção de infecções e no processo cicatricial. **Objetivos:** Identificar na literatura as evidências sobre os efeitos da SDP quanto à prevenção de infecção e cicatrização das lesões em queimaduras de segundo e terceiro grau. **Método:** Trata-se de uma revisão sistemática, utilizando-se a estratégia PICO, com período de busca entre 2000 a 2015 consultando as bases de dados Lilacs, BVS e PubMed. Os critérios de inclusão foram estudos do tipo ensaio clínico randomizado (ECR) sobre o tratamento de queimaduras com SDP que avaliem a cicatrização e infecção das feridas em humanos; artigos publicados na íntegra em periódicos nacionais e internacionais; e excluídos os tratamentos de SDP para qualquer outro tipo de ferida e avaliação de outros desfechos que não os estabelecidos em nosso objetivo. Para avaliação da qualidade e do risco de viés dos estudos foram utilizados CONSORT e os critérios do Manual da Cochrane para risco de viés. **Resultados:** Foram 39 estudos pré-selecionados, obtendo-se a amostra de 22 estudos incluídos, 10 analisavam o desfecho infecção e 20 cicatrizações (8 avaliavam os dois desfechos concomitantemente). Utilizou-se dois instrumentos para avaliar a qualidade metodológica CONSORT e a recomendação *Cochrane* para avaliar o Risco de Viés. A qualidade metodológica dos estudos permitiu apenas a metanálise do desfecho cicatrização, os resultados mostraram que estatisticamente os curativos com prata são mais favoráveis em relação aos dias de cicatrização comparados com a SDP ($p < 0,0001$; MD 3,83; 95% IC 2,03 a 5,62), e quando analisados os curativos sem a Prata comparados com a SDP também é estatisticamente favorável ($p < 0,007$; MD 2,9; 95% IC 0,81 a 5,00). **Conclusões:** A qualidade metodológica dos estudos apresenta limitações nos métodos, principalmente na geração de sequencias, dissimulação da alocação e cegamento. Pesquisas futuras devem desenvolver medidas claras, válidas e confiáveis a fim de

obtermos um resultado adequado do efeito da SDP no tratamento de lesões por queimaduras.

Descritores: Queimaduras, Sulfadiazina de Prata, Cicatrização, Infecção.

HELOÍSA HELENA NIMIA. EFFECT OF SILVER SULFADIAZINE IN BURNS FOR HEALING AND INFECTION PREVENTION: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. Guarulhos (SP): University Guarulhos; 2016.

ABSTRACT

Introduction: The Silver sulfadiazine (SSD) is the most widely used drug for treatment of second- and third-degree burns, but still do not have a definitive answer as to its effect in preventing infections and the healing process. **Objectives:** To identify the literature evidence on the effects of SDP on the prevention of infection and wound healing in second- and third-degree burns. **Objectives:** The literature for evidence on the effects of SSD on the prevention of infection and wound healing in second- and third-degree burns. **Method:** This is a systematic review, using the PICO strategy, search period 2000-2015 referring to the databases Lilacs, BLV and PubMed. Inclusion criteria were studies of the type randomized controlled trial (RCT) on the treatment of burns with SDP to evaluate healing and wound infection in humans; articles published in full in national and international journals; and excluded the SSD treatments for any other type of wound and evaluation of outcomes other than those established in our goal. To evaluate the quality and risk of bias of the studies were used CONSORT and the criteria of the Cochrane Handbook for risk of bias. **Results:** 39 were preselected studies, obtaining the sample 22 included studies, 10 analyzing the outcome of infection and scarring 20 (8 evaluated both outcomes concomitantly). We used two instruments to assess the methodological quality CONSORT and Cochrane recommendation to assess bias risk. The methodological study quality only allowed meta outcome healing, the results showed that statistically dressings with silver are more favorable in relation to days of healing compared to the SSD ($p < 0.0001$; MD 3.83; 95% CI 2.03 to 5.62), and when analyzed dressings without silver compared with the SSD is also favorable statistically ($p < 0.007$; MD 2.9; 95% CI 0.81 to 5.00). **Conclusions:** The methodological quality of the studies has limitations in the methods, especially in the generation of sequences, concealment of allocation and blinding. Future research should develop clear measures, valid and reliable in order to obtain a suitable result of the SSD effect in the treatment of burn injuries. **Descriptors:** Burns, Silver Sulfadiazine, Wound Healing, Infection.

HELOISA HELENA NIMIA. EFECTO DE LA SULFADIAZINA DE PLATA QUEMADURAS PARA LA CURACIÓN Y LA PREVENCIÓN DE INFECCIONES: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS. Guarulhos (SP): Universidad Guarulhos; 2016.

RESUMEN

Introducción: La sulfadiazina de plata (SDP) es el fármaco más utilizado para el tratamiento de quemaduras de segundo y tercer grado, pero todavía no tiene una respuesta definitiva en cuanto a su efecto en la prevención de infecciones y el proceso de curación. **Objetivos:** Identificar la evidencia literatura sobre los efectos de la SDP en la prevención de la infección y la cicatrización de heridas en las quemaduras de segundo y tercer grado. **Método:** Se trata de una revisión sistemática, utilizando la estrategia PICO, período de búsqueda 2000 a 2015 se refiere a las bases de datos LILACS, BVS y PubMed. Los criterios de inclusión fueron estudios del tipo ensayo controlado aleatorio (ECA) en el tratamiento de quemaduras con SDP para evaluar la cicatrización de heridas e infecciones en los seres humanos; artículos publicados en su totalidad en revistas nacionales e internacionales; y excluidos los tratamientos SDP para cualquier otro tipo de herida y la evaluación de resultados distintos a los establecidos en nuestro objetivo. Para evaluar la calidad y el riesgo de sesgo de los estudios se utilizaron CONSORT y los criterios del Manual Cochrane para el riesgo de sesgo. **Resultados:** Se encontraron 39 estudios preseleccionados, la obtención de una muestra de 22 estudios incluidos, 10 fueron el análisis de la evolución de la infección y la curación 20 (8 evaluaron los resultados de dos al mismo tiempo). Se han utilizado dos instrumentos para evaluar la calidad metodológica CONSORT y la recomendación Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo. La calidad metodológica de estudio sólo permitió la curación resultado meta, los resultados mostraron que estadísticamente los apósitos con plata son más favorables en relación con los días de curación en comparación con el PP ($p < 0,0001$; MD 3,83; IC del 95% 2,03-5,62), y cuando los apósitos analizados sin plata en comparación con el SDP también son favorable estadísticamente ($p < 0,007$; MD 2,9, IC 95%: 0,81 a 5,00). **Conclusiones:** La calidad metodológica de los estudios tienen limitaciones en los métodos, especialmente en la generación de secuencias, la ocultación de la asignación y el cegamiento. Las investigaciones futuras deberían desarrollar medidas claras, válidas

y fiables con el fin de obtener un resultado adecuado del efecto SDP en el tratamiento de quemaduras.

Descriptores: Quemaduras, Sulfadiazina de Plata, Cicatrización de Heridas, Infección.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	16
3 MÉTODO	17
3.1 Tipo de estudo.....	17
3.2 Local do estudo	17
3.3 Amostra	17
3.3.1 Critérios de inclusão do estudo.....	17
3.3.2 Critérios de exclusão do estudo.....	18
3.4 Coleta de dados	18
3.4.1 Estratégia de busca nas bases de dados eletrônicas	18
3.4.2 Seleção dos estudos	20
3.4.3 Instrumento de coleta de dados.....	20
3.4.4 Avaliação da qualidade metodológica e dos riscos de viés da amostra	21
3.4.4.1 CONSORT	22
3.4.4.2 Ferramenta de Avaliação do Risco de Viés.....	22
3.4.5 Metanálise	23
4 RESULTADOS	25
4.1 Artigo – Efeito da Sulfadiazina de Prata na Cicatrização e Prevenção de Infecção em Queimaduras: Revisão Sistemática e Metanálise.....	25
5 DISCUSSÃO	42
6 CONCLUSÃO	47
REFERÊNCIAS	48
APENDICE	57
Apendice 1.....	57
ANEXOS	58
Anexo 1 – CONSORT	58
Anexo 2 - Ferramenta de Avaliação do Risco de Viés	60

1 INTRODUÇÃO

As queimaduras são definidas como lesões dos tecidos orgânicos decorrentes de algum traumatismo de origem térmica, elétrica, radioativa ou química, causando a destruição tecidual pela desnaturação de proteínas e/ou ionização do conteúdo celular¹.

Calcula-se que 45.000 pacientes são internados em hospitais americanos e que, ao ano, ocorram cerca de 3.000 óbitos decorrentes destas internações. Dos 45.000 pacientes internados, 20.000 são tratados nos Centros de Tratamentos de Queimaduras (CTQ) americanos devido à extensão das lesões, aos traumas ou às doenças associadas².

No Brasil, apesar da inexistência de um sistema nacional centralizador de informações³, Nazário e Leonardi estimam que ocorram aproximadamente 1.000.000 de acidentes por queimaduras anuais, destes cerca de 100.000 pacientes procuraram atendimento hospitalar devido aos acidentes por queimaduras e 2.500 irão falecer por complicações diretas ou indiretas de suas lesões⁴.

As queimaduras são classificadas quanto ao nível de acometimento cutâneo. Nas lesões de primeiro grau, exclusivamente a epiderme é comprometida, caracterizando-se pela presença de eritema e ardor. A lesão de segundo grau atinge a epiderme e derme papilar, com formação de bolhas, eritema e ardor. Já as queimaduras de terceiro grau atingem todas as camadas da pele, ou seja, epiderme e derme até o tecido celular subcutâneo. Neste tipo de lesão, há uma diminuição da elasticidade e aspecto branco nacarado da pele, tornando-a rígida¹.

O paciente queimado sofre profundas alterações fisiopatológicas, entre elas ativação de todas as vias biológicas da inflamação, alteração da imunidade celular e

humoral, além de lesão por reperfusão e disfunção endotelial⁵. Este estado de intensa inflamação, associado à perda do efeito de barreira protetora da pele e à presença de proteínas degradadas e tecidos desvitalizados, proporciona um excelente meio para o desenvolvimento e a proliferação de microrganismos, causando infecção e muitas vezes sepse com disfunção de múltiplos órgãos⁶.

A definição do melhor tratamento baseia-se na avaliação de múltiplas variáveis como profundidade, extensão, localização da queimadura, idade, presença ou não de lesão inalatória, queimadura elétrica, trauma associado, doenças pré-existentes⁷, e até mesmo suspeita de abuso criminal em crianças e problemas sociais^{8,9}. Dependendo da gravidade estabelecida, opta-se pelo tratamento ambulatorial ou hospitalar¹⁰.

O tratamento sistêmico em ambiente hospitalar visa o equilíbrio das funções vitais, assim como a instalação de medidas de prevenção das complicações, entre elas as infecções das lesões cutâneas¹¹. No tratamento clínico têm sido empregados os agentes tópicos, que na sua maioria são antimicrobianos¹⁰. Dentre estes, destaca-se a Sulfadiazina de Prata (SDP), por ser de fácil aplicação, baixo custo e indolor, sendo amplamente empregada em queimaduras de segundo e terceiro grau¹¹.

