

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 28/08/2019.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Jéssica Steffany Miranda

**Análise dos desfechos de eficácia/efetividade das intervenções
terapêuticas dos ensaios clínicos randomizados de lesões por
pressão em adultos: pesquisa sistemática.**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para
obtenção do título de Doutora em Enfermagem.

Orientadora: Profa. Dra. Luciana Patrícia Fernandes Abbade
Coorientador: Prof. Dr. Lehana Thabane

Botucatu

2019

Jéssica Steffany Miranda

Análise dos desfechos de eficácia/efetividade das intervenções terapêuticas dos ensaios clínicos randomizados de lesões por pressão em adultos: pesquisa sistemática.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Enfermagem.

Orientadora: Profa. Dra. Luciana Patrícia Fernandes Abbade

Coorientador: Prof. Dr. Lehana Thabane

Botucatu
2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCN. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Miranda, Jéssica Steffany.

Análise dos desfechos de eficácia/efetividade das intervenções terapêuticas dos ensaios clínicos randomizados de lesões por pressão em adultos : pesquisa sistemática / Jéssica Steffany Miranda. - Botucatu, 2019

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Luciana Patrícia Fernandes Abbade

Coorientador: Lehana Thabane

Capes: 40101029

1. Úlcera por pressão - Tratamento. 2. Ensaio clínico. 3. Acompanhamento terapêutico. 4. Revisão.

Palavras-chave: Desfecho de tratamento; Ensaio Clínico Randomizado; Revisão; Úlcera por pressão.

JÉSSICA STEFFANY MIRANDA

Análise dos desfechos de eficácia/efetividade das intervenções terapêuticas dos ensaios clínicos randomizados de lesões por pressão em adultos: pesquisa sistemática

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Enfermagem.

Orientadora: Prof. Dra. Luciana Patrícia Fernandes Abbade

Comissão Examinadora

Profa. Dra. Meire Cristina Novelli e Castro

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP

Profa. Dr. Juliano Vilaverde Schmitt

Universidade Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP

Profa. Dra. Beatriz Guitton Renaud Baptista de Oliveira

Universidade Federal Fluminense – UFF

Profa. Dra. Sônia Regina Perez Evangelista Dantas

Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP

DEDICATÓRIA

Especialmente ao meu pai, Valdir, que se orgulhava tanto em me ver crescer. Ao lado de Deus, eu sei que continua me incentivando. Obrigada, pai! Esta conquista é em sua homenagem!

Ao meu esposo, Rodimar! Amor raro e grandioso, quero estar com você todos os dias, até à eternidade! Eu te amo! E a nossa filha, Isabela, que nasceu em meio a este processo de conquista. É o amor que não cabia mais somente em nós dois. É o nosso sonho de família tornando-se realidade.

E a minha mãe, Ângela, que ora insistentemente a Deus para me guardar. Obrigada por tudo na vida!

AGRADECIMENTO ESPECIAL AOS PROFESSORES

A minha orientadora, Profa. Dra. Luciana. Como é bom encontrar alguém tão competente e leve ao mesmo tempo, enquanto pessoa. Seu compromisso, seu jeito dedicado e desprendido de ensinar fizeram-me admirá-la ainda mais. Obrigada por estar comigo e por compartilhar conhecimento sem reservas. Guarde para sempre a minha gratidão!

Ao Prof. Dr. Lehana Thabane que, mesmo com contatos espaçados e fora do Brasil (no Canadá), contribuiu decisivamente para o andamento deste trabalho. Seu modo claro, humilde e certo, fizeram-me muito melhor neste processo. E ao seu parceiro de departamento, Prof. Dr. Lawrence Mbuagbaw, obrigada pelas contribuições.

Ao Prof. Dr. Joelcio Abbade, pela análise estatística e ensinamentos. Obrigada pela fundamental contribuição.

Aos Professores membros da banca para esta defesa. A contribuição de profissionais tão envolvidos neste tema e afins nos possibilita ir mais longe. Obrigada pela disponibilidade em estar conosco e, sendo conosco, agregar reflexões que elucidam nossa condição.

AGRADECIMENTOS

Àquele que detém o poder sobre a minha existência: a Deus, que é extremamente generoso em dar muito mais do que mereço ou sonho. Obrigada por zelar pela minha história. Ao Senhor, agradecimentos sempre serão insuficientes por tanto amor.

Ao meu esposo, Rodimar. Amor sólido que construímos! Sem você nada seria possível. Você é meu apoio, incentivo e luz. Amarei você cada dia mais, sem reservas ou condições.

A nossa filha, Isabela, que ainda não compreende este momento, mas pode sentir a felicidade. Você é fruto de um verdadeiro amor e foi um presente em meio a este processo.

A minha mãe, Ângela, por cuidar de mim e sempre estar disponível para ajudar. Obrigada pela vida que dedicou ao meu pai também. Fui moldada na percepção do amor que é doação, entrega e renúncia para um bem maior.

A minha família, de perto e de longe. Sei que torcem por mim e sempre elevam suas orações em meu favor.

A todos aqueles que torcem e oram por mim.

Ao Arthur Pollo Deonizio, aluno de medicina que desenvolveu iniciação científica com este projeto com apoio Fapesp. Obrigada por estar conosco neste processo de extração dos dados e por ser tão dedicado. Próspero futuro para sua vida profissional!

Ao Programa de Pós-graduação em Enfermagem, no qual trilhei o caminho do mestrado também. Gratidão pelo empenho, competência e carinho dedicados.

"Um galo sozinho não tece uma manhã".

João Cabral de Melo Neto

MIRANDA JS. Análise dos desfechos de eficácia/efetividade das intervenções terapêuticas dos ensaios clínicos randomizados de lesões por pressão em adultos: pesquisa sistemática [Tese]. Botucatu: Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”-UNESP; 2019.

RESUMO

Introdução: as úlceras por pressão ou lesões por pressão (LPs) têm alta incidência, principalmente nas unidades hospitalares. Ensaio clínico randomizado (ECRs) de intervenções terapêuticas para LP devem incluir uma descrição clara dos desfechos e resultados para aumentar a transparência, replicabilidade e melhorar a construção da evidência científica. **Objetivos:** avaliar a completude das descrições dos desfechos de intervenções terapêuticas em ECRs de pacientes adultos com LP, descrevendo a frequência de ECRs com desfechos primários relatados, métodos de medição ou ferramentas usadas para avaliar os desfechos e os resultados dos desfechos relatados. **Métodos:** foi realizada pesquisa sistemática dos ECRs publicados no período de janeiro de 2006 a abril de 2018 nas bases de dados: PubMed, Cochrane, Cinahl, Embase, Lilacs, Scopus e Web of Science. O processo de seleção dos estudos foi realizado em duas etapas de triagem: título e resumo, e revisão do texto completo, sempre por dois pesquisadores de forma independente. A completude do desfecho foi avaliada de acordo com cinco critérios: domínio, medida específica, métrica específica ou formato dos dados de resultado que foram usados para análise, método de agregação e tempo que foi utilizado para análise. A qualidade dos resultados do desfecho foi classificada como completa, incompleta ou não reportada. Conduzimos uma análise descritiva do número, tipo e graus de especificação dos desfechos nos ECRs incluídos. A frequência das categorias em cada domínio dos desfechos também foi relatada. **Resultados:** sessenta estudos foram incluídos para análise. Foram relatados 242 desfechos e 40 ECRs (66,7%) apresentaram 65 desfechos primários, os quais eram, principalmente, do tipo intermediário/substituto (81,5%). O principal desfecho avaliado nos ECRs foi a redução da área da úlcera (38%) e apenas 21,1% dos resultados dos desfechos foram relatados de forma completa. Verificou-se que mais da metade dos desfechos (61,6%) tiveram pontuação máxima de 5 na avaliação da completude do desfecho. O elemento menos descrito é o método de agregação dos dados (71,9%). Apenas 48,3% dos desfechos com técnica especificada tinham referência ou validação da mesma. Os desfechos relatados de forma mais incompleta foram associados a estudos com ano de publicação mais antigo, menor tamanho amostral, revistas com fatores de impactos menores e patrocinados pela indústria. **Conclusões:** houve uma heterogeneidade de desfechos nos ECR em LP, a maioria deles foram

substitutos ou intermediários e quase 40% dos estudos descreveram os desfechos de forma incompleta. Os resultados relatados também estavam, em sua grande maioria, incompletos, dificultando a análise do efeito da intervenção nos desfechos propostos. Estes resultados caracterizam que a descrição dos desfechos e de seus resultados nos ECRs de LPs precisam ser melhor relatados para aumentar a clareza dos estudos e das evidências científicas.

