



**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.

1.1 JUSTIFICATIVA

Não há estudos que analisaram a completude dos desfechos dos ECRs em LPs.

LPs têm significativo impacto enquanto ferida crônica em âmbito mundial. São necessárias intervenções acertadas, provenientes de estudos com resultados explicitados de forma completa e confiável para que a tomada de decisão seja resolutiva e racional. Estudos que não trazem a completude do desfecho podem tendenciar as ações na prática e impactar instituições e governos.

1.2 HIPÓTESE E QUESTÃO DO ESTUDO

Encontrou-se uma grande heterogeneidade no estudo que investigou desfechos para tratamento de úlceras venosas⁹; então, a hipótese da presente pesquisa é que a heterogeneidade dos desfechos também é encontrada nos estudos de intervenções para cicatrização de LPs e os resultados são reportados de forma incompleta.

Heterogeneidade nos desfechos diz respeito à diversidade de desfechos primários e secundários na avaliação de intervenções terapêuticas de eficácia/efetividade.⁹

Desta forma, procura-se saber: os desfechos dos ECRs em LPs são descritos de forma adequada e os resultados são relatados de forma completa?



Objetivos

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a completude dos desfechos de eficácia ou efetividade das intervenções terapêuticas em ECRs de LP em adultos de acordo com os cinco elementos (domínio, técnica específica, métricas dos dados dos desfechos de cada participante, método de agregação e tempo que foi usado para análise).

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- I. Determinar a frequência de ECRs com desfechos primários relatados;
- II. Determinar a frequência de ECRs com desfechos de cicatrização relatados;
- III. Descrever os métodos ou ferramentas de medição utilizados para avaliar os desfechos;
- IV. Avaliar a qualidade do resultado do desfecho como completo, incompleto ou não relatado;
- V. Avaliar os fatores associados aos escores dos desfechos.



*Revisão
de Literatura*

3 REVISÃO DE LITERATURA

Nesta seção, abordaremos o conceito, classificação, epidemiologia, a importância dos ECRs nesta temática e sua completude, bem como as evidências terapêuticas existentes.

3.1 LESÃO POR PRESSÃO: CONCEITO, CLASSIFICAÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

Segundo o National Pressure Ulcer Advisory Panel (NPUAP)¹¹, o conceito de lesão por pressão é dado por um dano localizado na pele e/ou tecido mole subjacente, geralmente sobre proeminência óssea ou pode estar relacionado a equipamentos médicos ou outro tipo de dispositivo. A lesão pode apresentar-se como pele intacta ou como úlcera e pode ser dolorosa. Ocorre como um resultado de intensa e/ou prolongada pressão ou de pressão combinada com cisalhamento e fricção. Ainda, a tolerância do tecido mole para a pressão e cisalhamento também pode ser afetada pelo microclima, nutrição, perfusão, doenças associadas e condição do tecido mole.

A fricção acontece quando uma superfície ou um corpo são deslizados ou puxados diretamente uma sobre a outra. Um exemplo disso seria quando um paciente é posicionado no leito e arrastado sobre o lençol; assim, é exercida uma força denominada atrito, provocando esta fricção.¹²

O cisalhamento é um fator que combina os efeitos da pressão e fricção, exercendo forças paralelas na pele, empurrando o corpo do indivíduo para baixo, ocasionando deslizamento do mesmo, que pode provocar fricção na região sacrococcígea e pressão sobre a mesma zona, gerando também um desalinhamento dos tecidos.¹²

Apesar de estes dois fatores (fricção e cisalhamento) estarem claramente associados à ocorrência e progressão das LPs, não se pode considerá-los mecanismos fisiopatológicos das mesmas, mas apenas fatores de risco que podem contribuir para a piora das lesões e dificultar o seu tratamento. Um paciente acamado, inconsciente e imobilizado sobre um leito desenvolverá uma lesão por pressão sobre uma proeminência óssea, mesmo que não seja submetido a forças de cisalhamento ou fricção local. Assim como um paciente consciente, com preservação da sensibilidade local e com movimentação não comprometida não desenvolverá

necessariamente uma lesão caso seja submetido a forças de cisalhamento ou fricção. A ocorrência de LP obrigatoriamente indica uma lesão causada por uma pressão tecidual maior do que a pressão de perfusão capilar, por um tempo maior do que o necessário para o tecido se recuperar da isquemia originada. Portanto, a fisiopatologia da úlcera por pressão pode ser sintetizada pelo binômio pressão *versus* tempo.¹³

A pressão é um fator relacionado com duração e intensidade. Considera-se como uma força ou energia física que age perpendicularmente à pele como resultado da gravidade, causando um achatamento tecidual entre dois planos, um pertencente ao paciente e outro externo a ele (cadeira de rodas, camas, cateteres e outros).¹²

Outro conceito a ser entendido é a pressão capilar que oscila entre 16-32mmHg, ou seja, uma pressão tecidual acima de 37mmHg poderá ocasionar oclusão do fluxo sanguíneo capilar nos tecidos, provocando hipóxia, e se esta não é aliviada, a necrose nesses tecidos aparece. Desta forma, reiterando, a formação da LP guarda relação direta tanto com a intensidade da pressão como com o tempo em que esta se mantém.¹² A pressão excessiva aplicada sobre a proeminência óssea é exercida sobre todos os tecidos abaixo deste osso. Portanto, a pele, tecido celular subcutâneo, fáscia e músculo são afetados concomitantemente, porém, a resistência dos diferentes tecidos à isquemia não é igual entre eles. O músculo, por exemplo, tem uma resistência menor à isquemia, enquanto a pele tolera períodos maiores. Além disso, a distribuição da pressão elevada sobre os tecidos segue uma forma cônica, com a base maior na profundidade e menor na superfície. Devido a estas duas características locais, a lesão tecidual tem o aspecto de um “iceberg”, com a área acometida de pele em geral menor do que a área muscular lesionada.¹³

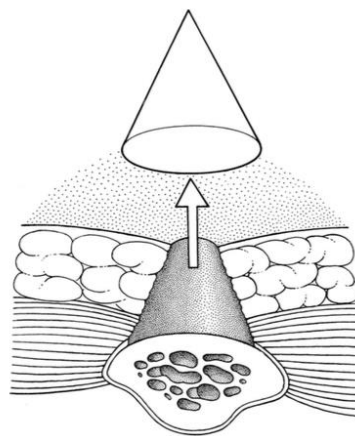


Figura 01 - Esquema representando o fenômeno da ponta do iceberg ¹³.

Quando, então, esta isquemia tecidual gerada pela pressão é mantida por um tempo maior do que o necessário à recuperação do tecido, ocorre a liberação de fatores inflamatórios. Os fatores inflamatórios alteram a permeabilidade vascular, gerando edema e piorando a isquemia, caso a pressão intersticial permaneça aumentada. A isquemia a nível celular leva à morte celular, estimulando a liberação de mais fatores inflamatórios e fatores de necrose tecidual. Com a manutenção deste estado inflamatório, ocorre desequilíbrio na quantidade de metaloproteases e inibidores de metaloproteases, com diminuição destas últimas, o que leva a redução das proteínas necessárias à proteção de tecidos lesados. Desta forma, o ciclo de destruição tecidual se intensifica, e a pressão mantida torna a lesão progressivamente maior e mais intensa.¹⁴ Outros fatores como infecção local e edema pioram a capacidade de defesa tecidual por alteração da função imunológica local. Umidade local, presença de fissuras na pele e contato com urina ou fezes também participam deste mecanismo de lesão tecidual por alterarem a barreira de proteção cutânea e permitirem a contaminação.¹⁴

Dado este cenário, os fatores de risco para o desenvolvimento da lesão podem ser, então, intrínsecos e extrínsecos. Os intrínsecos são aqueles inerentes ao próprio indivíduo, e incluem situações locais e sistêmicas de risco para lesões. Os mais importantes são: idade, presença de morbidades como hipertensão arterial sistêmica ou diabetes, inconsciência, imobilização, perda de sensibilidade, perda de função motora, perda de continência urinária ou fecal, presença de espasmos musculares, deficiências nutricionais, anemias, índice de massa corporal muito alto ou muito baixo e doenças circulatórias. A idade avançada eleva o risco de lesões por pressão devido às alterações decorrentes do envelhecimento cutâneo, a diminuição da espessura da camada dérmica, alterações vasculares e redução da capacidade imunológica de defesa perante agressão externa.¹⁵ A hipertensão arterial sistêmica e o diabetes podem alterar a circulação cutânea, potencializando a isquemia local e reduzindo o transporte de nutrientes e células de defesa para local acometido. O diabetes, com a redução da inervação sensitiva local, favorece o aparecimento de lesão por imobilização prolongada sobre o mesmo local. Pacientes acamados e inconscientes, ou com o nível de consciência alterado, encontram-se em situação de risco aumentado para LP por estar comprometido o mecanismo de mobilização para alívio da pressão. Pacientes imobilizados e com perda de sensibilidade local podem perder o sistema de proteção que os impediria de permanecer sobre a proeminência óssea por tempo prolongado. Pacientes com incontinência urinária e fecal encontram-se em risco para LP devido ao contato de urina e fezes com a pele; a umidade mantida cria ambiente favorável à proliferação bacteriana, além de permitir a ocorrência de fissuras na pele, originando feridas que, com a pressão exercida pela proeminência óssea, favorece o desenvolvimento e a progressão das

mesmas. Pacientes com índice de massa corporal muito baixo têm possível baixa resistência tecidual e há pressão exercida diretamente sobre a pele pela proeminência óssea; pacientes com índice de massa corporal muito alto possuem áreas teciduais mal irrigadas (tecido celular subcutâneo), pouco resistentes à agressão isquêmica. Deficiências nutricionais, deficiências vitamínicas e anemia prejudicam o aporte de nutrientes ao tecido injuriado, e diminuem a capacidade de restauração tecidual, assim como outras doenças sistêmicas debilitantes.¹⁵

Os fatores extrínsecos são aqueles derivados do ambiente, externos ao paciente. Os mais importantes são a pressão de contato sobre a proeminência óssea, as forças de cisalhamento e a fricção. As LPs são classificadas segundo os tecidos acometidos e há relação direta com a profundidade da lesão. Um aspecto importante no tratamento das LPs é a característica evolutiva das mesmas; uma lesão em estágio inicial, se mantidos os fatores que a originaram (essencialmente a pressão sobre a superfície de contato), muito provavelmente apresentará progressão para os estágios mais avançados. Há dificuldade, muitas vezes, em se classificar a úlcera, devido à característica crônica da lesão; além disso, a presença de escara sobre a úlcera não permite a adequada avaliação.¹⁵

No final da década de 1990, foi realizado pelo NPUAP o primeiro consenso sobre avaliação das LPs, que recomendou um sistema uniforme para o estadiamento desse tipo de lesão, visando a adoção de um sistema de classificação de aceitação universal. Esse órgão propôs uma classificação das lesões em estágios de I a IV, com as descrições clínicas que enfocam uma variável única, ou seja, a profundidade de perda tecidual.¹⁶

Em 2007, os membros do NPUAP revisaram o conceito e a classificação do estadiamento das LPs, esclarecendo suas definições e descrições. A proposta contou com a contribuição dos profissionais para validação de aparência, clareza, utilidade e discriminação. A versão final foi revisada em uma conferência de consenso, na qual os comentários foram adotados para criar as definições finais. Este processo demandou mais de cinco anos de trabalho, começando com a identificação de lesão tecidual profunda em 2001. A classificação final manteve os quatro estágios originais e adicionou mais dois referentes à lesão tissular profunda e úlcera não estadiável, isto é, úlceras que não podem ser classificadas, perfazendo um total de seis categorias.

Passando por diversas revisões ao longo dos anos, incluindo nova diretriz em 2014¹, elaborada com o resultado de esforço colaborativo entre o NPUAP, o European Pressure Ulcer Advisory Panel (EPUAP) e a Pan Pacific Pressure Injury Alliance (PPPIA), em 2016, na revisão do conceito de LP, de responsabilidade exclusiva do NPUAP, pôde-se destacar dois pontos importantes: a lesão pode estar relacionada a um dispositivo médico ou outro tipo de

dispositivo; a lesão ocorre como um resultado de intensa e/ou prolongada pressão ou de pressão combinada com cisalhamento. Ainda, considera-se a tolerância tecidual.¹¹

Desta forma, a classificação evidenciou estes conceitos e aplicações abaixo descritos¹¹ e, a partir de então, todos os estágios foram chamados de lesões e não mais de úlceras para apresentar coerência em relação ao estágio 1. A enumeração dos estágios também passou a ser por números arábicos em vez de romanos.

Lesão por Pressão Estágio 1: pele íntegra com eritema não branqueável.

Apresenta pele intacta com uma área localizada de eritema não branqueável que pode aparecer diferentemente em pele de pigmentação escura. A presença de eritema branqueável ou alterações na sensação, temperatura ou consistência podem preceder mudanças visuais. As mudanças de cor não incluem a descoloração roxa ou marrom, que pode indicar LP em tecidos profundos. Uma exemplificação pode ser encontrada na Figura 2.



Fonte: NPUAP¹¹.

Figura 2 – Lesão por Pressão Estágio 1.

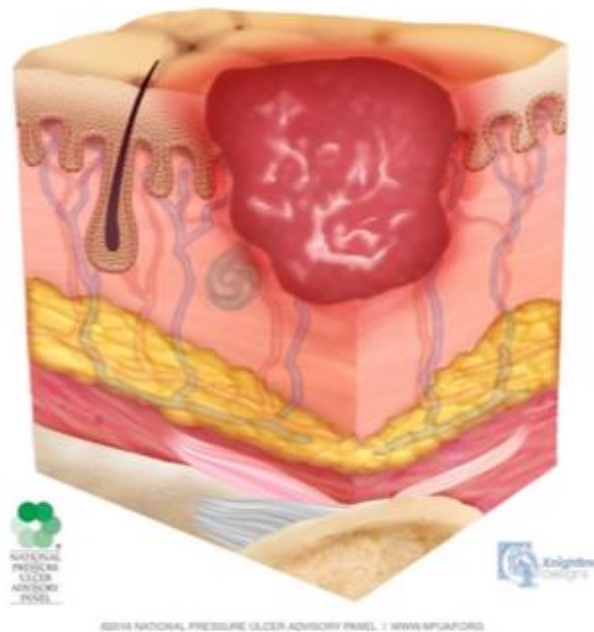
Lesão por Pressão Estágio 2: perda de espessura parcial da pele com exposição da derme.

Apresenta perda parcial da espessura da pele com derme exposta.

O leito da ferida é viável, rosa ou vermelho, úmido e também pode se apresentar como uma flictena com exsudato seroso intacto ou rompido. Nesta lesão, o tecido adiposo e tecidos mais profundos não estão visíveis. O tecido de granulação, esfacelo, e a escara também não estão presentes.

Estas lesões comumente resultam de microclima adverso e cisalhamento na pele sobre a pelve e cisalhamento no calcanhar.

Este estágio nunca deve ser usado para descrever dermatite associada à umidade causada na pele, incluindo dermatite associada à incontinência (DAI), dermatite intertriginosa (DI), lesão de pele relacionada a adesivo médico ou lesões traumáticas (lesão por fricção, queimaduras e abrasões). Uma exemplificação pode ser encontrada na Figura 3.



Fonte: NPUAP ¹¹.

Figura 3 – Lesão por Pressão Estágio 2.

Lesão por Pressão Estágio 3: perda total da espessura da pele.

Possui perda total da espessura da pele e o tecido adiposo é visível na úlcera. O tecido de granulação e a borda descolada da lesão estão frequentemente presentes. Esfacelo e/ou escara podem ser visíveis. A profundidade do acometimento tecidual depende da localização anatômica; áreas de adiposidade significativa podem desenvolver feridas profundas.

Descolamento e tunelização no leito da lesão também podem ocorrer.

Fáscia, músculo, tendões, ligamentos, cartilagem e/ou osso não estão expostos. Se o esfacelo ou escara cobrirem a extensão total da perda tecidual, tem-se uma LP não classificável.

Uma exemplificação pode ser encontrada na Figura 4.



Fonte: NPUAP ¹¹.

Figura 4 - Lesão por Pressão Estágio 3.

Lesão por Pressão Estágio 4: perda total da espessura da pele e perda tissular.

Caracterizada por perda total da espessura da pele e exposição ou palpação direta de tecidos como fáscia, músculo, tendão, ligamento, cartilagem ou osso.

Esfacelo e/ou escara podem ser visíveis. Bordas descoladas, descolamentos e/ou tunelização ocorrem frequentemente.

A profundidade pode variar conforme a localização anatômica.

Da mesma forma que a LP estágio 3, se o esfacelo ou escara cobrirem a extensão da perda tecidual, ocorreu uma LP não classificável.

Uma exemplificação pode ser encontrada na Figura 5.

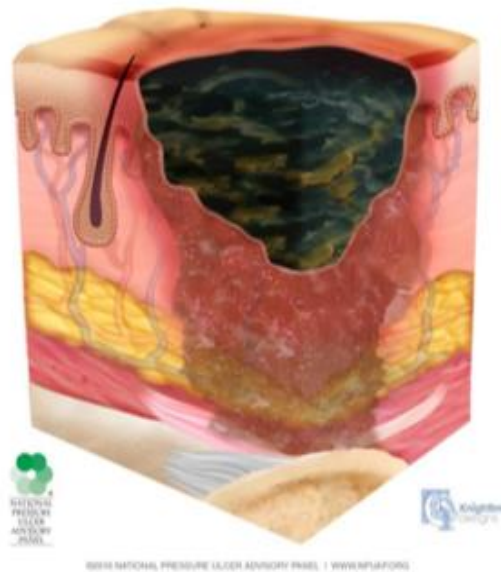


Fonte: NPUAP¹¹.

Figura 5 – Lesão por Pressão Estágio 4.

Lesão por Pressão Não Classificável: perda da pele em sua espessura total e perda tissular não visível.

Também caracterizada por perda total da espessura da pele e tecido em que a extensão do dano tecidual no interior da úlcera não pode ser confirmada porque está coberta por esfacelo ou escara. Se o esfacelo ou escara for removido, a LP poderá ser classificada como estágio 3 ou 4. Uma exemplificação pode ser encontrada na Figura 6.



Fonte: NPUAP¹¹.

Figura 6 - Lesão por Pressão Não Classificável.

Ainda, importante ressaltar que escaras estáveis (ou seja, secas, aderidas, intactas, sem eritema ou flutuação) sobre um membro isquêmico ou no calcâneo não devem ser desbridadas.

Lesão por Pressão Tissular Profunda: descoloração vermelho escura, marrom ou púrpura, persistente e que não embranquece.

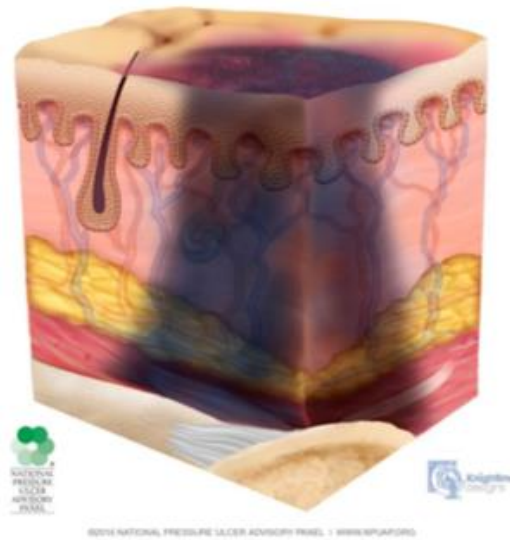
Pele intacta ou não intacta com área localizada vermelho escuro persistente não branqueável, descoloração marrom ou roxa ou separação da epiderme revelando um leito da ferida escuro ou com flictena de sangue.

Apresenta dor e mudanças frequentes na temperatura que precedem alterações na cor da pele.

A descoloração pode parecer diferentemente em peles de pigmentação escura.

Esta lesão resulta de forças de pressão intensa e prolongada e cisalhamento sobre a interface osso-músculo. A ferida pode evoluir rapidamente para revelar a real dimensão da lesão tecidual ou pode resolver sem perda tecidual. Mais comumente, aparece na pele sobre o cóccix ou sacro, nos glúteos e os calcanhares.¹⁷

Uma exemplificação pode ser encontrada na Figura 7.



Fonte: NPUAP ¹¹.

Figura 7 - Lesão por Pressão Tissular Profunda.

Lesão por Pressão relacionada a Dispositivo Médico

Essa definição descreve uma etiologia e, portanto, deve-se usar o sistema de classificação para estadiar.

LP relacionada a dispositivo médico resulta do uso de dispositivos concebidos e aplicados para fins de diagnóstico ou terapêutico. A LP resultante geralmente está em conformidade com o padrão ou formato do dispositivo, como, por exemplo, tubos e cateteres.

Lesão por Pressão em membrana mucosa

É encontrada nas regiões recobertas por mucosas com a utilização de um dispositivo médico nesse local. Devido à anatomia do tecido, essas lesões não podem ser estadiadas.