A Sulfadiazina de Prata foi desenvolvida por Charles L. Fox Junior, da Universidade de Columbia, Estados Unidos, no final da década de 60, pela associação de dois agentes antibacterianos: o nitrato de prata e a sulfadiazina. A prata vem sendo empregada pela medicina desde a história antiga devido à sua atividade antimicrobiana e antifúngica dos íons de Prata¹², que causam a precipitação de proteínas e agem diretamente na membrana citoplasmática da célula bacteriana, exercendo ação bactericida imediata e bacteriostática residual¹³. Já a sulfadiazina

constitui uma sulfamida com núcleo pirimidínico descoberta nos anos de 1940¹⁴, que vem sendo utilizada no combate a infecções causadas por cocos e colibacilos¹⁵.

Este composto apresenta efetividade contra infecções^{16,17}, e foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA), em 1973. Após a aprovação, tornou-se a droga de escolha no tratamento de queimaduras devido ao largo espectro de ação antimicrobiana, baixo custo e também por resultar na aplicação indolor. Possui ação contra vários micro-organismos, em especial bactérias gram negativas (G-), entre elas a *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella sp*, *Pseudomonas aeruginosa*, e as gram positivas (G+), como o *Staphilus aureus* e fúngica e também os fungos como *Cândida albicans*^{11,18}.

O mecanismo de ação deste composto se dá na membrana celular microbiana, promovendo o enfraquecimento destas, com conseqüente rompimento da célula. Por se tratar de um composto relativamente insolúvel, a Sulfadiazina de Prata reage lentamente com o cloreto e com os componentes proteicos dos tecidos, formando Cloreto de Prata, complexos proteicos de prata e Sulfadiazina de Sódio. O mecanismo de liberação do íon da prata é complexo e lento, mas exerce efeito bacteriostático devido à reação com o DNA bacteriano. Essa liberação lenta de prata não causa rápida depleção de íon de cloreto como ocorre no uso do Nitrato de Prata e, portanto, os distúrbios eletrolíticos são minimizados¹⁹.

Desta forma, a Sulfadiazina de Prata exerce uma ação bactericida imediata e bacteriostática residual¹³, sendo um dos recursos amplamente utilizados no tratamento de queimaduras de segundo e terceiros graus¹¹, além de ser um composto universalmente aceito como eficaz para o controle da infecção local¹⁹.

Por volta de 1976, estudiosos sobre o tratamento de queimaduras prepararam um composto de Nitrato de Cério e Sulfadiazina de Prata, com o objetivo de reduzir a

infecção de feridas. A combinação dessas duas substâncias leva à deposição de uma fina camada de sais de cálcio sobre a lesão, formando uma barreira contra bactérias²⁰. Estudo realizado na Bélgica em 1992, nos mostra os excelentes resultados clínicos, no que diz respeito à redução da taxa de infecções, morbidade e mortalidade em pacientes grandes queimados tratados pela associação de sulfadiazina de prata a 1% ao nitrato de cério a 0,4%. Esses autores postulam que seus resultados favoráveis estejam relacionados à formação de uma membrana, clinicamente amarelo-esverdeada e seca que aparece revestindo as queimaduras dérmicas profundas, e impedindo a contaminação bacteriana ambiental. Do ponto de vista bioquímico ocorre a ligação do cério com sais de pirofosfato (inibitórios da calcificação), permitindo a precipitação de cálcio²¹.

Em 2010, o *Cochrane Wounds Group* publicou uma revisão sistemática destacando a falta de evidências conclusivas sobre os efeitos de curativos com prata na prevenção de infecção e na cicatrização de feridas em geral, inclusive queimaduras. Em relação as queimaduras, não se evidenciam nenhum benefício da SDP na prevenção da infecção de feridas em pacientes com espessura parcial de queimaduras²².

Hussain e Ferguson ressalta que embora haja evidência do efeito antimicrobiano, não existe nenhuma evidência direta de prevenção de infecção e relata a ocorrência de um atraso no processo cicatricial²³.

Os agentes de prata, os quais são tóxicos para as células bacterianas, podem também afetar as próprias células da pele e atrasar a cura. Alguns trabalhos na literatura descrevem citotoxicidade de curativos com prata^{24,25}. Sabe-se que a SDP, por exemplo, pode retardar o crescimento dos queratinócitos e fibroblastos²⁴. Descobertas recentes indicam que o composto atrasa o processo de cicatrização da

ferida e que a prata pode ter uma atividade citotóxica grave em várias células hospedeiras²⁶. Como metal, a prata é relativamente inerte. Uma vez ionizada por fluídos torna-se altamente reativa, ligando-se as proteínas das membranas celulares, e levando à desnaturação celular e disfunção mitocondrial em grande parte das células, semelhante ao que acontece nas células dos microorganismos invasores²⁴.

Independente do veículo de liberação de prata (soluções, cremes, pomadas ou na forma nanocristalina), ela é altamente tóxica tanto a queratinócitos como fibroblastos²⁷, sendo que estes últimos parecem mais sensíveis ao efeito citotóxico.

Desta forma, apesar da SDP ser utilizada em larga escala pela maior parte dos CTQ, ainda não temos uma resposta definitiva sobre seu efeito na prevenção de infecções e no processo cicatricial.

Diante do exposto, o objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão sistemática da literatura, avaliando a eficácia da Sulfadiazina de Prata no tratamento tópico de queimaduras em relação a sua eficácia quanto à prevenção de infecção na cicatrização das feridas.

2 OBJETIVOS

Realizar uma revisão sistemática com metanálise sobre os efeitos da SDP no tratamento de queimados de segundo e terceiro graus quanto à prevenção de infecção e cicatrização das lesões.

3 MÉTODO

3.1 Tipo de estudo

Trata-se de uma revisão sistemática com metanálise acerca do uso da SDP na prevenção de infecção e cicatrização das feridas em queimaduras.

3.2 Local do estudo

Universidade Guarulhos.

3.3 Amostra

3.3.1 Critérios de inclusão do estudo

A amostra deste estudo foi constituída de artigos de pesquisa sobre o uso de SDP em queimaduras, no período entre 2000 a 2015, publicados e indexados nas bases de dados: Lilacs (Centro Latino- Americana e do Caribe de Informações em Ciências da Saúde), é uma base de dados cooperativa do sistema BIREME (Biblioteca Regional de Medicina) do Centro Especializado da Organização Pan- Americana da Saúde (OPAS); BVS (Biblioteca Virtual da Saúde), é uma biblioteca eletrônica que abrange uma coleção selecionada de periódicos científicos brasileiros; e *Medline/Pubmed* serviço da *National Library of Medicine* (NLM) dos Estados Unidos, inclui citações de artigos da base MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*).

Os seguintes critérios foram estabelecidos para nortear a inclusão dos artigos:

- Estudos do tipo ensaio clínico randomizado sobre o tratamento tópico de SDP em queimaduras que avaliem a cicatrização e infecção em humanos;
- Artigos publicados na íntegra em português, inglês e espanhol.

3.3.2 Critérios de exclusão do estudo

Para exclusão foram estabelecidos os seguintes critérios:

- Artigos, editoriais e cartas publicadas na forma de resumos;
- Estudos não publicados;
- Relatos de caso, séries de caso, estudos transversais e observacionais, experimentais e em animais;
- Uso de sulfadiazina para qualquer outro tipo de ferida;
- Avaliação de outros desfechos que não os estabelecidos em nosso objetivo.

3.4 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada durante o ano de 2015 - 2016, por meio da busca eletrônica.

3.4.1 Estratégia de busca nas bases de dados eletrônicas

Para localização dos estudos, que respondam à pergunta da pesquisa foram utilizados descritores em português e inglês, ou seja, termos que indexam artigos por assuntos, eletronicamente ou não.

Há duas bases eletrônicas de dados onde é possível acessar os descritores: o MeSH Database (*Medical Subject Heading Section*) da PubMed/MEDLINE, o qual fornece 22.995 descritores, e o DeCS (Descritores em Ciência da Saúde) da BIREME, com 26.851 descritores.

A estratégia PICO orienta quanto à elaboração de perguntas de pesquisa e estratégias de busca. O acrônimo PICO representa: Ao P (paciente ou população) correspondendo à descrição das características ou estágio da doença, da população em investigação, ou ainda, definição da condição de interesse. Ao I (intervenção ou indicador) corresponde a descrição do que será realizado com a população/paciente/participantes; o C (comparação ou controle) relaciona-se à descrição dos critérios que serão utilizados para avaliar a efetividade da intervenção e o O (outcomes) refere-se ao desfecho clínico (a resposta encontrada)²⁸.

A pergunta da busca bibliográfica da revisão sistemática foi: Qual a eficácia da sulfadiazina de prata em pacientes vítimas de queimaduras, quanto ao controle de infecção e cicatrização da ferida.

Dessa forma:

P - Burns – pacientes vítimas de queimaduras

I - Silver sulfadiazine – sulfadiazina de prata

C - Este item não foi incluso na estratégia

O - Infection control – controle infecção

Wound Healing – cicatrização de feridas

A localização dos artigos foi realizada por meio de operadores booleanos OR e/ ou AND, conforme as combinações apresentadas no Quadro 1:

Quadro 1 – Estratégia de busca de artigos nas bases eletrônicas – PICO,
São Paulo, 2006 – 2007

Descritor Básico	Sinônimo 1
P (burn)	OR ()
I (Silver Sulfadiazine)	OR (cerous nitrate silver drug combination)
C ()	OR ()
O ₁ (wound healing)	OR ()
O ₂ (infection control)	OR ()

3.4.2 Seleção dos estudos

Após a realização da busca, foi lido o título e o resumo dos artigos recuperados, sendo excluídos ou selecionados para a leitura na íntegra de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. O principal foco desta etapa foi realizar uma pré-triagem para identificar no título e/ou resumo se o artigo se referia a SDP e queimaduras.

Em seguida, os artigos pré-triados foram lidos na íntegra por dois revisores independentes e selecionados segundo os critérios de inclusão e exclusão em relação aos desfechos estudados para estabelecimento da amostra final.

3.4.3 Instrumento de coleta de dados

Os dados dos artigos selecionados foram coletados por meio de um instrumento específico (APÊNDICE 1). Sendo composto de: dados referentes ao periódico (nome, ano, volume, número, idioma original e país), ao pesquisador (número, nome, profissão e local de atuação), e ao estudo (título, ano e local da

pesquisa, identificação da amostra, escopo do trabalho, desenho metodológico, resultados). Dados de extração de ensaios publicados em duplicata foram incluídos apenas uma vez. Extração de dados foi realizada por um único revisor, e verificado quanto à precisão por um segundo. Qualquer discrepância foi resolvida por discussão.

Foram extraídos os seguintes dados:

- Características do processo (método de randomização, configuração, localização do cuidado, país, fonte de financiamento).
- Os participantes (número, tipo de ferida (s), a definição utilizada para infecção, tamanho da ferida, a duração da ferida, de comprimento acompanhamento, co-morbidades).
- Intervenção (tipo de creme de prata ou prata tópica, dose de prata, frequência de troca de curativos, co-intervenções).
- intervenção comparativa (tipo de curativo ou aplicação tópica, dose (quando aplicável), número de trocas de curativos).
- Resultados principais: controle da infecção e cicatrização das feridas.