Descritores: Úlcera por pressão. Ensaio Clínico Randomizado. Desfecho de tratamento. Revisão.

MIRANDA JS. Quality of reporting of outcomes in trials of therapeutic interventions for pressure ulcers in adults: a systematic survey. [Thesis]. Botucatu: Medicine School at Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP; 2019.

ABSTRACT

Background: pressure ulcer or pressure injuries (PI) have a high incidence, mainly in hospital units. Randomized controlled trials (RCTs) of therapeutic interventions for PI should include a clear description of outcomes and results to increase transparency, replicability and improve the construction of scientific evidence. **Objectives:** the primary objective of this study is to evaluate the completeness of the descriptions of outcomes of therapeutic interventions in RCTs in adult PI patients. Secondary objectives are: to describe the frequency of RCTs with reported primary outcomes, measurement methods, or tools used to assess outcomes and results of reported outcomes. **Methods:** a systematic research of RCTs published between January 2006 and April 2018 was carried out in the data bases: PubMed, Cochrane, Cinahl, Embase, Lilacs, Scopus and Web of Science. The selection process of the studies was carried out in two stages of screening: title and abstract, and review of the full text, always by two researchers independent. The completeness of the outcome was evaluated according to five criteria: domain, specific measure, specific metric or format of the outcome data that was used for analysis, aggregation method and time that was used for analysis. The quality of the results of the outcome was classified as complete, incomplete or unreported. We conducted a descriptive analysis of the number, type, and degree of specification of outcomes in the included RCTs. The frequency of categories in each domain of outcomes has also been reported. **Results:** sixty studies were included for analysis. A total of 242 outcomes were reported and 40 RCTs (66.7%) had 65 primary outcomes, which were mainly of the intermediate/substitute type (81.5%). The main outcome evaluated in the RCTs was the reduction of the ulcer area (38%) and only 21.1% of the results of the outcomes were reported completely. It was found that more than half of the outcomes (61.6%) had a maximum score of 5 in completeness assessment of the outcome. The least described element is the data aggregation method (71.9%). Only 48.3% of the outcomes with specified technique had reference or validation of the same. The most incompletely reported outcomes were associated with studies with older year of publication, smaller sample size, journals with smaller impact factors, and industry sponsored. **Conclusions:** there was a heterogeneity of RCT outcomes in PI, most of them were substitutes or intermediates, and almost 40% of the studies incompletely described the outcomes. The results reported were also, for the most part, incomplete, making it difficult to analyze the effect of the intervention on the proposed outcomes. These results characterize that the description of the outcomes and their

results in the RCTs of PIs need to be better reported to increase the clarity of the studies and the scientific evidence.

Key-words: Pressure Ulcer. Randomized Clinical Trial. Treatment Outcome. Review.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Evidências encontradas nas Revisões Sistemáticas de estudos com Lesões por Pressão.....	40
Tabela 2 – Características dos estudos incluídos.....	61
Tabela 3 – Frequência e classificação dos desfechos primários nos estudos incluídos.....	62
Tabela 4 – Escore dos desfechos dos estudos incluídos.....	63
Tabela 5 – Frequência de cada um dos cinco elementos da completude do desfecho nos estudos incluídos.....	63
Tabela 6 – Classificação dos títulos dos desfechos dos estudos incluídos.....	64
Tabela 7 - Agrupamento de técnicas/instrumento por domínio para redução da área, mudança nas condições da ferida e cicatrização.....	65
Tabela 8 - Classificação da qualidade dos resultados dos desfechos dos estudos incluídos.....	66
Tabela 9 – Características dos ECRs de intervenções locais em lesões por pressão dos estudos incluídos a partir de janeiro de 2006 até abril de 2018.....	95

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Nível de evidência segundo sistema GRADE.....	37
Quadro 2 – Domínios de resultados de eficácia/efetividade em úlceras crônicas com alguns exemplos.....	54
Quadro 3 – Sugestões de desfechos realistas para feridas crônicas.....	72

LISTA DE FIGURAS

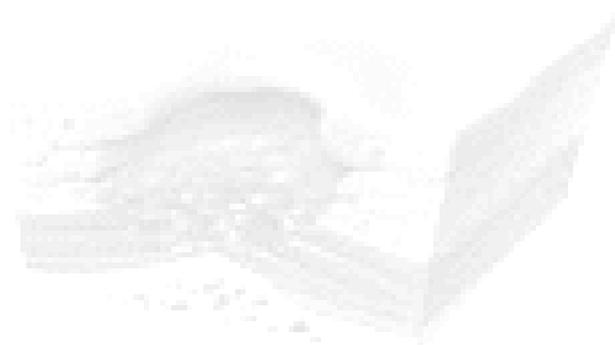
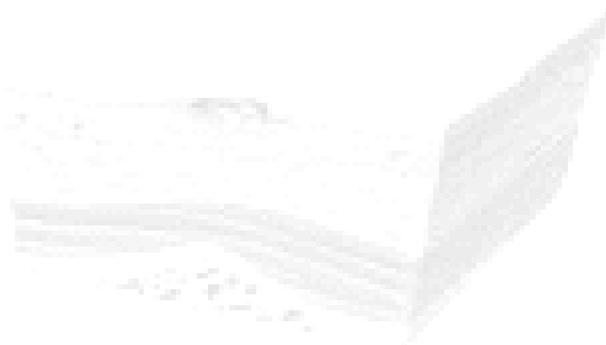
Figura 1 - Esquema representando o fenômeno da ponta do iceberg.....	26
Figura 2 - Lesão por Pressão Estágio 1.....	29
Figura 3 - Lesão por Pressão Estágio 2.....	30
Figura 4 - Lesão por Pressão Estágio 3.....	31
Figura 5 - Lesão por Pressão Estágio 4.....	32
Figura 6 - Lesão por Pressão Não Classificável.....	33
Figura 7 - Lesão por Pressão Tissular Profunda.....	34
Figura 8 - Classificação da qualidade do resultado do desfecho relatado, adaptado de CHAM (2004).....	56
Figura 9 - Diagrama mostrando o procedimento de seleção dos estudos.....	60
Figura 10 - Mapa perceptual da análise de correspondência múltipla entre os maiores escores dos desfechos e características dos estudos.....	67

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CDC	Centers for Disease Control and Prevention
DAI	Dermatite Associada à Incontinência
DI	Dermatite Intertriginosa
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EPUAP	European Pressure Ulcer Advisory Panel
EWMA	European Wound Management Association
FDA	Food and Drug Administration
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IC	Intervalo de Confiança
LP	Lesão por pressão
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NPUAP	National Pressure Ulcer Advisory Panel
OMS	Organização Mundial da Saúde
PPPIA	Pan Pacific Pressure Injury Alliance
PUSH	Pressure Ulcer Scale for Healing
QV	Qualidade de vida
UPP	Úlcera por pressão