A prevalência de LPs tem aumentado nos últimos anos pelo aumento da expectativa de vida da população e devido à realidade atual de doenças crônicas e lentamente debilitantes.¹⁵

No Brasil, a incidência de LP em pacientes críticos tem sido explorada em algumas poucas unidades da federação, principalmente no estado de São Paulo. Os estudos nacionais mostram grande variação, quer seja nos coeficientes de incidência de LP encontrados em

pacientes críticos (10,0% a 62,5%)¹⁸, quer seja nos períodos de avaliação, de 1 a até 15 meses.^{16,19} Estudos internacionais apontam incidência de LP em UTI entre 3,2 e 39,0%.²⁰

No entanto, a incidência e prevalência de LP podem ser semelhantes às relatadas na literatura mundial com incidência de 39,8% em pacientes de risco, internados em hospital universitário.¹⁸ Costa et al.², estudando o perfil epidemiológico de pacientes com LP internados no Instituto de Ortopedia do HC-FMUSP, verificou que a grande maioria dos pacientes é do sexo masculino (4:1), vítimas de lesão medular (100%), com lesões avançadas (67% estágio 4), localizadas predominantemente na cintura pélvica (32% sacrais, 32% trocantéricas, 16% isquiáticas). Ainda, de 25% a 85% dos pacientes com paraplegias crurais desenvolverão alguma LP em algum momento de suas vidas.^{21,22} Um estudo canadense, com pacientes vítimas de trauma raquimedular mostrou prevalência de 28% de LPs por período de 12 meses.²² Em outro estudo, na Itália, a incidência foi de 20,6% em pacientes reinternados após o tratamento agudo de traumas raquimedulares.²¹

Em clínica médica, a incidência estimada foi de 42,6% e em unidades cirúrgicas, de 39,5%.¹⁸ Em pacientes submetidos a cirurgias, foi avaliada entre 4 e 45%, segundo o NPUAP.¹²

Em pacientes com queimaduras, internados em centros de tratamento de queimados, a incidência relatada foi de 4,1%.²³

3.2 EVIDÊNCIAS DE INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS EM LESÃO POR PRESSÃO

Nesta seção, abordaremos os principais resultados de estudos voltados para as intervenções terapêuticas em LP e os resultados de qualidade de vida. Os estudos estarão apontados com a qualidade da evidência, usando sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).²⁴

GRADE é forma de avaliação da qualidade da evidência e da força da recomendação. É um sistema desenvolvido por um grupo colaborativo de pesquisadores que visa a criação de um sistema universal, transparente e sensível para graduar a qualidade das evidências e a força das recomendações. Atualmente, mais de 80 instituições internacionais utilizam o GRADE, entre elas a Organização Mundial da Saúde (OMS), o National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) e a colaboração Cochrane.²⁴

O nível de evidência representa a confiança na informação utilizada. No sistema GRADE, a avaliação da qualidade da evidência é realizada para cada desfecho analisado, utilizando o conjunto disponível de evidência. Por exemplo, se a revisão sistemática é para avaliar o efeito de um curativo em pacientes com LP, pode ser dado um nível de evidência para o desfecho cicatrização e outro nível de evidência para redução da área da ferida. No GRADE, a qualidade da evidência é classificada em quatro níveis: alto, moderado, baixo, muito baixo, conforme apresentado no Quadro 1.²⁵

Os seguintes fatores são considerados para determinar o nível da evidência:

- Delineamento do estudo;
- Limitações metodológicas (risco de viés);
- Inconsistência;
- Evidência indireta;
- Imprecisão;
- Viés de publicação;
- Magnitude de efeito;
- Gradiente dose-resposta;
- Fatores de confusão residuais.

A força da recomendação expressa a ênfase para que seja adotada ou rejeitada uma determinada conduta, considerando potenciais vantagens e desvantagens, como tamanho do efeito, qualidade da evidência e custos da intervenção. A recomendação é classificada em forte ou fraca, podendo ser a favor ou contra realizar a intervenção proposta. Mesmo baseada na mesma evidência, a recomendação pode ser diferente, ou ter diferente graduação, de acordo com o cenário ao qual será aplicada. Por exemplo, uma intervenção de alto custo pode ter uma recomendação forte a favor de seu uso em um país desenvolvido, enquanto, por limitações financeiras, pode ter uma recomendação fraca de uso em um país em desenvolvimento.

Comparado aos demais sistemas utilizados para a classificação das evidências, o GRADE é o mais abrangente, considerando um maior número de informações.

Quadro 1: Nível de evidência segundo sistema GRADE.

Nível	Definição	Implicações	Fonte de informação
ALTO	Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado.	É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito.	Ensaio clínico bem delineado, com amostra representativa. Em alguns casos, estudos observacionais bem delineados, com achados consistentes*.
MODERADO	Há confiança moderada no efeito estimado.	Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.	Ensaio clínico com limitações leves**. Estudos observacionais bem delineados, com achados consistentes*.
BAIXO	A confiança no efeito é limitada.	Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito.	Ensaio clínico com limitações moderadas**. Estudos observacionais comparativos: coorte e caso controle.
MUITO BAIXO	A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados.	Qualquer estimativa de efeito é incerta.	Ensaio clínico com limitações graves**. Estudos observacionais comparativos com presença de limitações**. Estudos observacionais não comparados***. Opinião de especialistas.

Fonte: Elaboração GRADE Working Group.²⁴

*Estudos de coorte sem limitações metodológicas, com achados consistentes apresentando tamanho de efeito grande e/ou gradiente dose-resposta.

**Limitações: vieses no delineamento do estudo, inconsistência nos resultados, desfechos substitutos ou validade externa comprometida.

***Séries e relatos de casos.

3.2.1 Resultados de Tratamento Local

Faz-se mister conhecer qual intervenção terapêutica traz resultados satisfatórios e em menor tempo; qual tratamento é melhor em determinada situação clínica e quais seus riscos. Porém, na pesquisa em feridas, em especial para as LPs, ainda são escassos os resultados com força de alta recomendação.

Em resumo, embora haja um volume relativamente grande de pesquisa primária sobre tratamento de LP (e prevenção de LP, inclusive), a qualidade da evidência resulta em uma falta de direção para a prática. Por exemplo, embora o uso de colchões de espuma de alta especificação (comparados com colchões hospitalares padrão) possam ajudar a prevenir e tratar as LPs na população em geral de alto risco, a baixa qualidade das evidências em que essa conclusão se baseia é provável que signifique que a estimativa do efeito é incerta. Ainda, não está claro qual tipo de almofada para cadeira de rodas pode ser benéfico para a prevenção de LPs em pessoas com lesão medular.²⁶

Da mesma forma, não existem dados para a práxis que indique qual curativo traz mais efeito terapêutico e pode reduzir o tamanho da lesão em uma pesquisa comparativa, favorecendo a cicatrização, ou qual medicamento ou ativo pode interferir benéficamente neste processo. E, embora tenham sido identificados vários ensaios publicados, e mais especificamente em pessoas com lesão medular, existe claramente uma oportunidade para desenvolver mais pesquisas de alta qualidade neste campo para que intervenções promissoras possam ser avaliadas neste grupo de pacientes. Isso pode e deve incluir ECRs, mas estudos de registros ou bancos de dados também podem fornecer evidências úteis quando ECRs de alta qualidade ainda não existem ou não são viáveis. No entanto, quando conduzidas, pesquisas futuras devem ser de alta qualidade e abordar questões que são de extrema prioridade para os profissionais de saúde e pessoas acometidas.²⁶

Resultados de um total de 103 ensaios clínicos²⁷ demonstram as lacunas existentes nesse cenário de intervenções terapêuticas em LPs. Destes 103 ECRs, 85 não forneceram informações suficientes sobre os potenciais conflitos financeiros de interesse dos autores. A qualidade metodológica também foi variável. A maioria dos estudos foi conduzida em cuidados agudos (38 [37%]), cuidados mistos (25 [24%]) ou cuidados de longa duração (22 [21%]). Entre 12 ECRs avaliando superfícies de apoio, nenhuma evidência clara favoreceu uma superfície de apoio em detrimento de outra. Nenhuma experiência comparou uma superfície de suporte especializada com um colchão padrão e reposicionamento. Entre 54 ECRs avaliando curativos absorventes de feridas, um encontrou que os curativos de alginato de cálcio melhoraram a cicatrização em comparação com a pasta dextranômero (redução média da área da superfície da ferida por semana, 2,39 cm² versus 0,27 cm², respectivamente). Nenhum outro curativo foi superior às alternativas. Entre 9 ECRs avaliando agentes biológicos, vários ensaios relataram benefícios com diferentes fatores de crescimento tópicos. No entanto, o benefício incremental destes agentes biológicos em relação ao tratamento de feridas padrão menos dispendioso permanece incerto. Nenhum benefício claro foi identificado em 21 ECRs avaliando terapias adjuvantes, incluindo corrente elétrica, ultrassom, terapia de luz e terapia a vácuo. Poucas evidências suportam o uso de uma superfície de suporte específica ou o uso de alternativas.

Dezessete revisões sistemáticas da Cochrane avaliaram as evidências da eficácia das intervenções para tratamento da LP.²⁸⁻⁴⁴ A Tabela 1 mostra a qualidade das evidências encontradas e denota o tamanho da revisão. Três destas revisões não encontraram estudos que atendessem aos critérios de inclusão e, portanto, não apresentam conclusões.^{34,38,39}

Outras revisões sistemáticas de intervenções para LPs foram publicadas fora do método e chancela Cochrane. Incluem intervenções comportamentais e educacionais⁴⁵⁻⁴⁷, estimulação elétrica⁴⁸⁻⁵⁰ e suporte nutricional.⁵¹ Outros avaliaram mais amplamente uma série de intervenções para tratamento.^{27,52} Duas revisões que incluíram metanálises (sete estudos, 386 participantes⁴⁹; oito ensaios, com pelo menos 302 participantes⁵⁰ sugeriram que a estimulação elétrica pode ajudar na cicatrização em pessoas com lesão medular).^{49,50} No entanto, a heterogeneidade mostrou-se alta nos estudos incluídos em ambas as revisões, que também incluíram pelo menos um não-ECR.

Tabela 1 – Evidências encontradas nas Revisões Sistemáticas de estudos com Lesões por Pressão.

Autor/data da publicação	Título	Total de Estudos	Número de participantes/pacientes	Efeito principal observado	Qualidade da evidência	
1	Westby ²⁸ (Junho 2017)	Curativos e agentes tópicos para tratamento de lesões por pressão.	51	2947	Não há evidências suficientes para determinar quais curativos ou agentes tópicos são mais prováveis de cicatrizar lesões por pressão, e não está claro se os tratamentos examinados são mais eficazes do que a gaze com soro fisiológico.	Baixa ou Muito baixa (usando GRADE)
2	Naing ²⁹ (Junho 2017)	Esteroides anabolizantes para tratamento de lesão por pressão.	1	212	Não há evidências de alta qualidade para apoiar o uso de esteroides anabolizantes no tratamento de lesões por pressão.	Muito baixa (usando GRADE)
3	Hao ³⁷ (Fevereiro 2017)	Fenitoína tópica para o tratamento de lesão por pressão.	3	148	É incerto se a fenitoína tópica melhora a cicatrização da úlcera em pacientes com lesões por pressão estágios 1 e 2.	Baixa (usando GRADE)
4	Wong ³⁸ (Dezembro 2016)	Cirurgia reconstrutiva para tratamento de lesão por pressão.	-	-	Não identificaram-se estudos que preenchessem os critérios de elegibilidade da revisão nem quaisquer estudos registrados que	Não se aplicou.

					investigassem o papel da cirurgia reconstrutiva no tratamento de úlceras.	
5	Moore ³⁹ (Outubro 2016)	Descanso de cama para cura de lesão por pressão em usuários de cadeira de rodas.	-	-	Nenhum estudo atendeu aos critérios de inclusão. É incerto se o repouso no leito faz diferença na cicatrização das lesões por pressão em usuários de cadeiras de rodas. São necessários estudos bem desenhados que abordem importantes resultados clínicos, de qualidade de vida e econômicos.	Não se aplicou.
6	Norman ⁴⁰ (Abril 2016)	Antibióticos e antissépticos para lesões por pressão.	12	576	Os efeitos relativos de tratamentos antimicrobianos sistêmicos e tópicos em lesões por pressão não são claros.	Baixa (usando GRADE)
7	Aziz ⁴¹ (Setembro 2015)	Terapia eletromagnética para tratamento de lesão por pressão.	2	60	Os resultados não fornecem evidência forte de benefício no uso de terapia eletromagnética para tratar lesões por pressão.	Risco geral de viés pouco claro (nenhuma avaliação GRADE realizada)

8	Dumville ⁴² (Maio 2015)	Terapia por pressão negativa para tratamento de lesão por pressão.	4	149	Atualmente, não há evidência de ECR rigorosa disponível sobre os efeitos da terapia por pressão negativa em comparação com alternativas para o tratamento de lesões por pressão.	Muito baixa (usando GRADE)
9	Dumville ⁴³ (Maio 2015)	Curativos de alginato para tratamento de lesão por pressão.	6	336	Os efeitos relativos dos curativos com alginato em comparação com tratamentos alternativos não são claros.	Muito baixa (usando GRADE)
10	Dumville ⁴⁴ (Fevereiro 2015)	Curativos de hidrogel para tratamento de lesão por pressão.	11	523	Não está claro se os curativos de hidrogel são mais ou menos eficazes do que outros tratamentos na cicatrização de lesões por pressão ou se diferentes hidrogéis têm diferentes efeitos.	Muito baixa (usando GRADE)
11	Chen ³⁰ (Julho 2014)	Fototerapia para tratamento de lesão por pressão.	7	403	Os efeitos da fototerapia no tratamento de lesões por pressão são incertos.	Muito baixa (usando GRADE)
12	Langer ³¹ (Junho 2014)	Intervenções nutricionais para tratamento e prevenção de lesão por pressão.	23	7047	Atualmente, não há evidências claras de um benefício associado a intervenções nutricionais para a prevenção ou tratamento de lesões por pressão.	Risco não claro ou alto de viés (nenhuma avaliação GRADE realizada)

13	McGinnis ³² (Fevereiro 2014)	Dispositivos de alívio de pressão para tratamento de lesão por pressão no calcanhar.	1	141	Não há evidências suficientes para informar a prática sobre o uso de dispositivos de alívio de pressão para o tratamento de lesões por pressão no calcanhar.	Moderado a alto risco de viés (sem GRADE realizada)
14	Moore ³³ (Março 2013)	Limpeza da ferida para lesões por pressão.	3	169	Não há evidências de testes para apoiar o uso de qualquer solução ou técnica de limpeza de feridas em particular para lesões por pressão.	Tudo incluso com algum risco de viés (nenhuma avaliação GRADE realizada)
15	Zeh ³⁴ (Janeiro 2012)	Resposicionamento para tratamento de lesão por pressão.	-	-	Não existem estudos randomizados que avaliem os efeitos do reposicionamento de pacientes nas taxas de cicatrização de lesões por pressão. Portanto, não podemos concluir se o reposicionamento dos pacientes melhora as taxas de cicatrização das lesões.	Não se aplicou.
16	McInnes ³⁵ (Dezembro 2011)	Superfícies de suporte para tratamento de lesões por pressão.	18	1309	Não há evidências conclusivas sobre a superioridade de qualquer superfície de suporte para o tratamento de lesões por pressão existentes.	Qualidade da maioria das evidências pobre e resultados

						pouco claros (nenhuma avaliação GRADE realizada)
17	Baba-Akbari ³⁶ (Julho 2006)	Ultrassom terapêutico para lesões por pressão.	3	146	Não há evidência de benefício da terapia ultrassônica no tratamento da lesão por pressão.	Inclui apenas três ECRs pequenos, dois com limitações metodológicas relacionadas ao risco de viés para métodos de randomização e ocultação de alocação (nenhuma avaliação GRADE realizada)
Total			145	14166		

3.2.2 Resultados de qualidade de vida (QV)

Há evidências de que LPs têm impacto negativo significativo na QV e de que estas lesões causam sobrecarga substancial aos pacientes. Estudos que examinaram essas questões de QV em pacientes com LP também encontraram deficiências físicas e sociais e uma QV reduzida nesse grupo.⁵³

Uma revisão sistemática incluiu 10 estudos qualitativos e 21 quantitativos; foram 293 descobertas a respeito do tema QV em indivíduos com LPs; destas descobertas, 46 categorias e 11 temas emergiram. Os 11 temas de QV foram impacto físico, impacto social, efeito psicológico, sintomas de LP, saúde geral e outros impactos de LPs, como relações com profissional de saúde e clientes, necessidade versus efeito de intervenções, impacto sobre os outros, impacto financeiro, etiologia percebida e necessidade de conhecimento.⁵⁴

Pacientes percebem o tratamento de uma LP e a internação para o tratamento da mesma como sendo uma modificação importante no seu cotidiano, descrevendo suas lesões como inconvenientes, problemáticas e com uma interferência em suas vidas. Eles sentiram que as LPs contribuíam para perda de apetite e interesse em atividades físicas, insônia e envolvimento menos ativo na vida em geral. Alguns pacientes relataram ter precisado adaptar suas condições de vida. Dependência física relacionada à LP e necessidade de assistência resultaram em pacientes hospitalizados, tendo que se mudar para acomodações mais adequadas, ou precisando tornar sua cadeira de rodas doméstica amigável (por exemplo, alguns pacientes com úlceras de calcânhar tornaram-se dependentes de cadeira de rodas). O impacto social foi representado em termos de atividade social restrita, isolamento social e impacto na vida pessoal. Os pacientes relataram que as restrições físicas impostas pela LP e pelos tratamentos, incluindo a hospitalização, restringiam sua vida social. A necessidade de tratamento restringiu a interação, resultando em sentimentos de isolamento social, confinamento e perda de familiares e amigos.

As LPs e a hospitalização para tratamento afetaram as relações pessoais devido a limitações na intimidade e nas relações sexuais. Ainda, os sintomas da LP, como a dor, contribuíram significativamente para os distúrbios do sono e o odor da ferida prejudicou o apetite. Os pacientes descreveram que o exsudato aumentou a necessidade de trocas de curativos mais frequentes e criou uma incapacidade de andar porque "o exsudado vazava", contribuindo para problemas adicionais associados à imobilidade. Alguns pacientes praticavam a proteção da pele e os comportamentos de prevenção, como reposicionar, o que, às vezes, era "desconfortável", "difícil" ou "causava dor".⁵⁴

Desta forma, observa-se que o impacto, seja em domicílio ou na hospitalização, é bastante significativo, indicando que as intervenções necessitam de celeridade e efetividade.

3.2.3 Resultados de Intervenções Nutricionais

Em um estudo brasileiro⁵⁵, de acordo com a avaliação global subjetiva, a prevalência de LP foi de 16,9% nos pacientes em geral e 52,4% nos pacientes que estavam desnutridos. A LP e sua gravidade estavam diretamente associadas à desnutrição. Pacientes acamados, idosos, portadores de distúrbios neurológicos ou câncer, que estavam em instituição pública ou privada e internados no hospital entre 8 dias e 15 dias tiveram risco aumentado de LP. A desnutrição é um dos mais importantes fatores de risco intrínsecos associados ao desenvolvimento e gravidade da LP em hospitais.

Atualmente, no entanto, não há evidências claras de que as intervenções nutricionais diminuam o desenvolvimento de úlceras ou as ajudem a cicatrizar.³¹ Essa conclusão não deve ser interpretada como uma intervenção nutricional que não tem efeito sobre as lesões por pressão, porque a base de evidências existente é de qualidade muito baixa. Desta forma, as pessoas que estão recebendo cuidados de saúde e que estão desnutridas ou em risco de desnutrição devem receber avaliação nutricional especializada e intervenção de acordo com a prática local.

Uma revisão sistemática e metanálise foi realizada para abordar o impacto do suporte nutricional enteral na incidência e cicatrização de LP e uma série de outras medidas de resultados clinicamente relevantes neste grupo.⁵¹ Os resultados foram significativos, mostrando que o suplemento nutricional oral (250–500 kcal, 2-26 semanas) foi associado a uma incidência significativamente menor de desenvolvimento de lesão por pressão em pacientes de risco em comparação com os cuidados de rotina, idosos e pós-cirúrgicos e crônicos hospitalizados.⁵¹

Estudos podem mostrar uma tendência para melhorar a cicatrização de LPs existentes com fórmulas específicas (incluindo alta proteína) versus padrão, embora ECRs robustos sejam necessários para confirmar isso. Desta forma, o suporte nutricional enteral, particularmente o suplemento nutricional oral de alta proteína, pode reduzir significativamente o risco de desenvolver LPs (em 25%).⁵¹

No entanto, não há dados comparáveis suficientes para permitir a metanálise do efeito do suporte nutricional enteral versus o cuidado de rotina na cicatrização de lesões por pressão existentes e nem a comparação de diferentes fórmulas entéricas.⁵¹

3.3 OS DESFECHOS EM ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

Na era atual da prática baseada em evidências, o uso da melhor evidência disponível tornou-se uma parte essencial da tomada de decisão clínica para garantir e melhorar a qualidade do atendimento. Os requisitos para satisfazer essa ânsia por evidências são os seguintes: primeiro, um desenho e condução adequados de estudos que forneçam evidências convincentes e, segundo, uma descrição clara e concisa, mas, ao mesmo tempo, abrangente e imparcial, da pesquisa realizada para mostrar a validade do estudo e o efeito da intervenção investigada.²⁵

Em ensaios clínicos, um desfecho é um evento ou medida nos participantes do estudo que é usado para avaliar a eficácia/efetividade e/ou segurança da intervenção em estudo ou, às vezes, eventos adversos.⁵⁶

Eficácia e efetividade descrevem dois diferentes tipos de informação: eficácia é a demonstração de que um novo princípio pode funcionar teoricamente, a partir de estudos sob condições ideais controladas; efetividade é como funciona um conceito provado por estudos de eficácia nas condições de mundo real.⁵⁷ Para a demonstração de eficácia, deve-se selecionar o cenário ideal para a prova do princípio. Requer um *design* de estudo experimental, com alocação aleatória de tratamentos, para eliminar viés de confusão e avaliação adequada de causalidade, indicando ser o ensaio explanatório.⁵⁸

A demonstração de efetividade é pragmática e ocorre no cenário em que o novo princípio será usado (mundo real). Há também os ECRs pragmáticos, os quais, embora sejam randomizados, permitem que os pacientes mudem de seu original tratamento randomizado, se este for considerado ineficaz ou não for aceito pelo paciente, a fim de espelhar a prática clínica usual e aumentar a aceitabilidade para os participantes.⁵⁹ Ensaio clínicos pragmáticos avaliam os dois principais determinantes de efetividade: as questões práticas concernentes à adequada aplicabilidade do tratamento e o impacto das escolhas individualizadas. A interação dessas duas forças determina se a efetividade de um tratamento será menor do que a sua comprovada eficácia (perda do efeito benéfico no mundo real) ou se o tratamento será ainda mais efetivo do que eficaz. A primeira situação deve ser uma preocupação quando questões logísticas impedem que o tratamento seja aplicado de maneira ideal (médico não bem treinado, paciente não suficientemente educado, por exemplo), o que tende a ocorrer quando o tratamento é mais complexo. A segunda situação ocorre quando se supõe que a capacidade de escolha de médicos e pacientes decide melhor do que a simples alocação randômica. É típica de situações em que

se deve considerar a personalização do risco e do efeito benéfico em uma questão individualizada.⁵⁸

Na pesquisa de tratamento de feridas, a evidência de alto nível disponível é rara, e é ameaçada por um desenho de estudo e relatórios pobres. Sem relatórios abrangentes e transparentes, os leitores não poderão avaliar os pontos fortes e as limitações da pesquisa realizada. ECRs são universalmente reconhecidos como o desenho do estudo de escolha para comparar os efeitos do tratamento⁶⁰, porém os resultados positivos do estudo tendem a ser publicados com mais frequência do que resultados de estudos indiferentes ou negativos, conhecidos como viés de publicação. Em segundo lugar, os eventos adversos podem ser negligenciados ou relatados seletivamente (também conhecido como viés de notificação, causado pelos pesquisadores). Terceiro, a nomenclatura de termos essenciais ou apresentação dos resultados pode diferir de outras publicações em áreas similares.⁶¹⁻⁶⁵ Estas fontes enfatizam a necessidade de relatos completos e transparentes de pesquisas sobre cuidados com feridas, que permitirão aos leitores avaliar os pontos fortes e as limitações da pesquisa realizada, e proteger os clínicos da integração de resultados tendenciosos em suas decisões.⁶²

Apesar do reconhecimento internacional de ECRs como o “padrão ouro” para avaliar eficácia/efetividade de intervenções⁶⁶, seu uso é relativamente raro para tratamentos de feridas.^{66-68 69-71} Barreiras específicas para realizar ECRs no domínio do tratamento de feridas podem incluir a grande diversidade de etiologias e comorbidades, a multiplicidade de opções de tratamento e a avaliação inválida ou não confiável das medidas de desfecho, que prejudicam o desempenho adequado e a notificação de ECRs; isso, muitas vezes, leva à conclusão insatisfatória de que “há necessidade de ECRs grandes e de alta qualidade no tratamento de feridas”.⁷²⁻⁷⁴

Existem recomendações que propoem um padrão passo a passo para relato abrangente e transparente de ECRs no tratamento de feridas.⁶⁰ Essas recomendações podem resultar na uniformidade dos desfechos e resultados da publicação, permitir uma metanálise dos dados relatados sobre o cuidado das feridas e, assim, contribuir para a potencial melhora da qualidade da prestação de cuidados com feridas.