3.4.4 Avaliação da qualidade metodológica e dos riscos de viés da amostra

A avaliação da estrutura dos artigos e do risco de viés da amostra foi realizada utilizando-se respectivamente duas ferramentas para análise: CONSORT e através dos critérios do Manual da Cochrane para julgamentos do risco de viés²⁹.

3.4.4.1 CONSORT

O *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) foi criado por investigadores e editores na década de 90 para melhorar a qualidade do relato dos ensaios clínicos randomizados. A lista de checagem do CONSORT contém 22 itens, que avaliam quatro estágios de um estudo clínico: título, métodos, resultados e discussão. O check list contém itens como: título, resumo, introdução (fundamentação científica para o estudo), métodos (desenho do estudo, descrição dos sujeitos de pesquisa, intervenções desfechos, tamanho da amostra, randomização, mecanismo de alocação, implementação, cegamento, métodos estatísticos), resultados (fluxo de participantes, recrutamento, dados de base, números analisados, desfechos e estimativa, análises auxiliares, danos), discussão (limitações, generalização, interpretação) e outras informações³⁰ (Anexo 1).

Os revisores avaliaram os artigos, checando os 22 itens do CONSORT. Cada item foi pontuado entre 0 e 1 do CONSORT, com o seguinte critério: quando o estudo não apresentasse a informação avaliada, pontuava-se com 0 ponto; caso apresentasse a informação pontuava-se com 1 ponto. Após avaliação da pontuação individual de cada artigo, foi realizada a somatória, calculando média e desvio padrão com os itens de cada artigo e do total da amostra final.

3.4.4.2 Ferramenta de Avaliação do Risco de Viés

A recomendação atual da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos (Anexo 2) é o uso da ferramenta em que se utiliza avaliação baseada em domínios, ou seja, uma avaliação crítica é feita de forma separada para

diferentes aspectos do risco de viés para esse tipo de estudo. A ferramenta de avaliação foi desenvolvida entre 2005 a 2007 por um grupo de metodologistas, editores e autores de revisão sistemática. É composta de duas partes, em que estão contidos domínios, denominados: geração da sequência aleatória, ocultação da alocação, cegamento de participantes e profissionais, cegamento de avaliadores de desfecho, desfechos incompletos, relato de desfecho seletivo e outras fontes de vieses²⁹.

A primeira parte da avaliação refere-se à descrição do que foi relatado no estudo que está sendo avaliado, em detalhes suficientes para que o julgamento seja feito com base em todas as informações. Os domínios são classificados em positivo (baixo risco de viés); negativo (alto risco de viés) ou interrogação (oculto). A segunda parte é o julgamento de cada domínio analisado quanto ao risco de viés, que podem ser classificados em três categorias: baixo risco de viés, alto risco de viés ou risco de viés oculto.

3.4.5 Metanálise

Desfecho cicatrização:

Após a revisão sistemática, foram selecionados para metanálise apenas os estudos que apresentavam médias e desvio padrão em relação ao desfecho cicatrização (número de dias para cicatrização). Para facilitar a análise estatística foram criados dois grupos de avaliação:

- 1) curativos de SDP *versus* curativos com prata.
- 2) curativos de SDP *versus* curativos sem prata.

O cálculo da metanálise foi baseado na inversão de variancia (IV), sendo avaliado o número de dias de cicatrização através da diferença de média (MD), com 95% de intervalo de confiança. Os valores foram considerados estatisticamente significantes quando $p < 0,05$. Foi empregado o programa Review Manager 5 (Cochrane Group) para realização desta metanálise.

_Desfecho infecção:

Para análise do desfecho infecção, utilizou-se o teste *t*-Student para amostras independentes, com o propósito de comparar as médias das taxas de infecção foram considerados resultados estatisticamente significativos para valores de $p < 0,05$.

4 RESULTADOS

4.1 Artigo – Efeito da Sulfadiazina de Prata na Cicatrização e Prevenção de Infecção em Queimaduras: Revisão Sistemática e Metanálise

Resumo: O presente estudo de revisão sistemática com metanálise foi comparar o efeito da sulfadiazina de prata na cicatrização e prevenção de infecção em queimaduras com curativos contendo prata e sem prata. A busca eletrônica foi através das bases de dados Pubmed, Lilacs e BVS. Foram incluídos no estudo trabalhos do tipo ensaios clínicos randomizados sobre o tratamento de queimaduras com SDP que avaliassem a cicatrização e infecção das feridas em humanos, publicados na íntegra em periódicos nacionais e internacionais, e os critérios de exclusão foram artigos, editoriais e cartas publicadas na forma de resumos; não publicados; relatos e séries de caso, estudos transversais e observacionais, experimentais e uso de sulfadiazina para qualquer outro tipo de ferida. A pesquisa identificou 812 referencias, sendo incluídos 22 estudos de acordo com os critérios de elegibilidade. Os resultados mostram estatisticamente diferença favorável em relação aos dias de cicatrização para os curativos com prata comparados a SDP ($p < 0,0001$; MD 3,83; 95% IC 2,03 a 5,62) e observou diferença estatística favorável em relação aos dias de cicatrização para os curativos sem prata em comparação com a SDP ($p < 0,007$; MD 2,9; 95% IC 0,81 a 5,00). A taxa de infecção não apresentou diferença no grupo da SDP comparado com curativos contendo prata ($p > 0,05$), foi extremamente significativa no grupo da SDP comparado aos curativos sem prata ($p < 0,0005$; MD 25,29% e MD 12,97%). Concluí-se que não há evidências conclusivas que sustentem o efeito do uso da SDP como um tratamento benéfico para a cicatrização e o controle da infecção das lesões.

Descritores: Burns, Silver Sulfadiazine, Wound Healing, Infection.

Introdução: As queimaduras são definidas como lesões dos tecidos orgânicos decorrentes de algum traumatismo de origem térmica, elétrica, radioativa ou química, promovendo a destruição tecidual pela desnaturação de proteínas e/ou ionização do conteúdo celular¹.

A definição do melhor tratamento baseia-se na avaliação de múltiplas variáveis como profundidade, extensão, localização da queimadura, idade, presença ou não de lesão inalatória, queimadura elétrica, trauma associado, doenças pré-existentes². No tratamento clínico têm sido empregados os agentes tópicos, que na sua maioria são antimicrobianos³. Dentre estes, destaca-se a Sulfadiazina de Prata (SDP), por ser de fácil aplicação, baixo custo e indolor, sendo amplamente empregada em queimaduras de segundo e terceiro graus⁴.

Em 2010, o *Cochrane Wounds Group* publicou uma revisão sistemática destacando a falta de evidências sobre os efeitos de curativos com prata na prevenção de infecção e na cicatrização de feridas em geral, inclusive queimaduras⁵. Em relação às queimaduras, não se evidencia nenhum benefício da SDP na prevenção da infecção de feridas em pacientes com espessura parcial de queimaduras. Hussain e Ferguson ressaltam que embora haja evidência do efeito antimicrobiano, não existe nenhuma evidência direta de prevenção de infecção e relata a ocorrência de um atraso no processo cicatricial⁶.

Os agentes da prata, os quais são tóxicos para as células bacterianas, podem também afetar as próprias células da pele e atrasar a cura. Sabe-se que a SDP pode retardar o crescimento dos queratinócitos e fibroblastos⁷. Descobertas recentes indicam que o composto atrasa o processo de cicatrização da ferida e que a prata pode ter uma atividade citotóxica grave em várias células hospedeiras⁸. Como metal, a prata é relativamente inerte. Uma vez ionizado por fluídos torna-se altamente

reativa, ligando-se as proteínas das membranas celulares, e levando a desnaturação celular e disfunção mitocondrial em grande parte das células, semelhante ao que acontece nas células dos micro-organismos invasores⁷. Independente do veículo de liberação da prata (soluções, cremes, pomadas ou na forma nanocristalina), ela é altamente tóxica tanto aos queratinócitos como fibroblastos⁷, sendo que estes últimos parecem mais sensíveis ao efeito citotóxico.

Desta forma, apesar da SDP ser utilizada em larga escala pela maior parte dos centros de tratamento de queimaduras (CTQ), ainda não temos uma resposta definitiva sobre seu efeito na prevenção de infecções e no processo cicatricial.

Diante do exposto, o objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão sistemática com metanálise, avaliando o efeito da SDP no tratamento tópico de queimaduras em relação à prevenção de infecção e a cicatrização.

Método

Critérios de Inclusão e exclusão

Os seguintes critérios foram estabelecidos para nortear a inclusão dos artigos: estudos do tipo ensaio clínico randomizado (ECR) sobre o tratamento de queimaduras com SDP que avaliassem a cicatrização e infecção das feridas em humanos; artigos publicados na íntegra em periódicos nacionais e internacionais; indexados nas bases de dados Lilacs, BVS e Pubmed de 2000 a 2016; publicados nos idiomas português, inglês e espanhol. Para exclusão foram estabelecidos os seguintes critérios: artigos, editoriais e cartas publicadas na forma de resumos; estudos não publicados; relatos de caso, séries de caso, estudos transversais e observacionais, experimentais, e em animais; uso de sulfadiazina para qualquer outro

tipo de ferida; avaliação de outros desfechos que não os estabelecidos em nosso objetivo.

Estratégia de Busca

Para localização dos estudos foram feitas buscas de artigos publicados e indexados nas bases de dados Lilacs, BVS e Pubmed. Uma questão de pesquisa específica foi formulada baseada na população, intervenção, controle e resultado (PICO). A pergunta da revisão sistemática foi: Qual a eficácia da sulfadiazina de prata em pacientes com queimaduras de segundo e terceiro grau quanto ao controle de infecção e cicatrização da ferida. Dessa forma:

P - Burns – população

I - Silver sulfadiazine – sulfadiazina de prata

C - Este item não foi incluso na estratégia de pesquisa

O - Infection control – controle de infecção OR/

Wound Healing – cicatrização de feridas

Seleção dos Estudos

Primeiramente, dois revisores independentes leram os títulos e realizaram uma pré-triagem. Considerando os critérios de inclusão e exclusão, estes mesmos indivíduos avaliaram na íntegra os artigos pré-selecionados e determinaram a amostra final.

Extração dos Dados

Para a coleta dos dados foi criado um instrumento de coleta composto de: código de identificação, fonte consultada, dados referentes ao periódico (título, revista, ano,

volume, número, página, idioma), ao pesquisador (nome, formação, local de atuação), e ao estudo (tipo, objetivos, amostra, escopo, desenho metodológico, resultados e conclusões). Dados de extração de ensaios publicados em duplicado foram incluídos apenas uma vez. Extração de dados foi realizada por um único revisor, e verificado quanto à precisão pelo segundo. Qualquer discrepância foi resolvida por discussão.

Avaliação da qualidade dos estudos e do risco de viés

A avaliação da estrutura dos artigos e do risco de viés da amostra foi realizada utilizando-se respectivamente duas ferramentas: CONSORT e através dos critérios do Manual da Cochrane para julgamentos do risco de viés⁹.

O Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) foi criado por investigadores e editores na década de 90 para melhorar a qualidade do relato dos ensaios clínicos randomizados. A lista de checagem do CONSORT contém 22 itens, que avaliam quatro estágios de um estudo clínico: título, métodos, resultados e discussão¹⁰.