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	17
1 INTRODUÇÃO	19
1.1 JUSTIFICATIVA.....	21
1.2 HIPÓTESE E QUESTÃO DO ESTUDO.....	21
2 OBJETIVOS	23
2.1 OBJETIVO GERAL.....	23
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
3 REVISÃO DE LITERATURA	25
3.1 LESÃO POR PRESSÃO: CONCEITO, CLASSIFICAÇÃO E EPIDEMIOLOGIA	25
3.2 EVIDÊNCIAS DE INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS EM LESÃO POR PRESSÃO.....	35
3.2.1 Resultados de Tratamento Local	38
3.2.2 Resultados de Qualidade de Vida	44
3.2.3 Resultados de Intervenções Nutricionais.....	45
3.3 OS DESFECHOS EM ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS	46
4 MÉTODO	50
4.1 TIPO DE PESQUISA	50
4.2 CRITÉRIO DE ELEGIBILIDADE	51
4.2.1 Critérios de inclusão	51
4.2.2 Critérios de exclusão	51
4.3 SELEÇÃO DOS ARTIGOS.....	52
4.4 EXTRAÇÃO DOS DADOS.....	52
4.4.1 Características gerais dos ECR incluídos.....	52
4.4.2 Avaliação das características e qualidade dos desfechos relatados nos ECRs.....	53
4.5 MÉTODO DE ANÁLISE DOS RESULTADOS.....	57
4.6 PRINCÍPIOS ÉTICOS.....	58
5 RESULTADOS	60
6 DISCUSSÃO	69
7 CONCLUSÕES	82
REFERÊNCIAS	84
APÊNDICE A - ESTRATÉGIA DE BUSCA	94
APÊNDICE B - CARACTERÍSTICAS DOS ECRS PARA TRATAMENTO DE LPs	95
APÊNDICE C – ARTIGO: PROTOCOLO DE PESQUISA	109
APÊNDICE D – ARTIGO: QUALIDADE DOS DESFECHOS EM ECRS DE LPs	115
ANEXO A - DISPENSA DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	151



Apresentação

APRESENTAÇÃO

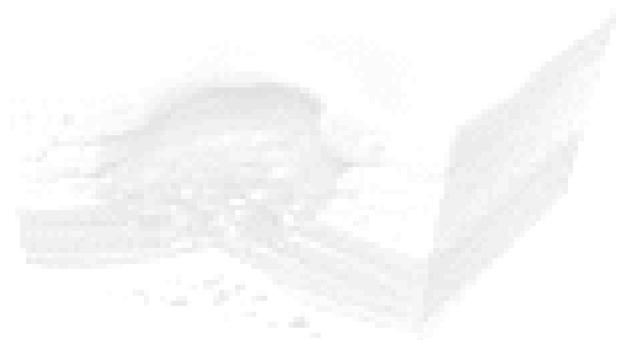
Com uma ânsia genuína de entender os porquês e os métodos de produção de pesquisa, aceitei o desafio de buscar evidências para uma produção fundamentada na área de feridas.

A área de tratamento de feridas, especialmente as complexas, sempre fez parte de minha atuação profissional desde os momentos de recentemente formada. Hoje estou inserida neste universo que busca a melhor terapia e os resultados mais acelerados. Esta pesquisa é fruto de muitas horas de pensamentos que foram se ajustando para chegar também, como em uma metalinguagem, à análise mais acertada. A proposta é desenhar o caminho mais correto e evidente para os desfechos, é analisá-los com clareza e completude e verificar quais são os apontamentos mais necessários, frequentes e bem relatados, com vistas a facilitar a produção de pesquisa válida e aplicável e a agregação dos dados das mesmas.

Teremos aqui uma seção de atualização sobre o tema lesão por pressão (LP), com evidências relacionadas às intervenções terapêuticas. Ainda, uma reflexão importante acerca dos desfechos nos Ensaio Clínicos Randomizados (ECRs) e esses desfechos em estudos de LP em adultos. E como objetivo, a avaliação da qualidade dos desfechos de intervenção terapêutica em lesão por pressão em adultos nos ECRs. Nesta tese, escolhemos por utilizar a terminologia “lesão por pressão” e em todos os momentos em que as citações utilizadas traziam “úlceras”, fizemos a alteração para “lesão”, uma vez que há essa recomendação e a elucidaremos na revisão de literatura.

Justifica-me e justifica-se muito a realização desta pesquisa porque, muito embora tenhamos um número de produção científica considerável nesta área, ainda constam como nebulosas muitas questões relacionadas à prática clínica e como providenciar medidas para uma cicatrização acelerada nas LPs. Saber quais desfechos analisar, que instrumentos usar, qual a métrica a ser aplicada e apresentar esses resultados de modo fidedigno, sem dúvida, nos levam ao caminho das respostas necessárias. Se os desfechos são incertos e incompletos e não há relato da potência do estudo para ser capaz de apresentar esse resultado, tornar realidade os objetivos das pesquisas parece-nos ainda algo não completamente dominado.

Deste trabalho há uma publicação de um artigo do protocolo de pesquisa, e resultará também em publicação um artigo sobre os resultados de completude de desfecho, objetivo desta tese. Estes podem ser encontrados nos apêndices.



Introdução

1 INTRODUÇÃO

O objetivo geral do cuidado clínico é restabelecer ou manter a saúde. Infelizmente, no entanto, as lesões iatrogênicas ocorrem. Apesar de nem todas as lesões por pressão (LPs) serem iatrogênicas, a maioria é evitável. As LPs são uma das lesões iatrogênicas mais frequentemente relatadas em países desenvolvidos. Métodos inadequados de cuidados, tais como deixar pacientes vulneráveis em posições por longos períodos ou massagear áreas de pele avermelhada, muitas vezes permanecem na prática, apesar das evidências mostrarem ser prejudiciais ou ineficazes. A educação assegura que todos os membros de uma equipe tenham condições para prevenir e tratar LP de acordo com a melhor evidência disponível¹ com base nos resultados das intervenções publicadas.

A prevalência de LP nos hospitais é alta, variando de 2,7 a 29,5%. Pacientes tetraplégicos (60%) e idosos com fraturas do colo do fêmur (66%) apresentam maiores taxas desta complicação seguidos por pacientes críticos em unidades de terapia intensiva (33%)². Além da alta prevalência, a LP também apresenta custos para o sistema de saúde. No Brasil, uma avaliação constatou que o custo médio do tratamento do estágio 3 em uma clínica de neurocirurgia em 2005 teve estimativa de valor de R\$ 180,00 por dia. Este valor incluiu apenas curativos industrializados e medicação³, o que indica que o ônus é ainda maior e o tempo de tratamento impacta diretamente.

As taxas de incidência e prevalência na literatura apresentam variações que se devem às características dos pacientes e ao nível de cuidado. Cuidados de longa permanência: as taxas de prevalência variam entre 2,3% a 28% e as taxas de incidência entre 2,2 % a 23,9%. Cuidados agudos: as taxas de prevalência estão em torno de 10 a 18% e de incidência variam entre 0,4% a 38%. Atenção Domiciliar: as taxas de prevalência variam entre 0% e 29% e as de incidência variam entre 0% e 17%.¹

LPs causam danos consideráveis aos pacientes, dificultando o processo de recuperação funcional, frequentemente causando dor e levando ao desenvolvimento de infecções graves e associadas a internações prolongadas, sepse e mortalidade.¹

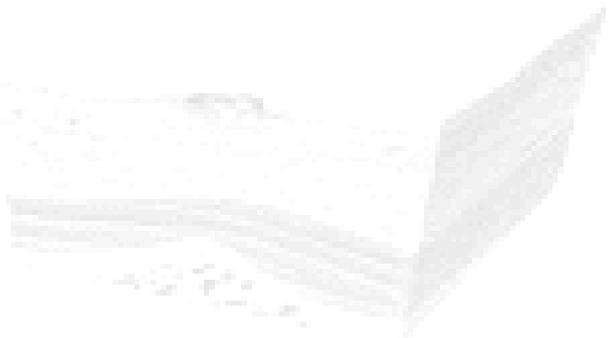
Ensaio clínico bem desenhado e com potência para demonstrar a eficácia/efetividade e segurança de um determinado tratamento são a base para a prática clínica. Nos ensaios, prioritariamente, o desenvolvimento de um conjunto de desfechos principais tem como objetivo ajudar a evitar inconsistências que possam existir na seleção de resultados.^{4,5} A falta de um

desfecho bem definido e descrito pode resultar em omissão ou desconsideração de resultados importantes do estudo, somado a inconsistência de definições de técnicas de medição utilizadas para aferir o desfecho.⁵ Se os ensaios não adotam desfechos de eficácia/efetividade claros e que sejam adequadamente relatados, correm o risco de selecionar desfechos subótimos e será improvável contribuir com informações utilizáveis.⁶

De acordo com estudos prévios^{7,8}, os desfechos em ECR devem apresentar cinco elementos-chave. A estrutura dos cinco elementos inclui: 1. Domínio ou título do desfecho; 2. Técnica específica ou instrumento usado para fazer a medida; 3. Métrica ou formato específico dos dados dos desfechos de cada participante que foram usados para análise; 4. Método de agregação ou como os dados de cada grupo foram resumidos; 5. Pontos de tempo que foram utilizados para análise.