Os ensaios no manejo de feridas devem, sempre que possível, aderir às diretrizes para conduzir e relatar estudos clínicos. O CONSORT Statement (Consolidated Standard of Reporting Trials) publicado em 2010, é um documento que deve ser seguido por todos os pesquisadores que desejam realizar um ECR, com vistas a melhorar a qualidade e transparência nos relatos destes estudos.⁷⁵ No entanto, o tratamento de feridas tem uma escassez de evidências de alta qualidade, uma vez que os estudos são frequentemente baseados em amostras

inadequadas, períodos curtos de acompanhamento, alocação não aleatória nos grupos de tratamento, avaliação não cega de desfechos e grupos de controle mal descritos, assim como intervenções concomitantes. Esse é o pano de fundo do atual debate sobre as dificuldades que os estudos sobre manejo de feridas apresentam aos pesquisadores e aos clínicos.⁶⁶ Ainda, o principal problema é a comparabilidade dos pacientes, pois muitos pacientes com ferida são idosos, frágeis e apresentam várias outras doenças. Além disso, é discutível se a abordagem farmacêutica para medir a eficácia é diretamente aplicável a curativos e dispositivos médicos. Erros metodológicos comuns nos ensaios de cicatrização de feridas podem ser:⁶⁶

- Falta de validação de avaliações subjetivas
- Falta de descrição de medidas objetivas ou subjetivas
- Falta de linhas de base comparáveis para grupos de pacientes
- Falta de cegamento para a avaliação dos desfechos primários
- Métodos incorretos de randomização, deficientes ou não descritos
- Má definição dos objetivos e desfechos primários e secundários
- Número de pacientes não baseados em cálculo de tamanho de amostra *a priori*
- Avaliação dos desfechos não completamente objetiva
- Cicatrização e tempo para cicatrização de feridas não utilizado como desfecho primário
- Análise de intenção de tratamento não utilizada
- Sem uso de ferida única de referência
- População de estudo heterogênea
- Número e razão de desistências não declaradas
- Nenhuma especificação de tratamentos adjuvantes (como superfícies de alívio de pressão ou dispositivos de descarga para úlceras neuropáticas, por exemplo)
- Tamanho pequeno da amostra combinado com várias medidas do desfecho
- Relato de vários desfechos ao longo de vários pontos de tempo
- Relatório geral do estudo deficiente

Portanto, é notável que grande parte dos problemas metodológicos dos ECRs em feridas estão relacionados a uma pobre descrição dos desfechos, bem como a não utilização de desfechos padronizados. Somados a isto, as técnicas utilizadas para as medidas dos desfechos são muitas vezes não descritas ou não validadas.



Método

4 MÉTODO

4.1 TIPO DE PESQUISA

Para que os objetivos pudessem ser atingidos, este estudo foi desenhado como uma pesquisa sistemática de artigos do tipo ECR de LP em adultos.

O objetivo de um ensaio clínico é determinar os benefícios e os danos de uma intervenção. Essa determinação é feita medindo os efeitos de diferentes tratamentos sobre os desfechos. A seleção dos desfechos apropriados, portanto, é crucial para avaliar se uma intervenção é melhor do que outra. ECRs são vistos como o "padrão-ouro" na avaliação dos efeitos dos tratamentos.⁷⁶

Existem três componentes básicos dos ECRs:⁵

1. Pelo menos um tratamento de teste e um tratamento comparativo
2. Randomização da alocação do tratamento
3. Medida(s) de desfecho

Um estudo foi definido como um ECR quando era um estudo prospectivo para avaliar eficácia/efetividade ou segurança de uma intervenção e a designação da intervenção foi descrita por frases tais como "alocados aleatoriamente ou randomicamente", "atribuídos aleatoriamente ou randomicamente" ou "alocado por aleatorização ou randomização", e havia um grupo comparativo.⁹ O grupo comparativo poderia ser placebo, outro tratamento, uma dose diferente do mesmo tratamento, cuidado habitual, controle histórico ou apenas ausência de tratamento.⁷⁷

Ensaio explanatórios (ou de eficácia) têm como objetivo entender precisamente os efeitos de dois tratamentos alternativos, quando administrados sob condições ideais – uma intenção de estabelecer uma base científica rigorosa para cada intervenção terapêutica. Ensaio pragmáticos (ou de efetividade) são conduzidos em condições menos rígidas, mais próximas àquelas encontradas na prática, com o objetivo de estabelecer uma base científica adequada para tomada de decisão.⁷⁸ Quanto aos desfechos, a abordagem explanatória enfatiza medidas de significado mais biológico, como redução do tamanho tumoral ou alterações bioquímicas, enquanto a abordagem pragmática enfatiza medidas práticas como capacidade funcional, redução de sintomas, tempo de sobrevivência.⁷⁹

4.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

4.2.1 Critérios de inclusão

- ECRs de intervenções terapêuticas, como curativos, medicamentos e orientações de cuidados (por exemplo, cartilhas, regimes de cuidados, etc.) para LP, publicados entre janeiro de 2006 e abril de 2018. Esse período de tempo foi escolhido porque faz parte do período durante o qual tem havido vários artigos publicados abordando a integridade dos relatórios ou a adesão a várias diretrizes de relatórios;⁸⁰
- Estudos em inglês e português;
- ECRs com LP dos estágios 2 a 4.

4.2.2 Critérios de exclusão

- ECRs com inclusão de úlceras crônicas de diversas etiologias;
- Estudos focados em análise de custos;
- Estudos não acessíveis na íntegra;
- ECRs de intervenção de prevenção;
- ECRs com foco em LP por dispositivos médicos, como cateteres, tubos, sondas, aparelhos e adesivos de curativos;
- ECR de viabilidade ou pilotos que avaliaram somente desfechos de viabilidade;
- O estágio 1 não foi incluído porque as intervenções para esse estágio estão mais relacionadas à prevenção da progressão da lesão do que ao tratamento para cicatrização de úlceras; portanto, os resultados desses estudos são diferentes. Os estudos que não apresentaram claramente o estágio da LP foram avaliados em relação aos desfechos. Desfechos relacionados a estratégias preventivas foram excluídos.

4.3 SELEÇÃO DOS ARTIGOS

A estratégia de busca incluiu os termos “úlceras por pressão” ou “lesão por pressão” e “ensaios clínicos randomizados”, assim como “tratamento” e “adultos” (Apêndice A). Foram selecionados artigos das bases de dados: PubMed, Cochrane, Cinahl, Embase, Lilacs, Scopus e Web of Science. O período de pesquisa foi de março a abril de 2018.

O processo de seleção dos estudos foi feito em duas fases de triagem: título e resumo e revisão de texto completo, sempre por dois pesquisadores de forma independente. Os pesquisadores resolveram quaisquer discrepâncias por consenso ou por consulta de um terceiro autor. As discrepâncias estavam relacionadas à inclusão dos artigos ou não, segundo os critérios estabelecidos.

4.4 EXTRAÇÃO DOS DADOS

A extração de dados de cada artigo foi realizada por meio de uma planilha padronizada do Microsoft Excel 2017. Dois revisores resumiram os dados e os desacordos foram resolvidos através de consenso. Se o consenso não pudesse ser obtido, um terceiro autor seria contatado. Foram extraídos os seguintes dados:

4.4.1 Características gerais dos ECRs incluídos

Os dados gerais de cada ECR extraídos para caracterização dos mesmos foram os seguintes: autor, ano de publicação, número total de pacientes recrutados no estudo (maior ou menor que 100 participantes), se o estudo foi patrocinado pela indústria, fator de impacto da revista (site Journal Citation Reports: <https://jcr.incites.thomsonreuters.com>), se a revista requeria utilização do CONSORT e se o estudo foi realizado em centro único ou multicêntrico e em qual país/países o estudo foi realizado, estando os dados agrupados por continente. Foi investigado também o tipo de intervenção: terapia tópica; terapia sistêmica, incluindo intervenções nutricionais e medicamentosas; terapia física, como laser e ultrassom; terapia por pressão negativa.

4.4.2 Avaliação das características e qualidade dos desfechos e resultados relatados nos ECRs

Os desfechos relatados foram analisados por ECR. Desfecho foi definido como uma variável mensurável em um tempo específico para avaliar a eficácia/efetividade ou dano de uma intervenção.^{9,81} As seguintes características dos desfechos de eficácia/efetividade foram avaliadas na seção do método de cada estudo:

a. Presença ou não de desfechos primários e secundários

Para a consideração dos desfechos, utilizamos os seguintes critérios:

- *Foram considerados desfechos primários e secundários aqueles explicitamente relatados como tais na seção dos métodos de um ECR.⁷⁵*
- *Quando havia apenas um desfecho relatado, este foi considerado primário.*
- *Para vários desfechos relatados sem definição de quais são desfechos primários ou secundários, o estudo foi considerado sem definição de desfecho primário e secundário.*
- *Para vários desfechos primários relatados, todos foram considerados como primários.*

b. Completude do desfecho

Foram avaliados na seção do método de cada ECR se estavam presentes os elementos necessários para que o desfecho fosse adequado e foi dado um escore de 1 a 5 de acordo com os elementos pontuados, podendo cada elemento receber um ponto. Foi considerado desfecho “completamente especificado” quando todos os cinco elementos a seguir estavam descritos:

1- Domínio ou título do desfecho

O domínio ou título de cada desfecho foi anotado e classificado em dois grupos: desfechos de cicatrização e desfechos substitutos e/ou intermediários.⁸² Desfechos objetivos (*hard endpoint* ou *outcome* em inglês) são aqueles que trazem o maior impacto na vida do paciente. Desfechos substitutos são variáveis laboratoriais ou sinais físicos que são utilizadas como substitutos para desfecho clinicamente significativos. Desfecho intermediário geralmente ocorre durante o curso do tratamento e destina-se a prever um ponto final clínico significativo. Em feridas crônicas, muitos desfechos intermediários ou substitutos têm sido utilizados devido à complexidade da cicatrização dessas feridas; desta forma, pode ser que os pontos de extremidade substituto e intermediários sejam usados como os indicadores de prognósticos de

melhoria em tais feridas.⁸² No Quadro 2 apresentamos uma classificação dos domínios dos desfechos de eficácia/efetividade que também são listados em estudos de úlceras crônicas, de acordo com European Wound Management Association (EWMA).⁶⁶ Desfechos que não estão contemplados nesta lista são classificados como “outros” neste estudo e incluem, por exemplo, telefonemas, ações educativas para cicatrização e orientações ao paciente ou profissional.

Quadro 2 – Domínios de resultados de eficácia/efetividade em úlceras crônicas com alguns exemplos.

Desfechos de cicatrização

1. Cicatrização (completo fechamento)
2. Tempo de cicatrização

Desfechos intermediários e/ou substitutos

3. Taxa de redução: diminuição da área da ferida
4. Mudança na condição da ferida: desbridamento, aumento do tecido de granulação, redução do exsudato e odor
5. Biomarcadores: componentes bioquímicos do exsudato para a não cicatrização da ferida, marcadores fisiológicos (ph na superfície da ferida, medida do oxigênio tecidual), marcadores teciduais (exame histológico, colágeno, neovascularização)
6. Bacteriologia: redução da carga bacteriana
7. Sinais de infecção: controle da infecção, prevenção local, infecção sistêmica e osteomielite
8. Sinais e sintomas: controle ou redução da dor no local da ferida, estabilização da ferida, sem piora
9. Performance do curativo: redução do número de trocas de curativos
10. Qualidade de vida

2- Técnica específica ou instrumento usado para fazer a medida

A técnica utilizada foi considerada como “especificada” se os autores do ECR declarassem com quais instrumentos, ferramentas, escalas, pontuações e/ou como o desfecho foi definido. A mesma foi considerada como “não especificada” quando não foram pré-especificadas, ou

fenômenos relevantes não foram definidos (por exemplo, se "cicatrização de feridas" não foi definida).

Para cada desfecho também foi avaliado o método ou ferramenta de mensuração utilizados. Para medir os desfechos desejáveis, uma escala, sistema de pontuação, questionário ou outra ferramenta pode ser usada. Pode haver uma combinação de mais de um desfecho dentro de um domínio de desfechos, como pontuação baseada em uma variedade de sintomas, por exemplo a utilização do escore de dor McGill e a ferramenta Pressure Ulcer Scale for Healing (PUSH).⁹

Os métodos para avaliação dos desfechos (instrumentos, escalas, entre outros) foram analisados quanto à validação ou presença da referência, ou se o método foi criado pelo próprio pesquisador.

- 3- Métrica ou formato específico dos dados dos desfechos de cada participante que foram usados para análise

Foi considerada uma métrica específica como “especificada” se os autores do ECR descreveram como eles poderiam analisar os dados, incluindo mudança da linha basal, valor em um ponto de tempo ou tempo para evento. Se não houvesse essas informações, seria considerada métrica específica “não especificada”. O tipo de métrica utilizada também foi observado.

- 4- Método de agregação ou como os dados de cada grupo foram resumidos

Consideramos que o método de agregação foi “especificado” se os autores do ECR descreveram como os dados foram resumidos, incluindo média, mediana, porcentagem ou proporção, ou um número absoluto. Quando os autores não mencionaram nenhum método de agregação, classificamos como “não especificado”.

- 5- Pontos de tempo que foram utilizados para análise

Observamos se os autores especificaram os pontos de tempo que foram usados em suas análises. Quando os autores declararam o tempo de julgamento do desfecho, foi considerado como “especificado”.

- c. Avaliação da qualidade do resultado do desfecho

A classificação da qualidade do resultado desfecho de cada ECR deu-se em três níveis, adaptado de CHAM (2004)⁸¹ e avaliados na seção de resultados. Desta forma, o resultado do

desfecho foi considerado completo: quando havia dados suficientes para determinar o tamanho do efeito (*Odds Ratio* e Risco Relativo) e a medida de precisão (Intervalo de Confiança). Resultado incompleto: quando havia apenas a apresentação dos valores p e/ou dados qualitativos, ou ainda, quando havia apenas dados de frequência e/ou percentuais. Resultado não relatado: quando não havia dados nos resultados, embora o desfecho tenha sido definido na seção de métodos.⁸¹ A Figura 8 mostra a classificação da qualidade do resultado do desfecho.

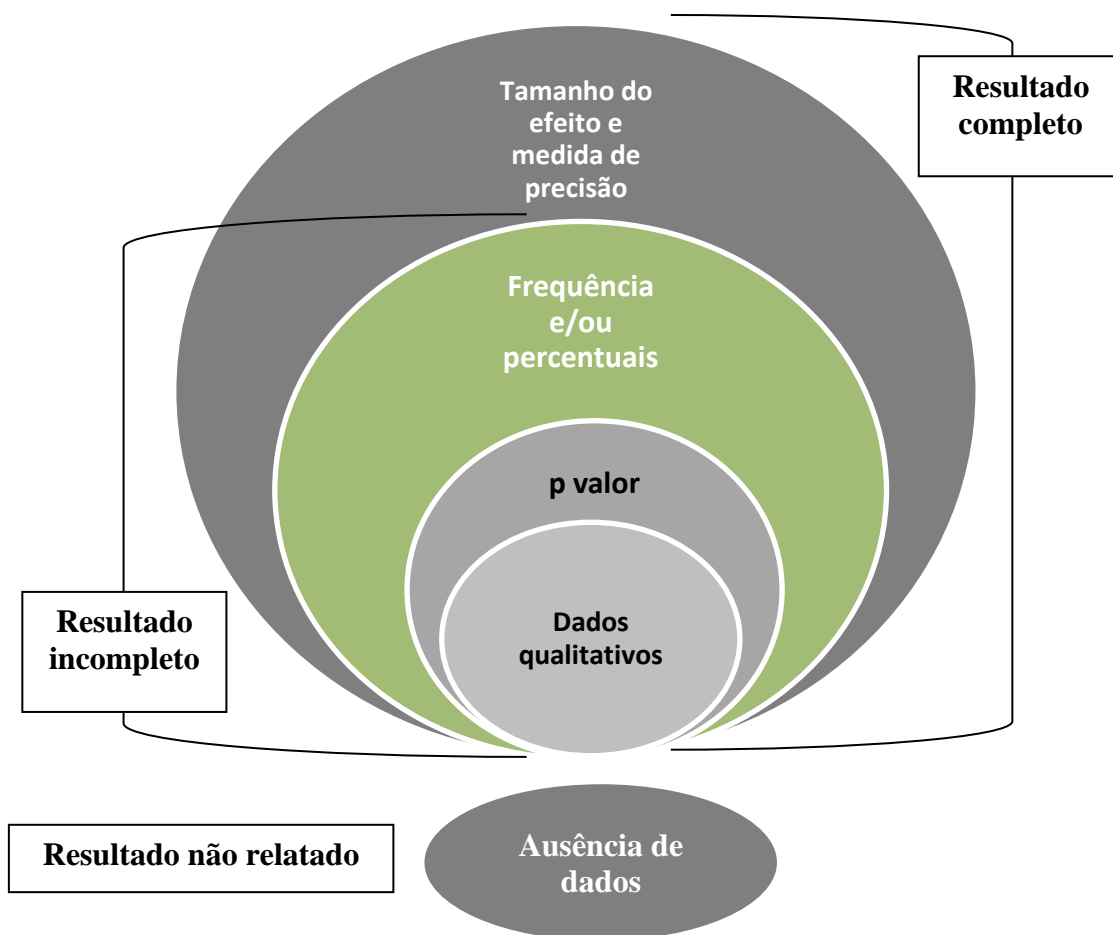


Figura 8 – Classificação da qualidade do resultado do desfecho relatado, adaptado de CHAM (2004).

Foi realizado um piloto com os formulários de extração de dados em dez ensaios selecionados aleatoriamente (sorteio pelo número do artigo incluído das bases de dados pesquisadas) antes de proceder com a extração completa de dados para garantir que todos os revisores extraíssem dados de forma consistente e assegurássemos que o formulário de extração de dados estava inequívoco e livre de erros.

4.5 MÉTODO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada uma análise descritiva do número, tipos e graus de especificação de desfechos nos ECRs incluídos. A extensão da completude da especificação do desfecho foi avaliada com base no uso dos cinco elementos possíveis para cada domínio dos desfechos. Se todos os cinco elementos foram identificados para um desfecho, então este desfecho foi rotulado como “completamente especificado”. Também foi relatada a frequência de categorias de cada domínio dos desfechos.

Para o objetivo principal, a completude do relatório dos desfechos foi analisada de duas maneiras. Primeiro, calculamos o número mediano de elementos relatados. Segundo, calculamos a proporção (%) de estudos com relatórios completos de resultados “totalmente especificados” (ou seja, todos os cinco elementos relatados). Para os desfechos secundários, proporções (%) foram computadas para o número de estudos que reportaram o desfecho primário, o número de estudos que relata pelo menos um desfecho de cicatrização, o número de estudos que relatam o método de medição dos desfechos e o número de estudos com resultados completos, incompletos ou não relatados. Todas as porcentagens foram relatadas com intervalos de confiança de 95%.

Para avaliação dos possíveis fatores associados ao escore dos desfechos de cada ECR foi realizada a análise de correspondência múltipla⁸³, com a construção do mapa perceptual. Trata-se de uma análise multivariada entre as categorias, permitindo analisar as relações existentes por meio da redução de dimensionalidade do conjunto de dados. Foram considerados o escore do desfecho primário ou o maior escore dos desfechos de cada ECR. Foram incluídas neste modelo as seguintes variáveis para se avaliar a associação com este escore: ano de publicação, tamanho amostral, patrocínio pela indústria, fator de impacto da revista, se a revista requeria utilização do CONSORT, estudo multicêntrico, continente onde o estudo foi realizado e intervenção sistêmica. Foram incluídas no modelo final as variáveis com carregamento fatorial >0.2. As variáveis quantitativas foram divididas em tercís.

Os dados foram analisados pelo programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) 22.0 (SPSS, Inc., 2009, Chicago, Illinois, EUA).

4.6 PRINCÍPIOS ÉTICOS

No Anexo 1 está a dispensa do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). A aprovação do CEP não é necessária, uma vez que estamos lidando com dados já publicados.



Resultados

5 RESULTADOS

Foram identificados 801 artigos pela estratégia de busca nas diferentes bases de dados. Excluídos 706 artigos, sendo a maior parte deles relacionados a intervenções de prevenção e estudos com úlceras crônicas de diversas etiologias. Noventa e cinco ECRs foram retidos para análise; entretanto, mais 35 foram excluídos. Foram incluídos 60 estudos (APÊNDICE C) para análise final, conforme mostra a Figura 09.