Os revisores avaliaram os artigos checando os 22 itens do CONSORT. Cada item foi pontuado entre 0 e 1 com o seguinte critério: quando o estudo não apresentasse a informação avaliada, pontuava-se com 0 ponto; caso apresentasse a informação pontuava-se com 1 ponto. Após avaliação da pontuação individual de cada artigo, foi realizada a somatória, calculando média e desvio padrão de cada artigo e da amostra final.

O risco de viés de cada ensaio foi avaliado utilizando os critérios descritos no Manual do *Cochrane* para intervenções de revisões sistemáticas⁹. Os seguintes critérios foram aplicados, e classificados, da seguinte forma:

1. Geração de sequência: foi a sequência de alocação gerado aleatoriamente?

Sim / Não / Obscuro

2. Atribuição ocultação: foi alocação adequadamente escondida?

Sim / Não / Obscuro

3. Ocultação: foi o conhecimento das intervenções atribuídas impedido de forma adequada durante o estudo?

- Foi o participante cego para a intervenção? Sim / Não / Obscuro
- Foi o prestador de cuidados de cego para a intervenção? Sim / Não / Obscuro
- Foi o assessor resultado cego para a intervenção? Sim / Não / Obscuro

4. Os dados de resultados incompletos: foram dados de resultados incompletos tratadas de forma adequada?

- Foi a taxa de abandono descrita e aceitável (isto é <20%)

Sim / Não / Obscuro

• Foram todos os participantes randomizados analisados no grupo ao qual foram atribuídas? (Isto é, usando a intenção de tratar (ITT) análise).

Sim / Não / Obscuro.

Outras fontes potenciais de viés:

• Foram os grupos semelhantes na linha de base para os indicadores de prognósticos mais importantes?

Sim / Não / Obscuro

• Foi o julgamento patrocinado por um fabricante que tinha um interesse potencial nos resultados?

Sim / Não / Obscuro

• Foram co-intervenções evitados ou administrados a todos os grupos?

Sim / Não / Obscuro

Metanálise

A metanálise foi baseada no método de inversão de variância (IV). Os dias de cicatrização dos curativos sem prata versus SDP e com prata comparados com a SDP foram as medidas de resultados. O resultado contínuo foi avaliado pela diferença média (DM) e pelo desvio padrão (SD), com intervalo de confiança de 95% (CI). Os valores de MD foram considerados significativos quando $P < 0,05$. O software Review Manager 5 (*Grupo Cochrane*) foi utilizado para meta-análise.

Para facilitar a análise estatística foram criados dois grupos de avaliação:

- 1) curativos de SDP *versus* curativos com prata.
- 2) curativos de SDP *versus* curativos sem prata.

Para análise do desfecho infecção, utilizou-se o teste *t*-Student para amostras independentes, com o propósito de comparar as médias das taxas de infecção. Foram considerados resultados estatisticamente significativos para valores de $p < 0,05$. Para análise deste desfecho também foram criados dois grupos comparativos:

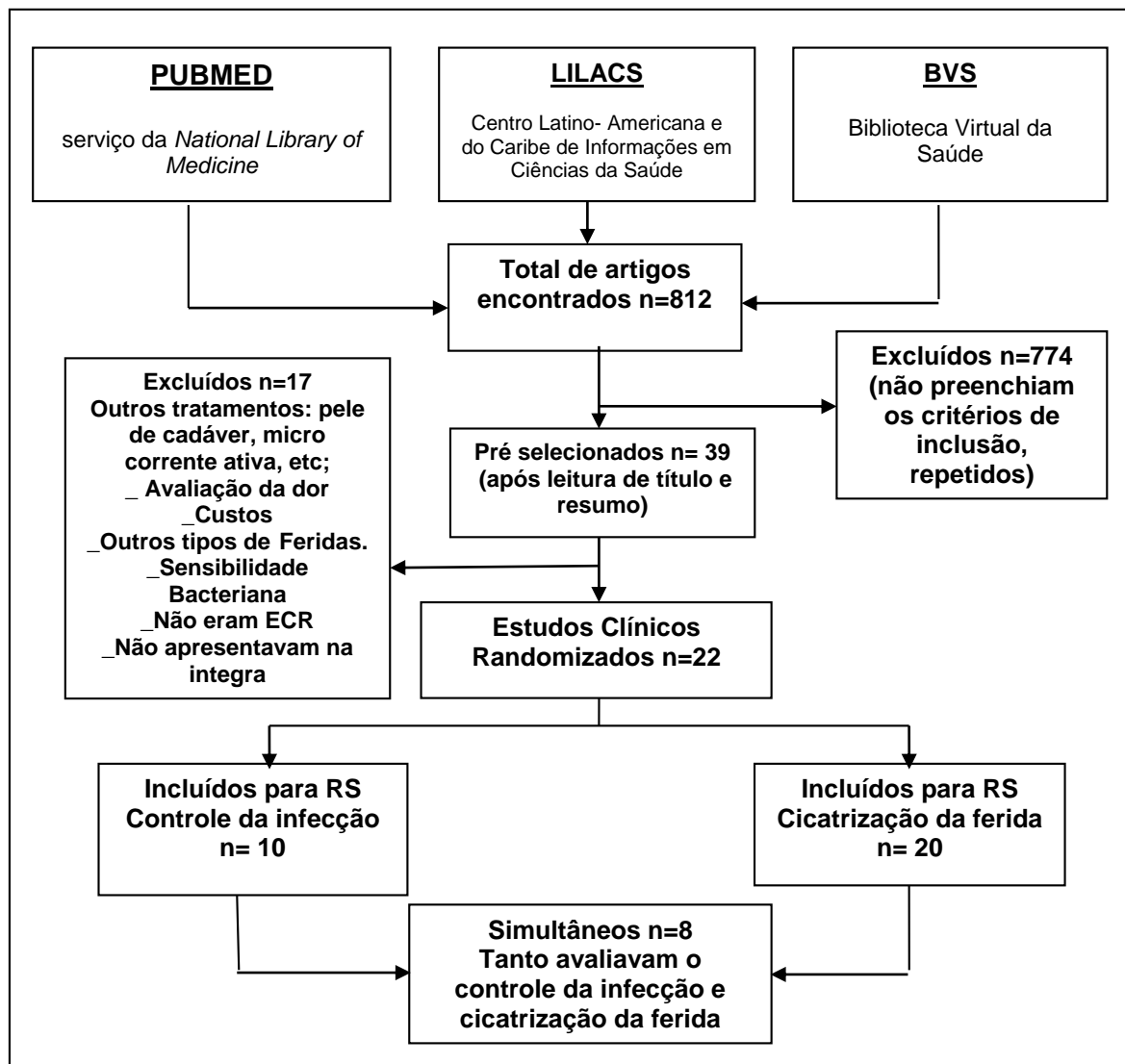
- 1) curativos de SDP *versus* curativos com prata.
- 2) curativos de SDP *versus* curativos sem prata.

Resultados

Características dos estudos incluídos

Inicialmente foram encontrados 812 artigos e após a leitura do título e resumo restaram somente 39 estudos. Após a avaliação dos textos na íntegra, a amostra foi constituída por 22 ensaios clínicos randomizados (Quadro 1).

Quadro 1: Fluxograma



Caracterização dos estudos incluído - Na Tabela 1, observam-se os estudos selecionados para a amostra final:

Estudo	Autor, Fonte, Ano, País	Amostra	Características da amostra (idade média, sexo, profundidade ou %SCQ)	Intervenção	Desfecho Cicatrização
E1	Hongtai et al, J Trauma Acute Care Surg, 2015, China	153 pacientes	30, ambos, espessura parcial profunda	Mepilex Ag X SDP	Cicatrização, tolerabilidade, dor, necessidade de enxertos, número de trocas
E2	Glenn et al, Burns, 2014, Ásia	38 pacientes	31.5, ambos, espessura parcial superficial	Petrolatum x SDP	Cicatrização, dor durante as trocas de curativos, facilidade na troca, tempo gasto para as trocas
E3	Muhammad, J Pak Med Assoc, 2013, Paquistão	50 pacientes	40, ambos, Segundo grau	Aloe Vera X SDP	Cicatrização, custo, alívio da dor, infecção
E4	Oen et al, Plastic and Reconstructive Surgery, 2012, Holanda	179 pacientes	41.6, ambos, espessura parcial	Nitrato de Cerium X SDP	Necessidade de cirurgia, cicatrização, colonização da ferida, causa
E5	Ostlie et al, Journal of Pediatric Surgery, 2012,	100 pacientes	9, ambos, espessura parcial	Colagenase X SDP	Necessidade de enxerto de pele, Infecção
E6	Silverstein et al, Journal of Burn Care & Research, 2011, Estados Unidos	101 pacientes	38.35, ambos, espessura parcial	Cobertura Silicone com Ag X SDP	Comparar custos incremental, desempenho, tolerância, segurança, cura. Cicatrização, Infecção e dor
E7	Piatkowski et al, Journal of Burn Care & Research, 2011, Alemanha	60 pacientes	40.25, ambos, espessura parcial	Bio Celulose X SDP	Local da ferida, causa da queimadura, cicatrização, dor
E8	Mostaque, Journal of Burn Care & Research, 2011	102 pacientes	3,82, ambos, Segundo grau- superficial e profunda	Membrana de Aminion Humano X	Dias de internação, trocas de curativo, cicatrização, conforto e dor, intervenções durante o tratamento
E9	Malik et al, International Wound Journal, 2010, Paquistão	150 pacientes	28, ambos, espessura parcial	Mel X SDP	Cicatrização Infecção
E10	Pornprom, International Wound Journal, 2010,	70 pacientes	38.6, ambos, espessura parcial Segundo grau	Aquacel Ag X SDP	Cicatrização, dor, custo, Infecção
E11	Grippaudo et al, Asian J Surg., 2010, Itália	80 pacientes	33.5, ambos, Segundo grau	Procutase X SDP	Resultados do tempo de cura, dor na troca do curativo, adesão a terapia. cicatrização
E12	Hosseini et al, Asian J Surg., 2009, país não identificado	76 pacientes	21.9, ambos, espessura parcial	Xenoderm X SDP	Infecção, permanência hospitalar, troca de curativos, doses analgésicas
E13	Glat, et al, J Burn Care Res, 2009, Pensilvania	24 crianças	2.74, -, espessura parcial	SilvaSorb X SDP	Cicatrização, conforto, número de coberturas, satisfação, infecção
E14	Hirsch et al, European journal of medical research, 2008, Alemanha	40 pacientes	42.5, ambos, espessura parcial	MEBO X SDP	Eficácia, Cicatrização, Infecção

E15	Caruso et al, Journal of Burn Care & Research, 2008, Pensilvania	82 pacientes	26.7, ambos, espessura parcial	Aquacel Ag X SDP	Efeitos do custo-efetividade, Cicatrização Infecção
E16	Koller J. Drugs Exptl.Clin. Res., 2004,Eslovaquia	33 pacientes	37.85, ambos, superficial de Segundo grau	Ácido Hialuronico X SDP	Investigar a eficácia e tolerabilidade, Cicatrização
E17	Carneiro et al, Cent Afr J Med, 2002, Tanzania	64 crianças	2.5, ambos, Segundo grau	Fenitoina X SDP	Cicatrização Colonização bacteriana, dor
E18	Scott, The Journal of Alternative and Complementary Medicine, 2002, Brasil	23 pacientes	30, - , superficial de Segundo grau	Própolis X SDP	Cicatrização, crescimento microbiano