Em revisão sistemática que avaliou os desfechos dos ECRs em úlceras venosas publicados entre 1998 e 2013, observou-se que havia uma heterogeneidade dos desfechos, com relato de 78 diferentes desfechos, avaliados em 12 diferentes tempos e com pobre relato dos métodos utilizados para avaliar os mesmos.⁹

Qualidade e completude nas publicações de dados e credibilidade dos resultados para a tomada de decisão são indispensáveis. A utilização de desfechos inadequados, pobremente definidos ou invalidados podem levar a desperdício de recursos ou informações enganosas que superestimam, subestimam ou anulam completamente os potenciais benefícios de uma intervenção.¹⁰ A utilização da publicação clara dos desfechos deve também melhorar a síntese em vários estudos (por exemplo, a metanálise), removendo inconsistências na seleção de desfechos, definição e elaboração de relatórios e contribuindo para a tomada de decisões que, no âmbito do tratamento da LP, representa impactos amplos e variados, tangíveis e intangíveis.



Conclusões

7 CONCLUSÕES

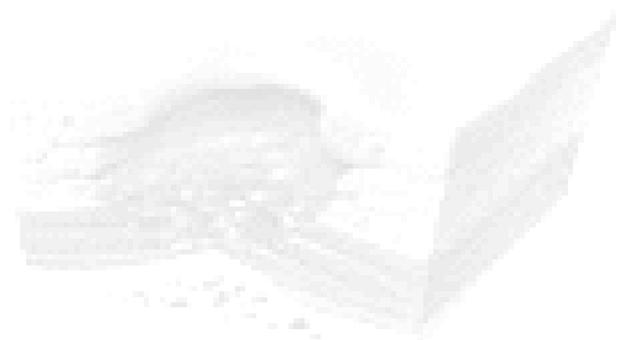
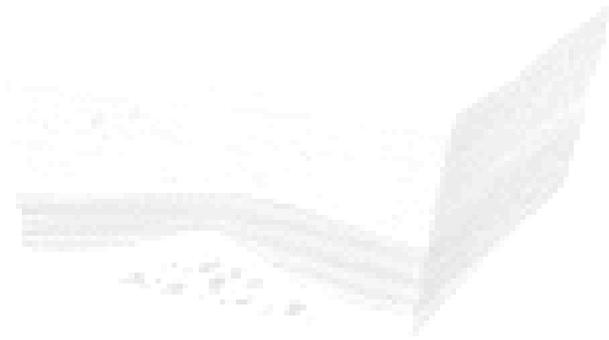
Foi encontrada grande quantidade de desfechos e com grande heterogeneidade nos estudos incluídos. A avaliação de completude dos desfechos mostrou que o domínio, a técnica específica, a métrica dos dados, o método de agregação e o tempo não foram relatados em quase 40% dos ECRs de estudos de tratamentos para LPs.

Quase um terço dos estudos não descreveram o desfecho primário e a maioria foi substituto/intermediário. A técnica usada para medir o desfecho foi referenciada ou validada em menos da metade dos estudos. Os resultados estavam, em sua grande maioria, incompletos, dificultando a análise do efeito da intervenção nos desfechos propostos.

Sendo assim, recomendamos que os ECRs em LP tenham, preferencialmente, apenas um desfecho primário e que este seja “tempo de cicatrização”, em uma avaliação máxima de um ano e mínima de 12 semanas. No impedimento de se estabelecer desfecho primário de cicatrização, que este tenha o período supracitado de avaliação e um desfecho intermediário de mudança na condição da ferida (como, por exemplo, aumento de tecido de granulação, diminuição/ausência de esfacelo, resolução da infecção e aumento de epitelização) com avaliações por meio de instrumentos validados. Desfechos substitutos podem não prever a cicatrização e somente a redução da área da ferida não leva, necessariamente, a uma progressão linear para o fechamento e, portanto, não são altamente recomendados e não atuariam como desfechos realistas para ECRs em LPs.

Além destas recomendações, é de fundamental importância que todos os desfechos primários e secundários do estudo sejam descritos de forma completa, ou seja, segundo os cinco elementos já citados (domínio; técnica específica ou instrumento usado para fazer a medida; formato específico dos dados dos desfechos de cada participante que serão usados para análise; método de agregação ou como os dados de cada grupo serão resumidos e pontos de tempo que serão utilizados para análise).

Investimentos maiores nessa área devem ser estimulados e pesquisas devem ser direcionadas para a avaliação dos resultados de intervenções para tratamento em LP a fim de clarificar o direcionamento para a prática clínica e consolidar também os objetivos das pesquisas.



Referências

REFERÊNCIAS

- 1 European Pressure Ulcer Advisory Panel and National Pressure Ulcer Advisory Panel PPIA. Prevention and Treatment of Pressure Ulcers : Quick Reference Guide. *Clin Pract Guidel* 2014; : 1–75.
- 2 Costa MP, Sturtz G, Costa FPP Da, Ferreira MC, Barros Filho TEP. Epidemiologia e tratamento das úlceras de pressão: experiência de 77 casos. *Acta Ortopédica Bras* 2005; **13**: 124–33.
- 3 Lima ACB, Guerra DM. Avaliação do custo do tratamento de úlceras por pressão em pacientes hospitalizados usando curativos industrializados. *Cien Saude Colet* 2011; **16**: 267–77.
- 4 Sinha IA, Altman DG, Beresford MW, *et al.* Standard 5: Selection, Measurement, and Reporting of Outcomes in Clinical Trials in Children. *Pediatrics* 2012; **129**: S146–52.
- 5 Williamson P, Altman D, Blazeby J, Clarke M, Gargon E. Driving up the quality and relevance of research through the use of agreed core outcomes. *J Health Serv Res Policy* 2012; **17**: 1–2.
- 6 Gargon E, Gurung B, Medley N, *et al.* Choosing Important Health Outcomes for Comparative Effectiveness Research: A Systematic Review. *PLoS One* 2014; **9**: 12.
- 7 Saldanha IJ, Dickersin K, Wang X, Li T. Outcomes in cochrane systematic reviews addressing four common eye conditions: An evaluation of completeness and comparability. *PLoS One* 2014; **9**: 1–10.
- 8 Liu Z, Saldanha IJ, Margolis D, Dumville JC, Cullum NA. Outcomes in Cochrane systematic reviews related to wound care: An investigation into prespecification. *Wound Repair Regen* 2017; **25**: 292–308.
- 9 Gethin G, Killeen F, Devane D. Heterogeneity of wound outcome measures in RCTs of treatments for VLU: a systematic review. *J Wound Care* 2015; **24**: 211–26.
- 10 Sinha I, Jones L, Smyth RL, Williamson PR. A systematic review of studies that aim to determine which outcomes to measure in clinical trials in children. *PLoS Med* 2008; **5**: 0569–78.
- 11 National Pressure Ulcer Advisory Panel. National Pressure Ulcer Advisory Panel (NPUAP) announces a change in terminology from pressure ulcer to pressure injury and updates the stages of pressure injury. Natl. Press. Ulcer Advis. Panel Web. 2016; : 2–3.
- 12 American National Pressure. Treatment of pressure ulcers: Quick Reference Guide. Eur. Press. Ulcer Advis. Panel Natl. Press. Ulcer Advis. Panel. 2009; : 1–44.
- 13 Bauer J, Phillips LG. MOC-PSSM CME article: Pressure sores. *Plast. Reconstr. Surg.* 2008; **121**: 1–10.
- 14 Shaughnessy KO. Chronic Wound Pathogenesis and Current. ; : 35–41.
- 15 Wada A, Neto NT, Ferreira MC. Pressure sores. 2010; **89**: 170–7.
- 16 Diccini S, Camaduro C, Iida LIS. The incidence of pressure ulcer in neurosurgical patients from a university hospital. *Acta paul enferm* 2009; **22**: 205–9.
- 17 Preston A, Rao A, Strauss R, Stamm R, Zalman D. Deep tissue pressure injury: A clinical review. *Am J Nurs* 2017; **117**: 50–7.
- 18 Rogenski, Noemi Marisa Brunet; Santos VLC de GS. Estudo sobre a incidência de úlceras por pressão em um hospital universitário. *Rev Latino-am Enferm* 2005; **13**: 474–80.
- 19 Fernandes LM, Helena M, Caliri L. Using the Braden and Glasgow Scales To Predict Pressure Ulcer Risk in patients hospitalized at intensive care units. *Rev Latino-am Enferm* 2008; **16**: 973–8.
- 20 Nassaji M, Askari Z, Ghorbani R. Cigarette smoking and risk of pressure ulcer in adult