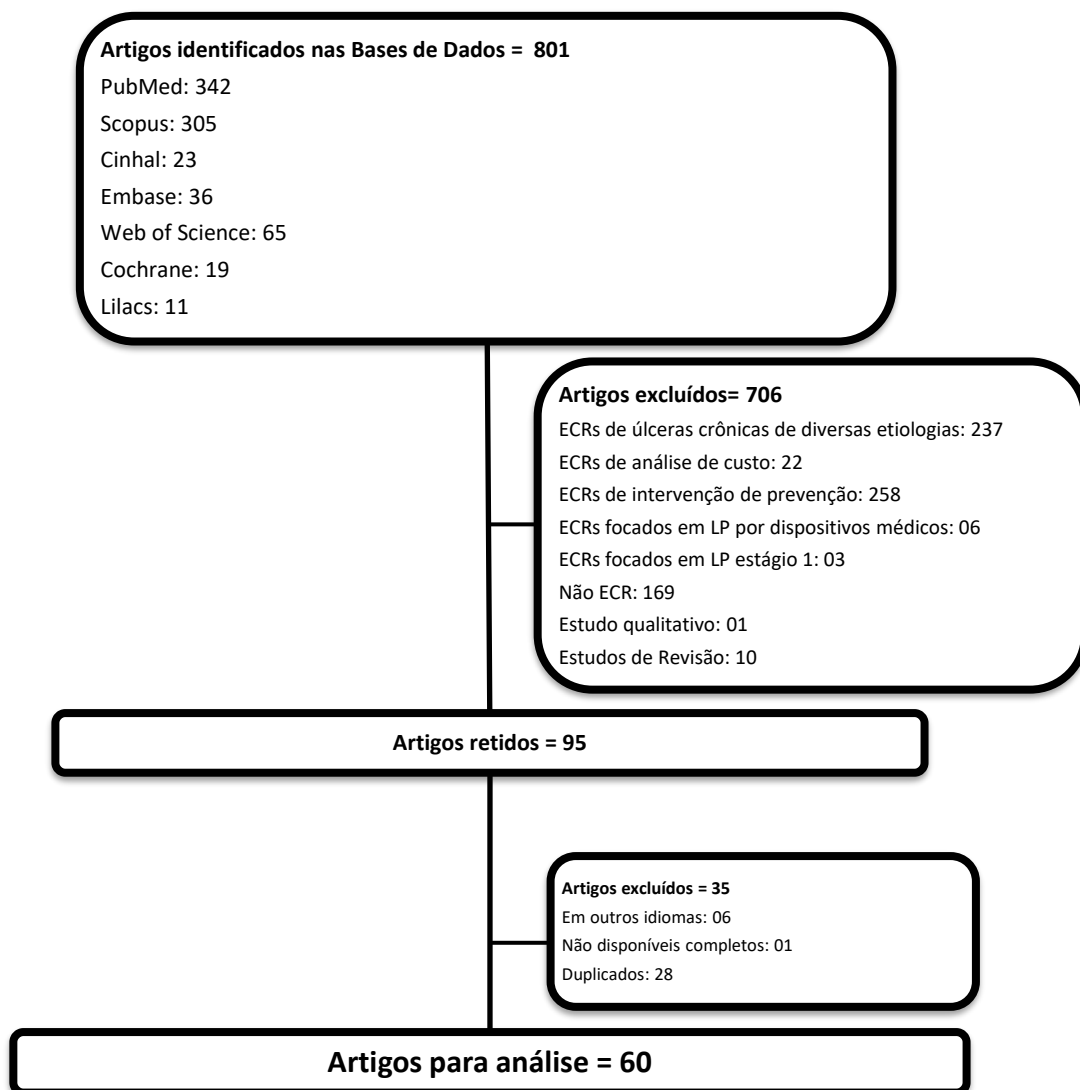


Figura 9: Diagrama mostrando o procedimento de seleção dos estudos.

Na Tabela 2 estão as características dos estudos incluídos. Destaca-se que mais da metade dos ECRs publicados foram em periódicos que requeriam o CONSORT (61,7%) e publicados

depois de 2010 (75%). A maioria dos ECRs tiveram menos de 100 participantes (87,5%). Apenas 26,7% foram estudos multicêntricos e 31,7% tinha como intervenção a terapia tópica.

Tabela 2 – Características dos estudos incluídos.

Dados	Frequência N=60	Porcentagem (IC 95%)
Fator de Impacto (FI) do Periódico		
< 1.0	08	13,3 (6,9 – 24,2)
≥ 1.0 e < 3.0	43	71,7 (59,2 – 81,5)
≥ 3.0	06	10,0 (4,7 – 20,1)
Sem FI	03	5,0 (1,47 – 18,7)
O periódico requer utilização do CONSORT	37	61,7 (49,0 – 72,9)
Ano de publicação		
Depois de 2010	45	75,0 (62,8 – 84,2)
Antes de 2010	15	25,0 (15,8 – 38,2)
Continente onde o estudo foi feito		
Ásia	25	41,7 (30,0 – 54,3)
Europa	20	33,3 (22,7 – 45,9)
América do Norte	09	15,0 (8,1 – 26,1)
Oceania	03	5,0 (1,7 – 13,7)
Europa-Ásia	02	3,3 (0,9 – 11,3)
Não informado	01	1,7 (0,3 – 8,8)
Amostra Simples		
< 100 participantes	52	86,7 (75,8 – 93,1)
≥ 100 participantes	08	13,3 (6,9 – 24,1)
Estudo multicêntrico	16	26,7 (17,1 – 39,0)
Financiamento		
Somente da indústria	24	40,0 (28,6 – 52,6)
Não declarado	19	31,7 (21,3 – 44,2)
Somente outro financiamento diferente da indústria	10	16,7 (9,3 – 28,0)
Sem financiamento	04	6,7 (2,6 – 15,9)
Indústria e outros	03	5,0 (1,7 – 13,7)
Intervenção farmacológica	22	36,7 (25,6 – 49,3)
Categoria da intervenção		
Tópica	19	31,7 (21,3 – 44,2)
Terapia Sistêmica	16	26,7 (17,1 – 39,0)
Terapia física	15	25,0 (15,8 – 38,2)
Terapia por pressão negativa	06	10,0 (4,7 – 20,1)
Outras	04	6,7 (2,6 – 15,9)

Foram encontrados 242 desfechos nos 60 ECR incluídos. Destes, 65 desfechos eram primários e 177 eram secundários ou não definidos.

Na Tabela 3 estão as informações sobre a frequência e classificação dos desfechos primários dos ECRs. Quarenta ECRs relataram desfecho primário (66,7%). Nestes estudos havia 65 desfechos primários, com 40% dos ECRs apresentando mais de um desfecho primário. Estes desfechos eram principalmente do tipo intermediário/substitutos (81,5%).

Tabela 3 – Frequência e classificação dos desfechos primários nos estudos incluídos.

Dados	Frequência	Porcentagem (IC95%)
ECR com desfecho primário (n=60)	40	66,7 (54,1 – 77,3)
Número de desfechos primários por ECR (n=40)		
Um desfecho	24	60,0 (44,6 – 73,6)
Dois desfechos	10	25,0 (14,2 – 40,2)
Três desfechos	04	10,0 (3,9 – 23,0)
Quatro desfechos	01	2,5 (0,4 – 12,9)
Cinco desfechos	01	2,5 (0,4 – 12,9)
Classificação do desfecho primário (n=65)		
Desfecho intermediários/ substitutos	53	81,5 (70,5 – 89,1)
Desfecho de cicatrização	12	18,5 (10,9 – 30,4)

Ao se avaliar a completude dos 242 desfechos, segundo o escore relacionado aos cinco elementos esperados para o relato dos mesmos, verificou-se que mais da metade dos desfechos (61,6%) teve escore máximo de 5. O escore mínimo foi de 2 pontos (0,8%). A Tabela 4 evidencia esse resultado.

Tabela 4 – Escore dos desfechos dos estudos incluídos.

Escore da completude dos desfechos	Frequência (n=242)	Porcentagem (IC 95% %)
0	0	0,0 (0,0 – 1,6)
1	0	0,0 (0,0 – 1,6)
2	2	0,8 (0,2 – 2,9)
3	26	10,7 (7,4 – 15,3)
4	65	26,9 (21,7 – 32,8)
5	149	61,6 (55,3 – 67,7)

Foi também avaliada a frequência de relato de cada um dos cinco elementos dos 242 desfechos (Tabela 5). A descrição do tempo aparece em quase todos os desfechos (99,6%) e o método de agregação é o elemento que menos teve descrição (71,9%).

Tabela 5 – Frequência de cada um dos cinco elementos da completude do desfecho, nos estudos incluídos.

Dados	Frequência (n = 242)	Porcentagem (IC 95%)
Domínio ou título do desfecho	242	100,0 (98,4 – 100,0)
Técnica específica / instrumento usado para fazer a medida	203	83,9 (78,7 – 88,0)
Métrica ou formato específico dos dados que serão utilizados para análise	255	93,0 (89,0 – 95,6)
Método de agregação (como os dados de cada grupo serão sumarizados)	174	71,9 (65,9 – 77,2)
Descrição do tempo para avaliação	241	99,6 (97,7 – 99,9)

Em relação ao título do desfecho, as categorias para o agrupamento dos títulos trazem desfechos objetivos (cicatrização e tempo de cicatrização) e desfechos

substitutos/intermediários. Foram 242 títulos de desfechos agrupados, descritos na Tabela 6. O principal desfecho avaliado nos ECRs incluídos foi redução da área da úlcera (38%).

Tabela 6 – Classificação dos títulos dos desfechos dos estudos incluídos.

Título do Desfecho	Frequência (n = 242)	Porcentagem (IC 95%)
Redução da área da ferida	92	38,0 (32,1 – 44,3)
Mudança na condição da ferida	51	21,1 (16,4 – 26,6)
Cicatrização	31	12,8 (9,2 – 17,6)
Outros	14	5,8 (3,5 – 9,5)
Performance do curativo	12	5,0 (2,9 – 8,5)
Biomarcadores	12	5,0 (2,9 – 8,5)
Qualidade de vida	11	4,5 (2,6 – 7,9)
Tempo de cicatrização	9	3,7 (2,0 – 6,9)
Sinais de infecção	5	2,1 (0,9 – 4,7)
Sinais e sintomas	4	1,7 (0,6 – 4,2)
Redução da carga bacteriana	1	0,4 (0,1 – 2,3)

Em relação a técnica para a medida do desfecho, apenas 48,3% dos desfechos com técnica especificada tinham referência ou validação da mesma.

Na Tabela 7 há um agrupamento de técnicas/instrumentos por domínios para os três principais desfechos (redução da área, mudança nas condições da ferida e cicatrização), uma vez que há grande diversidade de técnicas descritas. A maioria dos instrumentos/escalas eram com a utilização da escala PUSH (68,4%).

Tabela 7– Agrupamento de técnicas/instrumento por domínio para redução da área, mudança nas condições da ferida e cicatrização.

Redução da área da ferida (n=92)			
Técnica descrita			83 90.2%
– Planimetria digital	34	41.0%	
– Planimetria	33	39.8%	
– Instrumento/escala	9	10.8%	
– Sondagem	3	3.6%	
– Questionário	2	2.4%	
– Planimetria digital e análise histológica	1	1.2%	
– Preenchimento com solução salina	1	1.2%	
Técnica não descrita			9 9.8%
Mudança na condição da ferida (n=51)			
Técnica descrita			42 82.4%
– Instrumento/escala	23	54.8%	
– Planimetria	5	11.9%	
– Planimetria digital	5	11.9%	
– Questionário	4	9.5%	
– Avaliação clínica	2	4.8%	
– Avaliação biomarcadores	1	2.4%	
– Peso do curativo	1	2.4%	
– Protocolo	1	2.4%	
Técnica não descrita			9 17.6%
Cicatrização (n=31)			
Técnica descrita			21 67.7%
– Planimetria	7	33.3%	
– Instrumento/escala	5	23.8%	
– Planimetria digital	5	23.8%	
– Avaliação clínica	3	14.3%	
– Questionário	1	4.8%	
Técnica não descrita			10 32.3%

O tempo de análise dos desfechos de tratamento nos estudos, descrito em dias, foi no mínimo de 7 e máximo de 365 dias, com mediana de 56 dias (p25 21,5 –p75 84). O tempo de

avaliação dos três principais desfechos descritos foi bastante heterogêneo, ou seja, para redução da área, máximo 365 e mínimo de 12 dias; mudança nas condições da ferida - máximo 365 e mínimo de 12 dias; e cicatrização/tempo de cicatrização - máximo de 365 e mínimo de 07 dias.

As formas de apresentação dos resultados dos 242 desfechos estão representadas na Tabela 8. Apenas 21,1% dos resultados dos desfechos foram relatados de forma completa. A maior parte dos resultados foram comparados utilizando o valor p (80,7%). Quinze desfechos (6,2%) foram relatados que seriam avaliados no método, mas não apareceu a análise de seu resultado.

Tabela 8 - Classificação da qualidade dos resultados dos desfechos dos estudos incluídos.

Resultados de desfechos relatados	Frequência N= 242	Porcentagem (IC 95%)
Completo		
<i>Odds Ratio</i> ou Risco Relativo e medida de precisão (Intervalo de Confiança)	51	21,1 (16,4 – 26,6)
Incompleto	176	72,7 (66,8 – 77,9)
Somente valor p	141	80,1 (52,0 – 64,3)
Somente dados qualitativos	34	19,3 (10,2 – 19,0)
Valor p e dados qualitativos	01	0,6 (0,1 – 2,3)
Não relatados	15	6,2 (3,8 – 9,9)

A Figura 10 representa o mapa perceptual com a associação dos maiores escores dos desfechos de cada estudo com algumas características gerais por meio da análise de correspondência múltipla. É possível observar que os desfechos com escore 3 estão situados no mesmo quadrante que os artigos com ano de publicação mais antigo, revistas com fatores de impactos menores, menores tamanhos amostrais e estudos patrocinados pela indústria.

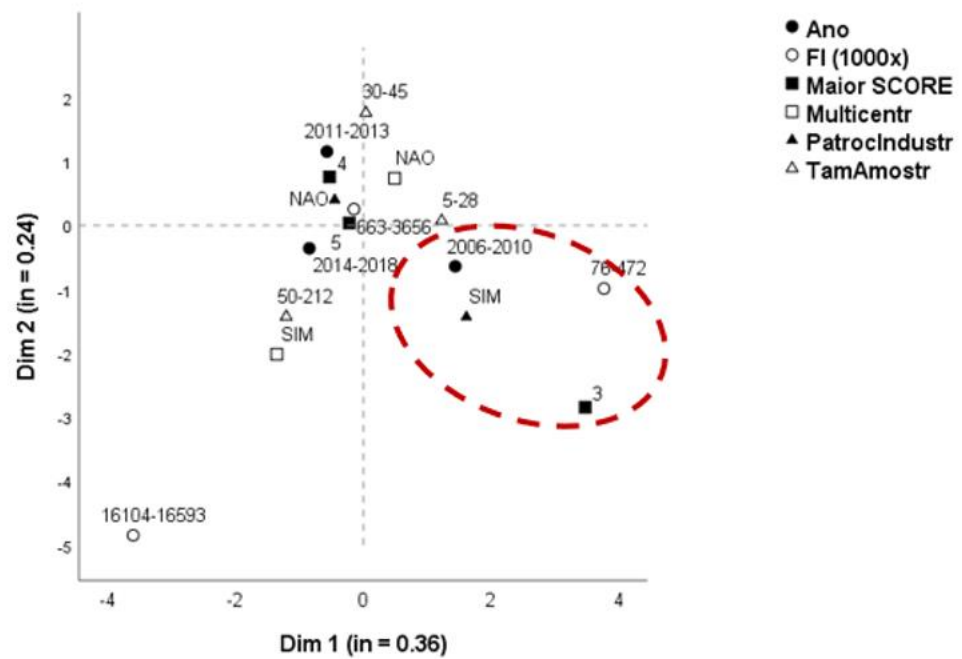


Figura 10 - Mapa perceptual da análise de correspondência múltipla entre os maiores escores dos desfechos e características dos estudos.

Ano: ano de publicação

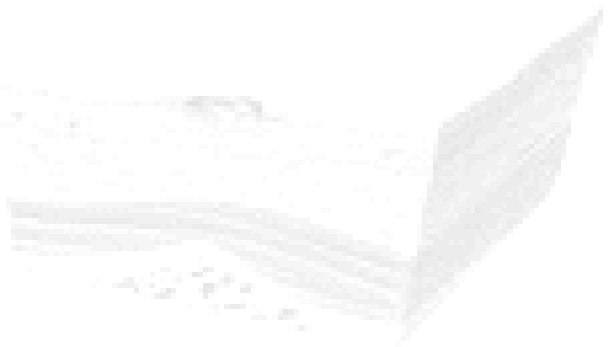
FI: fator de impacto da revista

Maior SCORE: maior escore do desfecho primário ou maior escore dos desfechos por artigo

Multicentr: estudos multicêntricos

Patrocindustr: estudos com patrocínio da indústria

TamAmostr: tamanho amostral do estudo



Discussão

6 DISCUSSÃO

O objetivo principal deste estudo foi analisar a completude dos desfechos das intervenções terapêuticas de eficácia/efetividade em ECRs de LP em adultos de acordo com os cinco elementos (domínio, técnica específica, métricas dos dados de resultados de cada participante, método de agregação e tempo que foi usado para análise).⁸ Ao se avaliar a completude dos 242 desfechos, segundo o escore relacionado aos cinco elementos esperados para o relato dos mesmos no método do estudo, verificou-se que mais da metade dos desfechos (61,6%) teve score máximo de 5. Este dado pode ser influenciado pela utilização do CONSORT⁷⁵, requerido por 61,7% dos periódicos nos quais estavam publicados os estudos incluídos. Entretanto, há ainda grande parte dos ECRs que não fazem uma pré-especificação dos desfechos no método, não deixando claro ou não relatando muitos dos itens necessários para uma descrição adequada e detalhada dos mesmos.

Os desfechos de eficácia e efetividade nos ECRs são um evento ou medida que é realizada nos participantes do estudo após um tempo que foi instituída uma intervenção para avaliar se esta determinada intervenção atingiu os efeitos terapêuticos esperados na população estudada. A escolha dos desfechos deve considerar as perspectivas relevantes para o paciente e sociedade. O uso de desfechos inadequados, mal definidos ou não validados podem levar a desperdícios de recursos ou informações enganosas que superestimam ou subestimam os benefícios potenciais de uma intervenção.¹⁰

O desfecho deve ser sempre claramente definido e declarado de uma maneira que permita que os objetivos sejam investigados usando avaliação objetiva e quantitativa. Os resultados do estudo são mais convincentes quando se aplicam a um único ou pequeno número de objetivos e desfechos claramente definidos. Os objetivos do estudo devem incluir: uma declaração precisa do grau de benefício esperado da intervenção e sua duração; declarações claras sobre o período do estudo (especialmente em relação à rapidez com que os benefícios podem começar) e uma definição dos pacientes para quem o benefício é procurado.⁶⁶

A maioria dos estudos tem vários desfechos, alguns dos quais são mais interessantes do que outros. O desfecho primário deve ser pré-especificado no método do estudo e é considerado de maior importância para as partes interessadas, como pacientes, formuladores de políticas, clínicos e financiadores. Também é a partir do desfecho que se define o tamanho amostral do estudo. Alguns ECRs podem ter mais de um desfecho primário. No entanto, ter vários desfechos

primários incorre nos problemas de interpretação associados à multiplicidade de análises e não é recomendado. Outros desfechos de interesse são secundários (desfechos adicionais).⁷⁵

Na presente pesquisa, 40% dos ECRs apresentaram mais de um desfecho primário, sendo 81,5% deles, substitutos/intermediários. Ainda, 83,9% dos ECRs tinham técnica específica para os desfechos. Para corroborar, Saldanha et al.⁷ encontrou que os desfechos primários foram aqueles que estavam melhor especificados.