Avaliação da qualidade dos estudos

Na tabela 2, podemos avaliar a análise da estrutura dos ensaios clínicos triados segundo o CONSORT:

Tabela 2 : Qualidade Metodológica CONSORT

	Hongtai 2015	Glenn 2014	Shahzad 2013	Oen 2012	Ostlie 2012	Silverstein 2011	Piatkowski 2011	Mostaque 2011	Malik 2010	Muangman 2010	Grippaudo 2010	Hosseini 2009	Glat 2009	Hirsch 2008	Caruso 2006	Koller 2004	Carneiro 2002	Scott 2002	Gracia 2002	Lal 2000	Barret 2000	Kumar 2004	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	% ITENS CHECADOS
Título 2/2	2/2	2/2	1/2	2/2	1/2	2/2	2/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	2/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	2/2	1,32/2	0,48	66%
Introdução 2/2	2/2	2/2	2/2	2/2	1/2	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2	1/2	1/2	2/2	1/2	1/2	2/2	1,77/2	0,43	88%
Método 17/17	13/17	7/17	7/17	9/17	9/17	8/17	9/17	11/17	6/17	8/17	12/17	7/17	7/17	5/17	12/17	10/17	9/17	6/17	11/17	10/17	9/17	5/17	7,95/17	7,07	46%
Resultados 10/10	7/10	7/10	4/10	7/10	4/10	9/10	6/10	5/10	6/10	5/10	8/10	6/10	5/10	7/10	8/10	5/10	7/10	4/10	8/10	7/10	7/10	5/10	6,23/10	1,44	62%
Discussão 3/3	3/3	1/3	3/3	3/3	3/3	0/3	3/3	3/3	1/3	2/3	2/3	1/3	1/3	1/3	3/3	1/3	1/3	2/3	2/3	2/3	2/3	0/3	1,82/3	1,01	60%
Outras informações 3/3	0/3	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3	1/3	1/3	1/3	0/3	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0,27/3	0,46	9%
TOTAL	27/37	20/37	17/37	23/37	18/37	21/37	22/37	23/37	16/37	19/37	26/37	18/37	16/37	17/37	27/37	19/37	19/37	14/37	24/37	21/37	20/37	14/37	19,45/37	10,66	52%

Risco de viés em estudos incluídos

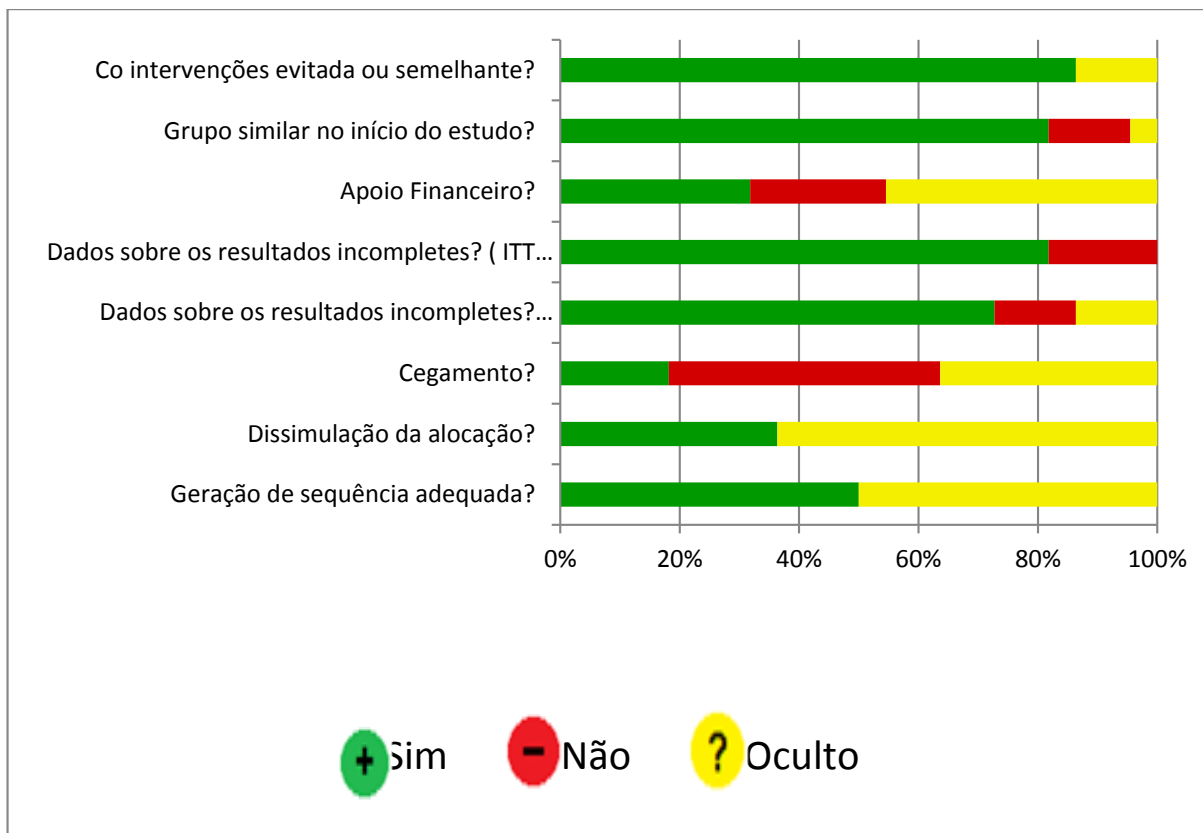
Nas figuras 1 e 2 podemos observar um resumo sobre a avaliação de risco de viés com base nos critérios delineados no Higgins 2008. Em geral, a qualidade metodológica dos ensaios incluídos era relativamente pobre, embora alguns deles apresentassem baixo risco de viés.

Figura 1: Resumo da qualidade do risco de viés: julgamento dos autores sobre cada item da qualidade do viés incluído no estudo

	Gerção de sequência adequada?	Dissimulação da alocação?	Cegamento: foi o conhecimento das intervenções atribuídas impedido de alguma maneira durante o estudo?	Dados sobre os resultados incompletos? (abandonar a taxa descrita e aceitável)	Dados sobre os resultados incompletos? (ITT análises)	Apoio Financeiro?	Grupo similar no início do estudo?	Com intervenções, evita da ou semelhante?
Hongtai 2015	+	+	-	+	+	-	-	+
Glenn 2014	+	+	+	+	+	+	+	+
Shahzad 2013	+	?	?	?	+	?	+	+
Oen 2012	?	?	?	+	+	-	+	+
Ostlie 2012	+	+	+	+	+	?	+	+
Silverstein 2011	+	?	-	+	+	-	+	+
Piatkowski 2011	?	?	?	+	+	?	+	?
Mostaque 2011	+	+	?	?	+	+	+	+
Malik 2010	?	+	?	+	+	?	+	+
Muangman 2010	+	?	?	+	-	+	+	+
Grippaudo 2010	+	+	+	+	+	+	?	+
Hosseini 2009	?	?	-	+	+	+	+	+
Glat 2009	?	?	-	+	-	?	-	?
Hirsch 2008	?	?	-	-	+	+	+	+
Caruso 2006	?	?	-	+	-	-	+	?
Koller 2004	+	+	+	?	+	?	+	+
Carneiro 2002	?	?	?	+	+	-	+	+
Scott 2002	?	+	-	-	+	+	+	+
Gracia 2002	?	?	?	+	-	?	+	+
Lai 2000	+	+	-	+	+	?	+	+
Barret 2000	+	?	-	-	+	?	-	+
Kumar 2004	?	?	-	+	+	?	+	+

Na avaliação dos Riscos de Viés, os critérios de *Cochrane* indicaram um alto risco de viés relativo nas questões relacionadas ao cegamento e alocação de participantes (Figura 2).

Figura 2: Gráfico da qualidade do risco de viés: julgamento da revisão dos autores sobre cada item presente através porcentagem dos estudos incluídos



Metanálise

_Desfecho - cicatrização

Foram excluídos todos os artigos que não apresentavam a média e o desvio padrão sobre o tempo de cicatrização das feridas. Desta forma, dos 20 artigos iniciais que avaliavam o desfecho cicatrização, apenas 9 puderam ser utilizados para o cálculo da metanálise.

O efeito randomizado observou diferença estatisticamente favorável em relação aos dias de cicatrização para os curativos com prata em comparação com a SDP ($p < 0,0001$; MD 3,83; 95% IC 2,03 a 5,62) conforme Figura 3.

O efeito randomizado observou diferença estatisticamente favorável em relação aos dias de cicatrização para os curativos sem prata em comparação com a SDP ($p < 0,007$; MD 2,9; 95% IC 0,81 a 5,00) conforme Figura 4.

As Figuras 3 e 4 representam o gráfico de floresta, para apresentação do resultado da metanálise deste estudo:

Figura 3:

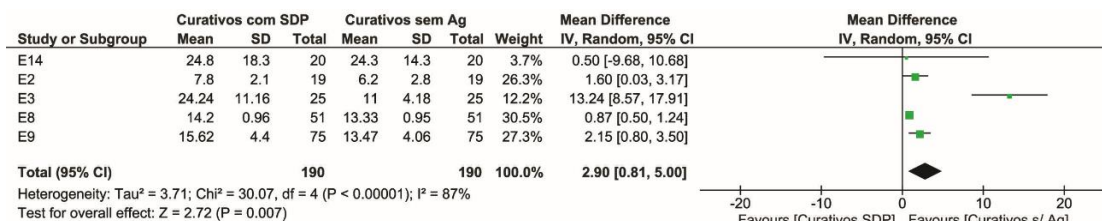
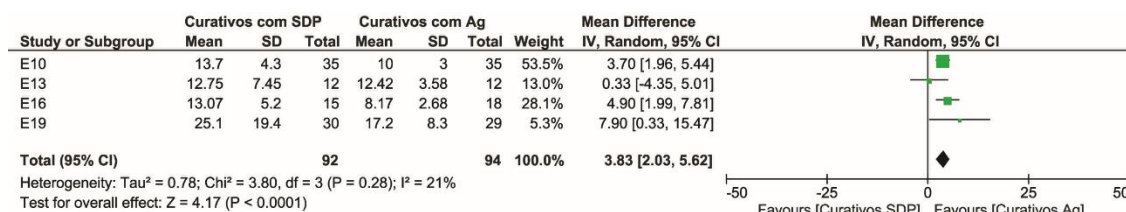


Figura 4:



Desfecho - infecção

Com relação à taxa de infecção, quando comparamos a SDZ aos curativos com prata podemos observar que não há diferença estatística entre os dois grupos com média das amostras de 11,34% e 7,35% respectivamente (p=). Já na comparação entre a SDP e os curativos sem prata, podemos verificar uma menor taxa de infecção nos pacientes que receberam curativos sem prata com alta significância estatística (p=0,0005) e uma média de 12,97% de infecção contra 25,29% nos pacientes que receberam SDP.

5 DISCUSSÃO

O grande número de opções terapêuticas para o tratamento tópico de queimaduras dificulta a tomada de decisão quanto a melhor conduta a ser adotada pelos profissionais de saúde. Tanto nas lesões de segundo como terceiro grau, a SDP persiste como a droga mais utilizada em razão do seu baixo custo e grande disponibilidade. Porém embora de uso consagrado, não dispomos de evidências que comprovem a eficácia da SDP na prevenção de infecção e no auxílio da cicatrização das feridas⁵.