- intensive care unit patients. *Int J Nurs Pract* 2014; **20**: 418–23.
- 21 Pagliacci MC, Celani MG, Zampolini M, Spizzichino L. An Italian Survey of Traumatic Spinal Cord Injury . The Gruppo Italiano Studio Epidemiologico Mielolesioni Study. 2003; **84**: 1266–75.
- 22 Tonack M, Campbell KA, McGillivray CF, Boschen KA, Spinal C. Secondary Health Complications in. 2008; : 545–55.
- 23 Gordon MD, Gottschlich MM, Helvig EI, Marvin JA, Richard RL. Review of evidenced-based practice for the prevention of pressure sores in burn patients. *J. Burn Care Rehabil.* 2004; **25**: 388–410.
- 24 Carver CS, Miller CJ. Relations of serotonin function to personality: Current views and a key methodological issue. *Psychiatry Res.* 2006; **144**: 1–15.
- 25 Ministério da Saúde. Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014 DOI:10.1017/CBO9781107415324.004.
- 26 Atkinson RA, Cullum N. Interventions for pressure ulcers : a summary of evidence for prevention and treatment. *Spinal Cord* 2018. DOI:10.1038/s41393-017-0054-y.
- 27 Reddy M, Gill SS, Kalkar SR, Wu W, Anderson PJ, Rochon PA. Treatment of Pressure Ulcers A Systematic Review. *Jama* 2008; **300**: 2647–62.
- 28 Westby MJ, Dumville JC, Soares MO, Stubbs N NG. Dressings and Topical Agents for Preventing Pressure Ulcers (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2017; : 200.
- 29 Naing C, Ma W. Anabolic steroids for treating pressure ulcers (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2017; : 33.
- 30 Chen C, Wh H, Esy C, *et al.* Phototherapy for treating pressure ulcers (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2014. DOI:10.1002/14651858.CD009224.pub2.Copyright.
- 31 Langer G, Fink A. Nutritional interventions for preventing and treating pressure ulcers (Review). *Cochrane database Syst Rev* 2014; : 82.
- 32 McGinnis E, Stubbs N. Pressure-relieving devices for treating heel pressure ulcers (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2011; : 29.
- 33 Moore ZEH, Cowman S. Wound cleansing for pressure ulcers. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; **2013**. DOI:10.1002/14651858.CD004983.pub3.
- 34 Moore ZEH, Cowman S. Repositioning for treating pressure ulcers. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; **2015**: 17.
- 35 McInnes E, Dumville JC, Jammali-Blasi A, Bell-Syer SE. Support surfaces for treating pressure ulcers(Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2011; : 55.
- 36 Baba-Akbari SA, Flemming K, Cullum NA, Wollina U. Therapeutic ultrasound for pressure ulcers (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2006; : 16.
- 37 Hao XY, Li HL, Su H, *et al.* Topical phenytoin for treating pressure ulcers (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2017; : 42.
- 38 Wong JK, Amin K, Dumville JC. Reconstructive surgery for treating pressure ulcers. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; **2016**: 26.
- 39 Moore ZEH, van Etten MT, Dumville JC. Bed rest for pressure ulcer healing in wheelchair users. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; **2015**: 20.
- 40 Norman G, Dumville JC, Moore ZEH, Tanner J, Christie J GS. Antibiotics and antiseptics for pressure ulcers (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2016. DOI:10.1002/14651858.CD011586.pub2.www.cochranelibrary.com.
- 41 Aziz Z B-SS. Electromagnetic therapy for treating pressure sores (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2015; : 25.
- 42 Dumville JC, Webster J, Evans D, Land L. Negative pressure wound therapy for treating pressure ulcers (Review). *Cochrane database Syst Rev* 2015; : 41.

- 43 Dumville J, Keogh S, Liu Z, Walker R, Fortnam M. Alginate dressings for treating pressure ulcers (Review). *Cochrane database Syst Rev* 2015; : 57.
- 44 Dumville JC, Keogh SJ, Liu Z, Stubbs N, Walker RM, Fortnam M. Hydrogel dressings for treating pressure ulcers (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2015; : 74.
- 45 Orenczuk K, Mehta S, McIntyre A, Regan M, Teasell RW. A systematic review of the efficacy of pressure ulcer education interventions available for individuals with SCI. *Can J Nurs Informatics* 2011; **6**: 1–12.
- 46 Gelis A, Stefan A, Colin D, *et al.* Therapeutic education in persons with spinal cord injury: A review of the literature. *Ann Phys Rehabil Med* 2011; **54**: 189–210.
- 47 Cogan AM, Blanchard J, Garber SL, Vigen CLP, Carlson M, Clark FA. Systematic review of behavioral and educational interventions to prevent pressure ulcers in adults with spinal cord injury. *Clin Rehabil Clin* 2016; **1**: 1–10.
- 48 Liu LQ, Moody J, Traynor M, Dyson S, Gall A. A systematic review of electrical stimulation for pressure ulcer prevention and treatment in people with spinal cord injuries. *J Spinal Cord Med* 2014; **0**: 1–16.
- 49 Liu L, Moody J, Gall A. A Quantitative , Pooled Analysis and Systematic Review of Controlled Trials on the Impact of Electrical Stimulation Settings and Placement on Pressure Ulcer Healing Rates in Persons With Spinal Cord Injuries. *Ostomy Wound Manag* 2016;62(7)16–34 2016; **62**: 16–34.
- 50 Lala D, Spaulding SJ, Burke SM, Houghton PE. Electrical stimulation therapy for the treatment of pressure ulcers in individuals with spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis. *Int Wound J* 2015; : 1–13.
- 51 Stratton RJ, Ek A, Engfer M, *et al.* Enteral nutritional support in prevention and treatment of pressure ulcers : A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2005; **4**: 422–50.
- 52 Regan MA, Teasell RW, Wolfe DL, *et al.* A Systematic Review of Therapeutic Interventions for Pressure Ulcers After Spinal Cord Injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2009; **90**: 213–31.
- 53 Franks PJ, Winterberg H, Moffatt CJ. Health-related quality of life and pressure ulceration assessment in patients treated in the community. *Wound Repair Regen* 2002; **10**: 133–40.
- 54 Gorecki C, Brown JM, Nelson EA, *et al.* Impact of pressure ulcers on quality of life in older patients: A systematic review: Clinical investigations. *J Am Geriatr Soc* 2009; **57**: 1175–83.
- 55 Brito A, Sc M, Vasconcelos S De, *et al.* Prevalence of pressure ulcers in hospitals in Brazil and association with nutritional status - A multicenter , cross-sectional study *Patr.* 2013; **29**: 646–9.
- 56 Meinert CL. *Clinical trials dictionary: terminology and usage recommendations*, 2nd edn. Wiley, 1996.
- 57 Haynes BCN-EBM. Can it work? Does it work? Is it worth? *BMJ* 1999; **319**: 652–3.
- 58 Porzsolt F, Correia LCL. O Conceito de Economia Clínica e sua Relação com Efetividade. *489 Arq Bras Cardiol* 2017; **108**: 488–90.
- 59 Dodd S, White IR, Williamson P. A framework for the design , conduct and interpretation of randomised controlled trials in the presence of treatment changes. *Trials* 2017; **18**: 498.
- 60 Brolmann FE, Eskes AM, Sumpio BE, *et al.* Fundamentals of randomized clinical trials in wound care: Reporting standards. *Wound Repair Regen* 2013; **21**: 641–7.
- 61 Begg C, Cho M, Eastwood S, *et al.* Improving the quality of Randomized Controlled Trials The CONSORT Statement. *jama* 1996; : 8–10.
- 62 Kirkham JJ, Dwan KM, Altman DG, *et al.* The impact of outcome reporting bias in