Na área de feridas, o desfecho óbvio na avaliação de eficácia ou efetividade de intervenções é a cura completa, ou seja, cicatrização. Existem definições racionais para o desfecho cicatrização e estas devem ser utilizadas nos ECRs. Por exemplo, um grande ECR de uma intervenção para úlcera venosa definiu a cicatrização da úlcera como “cobertura epitelial completa na ausência de uma crosta sem necessidade de curativo”.⁸⁴ A Food and Drug Administration (FDA) define fechamento completo da ferida ou cicatrização como “reepitelização cutânea sem drenagem ou necessidade de curativo, confirmada em duas visitas consecutivas do estudo com duas semanas de intervalo, e o tempo deve ser especificado ao ser analisado”.⁸⁵

Apenas 18,5% dos desfechos primários nos ECRs deste presente estudo foram desfechos de cicatrização ou tempo de cicatrização. No entanto, estes podem não ser os únicos desfechos adequados em estudos de cicatrização de feridas. Outros desfechos, incluindo intermediários e substitutos, como taxa de infecção, contaminação bacteriana, dor na ferida, utilização de recursos e custo, também precisam ser considerados. Uma abordagem purista do desenho de ECRs estipula que uma única intervenção deve ser investigada até que o desfecho primário seja alcançado. No tratamento de feridas isso pode ser difícil, pois a apresentação do leito da ferida e os sintomas associados podem indicar que a intervenção não é mais o método apropriado de tratamento - embora o desfecho primário (por exemplo, cicatrização) ainda não tenha sido alcançado. O elemento mais importante no estabelecimento de evidências no manejo de feridas é a escolha e definição dos parâmetros de desfechos.⁶⁶

Desfechos intermediários geralmente ocorrem durante o curso do tratamento e têm a intenção de prever um desfecho clínico verdadeiro e significativo. Esse ponto poderia estar em qualquer lugar ao longo do caminho de cicatrização, seja nos estágios inicial, intermediário ou tardio, dependendo dos critérios (por exemplo, presença de mais de 75% de tecido de granulação, sem esfacelo) sendo usados. Como eles ocorrem mais cedo do que o desfecho primário, eles podem ser usados para tornar os testes clínicos mais eficientes (por exemplo, menos tempo de acompanhamento, menor tamanho da amostra). Ao contrário de um desfecho clínico único, podem haver vários desfechos intermediários, e isso fornece oportunidades para

a realização de ensaios e para desenvolver terapias para atingir um determinado aspecto (estágio) do processo de cicatrização. Além de permitir que um clínico avalie a resposta do paciente à terapia durante o tratamento, os desfechos intermediários válidos ajudam a acelerar o desenvolvimento de novas terapias eficazes e também minimizam a exposição dos pacientes a tratamentos ineficazes (nos estágios de desenvolvimento).⁸²

Um desfecho substituto é definido como um sinal físico ou uma medida de laboratório que pode ser usada como um substituto para um desfecho clinicamente significativo que mede diretamente como um paciente se sente, funciona ou sobrevive.⁸⁶ As mudanças induzidas por uma terapia para alcançar um desfecho substituto devem refletir mudanças de maneira clinicamente significativa. Um desfecho substituto não deve ser simplesmente um correlato do resultado clínico verdadeiro. Portanto, um desfecho substituto válido está relacionado ao resultado de interesse e é afetado pelo tratamento de interesse no mesmo grau e de uma maneira que reflita com precisão o efeito do tratamento sobre o resultado verdadeiro.⁸²

Deve, então, ser feita distinção entre um desfecho substituto e um intermediário, embora ambos ocorram antes do resultado verdadeiro. O desfecho intermediário representa um estado clínico que está progredindo em direção ao resultado esperado; um desfecho substituto, ao contrário, é um substituto para um desfecho clinicamente significativo (que é um benefício real para o paciente). Embora as diretrizes da FDA tenham consistentemente estabelecido que apenas uma ferida cicatrizada é um benefício real para um paciente⁸⁵, devido às complexidades da cicatrização de feridas crônicas, certos desfechos substitutos e intermediários podem ser considerados como indicadores prognósticos de melhora em tais feridas. Alguns desfechos realistas em feridas crônicas estão listados no Quadro 3.⁸⁷

Quadro 3 – Sugestões de desfechos realistas para feridas crônicas.⁸⁷

Categorias de requisição de registros de produtos na FDA para feridas crônicas		Algumas sugestões de desfechos realistas em feridas crônicas	
Categoria	Descrição	Categoria	Descrição
Incidência de fechamento completo	Considerada a reivindicação mais significativa clinicamente; definido como fechamento da pele sem drenagem ou necessidade curativo	Estabilização da ferida	Para garantir que a ferida não se deteriore, proporcionando tratamento de suporte adequado, como a prevenção da pressão física direta sobre a ferida (por exemplo, calçados [úlceras diabéticas] e dispositivos de alívio de pressão [lesões por pressão])
Fechamento acelerado da ferida	Produtos que demonstram uma redução clinicamente significativa no tempo de cicatrização	Melhoram a vascularização, o tecido de granulação Produtos que auxiliam na melhoria do fluxo sanguíneo e promovem tecido de granulação saudável de boa qualidade	Minimizar a carga bacteriana Antimicrobianos tópicos que reduzem a carga bacteriana e minimizam ou eliminam o risco de infecção

Melhoria da qualidade da cicatrização	Produtos que proporcionam redução do tempo de cicatrização	Reduz o esfacelo, exsudato e elimina odores	Curativos ou dispositivos tópicos que auxiliam na remoção do esfacelo, reduzindo o exsudato e minimizando o odor
Controle de infecção	Produtos que controlam a infecção e, portanto, suportam a cura	Reduz a carga bacteriana; previne a infecção local ou sistêmica e/ou osteomielite	Antimicrobianos tópicos ou antibióticos destinados a minimizar a carga bacteriana
Desbridamento	Os produtos de desbridamento devem demonstrar remoção completa de tecido necrótico, pois isso estabelece a capacidade de cicatrização	Desbridamento seletivo adequadamente direcionado para acelerar a formação de tecido de granulação	Desbridantes tópicos (químicos, enzimáticos, etc.) que fornecem desbridamento seletivo seguro; desbridamento agudo em feridas estáticas com base fibrótica
Controle da dor	Deve distinguir entre os produtos que afetam a dor crônica em oposição à dor do procedimento	Reduz a dor local da ferida	Curativos e agentes que reduzem a dor e o desconforto local

Outras alegações para tratamento de feridas	Produtos que melhoram certos aspectos da vida diária	Reduz a frequência de trocas de curativos	Antimicrobianos tópicos com liberação prolongada Curativos com maior capacidade de absorção do exsudato e melhor <i>design</i> para reduzir a dor e o desconforto associados às trocas de curativo (facilidade de aplicação e remoção, baixa aderência ao leito da ferida, etc.)
--	--	---	---

É aceitável que o fechamento completo da ferida pode não ser um desfecho adequado em certos ECRs relacionados a feridas crônicas. Desfechos alternativos, intermediários ou substitutos, podem ser usados levando em consideração as características da ferida, como duração, status e progresso, e as necessidades do paciente. A importância de manejar o exsudato, controlar a infecção, aliviar a dor e minimizar o odor em uma ferida que não cicatriza deve ser estabelecida e aceita como medidas de resultados legítimos. É preciso reconhecer que os objetivos relacionados à assistência entre pacientes idosos com feridas crônicas não são estáticos. A priorização dos objetivos mudará gradualmente à medida em que a ferida do paciente se torna recalcitrante e a cura se torna menos realista. Os objetivos mudam para a manutenção da função, alívio do sofrimento e, geralmente, as intervenções são direcionadas para permitir que o paciente se envolva em atividades que são importantes para eles. Devemos nos esforçar para estabelecer um conjunto de padrões de cuidados que enfoquem a eliminação ou redução da dor, odor, infecção, melhoria da QV, melhoria da autoimagem e prevenção do isolamento social. Produtos e serviços precisam ser desenvolvidos para suportar tratamentos crônicos de feridas que visam controlar ou prevenir complicações, além de fornecer alívio sintomático. Ao projetar um ECR envolvendo feridas crônicas, os desfechos precisam ser adaptados de acordo com a ação específica desses curativos ou dispositivos, em vez de usar “cura” como um ponto final geral para todos os estudos.⁸²

Para exemplificar estes argumentos, para pacientes com LP crônica (no sacro ou tuberosidade isquiática), secundária a condições congênitas, como espinha bífida ou lesão traumática da medula espinhal, a obtenção de uma cura completa por meios conservadores pode nunca ser um resultado realista. Isso se deve a uma combinação de fatores: diminuição da sensibilidade, mobilidade reduzida e colonização persistente de bactérias patogênicas da região perineal/perianal. Nesses casos, minimizar o odor e exsudação e prevenir infecções recorrentes da ferida pode ser considerado um desfecho satisfatório ou significativo, tanto do ponto de vista clínico, quanto do paciente. Portanto, terapias ou dispositivos destinados a alcançar as características acima devem ser considerados como uma opção de tratamento válida.⁸²

Para as intervenções não farmacológicas (muitas delas), é útil especificar quem avaliou os resultados (por exemplo, se são necessárias habilidades especiais para fazê-lo) e quantos avaliadores houve. Quando disponível e apropriado, o uso de escalas desenvolvidas ou validadas ou diretrizes de consenso devem ser relatadas, tanto para melhorar a qualidade das medidas quanto para ajudar na comparação com estudos semelhantes, e os autores devem

indicar a proveniência e as propriedades das escalas.⁷⁵ Para a definição da técnica específica dos dados, 83,9% dos desfechos tinham-na descrita neste estudo, porém, em relação a técnica para a medida do desfecho com referência ou validação da mesma, apenas 48,3% dos desfechos apresentaram esse resultado.

A maioria das ferramentas que avaliam as LPs concentra-se no estadiamento, que descreve a aparência da úlcera e das camadas adjacentes à pele e outros tecidos (por exemplo, músculos). Enquanto numerosos instrumentos para estadiamento ou graduação de LPs estão disponíveis, há uma falta de evidência suficiente para apoiar o uso de um instrumento sobre outras questões na prática clínica.⁸⁸

Usar um método sistemático para descrever a gravidade das feridas e medir o progresso em direção à cura é um componente chave para avaliação dos desfechos, além de ser de grande importância para instalação de um plano de gerenciamento de feridas. Existem vários instrumentos para o estadiamento, avaliação e previsão do potencial de cicatrização em vários tipos de feridas e problemas de pele, e a maioria está disponível gratuitamente. Encontramos níveis variados de evidências apoiando o uso das ferramentas. Vários instrumentos foram testados e considerados sistemas válidos e confiáveis de classificação para uso na prática clínica, mas alguns não foram submetidos a testes.⁸⁸ Em um estudo que avaliou a qualidade dos instrumentos usados em pesquisas sobre feridas, revelou-se boa qualidade psicométrica em ferramentas que foram submetidas a testes adequados. Algumas ferramentas mais novas ainda estão em estágios iniciais de desenvolvimento e informações adicionais sobre suas propriedades ainda não estão disponíveis. Outras ferramentas utilizadas na pesquisa têm avaliação limitada no cenário clínico. Não há estudos que comparam ferramentas e, por isso, ainda não é possível recomendar um sistema em detrimento de outro.⁸⁸ Na presente pesquisa, houve diversidade de instrumentos que foram utilizados para avaliar para os três principais desfechos (cicatrização, tempo de cicatrização e redução da área da ferida).

Foram 242 títulos de desfechos para 60 ECRs. Portanto, nosso estudo evidenciou que há uma heterogeneidade de desfechos nos ECR de LPs de intervenção terapêutica em adultos, muitos dos quais não são relatados de forma completa. Em um estudo de destaque também se verificou heterogeneidade de desfechos em úlceras venosas⁹. Nesta revisão, foram selecionados 102 estudos. Houve 78 desfechos diferentes registrados, a maioria (n= 34) relacionados à cicatrização e foram avaliados em 12 pontos diferentes. O tamanho da ferida foi o desfecho relatado com maior frequência (n = 99), por meio de análise de fotografias. Tipo de tecido,

exsudato, odor e dor também foram registrados. Houve pobre relato dos métodos utilizados para avaliar os desfechos. Escalas análogas visuais predominaram como método de avaliação, mas 95% dos estudos não fizeram referência à validade ou confiabilidade dos métodos de avaliação. Pesquisas futuras em úlceras venosas requerem padrões para medir desfechos com confiabilidade entre avaliadores e medidas validadas de desfechos relatados pelo paciente.⁹

Há heterogeneidade de desfechos em outras áreas além de feridas, como por exemplo, em 196 ECRs de anti-inflamatórios não esteroides para artrite reumatoide em que foram utilizados mais de 70 desfechos.⁸⁹ E 640 instrumentos diferentes foram utilizados em 2000 ensaios em esquizofrenia, dos quais 369 foram utilizados apenas uma vez⁹⁰; de 2000 ensaios, 149 mostraram que as escalas não publicadas eram uma fonte de viés. Apenas 45% de uma coorte de 519 ECRs publicados em 2000 especificaram o desfecho primário⁹¹, comparando-se com 53% para uma coorte similar de 614 ECR publicados em 2006.⁹²

Redução da área da ferida foi o grupo de desfechos mais frequente nos ECRs do presente estudo (38%). Atualmente, há um debate sobre a utilidade da redução na área da ferida como um desfecho primário, já que o "benefício clínico das mudanças incrementais no tamanho da ferida não foi estabelecido". No entanto, alguns estudos mostraram que a redução na área da ferida dentro de um período especificado pode indicar o potencial para alcançar a cicatrização completa no futuro. O debate centra-se na definição da área mínima de redução que pode ser considerada clinicamente relevante. A duração do período de avaliação também é crucial.⁶⁶ A taxa de redução escolhida deve considerar a margem de erro para o método de medida escolhido, assim como o tamanho basal da úlcera. Uma preocupação particular é que os processos crônicos de cicatrização de feridas demonstraram não ser lineares. A suposição de que as feridas podem curar de maneira linear é predominantemente baseada em estudos de feridas agudas. O tamanho da ferida na linha de base e as dimensões da ferida podem não ser indicadores confiáveis para prever o fechamento de feridas crônicas, já que os fatores que influenciam ou retardam a cicatrização são diversos e imprevisíveis. E, embora a redução de volume seja provavelmente o desfecho ideal para feridas cavitárias, existem grandes dificuldades metodológicas na avaliação desse parâmetro, de tal forma que poucos estudos adotaram essa abordagem.⁶⁶

O uso do tempo de cicatrização de feridas como medida de desfecho tem recebido crescente interesse devido à sua importância do ponto de vista clínico e no que diz respeito ao uso de recursos e custos econômicos. Encontraram-se aqui apenas 3,7% de desfechos para este

domínio. A dificuldade em usar esta abordagem é que o tempo de cicatrização registrado é ditado pelo protocolo do estudo e será uma aproximação baseada nos tempos de avaliação ditados pelo desenho do estudo. Para a maioria dos estudos que relatam o tempo de cicatrização da ferida, a maior preocupação é que ela é relatada apenas para a minoria de pacientes que cicatrizaram dentro de um período de observação específica, geralmente de 4 a 12 semanas. Até o momento, o intervalo de tempo aceito para estudos deste tipo é de um ano. Idealmente, todos os pacientes devem ser seguidos até que a cicatrização seja alcançada. No entanto, isso muitas vezes não é viável devido às características do paciente, comorbidade, tipo de úlcera e orçamento disponível. Encontramos, para cicatrização/tempo de cicatrização, 365 dias como tempo máximo de avaliação e 07 dias como tempo mínimo. Estudos de LPs são particularmente desafiadores, pois afetam, em grande parte, populações idosas com feridas graves, comorbidades extensas e longos tempos de cicatrização. Fatores como alívio de pressão, cuidados com incontinências fecal e urinária e nutrição são essenciais. Há pouca informação disponível sobre o resultado natural de tais feridas e fatores específicos relacionados aos desfechos em LP, especialmente em um contexto geriátrico.⁶⁶

Em relação a forma de apresentação dos resultados dos desfechos dos ECRs incluídos em nosso estudo, a maior parte dos resultados foram comparados utilizando o valor *p* (80,7%), denotando que há uma lacuna na apresentação desses resultados, impedindo uma completa compreensão do efeito da intervenção. Apenas 21,1% dos resultados foram apresentados de forma completa e adequada.

Quase todos os métodos de análise dos resultados dos desfechos fornecem uma estimativa do efeito do tratamento, que é um contraste entre os resultados nos grupos de comparação. Os autores devem fornecer o intervalo de confiança (IC) para o efeito estimado, que indica um intervalo central de incerteza para o verdadeiro efeito do tratamento. O IC pode ser interpretado como o intervalo de valores para o efeito do tratamento que é compatível com os dados observados. Na maioria dos estudos utiliza-se IC de 95%, podendo-se afirmar que em 95 entre 100 amostras hipotéticas, o resultado estará dentro desse intervalo apresentado.

Segundo o CONSORT Statment 2010⁷⁵, para cada desfecho primário e secundário, devem ser apresentados os resultados de cada grupo e calculado o tamanho do efeito e sua precisão com intervalo de confiança de 95%. Para os desfechos binários, é recomendada a apresentação tanto do tamanho de efeito absoluto (diferença de risco) quanto o efeito relativo

(risco relativo ou *odds ratio*), pois nem a medida absoluta, nem a medida relativa sozinhas fornecem um quadro completo do efeito e suas implicações.

A tomada de decisões clínicas baseadas em evidências para o cuidado ideal ao paciente com LP pode estar comprometida por ECRs com vários problemas relacionados aos desfechos e seus resultados, como nos casos em que há ausência de desfechos primários claramente definidos, desfechos mal descritos ou descritos de forma incompleta no método, medidas dos desfechos realizadas em tempos variáveis e por técnicas ou ferramentas não validadas ou não descritas e resultados dos desfechos apresentados de forma incompleta e sem avaliação do tamanho do efeito. Assim, avaliar a qualidade do desfecho e de seus resultados pode contribuir para que o relato de futuros ECRs seja mais criterioso na descrição e avaliação dos mesmos, diminuindo as inconsistências e vieses.

A apresentação precisa dos resultados de um ECR é a pedra angular da divulgação dos dados e sua implementação na prática clínica.⁹³ A declaração de Helsinque⁹⁴ afirma que “os autores têm o dever de disponibilizar publicamente os resultados de suas pesquisas sobre sujeitos e são responsáveis pela completude e precisão de seus relatórios”.⁹³ Entretanto, além dos problemas encontrados com os relatos dos desfechos e de seus resultados, há ainda outros problemas que envolvem os desfechos nos chamados vieses de publicação. Uma das formas previstas para diminuir estes vieses são o registro de protocolos de pesquisas (isto é, o que foi planejado para ser feito) e diretrizes para a condução de um ECR e seu relato.⁷⁵ Se as informações dos registros de ECRs (protocolos) e suas publicações de resultados (artigos) diferem em vários aspectos, configura viés de publicação. Isso levanta preocupações sobre o que os estudos clínicos concluem. Os pesquisadores deveriam, assim, trazer os dados previamente registrados em protocolos em consonância com os dados publicados.⁹⁵

Em pesquisa em que se analisaram protocolos e registros de estudos prospectivos de pesquisa biomédica primária descobriu-se que há muitos relatos inconsistentes entre protocolos ou registros, principalmente relacionados aos desfechos. Os pesquisadores também relataram que é necessário um esforço conjunto envolvendo autores, periódicos, patrocinadores, reguladores e comitês de ética em pesquisa para resolver este problema.⁹⁶

No entanto, investigadores geralmente têm liberdade para escrever seus artigos⁹⁷; eles podem escolher quais dados informar e como reportá-los. Consequentemente, os artigos científicos não são simplesmente relatos de fatos, e autores têm muitas oportunidades para conscientemente ou subconscientemente moldar a impressão de seus resultados para os leitores,

isto é, adicionar "spin" (distorção/modificação) ao seu conhecimento científico.⁹⁸ "Spin" pode ser definido como relatórios que possam distorcer a interpretação resultados e enganar os leitores.^{97,99} O uso do "spin" na escrita científica pode resultar da ignorância da questão científica, preconceito inconsciente, ou intenção de enganar.¹⁰⁰ Um estudo de avaliação da distorção de desfechos primários em ECRs⁹³ encontrou desfechos primários não significativos e relato da interpretação dos achados frequentemente inconsistente com os resultados.

Desta forma, mais uma vez, a tomada de decisões clínicas pode estar comprometida por ECRs com vários problemas relacionados aos desfechos e seus resultados, a saber: i) desfechos não adequados para avaliar a intervenção; ii) ausência de desfechos primários claramente definidos; iii) desfechos mal descritos ou descritos de forma incompleta no método; iv) medidas dos desfechos realizadas por técnicas ou ferramentas não validadas ou não descritas; v) resultados dos desfechos apresentados de forma incompleta e sem avaliação do tamanho do efeito; vi) viés de publicação em relação aos desfechos como, por exemplo, mudança do desfecho primário entre o protocolo registrado/publicado e os resultados publicados; vi) "spin" ou distorção dos resultados dos desfechos.

As limitações do presente estudo foram: analisamos apenas ECRs publicados em inglês e português e não avaliamos desfechos de segurança. Também não foram avaliados todos os problemas relacionados aos desfechos, mas sim os referentes a sua especificação no método e a qualidade dos seus resultados.



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 s clínicos pragmáticos: 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

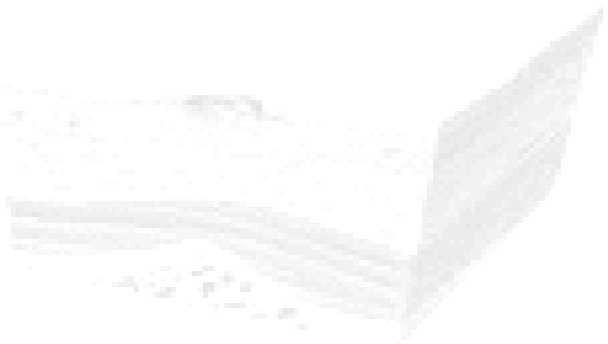
- IV (Venous leg Ulcer Study IV) – compression. *Natl Intitute Heal Res* 2014; **18**: 293.
- 85 U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) & Center for Devices and Radiological 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.



Apêndice

APÊNDICE A - ESTRATÉGIA DE BUSCA

Pesquisa de janeiro de 2006 a abril de 2018.

Pesquisa por palavra composta: por exemplo "lesão por pressão"; úlcera por pressão".

Filtros: período 2006-2018/ idiomas: português e inglês

Key words: Ensaios clínicos randomizados. Úlcera por pressão. Adulto.

- **Português**

Lilacs

(**Randomized Controlled Trials** or **Randomized Controlled Trials as Topic** or Ensayos Clínicos Controlados Aleatorios como Asunto or Ensaio Clínicos Controlados Aleatórios como Assunto or Ensaio Clínicos Aleatórios or Ensaio Controlados Aleatórios or Ensaio Clínicos Controlados Randomizados como Assunto or ensaio clinico randomizado or ensaios clínicos randomizados) and (**Pressure Ulcer** or Úlcera por Presión or Úlcera por Pressão or Úlcera de Pressão or lesão por pressao or Escara de Decúbito or Úlcera de Decúbito) and (**Adult** or Adulto or Adultos)

- **Inglês**

Pubmed / Web of Science / Cochrane Library / Scopus / Cinhal

(Randomized Controlled Trials or Clinical Trials, Randomized or Trials, Randomized Clinical or Controlled Clinical Trials, Randomized) and ("Pressure Ulcer" or "Pressure Ulcers" or "Ulcer, Pressure" or "Ulcers, Pressure" or Bedsore or Bedsores or "Pressure Sore" or "Pressure Sores" or "Sore, Pressure" or "Sores, Pressure" or "Bed Sores" or "Bed Sore" or "Sore, Bed" or "Sores, Bed" or "Decubitus Ulcer" or "Decubitus Ulcers" or "Ulcer, Decubitus" or "Ulcers, Decubitus") and (Adult or Adults) and (therapy or treatment or disease management)

Embase

((Randomized Controlled Trials) or (Clinical Trials, Randomized) or (Trials, Randomized Clinical) or (Controlled Clinical Trials, Randomized)) and ((Pressure Ulcer) or (Pressure Ulcers) or (Ulcer, Pressure) or (Ulcers, Pressure) or Bedsore or Bedsores or (Pressure Sore) or (Pressure Sores) or (Sore, Pressure) or (Sores, Pressure) or (Bed Sores) or (Bed Sore) or (Sore, Bed) or (Sores, Bed) or (Decubitus Ulcer) or (Decubitus Ulcers) or (Ulcer, Decubitus) or (Ulcers, Decubitus)) and (therapy or treatment or (disease management)) and (Adult or Adults)

APÊNDICE B – CARACTERÍSTICAS DOS ECRS PARA TRATAMENTO DE LPs

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.