Assim, o objetivo desta pesquisa foi utilizar os conceitos da prática baseada em evidências, elaborando uma revisão sistemática com metanálise para tentar esclarecer os efeitos da SDP em queimaduras de segundo e terceiro grau quanto à prevenção de infecção e estímulo a cicatrização.

Inicialmente foram encontrados 812 estudos, porém após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão a amostra restringiu-se a apenas 22, sendo que 10 analisavam o desfecho infecção e 20, cicatrização (8 avaliavam os dois desfechos concomitantemente). Esta amostra pequena indica que apesar do grande número de publicações na área, a qualidade do que vem sendo produzido é bastante pobre, havendo um predomínio de relatos e séries de caso com baixo impacto em detrimento de ECR. Isto implicou diretamente na opção dos autores deste estudo em prolongar o período de busca (2000-2015) visando obter um maior número ECR.

Em relação às características dos estudos clínicos selecionados podemos perceber que a maior parte utiliza pacientes com queimaduras de segundo grau e apenas um deles engloba também indivíduos com lesões de terceiro grau. Provavelmente a exclusão de lesões profundas deve-se ao fato de que a maioria destas feridas necessita da enxertia de pele para cobertura definitiva^{11,12,13}. A maior

parte dos estudos foi realizada em adultos jovens de ambos os sexos, embora algumas crianças também tenham sido testadas.

Em geral, todos os ensaios clínicos comparam a SDP a algum outro produto (23 no total), ocasionando uma grande diversidade de materiais testados e dificultando a possibilidade de comparações dos resultados obtidos. Desta maneira, com o intuito de facilitar nosso trabalho os autores dividiram estes curativos em dois grandes grupos: com prata e sem prata, comparando os desfechos cicatrização e taxa de infecção dos grupos com aqueles obtidos com a SDP.

A qualidade metodológica dos artigos triados foi avaliada pelo instrumento CONSORT sendo possível perceber que as maiores falhas estão relacionadas aos itens que avaliam o método empregado nas pesquisas. Apenas 50% dos itens checados estavam em concordância com o ideal, faltando esclarecer dados referentes a sequência de alocação, cegamento, dimensionamento da amostra e metodologia para randomização. Estas falhas na montagem do método de pesquisa aumentam a chance de ocorrência de viés. Viés é um processo em qualquer estágio de inferência, com tendência a produzir resultados que se afastem sistematicamente dos valores verdadeiros. É qualquer tendência na coleta, análise, interpretação, publicação ou revisão de dados que possa levar a conclusões que sejam sistematicamente diferentes da verdade¹⁴.

Ao analisamos o risco de viés da amostra pelo método Higgins, observamos que os resultados estão em concordância com os dados demonstrados na análise do CONSORT. As maiores taxas de riscos de viés são encontradas na geração de sequência aleatória (aproximadamente 50% de risco incerto de viés), na dissimulação da alocação (62% de risco incerto de viés) e no cegamento dos participantes (80% de

alto risco ou risco incerto de viés), ou seja, todos fatores que indicam falha no planejamento metodológico.

As falhas na geração da sequência aleatória e na dissimulação da alocação indicam equívocos no processo de randomização dos participantes dos estudos. Em geral os estudos apenas citam que houve a randomização, mas não detalham a forma como este processo foi realizado, gerando uma dúvida se esta ocultação ocorre por falta de cuidado ao escrever o artigo ou por falhas no processo de randomização. O ideal seria que os ensaios clínicos utilizassem métodos computadorizados de randomização com o mínimo de intervenção dos pesquisadores para redução de riscos de erros¹⁵.

O cegamento foi o fator com o mais alto índice de risco de viés, sendo que apenas 18% dos estudos descreveram adequadamente as medidas para cegar os participantes, entretanto este resultado não pode ser considerado como surpreendente. Uma grande dificuldade nos ensaios clínicos com curativos em feridas é conseguir cegar completamente quem aplica e principalmente, os pacientes que recebem os produtos. Por mais que se tente deixar duas pomadas ou cremes com os mesmos aspectos, sempre existe algum tipo de diferença mínima de consistência, coloração, odor ou alguma outra característica, que com o passar do tempo permite que pacientes e pesquisadores acabem descobrindo o tipo de droga que estão utilizando.

Outro aspecto importante observado tanto no CONSORT como na avaliação de risco de viés refere-se ao apoio financeiro. Embora quase todos os estudos comparem a SDP a produtos comerciais, a maior parte dos artigos não cita se recebeu ou não apoio financeiro para realização da pesquisa. A ausência deste tipo de

informação pode gerar dúvidas na confiabilidade dos dados apresentados no ensaio clínico, inclusive abrindo a possibilidade para questionamentos éticos sobre o estudo.

Em relação à metanálise, muitos trabalhos tiveram que ser excluídos da amostra final porque não informavam todos os dados (média e desvio padrão da reepitelização) necessários para a realização da análise estatística. Este é outro ponto que merece atenção dos pesquisadores, a apresentação dos dados estatísticos de um trabalho deve ser feita da forma mais completa possível porque estes dados podem servir a outros autores para responder novas questões de pesquisa.

Observando o gráfico da figura 4, percebe-se que as feridas tratadas com curativos com prata apresentavam uma reepitelização mais rápida que as feridas tratadas com SDP. Esse fato pode ser explicado pela maneira de veiculação da prata na ferida. A liberação da SDP é mais rápida e em grande quantidade, levando a perda dos íons de prata rapidamente, causando trauma e desconforto ao paciente⁵¹⁻⁵², com significativa dor, necessidade de analgesia parenteral e anestesia que interferem com alimentação, humor e nível de atividade geral, já nos curativos com prata a liberação se faz mais lentamente e em pequenas quantidades, apresentando menor toxicidade¹⁶.

Em contrapartida no gráfico 3, quando comparamos a SDP aos curativos sem prata, percebe-se uma diferença estatística ainda maior e favorável ao grupo sem prata, ou seja, feridas com curativos sem prata cicatrizam em menor tempo. Este achado corrobora os estudos que demonstraram a toxicidade da prata nas células da ferida e o consequente prejuízo na cicatrização de lesões^{17,18}.

Em relação ao desfecho infecção apenas na comparação entre SDP e curativos sem prata foi possível a obtenção de resultados com significância estatística, sendo a taxa de infecção menor no grupo de curativos sem prata. Inúmeros estudos clínicos

mostram os efeitos positivos na prata como bactericida, entretanto nos resultados compilados dos ensaios clínicos em queimados não foi possível comprovar sua capacidade de prevenir a infecção. Talvez o melhor resultado dos curativos sem prata deva-se ao fato de que estes curativos acelerem a cicatrização e reduzem o tempo que a ferida permanece aberta e conseqüentemente diminuindo o prazo para a invasão de bactérias.

O que podemos observar na prática clínica é o uso consolidado da SDP utilizado como antimicrobiano no controle das infecções das queimaduras, sendo o tratamento de escolha da maior parte dos centros de queimaduras. Porém neste estudo a metanálise mostrou que a SDP comparada a outros tipos de curativos prejudica a cicatrização e também não é eficaz na prevenção da infecção. Desta forma o seu uso disseminado merece questionamentos dos profissionais de saúde devido ao alto risco de estar causando prejuízos na cura dos pacientes.

6 CONCLUSÃO

Não há evidências conclusivas que sustentem o efeito do uso da SDP como um tratamento benéfico para a cicatrização e o controle da infecção de queimaduras. Há necessidade imediata de confecção de ensaios clínicos randomizados, com adequada qualidade metodológica e alto poder estatístico para investigar a efetividade do uso da SDP em queimaduras. Pesquisas futuras devem desenvolver medidas claras, válidas e confiáveis a fim de obtermos um resultado adequado do efeito da SDP no tratamento de lesões por queimaduras.

REFERÊNCIAS

- 1 Gomes DR, Serra MC, Pellon MA. Queimaduras. Rio de Janeiro (RJ): Ed. Revinter; 1ª Ed, 1995.
- 2 American Burn Association/ Resources. Burn Incidence and Treatment in the United States:2011 Fact Sheet. Disponível em: (<http://www.americanburn.org/index.php>).
- 3 Gimenes GA, Alferes FCBA, Dorsa PP, Barros ACP, Gonella HA. Estudo epidemiológico de pacientes internados no Centro de tratamento de queimados do Conjunto Hospitalar de Sorocaba. Rev Bras Queimaduras. 2009; 8(1):14-17.
- 4 Nazário ON, Leonardi FD. Queimaduras Atendimento Pré-Hospitalar. Ed. Unisul; 2012.
- 5 Dehne MG, Sablotzki A, Hoffmann A, Muhling J, Dietrich FE, Hempelmann G. Alterations of acute phase reaction and cytokine production in patients following severe burn injury. Burns 2002; 28 (6):535-542.
- 6 Rempel LCT, Tizzot MRPA, Vasco JFM. Incidência de infecções bacterianas em pacientes queimados sob tratamento em hospital universitário de Curitiba, revista brasileira de queimaduras. Rev Bras Queimaduras. 2011; 10(1):3-9.
- 7 Prestes MA. Tratamento Ambulatorial da Queimaduras. In: Lima Júnior EM, Novaes FN, Piccolo NS, Serra MCVF. Tratado de Queimaduras no Paciente Agudo. 2ª Ed. São Paulo: Ed. Atheneu; 2008. p. 53-65.
- 8 Bendlin A. Tratamiento de Quemaduras menores. In: Tratado de Quemaduras, 1ª Ed. Interamericana, México 1993, 256-264.

9 Mertens DM, Jenkins ME, Warden GD. Outpatient burn management. *Nurs Clin North Am.* 1997; 32:343-364.

10 Rossi LA, Menezes MAJM, Gonçalves N, Ciofi-Silva CL, Farina-Júnior JA, Stuchi RAG. Cuidados locais com as feridas das queimaduras. *Rev Bras Queimaduras* 2010; 9(2):54-59.

11 Ragonha ACO, Ferreira E, Andrade D, Rossi LA. Avaliação microbiológica de coberturas com Sulfadiazina de Prata a 1%, utilizadas em queimaduras. *Rev Latino-am Enfermagem* 2005; 13(4):514-521.

12 Souza DS, Rodrigues MA, Silva PP, Guerra W. Prata: breve histórico, propriedades e aplicações. *Educacion Química* 2013;24(1): 14-16.

13 Franco D, Gonçalves LF. Feridas cutâneas: a escolha do curativo adequado. *Col. Bras. Cir.* 2008; 35(3): 203-206.

14 Roblin-Jr RO, Winnek OS. *J. Am. Chem. Soc.* 1940 1999; 62.

15 Borges ADL, Ponte DG, Federman A, Carvalho I. Síntese da Sulfadiazina de Prata em escala semi-micro: prática experimental em síntese de fármacos. *Quim. Nova* 2005; 28(4): 727-731.

16 Fox-Jr CL. Silver sulfadiazine: a new topical therapy for Pseudomonas in burns. *Therapy of Pseudomonas in burn. Arch Surg* 1968; 96(2):185-188.