- randomised controlled trials on a cohort of systematic reviews. *bmj* 2010. DOI:10.1136/bmj.c365.
- 63 Chalmers I, Glasziou P, Library JL, Lind J. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet* 2009; **374**: 86–9.
- 64 Dumville JC, Petherick ES, Cullum N. When will I see you again? The fate of research findings from international wound care conferences. *Int Wound J* 2008; **5**: 26–33.
- 65 Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, *et al.* The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *bmj* 2011; **343**: 1–9.
- 66 European Wound Management Association. Outcomes in controlled and comparative studies on non-healing wounds: recommendations to improve the quality of evidence in wound management. *J Wound Care* 2010; **19**: 239–68.
- 67 Care EW, Leaper D. Letter : Evidence-Based Wound Care in the UK : A Response to David Leaper ’ s Editorial in International Wound. 2009; **6**.
- 68 Brölmann FE, Ubbink DT, Nelson EA, Munte K, Van Der Horst CMAM, Vermeulen H. Evidence-based decisions for local and systemic wound care. *Br J Surg* 2012; **99**: 1172–83.
- 69 Madden M. Social Science & Medicine Alienating evidence based medicine vs . innovative medical device marketing : A report on the evidence debate at a Wounds conference. *SSM* 2012; **74**: 2046–52.
- 70 Ashby R, Bland JM, Cullum N, *et al.* Refl ections on the recommendations of the EWMA Patient Outcome Group document Last. *J Wound Care* 2010; **19**: 282–5.
- 71 Barton S. Which clinical studies provide the best evidence? *BMJ* 2000; **321**: 255–6.
- 72 Storm-VerslootMN, Vos CG, Ubbink DT VH. Topical silver for preventing wound infection (Review). *Cochrane Collab* 2010; : 73.
- 73 Smith F, Dryburgh N, Donaldson J, Mitchell M. Debridement for surgical wounds (Review). *TheCochrane Libr* 2011; : 31.
- 74 Wasiaak J, Cleland H, Campbell F, Spinks A. Dressings for superficial and partial thickness burns (Review). *Cochrane Libr* 2013; : 85.
- 75 Moher D, Hopewell S, Schulz KF, *et al.* CONSORT 2010 explanation and elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg* 2012; **10**: 28–55.
- 76 Gartlehner G, Hansen RA, Nissman D, Lohr K, Carey T. Criteria for Distinguishing Effectiveness From Efficacy Trials in Systematic Reviews. Technical Report 06-0046, AHRQ Technical Review 12. 2006.
- 77 Guidance for Industry E 10 Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials Guidance for Industry. 2001
DOI:‘<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm073139.pdf>’.
- 78 Coutinho E da SF, HUF G, Bloch KV. Ensaio clínico pragmático: uma opção na construção de evidências em saúde. *Cad Saúde Pública [online]* 2003; **19**: 1189–93.
- 79 Armitage P. Attitudes in Clinical Trials. *Stat Med* 1998; **17**: 2675–83.
- 80 Zainab S, Lawrence M, Daisy K, *et al.* A systematic scoping review of adherence to reporting guidelines in health care literature. *J Multidiscip Healthc* 2013; **6**: 169–88.
- 81 Chan AW, Krleza-Jerić K, Schmid I AD. Outcome reporting bias in randomized trials funded by the Canadian Institutes of Health Research. *CMAJ* 2004; **171**: 735–40.
- 82 Enoch S, Price P. Should alternative endpoints be considered to evaluate outcomes in chronic recalcitrant wounds? *World Wide Wounds* 2004; : 12p–12p.
- 83 Sourial N, Wolfson C, Zhu B, *et al.* Correspondence analysis is a useful tool to uncover the relationships among categorical variables. *J Clin Epidemiol* 2010; **63**: 638–46.
- 84 Cullum NA, Dumville JC, Iglesias CP, Soares MO, Stubbs NC, Torgerson DJ. VenUS

- IV (Venous leg Ulcer Study IV) – compression. *Natl Intitute Heal Res* 2014; **18**: 293.
- 85 U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) & Center for Devices and Radiological Health (CDRH). Guidance for industry: chronic cutaneous ulcer and burn wounds-developing products for treatment. *Clin Rep* 2006; : 1–18.
- 86 Temple R. Are Surrogate Markers Adequate to Assess Cardiovascular Disease Drugs? *jama* 2015; **282**: 600–4.
- 87 Alvarez OM, Meehan M, Ennis W et al. Palliative management for the frail population. *Wounds* 2002; **14**: 5s–27s.
- 88 Arndt J V, Kelechi TJ. An Overview of Instruments for Wound and Skin Assessment and Healing. *J Wound Ostomy Cont Nurs* 2014;**41(1)**17-23 2014; **41**: 17–23.
- 89 Gøtzsche PC. Methodology and overt and hidden bias in reports of 196 double-blind trials of nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Control Clin Trials* 1989; **10**: 31–56.
- 90 Thornley B, Adams C. Content and quality of 2000 controlled trials in schizophrenia over 50 years. *Bmj* 1998; **317**: 1181–4.
- 91 Chan AW, Altman DG. Epidemiology and reporting of randomised trials published in PubMed journals. *Lancet* 2005; **365**: 1159–62.
- 92 Hopewell S, Dutton S, Yu L-M, Chan A-W, Altman DG. The quality of reports of randomised trials in 2000 and 2006: comparative study of articles indexed in PubMed. *Br Med J (Clin Res Ed)* 2010; **340**: c723.
- 93 Boutron I, Dutton S, Ravaud P, Altman DG. Reporting and Interpretation of Randomized Controlled Trials With Statistically Nonsignificant Results for Primary Outcomes. *Jama* 2010; **303**: 2058–64.
- 94 Associação Médica Mundial. Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial. Princípios Éticos para Pesqui. Médica Envol. Seres Humanos. 2008; : 5.
- 95 Rosati P, Porzsolt F, Ricciotti G, et al. Major discrepancies between what clinical trial registries record and paediatric randomised controlled trials publish. *Trials* 2016. DOI:10.1186/s13063-016-1551-6.
- 96 Li G, Abbade LPF, Nwosu I, et al. A systematic review of comparisons between protocols or registrations and full reports in primary biomedical research. *BMC Med. Res. Methodol.* 2018; **18**: 9.
- 97 Fletcher RH BB. “Spin” in scientific writing: scientific mischief and legal jeopardy. *MedLaw* 2007; **26**: 511–25.
- 98 Junger D. The rhetoric of research: embrace scientific rhetoric for its power. *BMJ* 1995; **311**: 61.
- 99 Marco CA, Larkin GL. Research ethics: Ethical issues of data reporting and the quest for authenticity. *Acad Emerg Med* 2000; **7**: 691–4.
- 100 Ter Riet G, Chesley P, Gross AG, et al. All that glitters isn’t gold: A survey on acknowledgment of limitations in biomedical studies. *PLoS One* 2013; **8**. DOI:10.1371/journal.pone.0073623.
- 101 Polak A, Kucio C, Kloth LC, et al. A Randomized, Controlled Clinical Study to Assess the Effect of Anodal and Cathodal Electrical Stimulation on Periwound Skin Blood Flow and Pressure Ulcer Size Reduction in Persons with Neurological Injuries. *Ostomy Wound Manag* 2018; 64. DOI:10.25270/owm.2018.2.1029.
- 102 Polak A, Kloth LC, Blaszczyk E, et al. The efficacy of pressure ulcer treatment with cathodal and cathodal-anodal high voltage monophasic pulsed current. A prospective, randomized, controlled, clinical trial. *Phys Ther* 2017.