Sequência	Primeiro autor (último nome)	Ano de publicação	Estudo multicêntrico	Estágio da LP estudada	Total da amostra do estudo (número)	Tipo de intervenção terapêutica 1	Tipo de intervenção terapêutica 2	Tipo de intervenção terapêutica 3	Intervenção no grupo 1 (número de participantes)	Intervenção no grupo 2 (número de participantes)	Intervention group 3 (number of participants)	Grupo controle (número)	Grupo controle com terapia comparativa (qual?)	Tempo de acompanhamento	Conclusão	
1	Polak ¹⁰¹	2018	Não	2, 3, 4	61	Corrente pulsada monofásica anódica de alta tensão	Corrente pulsada monofásica catódica de alta tensão		NA	20	21	NA	20	Não	14	Tanto a corrente pulsada monofásica anódica de alta tensão quanto a catódica pode ser usadas na prática clínica para melhorar o fluxo sanguíneo perilesão e promover a cicatrização de lesões por pressão dos estágios 2 a 4 em pacientes com lesões neurológicas. No entanto, este é o primeiro estudo a documentar que o tipo de corrente (anódica ou catódica) não afetou o fluxo sanguíneo da ferida e a redução do tamanho da ferida em pacientes com lesão por pressão.

2	Polak ¹⁰²	2017	Sim	2, 3, 4	63	Estimulação elétrica catódica + tratamento padrão	Estimulação catódica e anódica + tratamento padrão	NA	23	20	NA	20	Não	84	Estimulação elétrica catódica + tratamento padrão e estimulação catódica e anódica + tratamento padrão reduziram de forma semelhante a área das lesões por pressão da estágios 2 a 4.
3	Li ¹⁰³	2017	Sim	3, 4	72	Pomada de queimadura exposta úmida	NA	NA	36	NA	NA	36	Não	42	A pomada de queimadura exposta úmida é eficaz e bem tolerada para melhorar a cicatrização de feridas em pacientes chineses com lesão por pressão.
4	Dwivedi ¹⁰⁴	2017	Não	3, 4	44	Terapia por Pressão Negativa	NA	NA	22	NA	NA	22	Cuidado convencional (gaze úmida a molhada)	28	Níveis reduzidos de MMP-8 e um aumento na taxa de cicatrização foram encontrados em pacientes alocados para tratamento com pressão negativa em comparação com gaze.
5	Karsij ¹⁰⁵	2017	Não	2, 3, 4	27	Estímulo elétrico de alta voltagem	NA	NA	15	NA	NA	12	Ultrassom	22	Tanto o estímulo elétrico de alta voltagem como o ultrassom são métodos promissores para a cicatrização de feridas, e ambas as modalidades de eletroterapia demonstraram apoiar a cicatrização de lesões por pressão.
6	Dehghani ¹⁰⁶	2017	Não	2, 3	24	Membrana amniótica criopreservada	NA	NA	12	NA	NA	12	Dilantina em pó (cuidados conservativos)	63	A membrana amniótica criopreservada é um curativo biológico eficaz que promove a reepitelização em lesões por pressão.

7	Arora ¹⁰⁷	2016	Sim	2, 3, 4	120	Telefonemas	NA	NA	60	NA	NA	60	NÃO	84	Não houve evidências conclusivas de que pessoas com lesão medular podem ser suportadas em casa para gerenciar suas lesões por pressão por meio de aconselhamento telefônico regular.
8	Polak ¹⁰⁸	2016	Não	2, 3, 4	90	Eletroestimulação	Ultrassom	NA	30	30	NA	30	Tratamento padrão	42	Os resultados mostram que o ultrassom e a eletroestimulação são comparáveis em relação a sua eficácia na redução do tamanho das lesões por pressão em pessoas idosas.
9	Niu ¹⁰⁹	2016	Não	2, 3	32	Enfermagem holística e aplicação externa de ligustrazine	NA	NA	16	NA	NA	16	Creme de clotrimazol	28	Os resultados sugerem que a aplicação externa de ligustrazine associada à enfermagem holística é um tratamento efetivo das lesões por pressão.
10	Banks ¹¹⁰	2016	Não	2, 3, 4	50	Dieta individualizada e suplementos para	NA	NA	25	NA	NA	25	Dieta padrão	22	Os resultados indicam uma associação positiva da intervenção nutricional com a cicatrização de lesões por pressão.
11	Dwivedi ¹¹¹	2016	Não	3, 4	60	Terapia por pressão negativa usando o próprio	NA	NA	30	NA	NA	30	Curativo padrão	63	A terapia por pressão negativa usando o próprio Aparelho de Pressão Negativa (NPD) mostrou-se melhor que o tratamento padrão.
12	Li ¹¹²	2016	Não	3	50	Esponja gelatinosa combinada com hidratante	NA	NA	25	NA	NA	25	Tratamento padrão	28	Esponja gelatinosa combinada com hidratante pode melhorar significativamente o tratamento de lesões por pressão no estágio 3.

13	Fulco ¹³	2 0 1 5	Não	Não relatado	26	Terapia por Pressão Negativa mais fina membrana de nanofibras de poli-N- acetil glucosamina	Terapia por Pressão Negativa mais fina membrana de nanofibras de poli-N-	NA	10	6	NA	10	Terapia por Pressão Negativa	14	A associação de uma fina membrana de nanofibras de poli-N-acetil glucosamina aumentou a ação da Terapia por Pressão Negativa, levando a uma melhor cicatrização de feridas.
14	Cereda ¹⁴	2 0 1 5	Sim	2, 3, 4	200	Suplementação com arginina, zinco e antioxidantes em uma fórmula calórica e proteica	NA	NA	101	NA	NA	99	Fórmula nutricional controle	56	Suplementação com arginina, zinco e antioxidantes em uma fórmula calórica e proteica por 8 semanas melhoraram a cicatrização das lesões por pressão em pacientes desnutridos (média 18.7% em relação ao controle).
15	Azimian ¹⁵	2 0 1 5	Sim	2, 3, 4	10	Terapia de oxigênio para lesão transdermal + rotina de cuidados	NA	NA	50	NA	NA	50	Rotina de cuidados	12	A terapia de oxigenoterapia transdérmica pode efetivamente promover a cicatrização de feridas em pacientes com lesões por pressão.
16	Kim ¹⁶	2 0 1 4	Não	2, 3, 4	30	Polideoxirribonucleotídeo (intramuscular e perilesão)	NA	NA	15	NA	NA	15	Tratamento padrão	28	Os resultados indicam que o olideoxirribonucleotídeo (intramuscular e perilesão) pode modificar positivamente o processo de cicatrização de feridas em lesões por pressão, e seu uso pode melhorar os resultados clínicos dos pacientes e diminuir a necessidade de terapias adicionais ou internação hospitalar.
17	Polak ¹⁷	2 0 1 4	Não	2, 3	45	Ultrassom de alta frequência	NA	NA	21	NA	NA	24	Tratamento padrão	42	O estudo mostrou que a terapia com ultrassom de alta frequência pode reduzir a área superficial de lesões por pressão, independentemente da sua forma.

18	Ramos-Torrecillas ¹⁸	2014	Sim	2, 3	100	1 dose de PRGF (Fator de crescimento rico em plaquetas)	2 doses de PRGF (Fator de crescimento rico em plaquetas)	2 doses de PRGF (Fator de crescimento rico em plaquetas) + ácido hialurônico	Não relatado	Não relatado	Não relatado	Não relatado	Tratamento padrão	36	Todos os três grupos de tratamento obtiveram uma redução significativa na área de superfície da lesão por pressão em comparação com o grupo controle, sendo a maior redução média a do grupo 2 doses de PRGF+ ácido hialurônico).
19	Wong ¹⁹	2014	Não	2, 3, 4	26	Mistura de aminoácidos especializados - b-hidroxi b-metilbutirato, arginina e glutamina+ suplemento nutricional oral	NA	NA	12	NA	NA	14	Suplemento nutricional oral+ mistura oral	14	O uso de aminoácidos especializados (mistura de b-hidroxi b-metilbutirato, arginina e glutamina+ suplemento nutricional oral) não parece reduzir o tamanho da ferida e os escores de PUSH, mas pode melhorar a viabilidade tecidual após 2 semanas.
20	Wagstaff ²⁰	2014	Não	3, 4	18	Espuma de poliuretano como interface na Terapia por Pressão Negativa	NA	NA	Não relatado	NA	NA	Não relatado	Espuma comercial padrão como interface na Terapia por Pressão Negativa	56	A espuma de poliuretano foi tão eficaz como uma interface na terapia por pressão negativa quanto a espuma comercial padrão do grupo controle. Sua eficácia como uma interface, remoção não-traumática com baixa fragmentação e taxa de retenção favorecem o novo material, especialmente em feridas profundas.
21	Farsaei ²¹	2014	Não	2	125	Pomada atorvastatina 1% tópica	NA	NA	61	NA	NA	64	Pomada placebo	14	A aplicação tópica de pomada de atorvastatina a 1% por 14 dias acelerou significativamente a cicatrização das lesões por pressão em pacientes gravemente enfermos.

22	Zhang ¹²²	2014	Não	2,3	36	Moxabustão	NA	NA	18	NA	NA	18	Não	90	Os efeitos da terapia por calor no tratamento de feridas crônicas não são claros.
23	Farsaei ¹²³	2013	Não	2	122	Sildenafil 10% pomada tópica	NA	NA	60	NA	NA	62	Pomada placebo	14	Tanto as diminuições no grau das lesões por pressão quanto a redução das áreas superficiais das úlceras foram significativamente maiores no grupo do sildenafil 10% pomada tópica em comparação com o grupo placebo.
24	Bauman ¹²⁴	2013	Sim	3, 4	212	Cápsula de oxandrolona 10mg	NA	NA	108	NA	NA	104	Cápsula com placebo	168	A oxandrolona não mostrou nenhum benefício em relação ao placebo para melhorar a cicatrização nem a porcentagem de lesões por pressão que permaneceram fechadas após 8 semanas de tratamento.
25	Cassino ¹²⁵	2013	Sim	2, 3, 4	72	Cobertura de estrutura tridimensional	NA	NA	35	NA	NA	37	Cobertura em gel de uso comum	84	Os dados obtidos mostraram um melhor desempenho da cobertura de estrutura tridimensional se comparado com a cobertura de gel comum, tanto para o tratamento das lesões quanto para o conforto para os pacientes e os operadores.

26	Nussbaum ¹²⁶	2 0 1 3	Não	2, 3, 4	43	Irradiação com ultravioleta-C	NA	NA	Não relatado	NA	NA	Não relatado	Ultravioleta- placebo	56	A irradiação com ultravioleta-C é benéfica para as lesões de glúteo estágio 2, mas não houve diferenças entre os grupos na área em relação à linha de base e a variação percentual média da área entre as semanas consecutivas para o estágio 3 a 4. Os grupos foram semelhantes para todos os outros desfechos secundários.
27	Taradaj ¹²⁷	2 0 1 3	Não	2, 3	75	Terapia a laser 940nm	Terapia a laser 808nm	Terapia a laser 658nm	18	20	17	20	Aplicador com laser desligado + tratamento padrão	30	A terapia com laser a um comprimento de onda de 658 nm pareceu ser eficaz para a cura de úlceras de pressão. Os comprimentos de onda de 808 e 940 nm não tiveram efeito em nosso estudo.
28	Piatkowski ¹²⁸	2 0 1 2	Não	3	10	Curativo de colágeno coberto por curativo de espuma	NA	NA	5	NA	NA	5	Curativo de espuma	21	Os resultados sugerem que o curativo de colágeno coberto com a espuma foi mais eficaz que a espuma usada como curativo primário na redução de células pró-inflamatórias, mostrando angiogênese superior e menor tempo de cicatrização.
29	Ashby ¹²⁹	2 0 1 2	Sim	3, 4	12	Terapia por Pressão Negativa	NA	NA	6	NA	NA	6	Tratamento padrão	19 0	Apenas uma lesão por pressão de referência cicatrizou (grupo com Terapia por Pressão Negativa) durante o acompanhamento (tempo para cicatrização de 79 dias).

30	Theilla ¹³⁰	2 0 1 2	Não	2, 3, 4	40	Fórmula nutricional enriquecida com óleo de peixe	NA	NA	20	NA	NA	20	Fórmula nutricional controle isocalórica	28	A administração de uma fórmula nutricional enriquecida com óleo de peixe foi associada à diminuição da progressão das lesões por pressão e à diminuição das concentrações sanguíneas de proteína C-reativa.
31	Leigh ¹³¹	2 0 1 2	Não	2, 3, 4	23	4,5g de arginina + dieta padrão	NA	NA	12	NA	NA	11	9g de arginina + dieta padrão	21	Benefícios clínicos semelhantes na cicatrização de lesões por pressão podem ser alcançados com ambas as doses investigadas.
32	FraneK ¹³²	2 0 1 2	Não	2, 3	50	Estimulação elétrica de alta voltagem	NA	NA	26	NA	NA	24	Tratamento padrão	42	A estimulação elétrica de alta voltagem melhorou a taxa de cicatrização de lesões por pressão recalcitrantes, estágios 2 e 3
33	Wild ¹³³	2 0 1 2	Não	2, 3, 4	30	Curativo de celulose + polihexanida	NA	NA	15	NA	NA	15	Swab com polihexanida	14	A desinfecção das feridas com polihexanida mostrou-se bem-sucedida em ambos os grupos, mostrando resultados superiores para o grupo de estudo (curativo de celulose contendo polihexanida)
34	Saha ¹³⁴	2 0 1 2	Não	não relatado	40	Mel + metronidazol	NA	NA	20	NA	NA	20	Metronidazol	10	A aplicação do curativo de mel proporciona melhor cicatrização de feridas e alívio rápido da dor das úlceras de pacientes com câncer em cuidados paliativos.
35	Theilla ¹³⁵	2 0 1 1	Não	2, 3, 4	40	Fórmula nutricional enriquecida com óleo de peixe e micronutrientes	NA	NA	20	NA	NA	20	Fórmula isoenergética	14	Os resultados sugerem que uma fórmula enriquecida com óleo de peixe e micronutrientes pode prevenir o agravamento das úlceras de pressão.

36	Ho ¹³⁶	2 0 1 1	Não	3, 4	28	Lavagem pulsátil de baixa pressão	NA	NA	14	NA	NA	14	Tratamento simulado	21	Lavagem pulsátil de baixa pressão aumentou as taxas de cicatrização das lesões por pressão pélvicas em estágios 3 e 4 em relação ao tratamento padrão isolado.
37	Chuangsuwanich ¹³⁷	2 0 1 1	Não	3, 4	40	Curativo de malha com sulfato de prata	NA	NA	20	NA	NA	20	Creme de prata e sulfadiazina	56	Curativos de malha com sulfato de prata é uma das opções para o tratamento de lesão por pressão com boa taxa de cicatrização e cuidados mínimos. A redução da ferida foi maior no grupo experimental do que no grupo controle.
38	Ohura ¹³⁸	2 0 1 1	Sim	3, 4	60	Administração de calorías com base na BEE (gasto basal de energia)	NA	NA	30	NA	NA	30	Mesma dieta de antes do estudo	84	Os resultados sugerem que a intervenção nutricional pode melhorar diretamente o processo de cicatrização em pacientes com lesão por pressão (o tamanho das úlceras diferiu significativamente entre os indivíduos no grupo de intervenção e no grupo controle).
39	Felzani ¹³⁹	2 0 1 1	Não	2, 3	50	Hialuronato de lisina	NA	NA	Não relatado	NA	NA	Não relatado	Hialuronato de sódio	15	O uso de hialuronato de lisina no processo de cicatrização de lesões por pressão proporciona uma eficácia melhorada em relação ao hialuronato de sódio em pacientes hospitalizados, sugerindo seu uso desde as fases iniciais da ulceração.
40	Özdemir ¹⁴⁰	2 0 1 1	Não	2, 3	40	Magnetoterapia	NA	NA	20	NA	NA	20	Curativos	15	O processo de cicatrização do tecido pode ser acelerado com o uso de magnetoterapia no tratamento de lesões por pressão nos estágios 2 e 3.

41	Anholt ¹⁴¹	2 0 1 0	Sim	3, 4	43	Suplemento oral energético enriquecido com arginina, anti-oxidantes e outros microutrientes	NA	NA	22	NA	NA	21	Placebo não calórico flavorizado	56	Suplemento oral energético enriquecido com arginina, anti-oxidantes e outros microutrientes acelerou a cicatrização das lesões por pressão e diminuiu a intensidade do tratamento de feridas em pacientes não desnutridos.
42	Houghton ¹⁴²	2 0 1 0	Não	2, 3, 4	34	Eletroestimulação	NA	NA	16	NA	NA	18	Tratamento padrão	90	Os resultados demonstram que a eletroestimulação pode estimular a cicatrização de lesões por pressão de pessoas com lesão medular.
43	Maeshige ¹⁴³	2 0 1 0	Não	3, 4	5	Ultrassom sobre o curativo	NA	NA	3	NA	NA	2	Tratamento padrão + simulação de ultrassom	140	O uso do ultrassom sobre o curativo associado ao tratamento padrão pode promover a cicatrização de lesões por pressão. No entanto, estudos maiores são necessários para determinar a eficácia.
44	Larkin ¹⁴⁴	2 0 1 0	Não	não relatado	8	Terapia de ondas de choque extracorpórea	NA	NA	4	NA	NA	4	Terapia placebo de ondas de choque extracorpórea	161	A terapia por ondas de choque extracorpórea tem potencial no desempenho do tratamento da ulceração cutânea crônica.
45	Zatoff-Shami ¹⁴⁵	2 0 1 0	Não	3, 4	104	Injeção local de suspensão de macrófagos ativados	NA	NA	66	NA	NA	38	Tratamento padrão	365	Existe uma diferença significativa em favor das taxas de fechamento de feridas nos estágios 3 e 4 pela suspensão de macrófagos ativados em comparação com o tratamento padrão.

46	Makhsous ¹⁴⁶	2009	Não	2, 3	44	Almofada equipada com o protocolo cíclico aliviador de pressão individualizado	NA	NA	22	NA	NA	22	Almofadas regulares de cadeira de rodas	30	A almofada equipada com o protocolo cíclico aliviador de pressão individualizado pode ter benefícios substanciais na aceleração do processo de cura em usuários de cadeira de rodas com lesões por pressão, mantendo a mobilidade de indivíduos com lesão medular durante o tratamento da úlcera.
47	Gupta ¹⁴⁷	2009	Não	3, 4	12	Terapia com campo eletromagnético pulsátil	NA	NA	6	NA	NA	6	Tratamento padrão + Terapia simulada	180	Nenhuma diferença significativa na cicatrização da lesão por pressão foi observada entre o tratamento com campo eletromagnético pulsátil e grupo controle neste estudo.
48	Meaume ¹⁴⁸	2009	Sim	2, 3	160	Sachê de 10g de ornitina alfa-glutarato no almoço	NA	NA	85	NA	NA	75	Tratamento padrão+placebo	42	Um potencial benefício da ornitina alfa-glutarato 10g por dia no subgrupo de pacientes com lesão por pressão ≤ 8 cm ² de superfície na população idosa quando associado ao desbridamento juntamente com o tratamento da ferida de acordo com as diretrizes de lesão por pressão.

49	Cereda ¹⁴⁹	2009	Não	2, 3, 4	28	Suplemento enriquecido de proteína, arginina, zinco e vitamina C	NA	NA	13	NA	NA	15	Dieta padrão	84	A taxa de cura de lesão por pressão parece acelerar quando uma fórmula nutricional enriquecida com proteína, arginina, zinco e vitamina C é administrada, tornando essa fórmula preferível à padronizada, mas os dados atuais requerem mais confirmação por ECRs de alta qualidade conduzidos em uma escala maior.
50	Durović ¹⁵⁰	2008	Não	2, 3	40	Terapia com luz polarizada	NA	NA	20	NA	NA	20	Tratamento padrão	48	Os pacientes do grupo experimental, com tiveram melhora significativa na cicatrização da lesão por pressão se comparados ao grupo controle.
51	Witl ¹⁵¹	2008	Não	3, 4	10	Terapia por Pressão Negativa com Redon drains	NA	NA	5	NA	NA	5	Terapia por Pressão Negativa com VAC (fechamento assistido por vácuo)	14	A Terapia por Pressão Negativa com Redon drains não se mostrou uma boa alternativa à Terapia por Pressão Negativa com VAC (fechamento assistido por vácuo).
52	Brown-Etris ¹⁵²	2008	Sim	2, 3	72	Curativo transparente absorvente de acrílico	NA	NA	35	NA	NA	37	Curativo hidrocoloide	56	Os resultados de desempenho favoreceram o curativo transparente absorvente de acrílico sobre o curativo hidrocoloide como tratamento padrão para as lesões por pressão de estágio 2 e de estágio 3 rasas.

53	Sipponen ¹⁵³	2008	Sim	2, 3, 4	37	Pomada de resina da <i>Picea abies</i>	NA	NA	21	NA	NA	16	Polímero hidrocoloide de carboximetilcelulose de sódio	180	Pomada de resina da <i>Picea abies</i> é significativamente mais eficaz no tratamento de lesões por pressão infectadas e não infectadas do que as gazes de polímero hidrocoloide de carboximetilcelulose de sódio do grupo controle.
54	Nouri ¹⁵⁴	2008	Não	não relatado	18	Gel tópico Semelil 3%	NA	NA	9	NA	NA	9	Tratamento convencional	60	O uso de gel tópico Semelil 3% (ANGIPARS TM) associado ao tratamento convencional é mais efetivo do que somente o tratamento convencional para pacientes com lesão por pressão.
55	Nouri ¹⁵⁵	2008	Não	não relatado	18	Semelil intravenoso	NA	NA	9	NA	NA	9	Tratamento convencional + placebo	28	A redução média na área da lesão por pressão em quatro semanas foi estatisticamente e clinicamente maior no grupo de tratamento do que no grupo controle. Assim, Semelil intravenoso (ANGIPARS TM) pode ser recomendado como um tratamento eficaz para pacientes com lesão por pressão graves.
56	Grüneis ¹⁵⁶	2007	Não	2, 3	26	Curativos com mel	NA	NA	15	NA	NA	11	Curativo com etoxidiaminoacridina mais nitrofurazona	35	A cura entre os indivíduos usando um curativo de mel foi de aproximadamente 4 vezes a taxa de cura no grupo de comparação (curativo com etoxidiaminoacridina mais nitrofurazona). O uso de um curativo de mel é eficaz e prático.