17 Fox-Jr CL. Silver sulfadiazine for control of burn wound infections. *Int Surg* 1975; 60(5):275-277.

18 Ward RS, Saffle JR. Topical agents in burn and wound care. *Phys Ther* 1995; 75(6):526-538.

19 Bolgiani NA, Serra MCVF. Atualização no tratamento local das queimaduras. Ver Bras Queimaduras 2010; 9(2): 38-44.

20 Monafo WW, Woyer CA. Effectiveness of dilute aqueous silver nitrate in the tratamento f major Burns. Archives of Surgery 1965; 91:200-210.

21 Abdalla S, Dadalti P. Silver sulfadiazine and cerium nitrate in venous ulcers: two case reports. An bras Dermatol, 2003; 78(2):227-233.

22 Storm-Versloot MN, Vos CG, Ubbink DT, Vermeulen H. Topical silver for preventing wound infection. *The Cochrane Library* 2010: 3.

23 Hussain S, Ferguson C. Best evidence topic report. Silver sulphadiazine cream in burns. Emergency Medicine Journal 2006;23(12):929–32.

24 Hajská M, Slobodniková L, Hupková H, Koller J. In vitro efficacy of various topical antimicrobial agents in different time periods from contamination to application against 6 multidrug-resistant bacterial strains isolated from burn patients. Burns 2014; 40: 713-718.

25 Kempf M, Kimble RM, Cuttle L. Cytotoxicity testing of burn wound dressings, ointments and creams: A method using polycarbonate cell culture inserts on a cell culture system. Burns 2011; 37: 994-1000.

26 Atiyeh BS, Costagliola M, Hayek SN, Dibo SA. Effect of silver on burn wound infection control and healing: review of the literature. Burns 2007; 33(2):139-48.

27 Poon V, Burd A. In vitro cytotoxicity of silver: implication for clinical wound care. Burns 2004; 30:140-7.

28 Bernardo WM, Nobre MRC, Jatene FB. A prática clínica baseada em evidências. Parte II – Buscando as evidências em fontes de informação. Rev Assoc Med Bras. 2004; 50 (1):

29 Higgins JPT, Altman DG (editors). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.0 (updated February 2008). The Cochrane Collaboration; 2008.

30 Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *J Clin Epidemiol*. 2010;63 (8):1-37.

31 Fletcher RH, Fletcher SW. *Epidemiologia clínica: elementos essenciais*. 4ªed. Porto Alegre: Artmed; 2006.

32 Carvalho AP, Silva V, Grande Aj. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Diagn Tratamento*. 2013; 18(1):38-44.

33 Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0 (updated March 2008). The Cochrane Collaboration; 2011.

34 Ramalho A. *Manual para redacção de estudos e projectos de revisão sistemática com e sem metanálise*. Coimbra: Formasau; 2005.

35 Moyer C, Brentano L, Gravens DL, Margraf HW, Monafó WW Jr. Treatment of large human burns with 0,5% silver nitrate solution. *Arch Surg*. 1965;90:812-67.

36 Hoffman S. Silver sulfadiazine: an antibacterial agent for topical use in burns. A review of the literature. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1984;18(1):119-26.

37 Fraiese A, Maillard JY, Sattar S, Russel, Hugo & Ayliffe's principles and practice of disinfection, preservation and sterilization. Oxford: Wiley-Backwell;1992.

38 Wright JB, Lam K, Hansen D, Burrell RE. Efficacy of topical silver against fungal burn wound pathogens. *Am J Infect Control*. 1999;27(4):344-50.

39 Montes LF, Muchnik, Fox CL Jr. Response of varicella zoster virus and herpes zoster to silver sulfadiazine. *Cutis*.1986;38(6):363-5.

40 Hajska M, Slobodniková L, Hupková H, Koller J. In vitro efficacy of various topical antimicrobial agents in different time periods from contamination to application against 6 multidrug-resistant bacterial strains isolated from burn patients. *Burns* 2014; 40: 713-718.

41 Kempf M, Kimble RM, Cuttle L. Cytotoxicity testing of burn wound dressings, ointments and creams: A method using polycarbonate cell culture inserts on a cell culture system. *Burns* 2011; 37: 994-1000.

REFERÊNCIAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NESTA REVISÃO

1 Hongtai T, Guozhong L, Jinfeng F, Xihua N, Yeyang L, Mei Z, Guo'an Z, Dahai H, Xiaodong C, Jin L, Hongyan Q, Zhao FX. An open, parallel, randomized, comparative, multicenter investigation evaluating the efficacy and tolerability of Mepilex Ag versus silver sulfadiazine in the treatment of deep partial-thickness burn injuries. *J Trauma Acute Care Surg* 2015; 78(5):1000-1007.

2 Glenn et al, *Burns*, 2014, Glenn ASG, Kathrina VBA, Andre PT, Lapitan MCM, Brian SB. Topical petrolatum gel alone versus topical silver sulfadiazine with standard gauze dressings for the treatment of superficial partial thickness burns in adults: A randomized controlled trial. *Burns* 2014; 40: 1267-73.

3 Muhammad NS, Naheed A. Effectiveness of Aloe Vera Gel compared with 1% silver sulphadiazine cream as burn wound dressing in second degree burns. *J Pak Med Assoc* 2013; 63(2):225-230.

4 Oen IMM, Baar MEV, Middelkoop E, Nieuwenhuis MK. Effectiveness of Cerium Nitrate–Silver Sulfadiazine in the Treatment of Facial Burns: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2012; 130(2):274-83.

5 Ostlie DJ, Juang D, Aguayo P, Pettiford-Cunningham JP, Erkmann EA, Rash DE, Sharp SW, Sharp RJ, Shawn D. Topical silver sulfadiazine vs collagenase ointment for the treatment of partial thickness burns in children: a prospective randomized trial. *Journal of Pediatric Surgery* 2012;47:1204–1207

6 Silverstein P, Heimbach D, Meites H, Latenser B, Mazingo D, Mullins F, Garner W, Turkowski J, Shupp J, Glat P, Purdue G. An Open, Parallel, Randomized, Comparative, Multicenter Study to Evaluate the Cost-effectiveness, Performance, Tolerance, and Safety of a Silver-Containing Soft Silicone Foam Dressing (Intervention) vs Silver Sulfadiazine Cream. *Journal of Burn Care & Research* 2011; 617-626.

7 Piatkowski A, Drummer N, Andriessen A, Ulrich D, Pallua N. Randomized controlled single center study comparing a polyhexanide containing bio-cellulose dressing with silver sulfadiazine cream in partial-thickness dermal burns. *Burns* 2011;37: 800–804.

8 Mostaque AAK, Rahman KBMA. Comparisons of the Effects of Biological Membrane (Amnion) and Silver Sulfadiazine in the Management of Burn Wounds in Children. *Journal of Burn Care & Research* 2011; 32(2):200-209.

9 Malik KI, Malik MAN, Aslam A. Honey compared with silver sulphadiazine in the treatment of superficial partial-thickness burns. *International Wound Journal* 2010;7(5):413-417.

10 Pornprom M, Chanin P, Supaporn O, Muangman S. A prospective, randomized trial of silver containing hydrofiber dressing versus 1% silver sulfadiazine for the treatment of partial thickness burns. *International Wound Journal* 2010;7(4):271-276.

11 Grippaudo FR, Carini L, Baldini R. ProcutaseW versus 1% silver sulphadiazine in the treatment of minor Burns. *Burns* 2010;36:871–875.

12 Hosseini SN, Karimian A, Mousavinasab SN, Rahmanpour H, Yamini M, Zahmatkesh SH. Xenoderm Versus 1% Silver Sulfadiazine in Partial-thickness Burns. *Asian J Surg* 2009;32(4):234–9.

13 Glat PM, Kubat WD, Hsu JF, Coptyt, Burkey BA, Davis W, Goodwin I. Randomized Clinical Study of SilvaSorb® Gel in Comparison to Silvadene® Silver Sulfadiazine Cream in the Management of Partial-Thickness Burns. *J Burn Care Res* 2009;30:262–267.

14 Hirsch T, Ashkar W, Schumacher O, Steinstraesser L, Ingianni G, Cedidi C. Moist exposed burn ointment (mebo) in partial thickness burns a randomized, comparative open mono-center study on the efficacy of dermaheal (mebo) ointment on thermal 2nd degree burns compared to conventional therapy. *Eur J Med Res* 2008;13:505-510.

15 Caruso DM, Foster KN, Blome-Eberwein SA, TwomeyJA, Herndon DN, Luterman A. Randomized Clinical Study of Hydrofiber Dressing With Silver or Silver Sulfadiazine in the Management of Partial-Thickness Burns. *Journal of Burn Care & Research* 2006;27:298–309.

16 Koller J. Topical treatment of partial thickness burns by silver sulfadiazine plus hyaluronic acid compared to silver sulfadiazine alone: a double-blind, clinical study. *Drugs Exptl. Clin. Res* 2004;5(6):183-190.

17 Carneiro PMR, Rwanyuma LRJ, Mkony CA. A comparison of topical Phenytoin with Silverex in the treatment of superficial dermal burnwounds. *Cent Afr J Med* 2002;48(9):105-8.

18 Scott RG, Piccolo N, Piccolo MT, Piccolo MS, Heggors JP. Comparison of Propolis Skin Cream to Silver Sulfadiazine: A Naturopathic Alternative to Antibiotics in Treatment of Minor Burns. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine* 2002;8(1):77–83.

19 Gracia CG. An open study comparing topical silver sulfadiazine and topical silver sulfadiazine–cerium nitrate in the treatment of moderate and severe Burns. *Burns* 2001; 67–74.

20 Lal S, Barrow RE, Wolf SE, Chinkes DL, Hart DW, Heggors JP, Herndon DN. Biobrane improves wound healing in burned children without increased risk of infection. *Shock*, 2000;14(3):314-319.

21 Barret JP, Dziewulski FRCS, Ramzy PI, Wolf SE, Desai MH, Herndon DN. Biobrane versus 1% silver sulfadiazine in second-degree pediatric burns. *Plastic Reconstr. Surgery* 2000; 105(1):62-65.

22 Kumar Jr, Kimble Rm, Boots R, Pegg SP. Treatment of partial-thickness burns: a prospective, randomized trial using transcyte. *ANZ J. Surg* 2004;74:622–626.