- 103 Li W, Ma Y, Yang Q, Pan Y, Meng Q. Moist exposed burn ointment for treating pressure ulcers A multicenter randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)* 2017. DOI:10.1097/MD.00000000000007582.
- 104 Dwivedi MK, Bhagat AK, Srivastava RN, Jain A, Baghel K, Raj S. Expression of MMP-8 in Pressure Injuries in Spinal Cord Injury Patients Managed by Negative Pressure Wound Therapy or Conventional Wound Care A Randomized Controlled Trial. *J Wound Ostomy Cont Nurs* 2017; **44**: 1–7.
- 105 Karsli PB, Gurcay E, Karaahmet OZ, Cakci A. High-Voltage Electrical Stimulation Versus Ultrasound in the Treatment of Pressure Ulcers. *Adv Skin Wound Care* 2017; 30.
- 106 Dehghani M, Azarpira N, Karimi VM, Mossayebi H, Esfandiari E. Grafting with Cryopreserved Amniotic Membrane versus Conservative Wound Care in Treatment of Pressure Ulcers: A Randomized Clinical Trial. *Bull Emerg Trauma* 2017; **5**: 249–58.
- 107 Arora M, Harvey LA, Glinsky J V., et al. Telephone-based management of pressure ulcers in people with spinal cord injury in low-and middle-income countries: A randomised controlled trial. *Spinal Cord* 2017; **55**: 141–7.
- 108 Polak A, Taradaj J, Nawrat-Szoltysik A, et al. Reduction of pressure ulcer size with high-voltage pulsed current and high-frequency ultrasound: a randomised trial. *J Wound Care* 2016; **25**: 742–54.
- 109 Niu J, Han L, Gong F. Therapeutic Effect of External Application of Ligustrazine Combined with Holistic Nursing on Pressure Sores. *Med Sci Monit* 2016; **22**: 2871–7.
- 110 Banks MD, Ross LJ, Webster J, et al. Pressure ulcer healing with an intensive nutrition intervention in an acute setting: a pilot randomised controlled trial. *J Wound Care* 2016; **25**: 384–92.
- 111 Dwivedi MK, Srivastava RN, Bhagat AK, et al. Pressure ulcer management in paraplegic patients with a novel negative pressure device: a randomised controlled trial. *J Wound Care* 2016; **25**: 199–207.
- 112 Li Y, Yao M, Wang X, Zhao Y. Effects of gelatin sponge combined with moist wound-healing nursing intervention in the treatment of phase III bedsore. *Exp Ther Med* 2016; **11**: 2213–6.
- 113 Fulco I, Erba P, Valeri RC, Vournakis J, Schaefer DJ. Poly-N-acetyl glucosamine nanofibers for negative-pressure wound therapies. *Wound Repair Regen* 2015; **23**: 197–202.
- 114 Cereda E, Klersy C, Seriola M, et al. A nutritional formula enriched with arginine, zinc, and antioxidants for the healing of pressure ulcers: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2015; **162**: 167–74.
- 115 Azimian J, Dehghan Nayeri N, Pourkhaleghi E, Ansari M. Transdermal Wound Oxygen Therapy on Pressure Ulcer Healing: A Single-Blind Multi-Center Randomized Controlled Trial. *Iran Red Crescent Med J* 2015; 17. DOI:10.5812/ircmj.20211.
- 116 Kim JY, Pak CS, Park JH, Jeong JH, Heo CY. Effects of polydeoxyribonucleotide in the treatment of pressure ulcers. *J Korean Med Sci* 2014; **29**: S222–7.
- 117 Polak A, Franek A, Blaszczyk E, et al. A prospective, randomized, controlled, clinical study to evaluate the efficacy of high-frequency ultrasound in the treatment of stage II and stage III pressure ulcers in geriatric patients. *Ostomy Wound Manag* 2014; Aug;**60**: 16-28.
- 118 Ramos-Torrecillas J, García-Martínez O, De Luna-Bertos E, Ocaña-Peinado FM, Ruiz C. Effectiveness of Platelet-Rich Plasma and Hyaluronic Acid for the Treatment and Care of Pressure Ulcers. *Biol Res Nurs* 2015; **17**: 152–8.
- 119 Wong A, Chew A, Wang CM, Ong L, Zhang SH, Young S. The use of a specialised

- amino acid mixture for pressure ulcers: A placebo-controlled trial. *J Wound Care* 2014; **23**: 259–69.
- 120 Wagstaff MJD, Driver S, Coghlan P, Greenwood JE. A randomized, controlled trial of negative pressure wound therapy of pressure ulcers via a novel polyurethane foam. *Wound Repair Regen* 2014; **22**: 205–11.
- 121 Farsaei S, Khalili H, Farboud ES, Karimzadeh I, Beigmohammadi MT. Efficacy of topical atorvastatin for the treatment of pressure ulcers: A randomized clinical trial. *Pharmacotherapy* 2014; **34**: 19–27.
- 122 Zhang Q, Yue J, Li C, Sun Z. Moxibustion for the treatment of pressure ulcers: study protocol for a pilot, multicentre, randomised controlled trial. *BMJ Open* 2014; **4**: e006423.
- 123 Farsaei S, Khalili H, Farboud ES, Khazaeipour Z. Sildenafil in the treatment of pressure ulcer: A randomised clinical trial. *Int Wound J* 2015; **12**: 111–7.
- 124 Bauman WA, Spungen AM, Collins JF, et al. The effect of oxandrolone on the healing of chronic pressure ulcers in persons with spinal cord injury: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013; **158**: 718–26.
- 125 Cassino R, Ippolito AM, Cuffaro C, Corsi A, Ricci E. A controlled, randomised study on the efficacy of two overlays in the treatment of decubitus ulcers. *Minerva Chir* 2013; **68**: 105–16.
- 126 Nussbaum EL, Flett H, Hitzig SL, et al. Ultraviolet-c irradiation in the management of pressure ulcers in people with spinal cord injury: A randomized, placebo-controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2013; **94**: 650–9.
- 127 Taradaj J, Halski T, Kucharzewski M, Urbanek T, Halska U, Kucio C. Effect of Laser Irradiation at Different Wavelengths (940, 808, and 658 nm) on Pressure Ulcer Healing: Results from a Clinical Study. *Evidence-Based Complement Altern Med* 2013; **2013**: 1–8.
- 128 Piatkowski A, Ulrich D, Seidel D, Abel M, Pallua N, Andriessen A. Randomised, controlled pilot to compare collagen and foam in stagnating pressure ulcers. *J Wound Care* 2014; **21**: 505–11.
- 129 Ashby RL, Dumville JC, Soares MO, et al. A pilot randomised controlled trial of negative pressure wound therapy to treat grade III/IV pressure ulcers [ISRCTN69032034]. *Trials* 2012; **13**: 119.
- 130 Theilla M, Schwartz B, Cohen J, Shapiro H, Anbar R, Singer P. Impact of a nutritional formula enriched in fish oil and micronutrients on pressure ulcers in critical care patients. *Am J Crit Care* 2012; **21**: e102–9.
- 131 Leigh B, Desneves K, Rafferty J, et al. The effect of different doses of an arginine-containing supplement on the healing of pressure ulcers. *J Wound Care* 2014; **21**: 150–6.
- 132 Franek A, Kostur R, Polak A, et al. Using high-voltage electrical stimulation in the treatment of recalcitrant pressure ulcers: results of a randomized, controlled clinical study. *Ostomy Wound Manage* 2012; **58**: 30–44.
- 133 Wild T, Bruckner M, Payrich M, Schwarz C, Eberlein T, Andriessen A. Eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pressure ulcers comparing a polyhexanide-containing cellulose dressing with polyhexanide swabs in a prospective randomized study. *Adv Ski Wound Care* 2012; **25**: 17–22.
- 134 Saha A, Sur P, Md. Azam, Chattopadhyay S. The role of honey in healing of bedsores in cancer patients. *South Asian J Cancer* 2012; **1**: 66.
- 135 Theilla M, Schwartz B, Zimra Y, et al. Enteral n-3 fatty acids and micronutrients enhance percentage of positive neutrophil and lymphocyte adhesion molecules: a potential mediator of pressure ulcer healing in critically ill patients. *Br J Nutr* 2012;