57	Zerón ¹⁵⁷	2007	Não	2, 3	24	Aplicação de colágeno-polivinilpirrolidona + limpeza com sabão e óxido de zinco	NA	NA	12	NA	NA	12	Aplicação de placebo + limpeza com sabão e óxido de zinco	18	O grupo tratado com aplicação de colágeno-polivinilpirrolidona + limpeza com sabão e óxido de zinco sofreu uma redução no tamanho médio da úlcera maior do que no grupo placebo, mas a diferença não foi estatisticamente significativa.
58	Subbanna ¹⁵⁸	2007	Não	2	28	Solução tópica de fenitoína	NA	NA	14	NA	NA	14	Solução salina normal	15	A solução tópica de fenitoína é um agente seguro que acelera a cicatrização de lesões por pressão. No entanto, a sua eficácia é apenas ligeiramente superior ao tratamento com solução salina normal.
59	Lee ¹⁵⁹	2006	SIM	2, 3, 4	89	Suplemento hidrolisado de colágeno concentrado e fortificado	NA	NA	56	NA	NA	33	Tratamento padrão + placebo	56	Os escores da ferramenta PUSH mostraram aproximadamente o dobro da taxa de cicatrização de lesões por pressão no grupo de tratamento em comparação com o grupo controle.
60	Stechmiller ¹⁶⁰	2006	Não	3, 4	8	Terapia de Fechamento por Vácuo (V.A.C.)	NA	NA	8	NA	NA	Não relatado	Sem grupo controle	54	Houve diminuição dos níveis de TNF-a com a terapia de V.A.C.

NA: não se aplica.

APÊNDICE C - ARTIGO: PROTOCOLO DE PESQUISA

Artigo aceito para publicação – BMJ Open

Open access

Protocol

BMJ Open Quality of reporting of outcomes in trials of therapeutic interventions for pressure ulcers in adults: a protocol for a systematic survey

Jessica Steffany Miranda,¹ Luciana Patricia Fernandes Abbade,² Arthur Pollo Deonizio,³ Joelcio Francisco Abbade,⁴ Lawrence Mbuagbaw,⁵ Lehana Thabane⁵

To cite: Miranda JS, Abbade LPF, Deonizio AP, et al. Quality of reporting of outcomes in trials of therapeutic interventions for pressure ulcers in adults: a protocol for a systematic survey. *BMJ Open* 2019;0:e024633. doi:10.1136/bmjopen-2018-024633

► Prepublication history and additional material for this paper are available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024633>).

Received 8 June 2018
Revised 2 December 2018
Accepted 3 December 2018



© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to
Jessica Steffany Miranda;
je_steffany@hotmail.com

ABSTRACT

Pressure ulcers (PUs) have a high incidence, especially in hospital units. Randomised controlled trials (RCTs) of therapeutic interventions for PU should include a clear description of the outcomes and results to enhance transparency and replicability.

Objectives The primary objective of this study is to assess the completeness of the descriptions of the outcomes of therapeutic interventions in RCTs in adult patients with PU. The secondary objectives are to evaluate the types of reported primary outcomes, measurement methods or tools used to evaluate the outcomes and the results of reported outcomes.

Methods We will conduct a systematic survey of RCTs published from January 2006 to April 2018. The selection process of the studies will be done in two stages of screening: title and abstract, and full text revision, always by two researchers independently. The completeness of the outcome will be assessed according to five criteria: domain (outcome title), specific measurement or technique/instrument used, specific metric or format of the outcome data that will be used for analysis, method of aggregation (how data from each group will be summarised) and time-points that will be used for analysis. The quality of the results of the outcome will be classified as either complete, incomplete or unreported. We will conduct a descriptive analysis of the number, type and degrees of outcome specification in the included RCTs. The frequency of categories in each domain of the outcomes will also be reported. The median and IQR will be estimated for each element of the specified outcome (out of five).

Ethics and dissemination This will be the first systematic assessment of the outcomes of therapeutic interventions used for pressure ulcers. After completion, this review will be submitted to a peer-reviewed journals.

INTRODUCTION

Pressure ulcers (PUs) or pressure injuries are complex wounds requiring an overabundance of skills and knowledge to manage and care for¹ and are considered adverse events that cause suffering for patients² and costs

Strengths and limitations of this study

- This will be the first systematic survey to assess how the outcomes of efficacy or effectiveness of therapeutic interventions is described in reports of randomised controlled trials (RCTs) on pressure ulcers (PUs).
- Selected articles will be reviewed independently and in duplicate to evaluate the completeness of the descriptions of the outcomes and the quality of the results of reported outcomes.
- Limitations: Only RCTs published in English and Portuguese will be considered. Safety outcomes will not be analysed. Our findings will only be generalisable to the field of PUs in adults.

for society.³ According to published literature, clinical practice and expert opinion, most PUs are avoidable, but not all.⁴ While preventing PU is obviously a sign of better quality of care and is also cheaper than treating them, the preventive process is not easy because it involves numerous factors that need to be considered.⁵

Based on the results of several studies about prevalence and incidence of PU in intensive care settings, the prevalence varied from 4% to 49%, whereas the incidence ranged from 3.8% to 12.4%.⁶ The prevalence of PU in hospitalised patients in different care settings varied between 1.25% and 18.5%, but the majority of studies revealed more than 10%.⁷⁻¹⁰

In Brazil, the prevalence of PU is 16.9%, similar to data from two other international studies in hospitals with similar inclusion criteria.^{11 12} There was no significant difference between the prevalence of PU in the seven Brazilian states studied, indicating that this also is a national health problem.¹³ Still in Brazil, an evaluation found that the cost of

Open access



treatment was US\$11.95 per day for material, while the cost of prevention was only US\$4.83.¹⁴

PU can be quite burdensome to patients causing considerable damage to their health, by hindering their functional recovery, causing pain and the development of severe infections associated with prolonged hospitalisations, sepsis and ultimately leading to premature mortality.¹⁵

In clinical trials, an outcome is an event or measure in study participants that is used to assess the effectiveness or safety of the intervention being studied, or sometimes adverse events.¹⁶ Systematic reviews of large, well-designed randomised clinical trials (RCTs) showing positive effects of given treatments are the foundation of good evidence-based clinical practice. For the evidence coming from primary RCTs to be useful, it needs to be based on well-defined outcomes that have good properties.^{17 18} Full pre-specification of outcomes can reduce the risk of outcome reporting bias.¹⁹

According to previous studies,^{19 20} a good description of RCT outcomes should present five key elements, namely:

- ▶ Domain or title of the outcome, for example, *wound healing*.
- ▶ Specific technique or instrument used to make the measurement, for example, *wound healing* will be defined as skin re-epithelisation without drainage or dressing requirements, confirmed at two consecutive study visits 2 weeks apart.
- ▶ Metric or specific format of the outcome data of each participant that was used for analysis, for example, *change in wound area* from baseline, in millimetres.
- ▶ Method of aggregation or how the data of each group were summarised, for example, *mean change in wound area from baseline*.
- ▶ Time points that were used for analysis, for example, at 4 weeks.

A systematic evaluation of outcomes of RCTs in venous ulcers published between 1998 and 2013, showed considerable heterogeneity: 78 different outcomes, evaluated at 12 different times, with poor reporting of the methods used to evaluate them.²¹ As far as we know, there are no studies that have evaluated the quality of outcomes and results used in RCTs involving patients with PU. Thus, this study will be filling an important knowledge gap and provide a better understanding of current practice regarding outcome definitions and descriptions in PU trials.

Objectives

The primary objective of this study is to analyse the completeness of the outcomes of efficacy or effectiveness of therapeutic interventions in RCTs in adults with PU according to the five elements (domain; specific technique; metrics of each participant's outcome data; aggregation method and time that were used for analysis).¹⁹

Secondary objectives include:

- I. Determining the proportion of RCTs that report primary outcomes.

- II. Determining the proportion of RCTs that report objective outcomes.

- III. Describing the measurement methods or tools used to evaluate the outcomes.

- IV. Evaluating the quality of the result of the reported outcome classified as complete, incomplete or unreported.

Hypothesis

It was found a great heterogeneity in study outcomes that investigated wound healing,²¹ then the hypothesis of this study is that heterogeneity of outcomes is also found in the studies of interventions for healing in PU and that these outcomes are with an incomplete report.

METHODS

Study design and eligibility criteria

This study will be a systematic survey of articles published from January 2006 to April 2018. This time-frame was chosen because it is part of the period during which there have been several published articles addressing the completeness of reporting or adherence to various reporting guidelines.²²

Inclusion criteria

RCTs of therapeutic interventions such as dressings, medications and care guidelines (eg, turn charts, turning regime, etc) for PU, published between January 2006 and April 2018, and studies in English and Portuguese. Only RCTs from stages 2 to 4 PU will be included. Stage 1 PU will not be included because interventions for this stage are more related to prevention of progression to open wound rather than treatment for ulcer healing, so the outcomes of these studies are different. The studies that do not clearly presented the PU stage will be evaluated in relation to the outcomes. Outcomes related to preventive strategies will be excluded.

Exclusion criteria

RCTs that include chronic ulcers of different aetiologies, studies whose primary objective is economic evaluations for prevention and treatment of PUs, not accessible in full or reporting prevention interventions will be excluded. We will also exclude PU-focused RCTs that were due to medical devices, such as catheters, tubes, probes, apparatus and dressings adhesives.

A study will be defined as a RCT if it is a prospective study to evaluate efficacy, effectiveness or safety of an intervention and if the intervention allocation is described by phrases such as 'randomly allocated', 'randomly assigned' or 'allocated by randomisation', and if there is a comparative group.²¹ The comparative group may be placebo, another treatment, a different dose of the same treatment, usual care, historical control or only lack of treatment.²³

Patient and public involvement

Patients and public were not involved as this study was a systematic survey of the published literature.



Search strategy and article selection

The search strategy will include terms such as 'pressure ulcer', 'pressure injury', 'randomised controlled trials', 'treatment' and 'adults' (online supplementary appendix A). The following databases will be searched: PubMed, Cochrane, Cinahl, Embase, Lilacs, Scopus and Web of Science. The number of articles identified in these databases was 801.

The studies will be selected in two stages: title and abstract screening, then full text screening. We will conduct screening in duplicate. Researchers will resolve any discrepancies by consensus or by consulting a third author.

Data extraction

Data extraction from each article will be done through a standardised Microsoft Excel worksheet. Two reviewers will summarise the data and any disagreement will be resolved through consensus. If consensus cannot be obtained, a third author will be contacted.

We will pilot the data extraction form on 10 randomly select trials before proceeding with full data extraction to ensure all reviewers extract data consistently and to ensure the data extraction form is unambiguous and free from errors.

The following data will be extracted.

General features of included RCTs

Bibliometric information and other details will be extracted from each RCT: author, year of publication, journal of publication, total number of patients recruited in the study, whether the study was sponsored by industry, journal impact factor (Journal Citation Reports website: <https://jcr.incites.thomsonreuters.com>), if the journal requires use of the Consolidated Standards of Reporting Trials and if the study was a single or multi centre trial and in which country or countries the study was performed.

Evaluation of the characteristics and quality of the outcomes reported in the RCTs

Outcomes will be defined as a measurable variable at a specific time to evaluate the efficacy or effectiveness or harm of an intervention.^{21 24} Outcomes of efficacy or effectiveness will be analysed. The following characteristics of outcomes will be assessed.

Presence or not of primary and secondary outcomes

In order to consider the outcomes, we will use the following criteria:

- ▶ Primary and secondary outcomes are those explicitly reported as such in the methods section of an RCT.²⁵
- ▶ When there is only one reported outcome, it will be considered primary.
- ▶ When several outcomes are reported with no designation as primary or secondary outcomes, the study will be considered to not have a primary or secondary outcome.
- ▶ When several outcomes are reported as primary, all of them will be considered primary.

Box 1 Domains of efficacy/effectiveness outcomes in chronic ulcers with some examples.

Healing outcomes:

1. Wound closure.
2. Healing time.

Non-healing outcomes (Intermediate or substitutes):

3. Reduction rate: decreased wound area.
4. Change in wound condition: debridement, increased granulation tissue, reduction of exudate and odour.
5. Biomarkers: biochemical components of non-healing wound exudate, physiological markers (wound surface pH, tissue oxygen measurement), tissue markers (histological examination, dermal collagen, neovascularisation).
6. Bacteriology: reduction of bacterial load.
7. Infection signs: control of infection, prevention of local, systemic infection and osteomyelitis.
8. Symptoms and signs: control or reduction of pain at the wound site, stabilisation of the wound, without worsening.
9. Dressing performance: reduction in the number of dressing changes.
10. Quality of life.

Completeness of outcome

We will read the methods section of the RCT to determine if the outcome is reported completely. A score of 0–5 will be given based on how many elements are reported. A 'fully specified' outcome will be considered if all five of the following elements are described.

Domain or title of the outcome

The domain or title of each outcome will be noted and will be classified into two groups: healing outcomes and non-healing outcomes (substitute or intermediate outcomes).²⁶ Healing outcomes are those that bring the greatest impact on the patient's life. Substitute outcomes are laboratory variables or physical signs that are used as substitutes for an objective outcome. Intermediate outcomes usually occur during the course of treatment and are intended to replace a significant clinical outcome. In chronic wounds, many intermediate or substituting outcomes have been used because of the complexity of wound healing; therefore, the substitute and intermediate outcomes are used as indicators of improvement in prognosis for such wounds.²⁶ The domains of efficacy/effectiveness outcomes will be classified according to the European Wound Management Association (EWMA) Patient Outcome Group Document (box 1).

In box 1, we present the domains of efficacy outcomes in chronic ulcers that will be classified according to EWMA Patient Outcome Group Document.²⁷

Specific technique or instrument used to make the measurement

The technique used will be considered as 'specified' if the RCT authors state with which instruments, tools, scales, scores and/or how the outcome was defined. They will be considered as 'unspecified' when they are not reported,

Open access 

Table 1 Summary of the objectives, outcome, measurement, method of analysis and hypotheses

Objective	Outcome	Measurement	Methods of analysis	Hypotheses
Primary				
To analyse the completeness of reporting of outcomes of therapeutic interventions for pressure ulcers in adults.	Completeness of the outcome.	Count of number of elements reported (domain, specific technique, metrics, aggregation method and time points of analysis).	Median (IQR) elements reported proportion of studies with all five elements reported: count (%).	We hypothesise that completeness and quality of reporting will be sub-optimal.
Secondary				
To determine the proportion of RCTs with reported primary outcomes.	Primary outcome reported.	Count of the number of studies that reports a primary outcome.	Count (%).	We hypothesise that completeness and quality of reporting will be sub-optimal.
To determine the proportion of RCTs with reported objective outcomes.	Objective outcome reported.	Count of the number of studies that reports at least one objective outcome.	Count (%).	
To describe the measurement methods or tools used to evaluate the outcomes.	Measurement methods reported.	Count of the number of studies that reports the measurement method for the outcomes.	Count (%).	
To evaluate the quality of result of reported outcome.	Quality of outcome results reporting.	Count of the number of studies with complete, incomplete or unreported outcome.	Count (%).	

or relevant phenomena are not defined (eg, if ‘wound healing’ has not been defined).

For each outcome, the method or measurement tool used will also be evaluated. To measure outcomes adequately, a scale, scoring system, questionnaire, or other tool can be used. There may be a combination of more than one outcome within a domain of outcomes, such as scoring based on a variety of symptoms, for example, the McGill pain score and the PUSH tool.²¹

It will be verified if there are psychometric property studies for the methods (instruments, scales, among others) to evaluate the outcomes.

Specific metric or format of the data of the outcomes of each participant that will be used for analysis

A specific metric will be considered as ‘specified’ if the RCT authors describe how they would analyse the data, including change from baseline, time-point or time-to-event. If this information is not reported, it will be considered as an ‘unspecified’ metric. The type of metric used will also be noted.

Method of aggregation or how the data of each group were summarised

We will consider that the aggregation method was ‘specified’ if the RCT authors described how the data were summarised, including average, median, percentage or proportion, or an absolute number. When the authors do

not mention any method of aggregation, we will classify this as ‘unspecified’.

Time points that were used for analysis

We will check whether the authors specified the time points to be used in their analysis. When the authors declare the time of judgement of the outcome, it will be considered as ‘specified’.

Evaluation of the quality of result of reported outcome

The reported outcome quality rating of each RCT will be evaluated in the results section and reported on one of three levels, adapted from Chan *et al.*²⁴ In this way, reported outcome result will be considered ‘complete’ when there is enough data to determine the size of the effect (OR and relative risk) and the accuracy measure (CI) or ‘incomplete’ when only p values or qualitative data are reported. When there is no data in the results, although the outcome has been defined in the methods section, we will categorise this as ‘outcome not reported’.²⁴

Statistical analysis

For the primary objective, completeness of outcome reporting will be analysed in two ways. First, we will compute the median (IQR) number of elements reported. Second, we will compute the proportion (%) of studies with complete ‘fully specified’ outcome reporting (ie, all five elements reported). For the secondary outcomes, proportions (%)

will be computed for the number of studies the report a primary outcome, the number of studies that reports at least one objective outcome, the number of studies that report the measurement method and the number of studies with complete, incomplete or unreported outcome. All percentages will be reported with 95% CIs.

A summary of the objectives, outcome, measurement, method of analysis and hypotheses is given in table 1.

ETHICS AND DISSEMINATION

In a recent study on the pre-specification of outcomes in protocols of systematic reviews in wound care, the authors concluded that the outcomes were poorly pre-specified and that metric, aggregation and evaluation time elements were rarely properly specified.¹⁹

Quality and completeness of outcomes in published literature and the credibility of the results for decision-making are indispensable for good clinical practice. The use of inadequate, poorly defined or invalid outcomes can lead to waste of resources; or misleading information that overestimates, underestimates or completely negates the potential benefits of an intervention.²⁸ The use of clear outcomes would also improve synthesis of studies (eg, meta-analysis).

Many outcomes are reported in RCTs of PU. It is important to understand which are the most commonly used, especially as primary outcomes and how the outcomes are operationalised.

To emphasise the impact of the heterogeneity and poor quality of outcome, a review found that of 196 RCTs of non-steroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis, more than 70 outcomes were described.²⁹ In other review, 2000 studies on schizophrenia, 640 instruments were cited of which 369 were used only once, and 149 studies showed unpublished scales, which were a source of bias.³⁰ Only 45% of a cohort of 519 RCTs published in the year 2000 specified the primary outcome, compared with 53% for a similar cohort of 614 RCTs published in 2006.^{31 32}

Given the above, evaluating the quality of outcomes may highlight limitations and inform investigators on adequate approaches to describing and evaluating the outcomes to reduce inconsistencies and biases in the results of future trials.

This review will be disseminated in conference proceedings and peer-reviewed journals. The results will also be presented at scientific conferences.

Author affiliations

¹Department of Nursing, São Paulo State University Julio de Mesquita Filho, Botucatu, Brazil

²Department of Dermatology and Radiotherapy, São Paulo State University Julio de Mesquita Filho, Botucatu, Brazil

³Graduate Student Medicine, São Paulo State University Julio de Mesquita Filho, Botucatu, Brazil

⁴Department of Gynecology and Obstetrics, São Paulo State University Julio de Mesquita Filho, Botucatu, Brazil

⁵Department of Clinical Epidemiology & Biostatistics, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

Contributors JSM and LPFA were involved in the search strategy, design, testing of the data extraction form and writing of the initial draft. LT was responsible for the conception, design of the review and critical review of the final draft. APD and JSM were involved in the data extraction form. JFA verified the analytical methods. LM and LT contributed to improvements in the manuscript and critically revised the final draft. All authors contributed to the protocol and approved the final manuscript.

Funding The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Competing interests None declared.

Patient consent for publication Not required.

Ethics approval Ethics committee approval is not necessary for this study since we are dealing with published data.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

REFERENCES

1. Cullen Gill E. Reducing hospital acquired pressure ulcers in intensive care. *BMJ Qual Improv Rep* 2015;4:u205599.w3015.
2. Gorecki C, Brown JM, Nelson EA, et al. Impact of pressure ulcers on quality of life in older patients: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1175–83.
3. Demarré L, Van Lancker A, Van Hecke A, et al. The cost of prevention and treatment of pressure ulcers: A systematic review. *Int J Nurs Stud* 2015;52:1754–74.
4. Black JM, Edsberg LE, Baharestani MM, et al. Pressure ulcers: avoidable or unavoidable? results of the national pressure ulcer advisory panel consensus conference. *Ostomy Wound Manage* 2011;57:24–37.
5. Courvoisier DS, Righi L, Béné N, et al. Variation in pressure ulcer prevalence and prevention in nursing homes: A multicenter study. *Appl Nurs Res* 2018;42:45–50.
6. Shahin ESM, Dassen T, Halfens RJG. Pressure ulcer prevalence and incidence in intensive care patients: a literature review. *Nurs Crit Care* 2008;13:71–9.
7. Gallagher P, Barry P, Hartigan I, et al. Prevalence of pressure ulcers in three university teaching hospitals in Ireland. *J Tissue Viability* 2008;17:103–9.
8. Kröger K, Niebel W, Maier I, et al. Prevalence of pressure ulcers in hospitalized patients in germany in 2005: data from the federal statistical office. *Gerontology* 2009;55:281–7.
9. Lyder CH, Preston J, Grady JN, et al. Quality of care for hospitalized medicare patients at risk for pressure ulcers. 2015;161:1549–54.
10. Perneger TV, Hélot C, Raë A-C, et al. Hospital-acquired pressure ulcers. *Arch Intern Med* 1998;158:1940–5.
11. Shahin ES, Dassen T, Halfens RJ. Incidence, prevention and treatment of pressure ulcers in intensive care patients: a longitudinal study. *Int J Nurs Stud* 2009;46:413–21.
12. Edlich RF, Winters KL, Woodard CR, et al. Pressure ulcer prevention. *J Long Term Eff Med Implants* 2004;14:285–304.
13. Brito PA, de Vasconcelos Generoso S, Correia MI, et al. Prevalence of pressure ulcers in hospitals in Brazil and association with nutritional status—a multicenter, cross-sectional study. *Nutrition* 2013;29:646–9.
14. Lima ACB, Guerra DM. Avaliação do custo do tratamento de úlceras por pressão em pacientes hospitalizados usando curativos industrializados. *Ciência & Saúde Coletiva* 2011;16:267–77.
15. Wounds International. *Pressure ulcer prevention: pressure, shear, friction and microclimate in context. A consensus document*. London: Wounds International, 2010. www.woundsinternational.com.
16. Gargon E, Gurung B, Medley N, et al. Choosing important health outcomes for comparative effectiveness research: a systematic review. *PLoS One* 2014;9:12.
17. Sinha IP, Altman DG, Beresford MW, et al. Standard 5: selection, measurement, and reporting of outcomes in clinical trials in children. *Pediatrics* 2012;129:S146–S152.
18. Williamson P, Altman D, Blazeby J, et al. Driving up the quality and relevance of research through the use of agreed core outcomes. *J Health Serv Res Policy* 2012;17:1–2.