APENDICE**Apendice 1****INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS**

Número do artigo (cód.) _____ Fonte consultada _____

1. Título: _____

2. Revista: _____ Ano: _____ Volume: _____

Nº _____ Pág.: _____ Idioma: _____

3. Autores: _____

3.1 Formação (do autor principal) _____ Local de atuação: _____

4. Tipo de estudo: _____

5. Objetivos: _____

6. Amostra _____ Sexo _____ Idade _____

7. Escopo _____

8. Desenho metodológico: _____

9. Resultados: _____

10. Conclusões: _____

ANEXOS

Anexo 1 – CONSORT

Seção/Tópico No	Item Num.	Itens da Lista	Relatado na pg
Título e Resumo	1a	Identificar no título como um estudo clínico randomizado	
	1b	Resumo estruturado de um desenho de estudo, métodos, resultados e conclusões para orientação específica, consulte CONSORT para resumos	
Introdução Fundamentação e objetivos	2a	Fundamentação científica e explicação do raciocínio	
	2b	Objetivos específicos ou hipóteses	
Métodos Desenho do estudo	3a	Descrição do estudo clínico (como paralelo, factorial) incluindo a taxa de alocação	
	3b	Alterações importantes nos métodos após ter iniciado o estudo clínico (como critérios de elegibilidade), com as razões	
Participantes	4a	Crítérios de elegibilidade para participantes	
	4b	Informações e locais de onde foram coletados os dados	
Intervenções	5	As intervenções de cada grupo com detalhes suficientes que permitam a replicação, incluindo como e quando eles foram realmente administrados	
Desfechos	6a	Medidas completamente pré-especificadas definidas de desfechos primários e secundários, incluindo como e quando elas foram avaliadas	
	6b	Quaisquer alterações nos desfechos após o estudo clínico ter sido iniciado, com as razões	
Tamanho da amostra	7a	Como foi determinado o tamanho da amostra	
	7b	Quando aplicável, deve haver uma explicação de qualquer análise de intermim e diretrizes de encerramento	
Randomização: Seqüência Geração	8a	Método utilizado para geração de seqüência randomizada de alocação	
	8b	Tipos de randomização, detalhes de qualquer restrição (tais como randomização por blocos e tamanho do bloco)	
Alocação mecanismo de ocultação	9	Mecanismo utilizado para implementar a seqüência de alocação randomizada (como recipientes numerados seqüencialmente), descrevendo os passos seguidos para a ocultação da seqüência até as intervenções serem atribuídas	
Implementação	10	Quem gerou a seqüência de alocação randomizada, quem inscreveu os participantes e quem atribuiu as intervenções aos participantes	
Cegamento	11a	Se realizado, quem foi cegado após as intervenções serem atribuídas (ex. Participantes, cuidadores, assessores de resultado) e como	
	11b	Se relevante, descrever a semelhança das intervenções	
Métodos estatísticos	12a	Métodos estatísticos utilizados para comparar os grupos para desfechos primários e secundários	
	12b	Métodos para análises adicionais, como análises de subgrupo e análises ajustadas	
Resultados Fluxo de participantes (é fortemente recomendado a utilização de um diagrama)	13a	Para cada grupo, o número de participantes que foram randomicamente atribuídos, que receberam o tratamento pretendido e que foram analisados para o desfecho primário	
	13b	Para cada grupo, perdas e exclusões após a randomização, junto com as razões	
Recrutamento	14a	Definição das datas de recrutamento e períodos de acompanhamento	
	14b	Dizer os motivos de o estudo ter sido finalizado ou interrompido	

Dados de Base	15	Tabela apresentando os dados de base demográficos e características clínicas de cada grupo	
Números analisados	16	Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluídos em cada análise e se a análise foi realizada pela atribuição original dos grupos	
Desfechos e Estimativa	17a	Para cada desfecho primário e secundário, resultados de cada grupo e o tamanho efetivo estimado e sua precisão (como intervalo de confiança de 95%)	
	17b	Para desfechos binários, é recomendada a apresentação de ambos os tamanhos de efeito, absolutos e relativos	
Análises auxiliares	18	Resultados de quaisquer análises realizadas, incluindo análises de subgrupos e análises ajustadas, distinguindo-se as pré-especificadas das exploratórias	
Danos	19	Todos os importantes danos ou efeitos indesejados em cada grupo (observar a orientação específica CONSORT para danos)	
Discussão			
Limitações	20	Limitações do estudo clínico, abordando as fontes dos potenciais vieses, imprecisão, e, se relevante, relevância das análises	
Generalização	21	Generalização (validade externa, aplicabilidade) dos achados do estudo clínico	
Interpretação	22	Interpretação consistente dos resultados, balanço dos benefícios e danos, considerando outras evidências relevantes	
Outras informações			
Registro	23	Número de inscrição e nome do estudo clínico registrado Protocolo	
	24	Onde o protocolo completo do estudo clínico pode ser acessado, se disponível Fomento	
	25	Fontes de financiamento e outros apoios (como abastecimento de drogas), papel dos financiadores	

Anexo 2 - Ferramenta de Avaliação do Risco de Viés

Domínio	Suporte para o julgamento	Julgamento do autor da revisão e critérios para julgamento
<p>Viés de seleção</p> <p>1. Geração da sequência aleatória</p> <p>Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal (ou classes de desfechos)</p>	<p>Descrever em detalhe o método utilizado para gerar a sequência aleatória, para permitir avaliar se foi possível produzir grupos comparáveis.</p>	<p>Baixo risco de viés: Tabela de números randômicos; Geração de números randômicos por computador; Arremesso de moeda; Embaralhamento de cartões ou envelopes; Jogando dados; Sorteio; Minimização.</p> <p>Alto risco de viés: Sequência gerada por data par ou ímpar de nascimento; Sequência gerada por alguma regra com base na data (ou dia) de admissão; Sequência gerada por alguma regra baseada no número do prontuário do hospital ou clínica; Alocação pelo julgamento do profissional; Alocação pela preferência do participante; Alocação baseada em resultados de exames ou testes prévios; Alocação pela disponibilidade da intervenção.</p> <p>Risco de viés incerto: Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento</p>
<p>Viés de seleção</p> <p>2. Ocultação de alocação</p> <p>Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal (ou classes de desfechos)</p>	<p>Descrever em detalhes o método utilizado para ocultar a sequência aleatória, para determinarmos se a alocação das intervenções pôde ser prevista antes ou durante o recrutamento dos participantes</p>	<p>Baixo risco de viés: Estudo não cego ou cegamento incompleto, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não se altera pela falta de cegamento; Cegamento de participantes e profissionais assegurado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado.</p> <p>Alto risco de viés: Estudo não cego ou cegamento incompleto, e o desfecho é susceptível de ser influenciado pela falta de cegamento; Tentativa de cegamento dos participantes e profissionais, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado, e o desfecho é influenciado pela falta de cegamento.</p> <p>Risco de viés incerto: Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés; O estudo não relata esta informação.</p>
<p>Viés de performance</p> <p>3. Cegamento de participantes e profissionais</p> <p>Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal (ou classes de desfechos)</p>	<p>Descrever todas as medidas utilizadas para cegar participantes e profissionais envolvidos em relação a qual intervenção foi dada ao participante. Fornecer informações se realmente o cegamento foi efetivo.</p>	<p>Baixo risco de viés: Estudo não cego ou cegamento incompleto, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não se altera pela falta de cegamento; Cegamento de participantes e profissionais assegurado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado.</p> <p>Alto risco de viés: Estudo não cego ou cegamento incompleto, e o desfecho é susceptível de ser influenciado pela falta de cegamento; Tentativa de cegamento dos participantes e profissionais, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado, e o desfecho é influenciado pela falta de cegamento.</p> <p>Risco de viés incerto: Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés; O estudo não relata esta informação.</p>
<p>Viés de detecção</p> <p>4. Cegamento de avaliadores de desfecho</p> <p>Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal (ou classes de desfechos)</p>	<p>Descrever todas as medidas utilizadas para cegar os avaliadores de desfecho em relação ao conhecimento da intervenção fornecida a cada participante. Fornecer informações se o cegamento pretendido foi efetivo</p>	<p>Baixo risco de viés: Não cegamento da avaliação dos desfechos, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não pode ser influenciado pela falta de cegamento; Cegamento da avaliação dos desfechos foi realizado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado.</p> <p>Alto risco de viés: Não houve avaliação cega dos desfechos, e os desfechos avaliados são influenciáveis pela falta de cegamento; Os avaliadores de desfechos foram cegos, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado, e o desfecho mensurado pode ter sido influenciado pela falta de cegamento.</p> <p>Risco de viés incerto: Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés; O estudo não relata esta informação.</p>
<p>Viés de atrito</p> <p>5. Desfechos incompletos</p> <p>Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal (ou classes de desfechos)</p>	<p>Descrever se os dados relacionados aos desfechos estão completos para cada desfecho principal, incluindo perdas e exclusão da análise. Descrever se as perdas e exclusões foram informadas no estudo, assim como suas respectivas razões. Descreve se houve reinclusão de algum participante.</p>	<p>Baixo risco de viés: Não houve perda de dados dos desfechos; Razões para perdas de dados não estão relacionadas ao desfecho de interesse; Perda de dados foi balanceada entre os grupos, com razões semelhantes para perda dos dados entre os grupos; Para dados dicotômicos, a proporção de dados perdidos comparados com o risco observado do evento não é capaz de induzir viés clinicamente relevante na estimativa de efeito; Para desfechos contínuos, estimativa de efeito plausível (diferença média ou diferença média padronizada) nos desfechos perdidos não é capaz de induzir viés clinicamente relevante no tamanho de efeito observado; Dados perdidos foram imputados utilizando-se métodos apropriados.</p>

		<p>Alto risco de viés: Razões para perda de dados pode estar relacionada ao desfecho investigado, com desequilíbrio na quantidade de pacientes ou razões para perdas entre os grupos de intervenção; Para dados dicotômicos, a proporção de dados perdidos comparada com o risco observado do evento é capaz de induzir viés clinicamente relevante na estimativa de efeito; Para desfechos contínuos, estimativa de efeito plausível (diferença média ou diferença média padronizada) nos desfechos perdidos, capaz de induzir viés clinicamente relevante no tamanho de efeito observado. “As-treated” análise, feita com desvio substancial da intervenção recebida em relação à que foi randomizada; Imputação simples dos dados feita de forma inapropriada.</p> <p>Risco de viés incerto: Relato insuficiente das perdas e exclusões para permitir julgamento (exemplo: número randomizado não relatado, as razões para perdas não foram descritas).</p>
<p>Viés de relato</p> <p>6. Relato de desfecho seletivo</p>	<p>Indicar a possibilidade de os ensaios clínicos randomizados terem selecionado os desfechos ao descrever os resultados do estudo e o que foi identificado.</p>	<p>Baixo risco de viés: O protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto; O protocolo do estudo não está disponível, mas está claro que o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados.</p> <p>Alto risco de viés: Nem todos os desfechos primários pré-especificados foram reportados; Um ou mais desfechos primários foram reportados utilizando mensuração, método de análise ou subconjunto de dados que não foram pré-especificados; Um ou mais desfechos primários reportados não foram pré-especificados (a não ser que uma justificativa clara seja fornecida para o relato daquele desfecho, como o surgimento de um efeito adverso inesperado); Um ou mais desfechos de interesse da revisão foram reportados incompletos, e não podem entrar na metanálise; O estudo não incluiu resultados de desfechos importantes que seriam esperados neste tipo de estudo.</p> <p>Risco de viés incerto: Informação insuficiente para permitir julgamento. É provável que a maioria dos estudos caia nesta categoria.</p>
<p>Outros vieses</p> <p>7. Outras fontes de viés</p>	<p>Declarar outro viés que não se enquadra em outro domínio prévio da ferramenta. Se em protocolos de revisões forem pré-especificadas questões neste domínio, cada questão deve ser respondida.</p>	<p>Baixo risco de viés: O estudo parece estar livre de outras fontes de viés.</p> <p>Alto risco de viés: Alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo; ou Foi alegado como fraudulento; Teve algum outro problema.</p> <p>Risco de viés incerto: Informação insuficiente para avaliar se um importante risco de viés existe; ou Base lógica insuficiente de que um problema identificado possa introduzir viés.</p>