- 107:** 1056–61.
- 136 Ho CH, Bensitel T, Wang X, Bogie KM. Pulsatile Lavage for the Enhancement of Pressure Ulcer Healing: A Randomized Controlled Trial. *Phys Ther* 2012; **92**: 38–48.
- 137 Chuangsuwanich A, Charmsanti O, Lohsiriwat V, Kangwanpoom C, Thong-In N. The efficacy of silver mesh dressing compared with silver sulfadiazine cream for the treatment of pressure ulcers. *J Med Assoc Thai* 2011; **94**: 559–65.
- 138 Ohura T, Nakajo T, Okada S, Omura K, Adachi K. Evaluation of effects of nutrition intervention on healing of pressure ulcers and nutritional states (randomized controlled trial). *Wound Repair Regen* 2011; **19**: 330–6.
- 139 Felzani G, Spoletini I, Convento A, et al. Effect of lysine hyaluronate on the healing of decubitus ulcers in rehabilitation patients. *Adv Ther* 2011; **28**: 439–45.
- 140 Ozdemir F, Kasapoglu M, Oymak F, Murat S. Efficiency Of Magnetic Field Treatment On Pressure Sores In Bedridden Patients. *Med J Trak Univ* 2010; **28**: 274–8.
- 141 Van Anholt RD, Sobotka L, Meijer EP, et al. Specific nutritional support accelerates pressure ulcer healing and reduces wound care intensity in non-malnourished patients. *Nutrition* 2010; **26**: 867–72.
- 142 Houghton PE, Campbell KE, Fraser CH, et al. Electrical Stimulation Therapy Increases Rate of Healing of Pressure Ulcers in Community-Dwelling People With Spinal Cord Injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2010; **91**: 669–78.
- 143 Maeshige N, Fujiwara H, Honda H, et al. Evaluation of the combined use of ultrasound irradiation and wound dressing on pressure ulcers. *J Wound Care* 2010; **19**: 63–8.
- 144 Larking AM, Duport S, Clinton M, Hardy M, Andrews K. Randomized control of extracorporeal shock wave therapy versus placebo for chronic decubitus ulceration. *Clin Rehabil* 2010; **24**: 222–9.
- 145 Zulloff-Shani A, Adunsky A, Even-Zahav A, et al. Hard to heal pressure ulcers (stage III-IV): Efficacy of injected activated macrophage suspension (AMS) as compared with standard of care (SOC) treatment controlled trial. *Arch Gerontol Geriatr* 2010; **51**: 268–72.
- 146 Makhous M, Lin F, Knaus E, et al. Promote Pressure Ulcer Healing in Individuals with Spinal Cord Injury Using an Individualized Cyclic Pressure-Relief Protocol. *Adv Skin Wound Care* 2009; **22**: 514–21.
- 147 Gupta A, Taly A, Srivastava A, Kumar S, Thyloth M. Efficacy of pulsed electromagnetic field therapy in healing of pressure ulcers: A randomized control trial. *Neurol India* 2009; **57**: 622.
- 148 Meaume S, Kerihuel JC, Constans T, et al. Efficacy and safety of ornithine alpha-ketoglutarate in heel pressure ulcers in elderly patients: Results of a randomized controlled trial. *J Nutr Heal Aging* 2009; **13**: 623–30.
- 149 Cereda E, Gini A, Pedrolli C, Vanotti A. Disease-specific, versus standard, nutritional support for the treatment of pressure ulcers in institutionalized older adults: A randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2009; **57**: 1395–402.
- 150 Pregled V, Đurović A, Marić D, Brdareski Z. The effects of polarized light therapy in pressure ulcer healing Uticaj terapije polarizovanom svetlošću na zarastanje dekubitusne ulceracije. *Vojnosanit Pregl* 2008; **65**: 906–12.
- 151 T. W, S. S, A. B, T. H, C. L, G. O. Definition of efficiency in vacuum therapy - A randomised controlled trial comparing Redon drains with V.A.C. Therapy. *Int. Wound J.* 2008; **5**: 641–7.
- 152 Brown-Etris M, Milne C, Orsted H, et al. A Prospective, Randomized, Multisite Clinical Evaluation of a Transparent Absorbent Acrylic Dressing and a Hydrocolloid

- Dressing in the Management of Stage II and Shallow Stage III Pressure Ulcers. *Adv Skin Wound Care* 2008; **21**: 169–74.
- 153 Sipponen A, Jokinen JJ, Sipponen P, Papp A, Sarna S, Lohi J. Beneficial effect of resin salve in treatment of severe pressure ulcers: A prospective, randomized and controlled multicentre trial. *Br J Dermatol* 2008; **158**: 1055–62.
- 154 Shamimi Nouri K, Karimian R, Nasli E, et al. Topical application of Semelil (ANGIPARSTM) in treatment of pressure ulcers: A randomized clinical trial. *Daru* 2008; **16**: 54–7.
- 155 Shamimi K, Heshmat R, Karimian R, et al. Intravenous Semelil (ANGIPARSTM) as a novel therapy for pressure ulcers: A randomized clinical trial. *Daru* 2008; **16**: 49–53.
- 156 Yapucu Güneş Ü, Eşer İ. Effectiveness of a Honey Dressing for Healing Pressure Ulcers. *J Wound, Ostomy Cont Nurs* 2007; **34**: 184–90.
- 157 Zerón HM, Gómez FEK, Muñoz REH. Pressure ulcers: A pilot study for treatment with collagen polyvinylpyrrolidone. *Int J Dermatol* 2007; **46**: 314–7.
- 158 Subbanna PK, Margaret Shanti FX, George J, et al. Topical phenytoin solution for treating pressure ulcers: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Spinal Cord* 2007; **45**: 739–43.
- 159 Lee SK, Posthauer ME, Dorner B, Redovian V, Maloney MJ. Pressure Ulcer Healing with a Concentrated, Fortified, Collagen Protein Hydrolysate Supplement. *Adv Skin Wound Care* 2006; **19**: 92–6.
- 160 Stechmiller JK, Kilpadi D V., Childress B, Schultz GS. Effect of Vacuum-Assisted Closure Therapy on the expression of cytokines and proteases in wound fluid of adults with pressure ulcers. *Wound Repair Regen* 2006; **14**: 371–3.