Open access



19. Liu Z, Saldanha IJ, Margolis D, et al. Outcomes in Cochrane systematic reviews related to wound care: An investigation into prespecification. *Wound Repair Regen* 2017;25:292–308.
20. Saldanha IJ, Dickersin K, Wang X, et al. Outcomes in cochrane systematic reviews addressing four common eye conditions: an evaluation of completeness and comparability. *PLoS One* 2014;9:e109400.
21. 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.
22. Samaan Z, Mbuagbaw L, Kosa D, et al. A systematic scoping review of adherence to reporting guidelines in health care literature, 2013:169–88.
23. US. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research. *Guidance for Industry E 10 Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials Guidance for Industry*, 2001.
24. Chan AW, Krleza-Jeric K, Schmid I, et al. Outcome reporting bias in randomized trials funded by the Canadian Institutes of Health Research. *CMAJ* 2004;171:735–40.
25. 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.
26. Enoch S, Healing W, Price P, et al. *Should alternative endpoints be considered to evaluate outcomes in chronic recalcitrant wounds?* 2004.
27. Gottrup F, Apelqvist J, Price P. Outcomes in controlled and comparative studies on non-healing wounds: recommendations to improve the quality of evidence in wound management. *J Wound Care* 2010;19:237–68.
28. Sinha I, Jones L, Smyth RL, et al. A systematic review of studies that aim to determine which outcomes to measure in clinical trials in children. *PLoS Med* 2008;5:e96–78.
29. Gotzsche 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.
30. Thornley B, Adams C. Content and quality of 2000 controlled trials in schizophrenia over 50 years. *BMJ* 1998;317:1181–4.
31. Chan AW, Altman DG. Epidemiology and reporting of randomised trials published in PubMed journals. *Lancet* 2005;365:1159–62.
32. Hopewell S, Dutton S, Yu LM, et al. The quality of reports of randomised trials in 2000 and 2006: comparative study of articles indexed in PubMed. *BMJ* 2010;340:c723.

AUTHOR PROOF

APÊNDICE D – QUALIDADE DOS DESFECHOS DE ECRs EM LPs

Artigo submetido – Wound Repair and Regeneration

Manuscript under review - CONFIDENTIAL

**WOUND REPAIR
AND
REGENERATION**

Quality of reporting of outcomes in trials of therapeutic interventions for pressure ulcers in adults: a systematic survey.

Journal:	<i>Wound Repair and Regeneration</i>
Manuscript ID	WRR-19-01-0024
Manuscript Type:	Systematic Review
Date Submitted by the Author:	27-Jan-2019
Complete List of Authors:	Miranda, Jéssica; Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho, enfermagem Deonizio, Arthur; Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho Abbade, Joelcio; Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho, Department of Gynecology and Obstetrics Miot, Hélio; Botucatu Medical School, UNESP - Paulista State University, Dermatology Mbuagbaw, Lawrence ; McMaster University, Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics; Father Sean O'Sullivan Research Centre, St Joseph's Healthcare, Biostatistics Unit Thabane, Lehana; McMaster University, Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics; Father Sean O'Sullivan Research Centre, St Joseph's Healthcare, Biostatistics Unit Abbade, Luciana; Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Dermatology
Key Words:	Pressure ulcer, Randomized Clinical Trial, Treatment outcome, Review

SCHOLARONE™
Manuscripts

Manuscript under review - CONFIDENTIAL

1

Quality of reporting of outcomes in trials of therapeutic interventions for pressure ulcers in adults: a systematic survey.

Authors: Jéssica Steffany Miranda,¹ MSc; Arthur Pollo Deonizio² UGS, Joelcio Francisco Abbade,³ Ph.D; Hélio Amante Miot,⁴ Ph.D, Lawrence Mbuagbaw,^{5,6} Ph.D; Lehana Thabane, ^{5,6} Ph.D; Luciana P F Abbade,⁴ Ph.D

Affiliations:

1 Department of Nursing, Botucatu Medical School, São Paulo State University Julio de Mesquita Filho (Unesp) - Botucatu - SP, Brazil

2 São Paulo State University Julio de Mesquita Filho (Unesp) - Botucatu Medical School, undergraduate student of medicine, Botucatu - SP, Brazil.

3 Department of Gynecology and Obstetrics, Botucatu Medical School, São Paulo State University Julio de Mesquita Filho (Unesp) - Botucatu - SP, Brazil.

4 Department of Dermatology and Radiotherapy, Botucatu Medical School, São Paulo State University Julio de Mesquita Filho (Unesp) - Botucatu - SP, Brazil.

5 Department of Clinical Epidemiology & Biostatistics, McMaster University, Hamilton-ON, Canada.

6 Biostatistics Unit, Father Sean O'Sullivan Research Centre, St Joseph's Healthcare, Hamilton, ON, Canada.

Correspondence: Jessica Steffany Miranda – je_steffany@hotmail.com. Rua Abilio Borin, 158 apto 104 1 Jd Caravelas. 04729-030 – São Paulo-SP. Brazil.

ABSTRACT

Manuscript under review - CONFIDENTIAL

2

Randomized controlled trials of therapeutic interventions for pressure injuries should include a clear description of outcomes to increase transparency, replicability, and improve the construction of scientific evidence. The objective of this study is to assess the completeness of the descriptions of outcomes of therapeutic interventions in adult with pressure injury and factors associated with the completeness. It is a systematic survey. The completeness of the outcome was assessed according to five criteria: domain (title), specific measure (technique/instrument used), specific metric or format of the outcome data of each participant that were used for analysis, aggregation (method data from each group were summarized) and time that was used for analysis. Sixty studies were included for analysis. A total of 242 outcomes were reported and 40 trials (66.7%) had 65 primary outcomes, which were mainly intermediate/substitute (81.5%). The main outcome evaluated was the reduction of the ulcer area (38%). About 38% of the outcomes were incompletely reported and the least described element was the data aggregation method (71.9%). Only 48.3% of the outcomes with specified technique had reference or validation of the same. Poorer quality of reporting outcomes were associated to studies with an older year of publication, journals with lower impact factors and studies sponsored by industry. Pressure injuries studies use many outcomes, mostly surrogates or intermediates and some of them incompletely described.

INTRODUCTION

Pressure Ulcer or Pressure Injury (PI) is damage located on the skin or/and underlying soft tissue, usually on bone prominence or may be related to medical equipment or other kind of device.¹ In Brazil, the incidence of PI in critical patients has been explored in very few federal units, especially in São Paulo state. In Brazil there is a great variation, either in the incidence coefficients of PI found in critical patients (10.0% to 62.5%)² either in the evaluation periods of 1 or to 15 months.^{3,4} Around the world PI incidence in ICU patients is between 3.2 and 39.0%.⁵

PIs cause considerable damage to patients, hampering the process of functional recovery, often causing pain and leading to severe infection development associated with prolonged hospitalizations, sepsis and mortality.⁶

Even though there is a relatively great volume of primary research about PI treatment (including PI prevention), the evidence quality result in a lack of direction for the practice. And although several published trials have been identified, and more specifically in people with spinal cord injury, there is a clear opportunity to develop more high-quality research in this field so that promising interventions can be evaluated in this group of patients.

Manuscript under review - CONFIDENTIAL

4

Well-designed randomized clinical trials (RCTs) and with power to demonstrate the effectiveness and safety of a given treatment are the basis for clinical practice. In clinical trials, primarily, the development of a set of main outcomes is intended to help prevent inconsistencies that may exist in the selection of outcomes.^{7,8} The lack of a well-defined and described outcome may result in omission or disregard of important study results together with the inconsistency of definitions of measurement techniques used to assess the outcome (information bias).⁸ If the trials do not adopt clear efficacy outcomes that are properly reported, they risk selecting suboptimal outcomes and it will be unlikely to contribute usable information.⁹

According to previous studies^{10,11}, the outcomes in RCT must present five key elements. The five elements structure includes: 1. Domain or title of the outcome; 2. Specific technique or instrument used to make the measurement; 3. Metric or specific format of the outcome data of each participant that was used for analysis; 4. Method of aggregation or how the data of each group were summarized; 5. Time points that were used for analysis.

The main objective of this study is to analyze the completeness of the efficacy or effectiveness outcomes of the therapeutic interventions in RCTs of PI in adults according to the five elements. The secondary objectives were: to determine the frequency of reported RCT with primary outcomes; to determine the frequency of RCTs with reported healing outcomes; to describe the methods or measuring tools used to assess the outcome; to evaluate the quality of the result of the outcome as complete, incomplete or unreported and evaluating the factors associated with outcome scores.

METHODS

It is a systematic survey. The search strategy in the databases (PubMed, Cochrane, Cinahl, Embase, Lilacs, Scopus and Web of Science) was directed to articles published from January 2006 to April 2018 with the terms "pressure ulcer", "pressure injury", "randomized controlled trials", "treatment" and "adults". This period was chosen because it is part of the period during which there have been several articles published addressing the integrity of reports or adherence to various reporting guidelines.¹² This study protocol was accepted for publication, in which a very detailed method description can be found.¹³ Briefly, studies with the following criteria were included:

- RCTs of therapeutic interventions such as dressings, medications and care guidelines (e.g. change of therapeutic regimens) for PI; Studies in English and Portuguese; Only stage 2 to 4 RCTs of PI. The stage 1 was not included because the interventions for this stage are more related to prevention of progression to wound opening than to treatment for ulcer healing; therefore, the outcomes of these studies are different.

The exclusion criteria were as follows:

- RCTs which included chronic ulcers of different etiologies; studies whose main purpose was the economic assessment to prevention and treatment of PI; Not fully accessible; Studies reporting prevention intervention; RCTs focused on PI due to medical devices such as catheters, tubes, probes, appliances and dressing adhesives

Manuscript under review - CONFIDENTIAL

6

The studies were selected in two steps: title screening and abstract, then full-text screening. We conducted the screening in duplicate.

The researchers solved any discrepancies by consensus or by consulting a third author. If consensus could not be reached, a third author was contacted. The extraction of data from each article was done through a standard Microsoft Excel® worksheet. Two reviewers summarized the data and any disagreement was resolved by consensus.

Bibliometric and general information, outcomes characteristics and result quality of the reported outcome were extracted from each RCT as following:

- Bibliometric information: author, publishing year, publishing periodic, total number of patients that were recruited in the study, if the study was sponsored by industry, journal impact factor (website Journal Citation Reports: <https://jcr.incites.thomsonreuters.com>), whether the journal required the use of CONSORT and whether the study was a single-center or multicenter study and in which country or countries the study was conducted.

- Outcomes characteristics:
 - A. Presence or not of primary and secondary outcomes
 - B. Completeness of outcome

It was searched in the methods section of the RCT to determine if the outcome was fully reported. A score of 0 to 5 was given based on how many elements were reported. A "fully specified" outcome was considered if all five of the following elements were described:

Manuscript under review - CONFIDENTIAL

7

1- Domain or outcome title: the domain or title of each outcome was noted and classified into two groups: healing and non-healing outcomes (surrogate or intermediate outcomes).

The domains of efficacy / effectiveness outcomes were classified according to the European Wound Management Association (EWMA) Patient Outcome Group Document ¹² as follows:

- i) healing outcomes: wound closure and healing time;
- ii) non-healing outcomes (Intermediate or substitutes):
 1. Reduction rate: decreased wound area
 2. Change in wound condition: debridement, increased granulation tissue, reduction of exudate and odor
 3. Biomarkers: biochemical components of non-healing wound exudate, physiological markers (wound surface pH, tissue oxygen measurement), tissue markers (histological examination, dermal collagen, neovascularization);
 4. Bacteriology: reduction of bacterial load
 5. Infection signs: control of infection, prevention of local, systemic infection and osteomyelitis
 6. Symptoms and signs: control or reduction of pain at the wound site, stabilization of the wound, without worsening
 7. Dressing performance: reduction in the number of dressing changes
 8. Quality of life

2- Specific technique or instrument used to make the measurement: the technique used was considered "specified" if the RCT authors stated which

Manuscript under review - CONFIDENTIAL

8

instruments, tools, scales, scores and / or how the outcome was defined. They were considered as "unspecified" when they were not reported or relevant phenomena were not defined (for example, if "wound healing" had not been defined).

3 - Specific metrics or data format of the outcomes of each participant that were used for analysis: A specific metric was considered "specified" if the RCT authors described how they analyzed the data, including baseline change, point in time or time to the event. If this information was not given, it would be considered an "unspecified" metric. The metric type used was also noted.

4 - Method of aggregation or how the data of each group was summarized: We consider that the aggregation method was "specified" if the RCT authors described how the data was summarized, including average, median, percentage or proportion or an absolute number. When the authors did not mention any method of aggregation, we classified it as "unspecified".

5- Time points used for the analysis.

We checked whether the authors specified the time points that were used in their analysis. When the authors declare the time of judgment of the result, they were considered as "specified."

- The result quality of the reported outcome of each RCT was assessed in the section of results and reported in one of the three level, adapted of CHAM (2004).¹⁴ Thus, the reported result was considered "complete" when there was enough data to determine the size of the

Manuscript under review - CONFIDENTIAL

9

effect (Odds Ratio and Relative Risk) and the measure of accuracy (Confidence Interval) or "incomplete" when only p-values or qualitative data were reported. When there was no data in the results, although the result was defined in the methods section, we categorized it as "unreported result".¹⁴

ETHICAL CONSIDERATION

Ethics committee approval is not necessary for this study since we are dealing with published data.

ESTATISTICS

For the primary objective, completeness of outcome report will be analyzed in two ways. First, we computed the median (IQR) number of elements reported. Second, we computed the proportion (%) of studies with complete "fully specified" outcome reporting (i.e. all five elements reported). For the secondary outcomes, proportions (%) it was computed for the number of studies the report of a primary outcome, the number of studies that reports at least one objective outcome, the number of studies that report the measurement method and the number of studies with complete, incomplete or unreported outcome.

All percentages will be reported within 95% confidence intervals.

To evaluate the possible factors associated with the outcome scores of each RCT, multiple correspondence analysis was performed, with the construction of the conceptual map¹⁵. The following variables were included in this model to

Manuscript under review - CONFIDENTIAL

10

evaluate the association with this score: publishing year, sample size, sponsored by industry, journal impact factor, if the journal required CONSORT use, multicentered study, continent where the study was performed and systemic intervention. The variables with factor loading >0.2 were included in the final model. The quantitative variables were divided into terciles.

The data were analyzed by the statistic program *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) 22.0 (SPSS, Inc., 2009, Chicago, Illinois, EUA).

RESULTS

Through the search strategy 801 articles were identified in the different data base. There were 706 articles excluded, most of them related to prevention intervention and studies with chronic ulcers of several etiologies. Ninety-five RCTs were retained for analysis; however, a further 35 were excluded. Sixty studies were included for final analysis, as shown in Figure 01.

Table 1 show the characteristics of the included studies. It is noteworthy that more than half of the published RCTs were in journals requiring CONSORT (61.7%) and published after 2010 (75%). Most of RCTs had less than 100 participants (87.5%). Only 26.7% were multicentric studies and 31.7% had as intervention the topical therapy.

We found 242 outcomes in the 60 RCTs included. From these 65 outcomes were primary and 117 were secondary or not defined.

In Table 2 there is information about the frequency and classification of the primary outcomes of RCTs. Forty RCTs reported primary outcome (66.7%) with

40% of RCTs presenting more than one primary outcome. These outcomes were mainly of surrogate/substitute type.

When evaluating the completeness of the 242 outcomes according to the score related to the five elements expected to report them, it was verified that more than half of the outcomes (61.6%) had 5 as maximum score. The minimum score was 2 (0.8%) Table 3 shows this result.

The frequency of reporting of each of the five elements of the 242 outcomes was also evaluated (Table 4). The time description shows in almost every outcome (99.6%) and the aggregation method is the less described element (71.9%).

Regarding the outcome title, the categories for the grouping of the titles bring objective outcomes (healing and healing time) and surrogate/intermediate outcomes. There were 242 grouped outcome titles, described in Table 5. The main outcome assessed in the included RCTs was reduction of the ulcer area (38%).

Regarding the technique for the outcome measurement, only 48.3% of the outcomes with specific technique had reference or validation of it.

In Table 6 there is a grouping of techniques / instruments by domains for the three main outcomes (reduction of area, change in wound conditions and healing), since there is great heterogeneity of described techniques. Most of the instruments/scales were using the PUSH scale (68.4%). It is noteworthy that the technique was not described in 9.8% of the outcomes that evaluated reduction of the wound area, in 17.6% of the outcomes that assessed changes in wound conditions and in 32.3% of wound healing outcomes.

Manuscript under review - CONFIDENTIAL

12

The outcome analysis time in the studies, described in days, was at minimum 7 and maximum 365 days, with median of 56 days (p25 21.5 – p75 84). The assessment time of the main three described outcomes was very heterogeneous, that is, to decrease of wound area, maximum 365 and minimum 12 days; changes in the wound conditions – maximum of 365 and minimum of 12 days; and healing/healing time - maximum of 365 and minimum of 07 days.

The forms of presentation of the results of the 242 outcomes are shown in Table 7. Only 21.1% of results were reported in a complete way. Most of the results were compared using the *p* value (80.7%). Fifteen outcomes (6.2%) were reported that they would be assessed in through the method, mas there was no analysis for their results.

Figure 02 represents the perceptual map with the association of the greatest scores of each study outcome with some general characteristics through the analysis of multiple correspondence. It is possible to observe that the outcomes wit score 3 are associated to articles with an older year of publication, journals with lower impact factors and studies sponsored by industry.

DISCUSSION

Our study showed that there is a heterogeneity of outcomes in RCTs of PIs of therapeutic intervention in adults, many of which are not reported in a complete way. There were also many studies without primary outcome report and most of

Manuscript under review - CONFIDENTIAL

13

the outcomes were surrogate/intermediate and with inconsistency in the techniques used to measure them, regarding to validation or related reference. The outcome results were, most of them, incomplete, making it difficult to analyze the intervention effect in the proposed outcomes.

Thus, evidence-based clinical decision making for optimal PI patient care may be compromised by RCTs with several problems related to outcomes and their results, such as in the cases where there is no clearly defined primary outcomes, badly described outcomes or outcomes described in an incomplete way in the method, outcome measurement performed in variable time and through not validated techniques or tools or not described, and outcome results presented in an incomplete way and without assessment of the effect size. Therefore, assessing the quality of the outcome and its results may contribute to the reporting of future RCTs being more judicious in their description and assessment, decreasing inconsistencies and bias. Accurate presentation of outcomes and their results in an RCT is the cornerstone of data dissemination and its implementation in clinical practice.¹⁶

Effectiveness and efficacy outcomes in the RCTs are an event or measure that is performed in the study participants after a time that an intervention was instituted, to assess whether an intervention reached the expected therapeutic effects in the studied population. The outcome choice must consider relevant perspectives for the patients and society. The use of inappropriate, poorly defined or unvalidated outcomes may lead to wasted resources, or misleading information that overestimate or underestimate the potential benefits of an intervention.¹⁷

Manuscript under review - CONFIDENTIAL

14

The outcome must always be clearly defined and declared in that way that allows that the objectives be investigated using objective and quantitative assessment. The study results are more convincing when they apply to an only or small number of objectives and outcomes. The study objectives must include: an accurate statement of the expected degree of benefit of the intervention and its duration; clear statement about the study period (especially as to how quickly the benefits can start and a definition of the patients to whom the benefit is searched.¹⁴

In the present research, about 30% of the studies did not declare what was the primary outcome and in those which declared, 40% presented more than one primary outcome, 81.5% being surrogate/intermediate. Saldanha et al.¹⁰, found that the primary outcomes were better specified than the secondary ones. According to the CONSORT statement, the primary outcome must be pre-specified in the study method and it is considered of most importance to the relevant interested parts, such as patients, politics makers, clinicians, funders. It is also from the primary outcome that it is defined the study sample size. Some RCTs may have more than one primary outcome. However, having several primary outcomes addresses the problems of interpretation associated with multiplicity of analyzes and it is not recommended. The main outcomes should be explicitly indicated as such in the RCT report. Other outcomes of interest are secondary (additional outcomes).¹⁸

In wound area, the obvious outcome in evaluating the efficacy or effectiveness of wound interventions is complete healing. In our study, about 32% of the healing outcomes were not described as they were evaluated, and therefore, significant deviations in the results can be observed. There are rational

Manuscript under review - CONFIDENTIAL

15

definitions for wound healing outcome, and these should be used in RCTs. Food and Drug Administration (FDA) defines complete wound closure or healing as "cutaneous re-epithelialization without drainage or need for dressing, confirmed in two consecutive visits of the study with two weeks of interval, and the time must be specified when analyzed".¹⁹

Only 18.5% of primary outcomes in RCTs in this study were healing outcome or healing time. However, these may not be the only adequate outcomes in studies of chronic wound healing. Other outcomes, including intermediates and surrogates such as infection rate, bacterial contamination, wound pain, resource utilization and cost, also need to be considered. A purist approach to RCT design stipulates that a single intervention should be investigated until the primary outcome is achieved. In the treatment of wounds, this can be difficult because the presentation of the wound bed and associated symptoms may indicate that the intervention is no longer the appropriate method of treatment - although the primary outcome (e.g., healing) has not yet been achieved. The most important element in establishing evidence in wound management is the choice and definition of outcome parameters.¹⁴

Intermediate outcomes usually occur during treatment and they are intended to predict a true and significant clinical outcome. This point could be anywhere along the healing process, whether at the initial, intermediate or late stages, depending on the criteria (e.g., > 75% of granulation tissue) used. As they occur earlier than the wound healing outcome or healing time, they can be used to make clinical trials more efficient (e.g. less follow-up time, smaller sample size). Unlike a single clinical outcome, there may be several intermediate outcomes,

and this provides opportunities for conducting trials and for developing therapies to achieve a certain aspect (stage) of the healing process. In addition to allowing a clinician to evaluate the patient's response to therapy during treatment, valid intermediate outcomes help to accelerate the development of new effective therapies and minimize patient exposure to ineffective (at the developmental stages).²⁰ Thus, the intermediate outcome represents a clinical state that is progressing toward the expected outcome; a surrogate outcome, instead, is a substitute for a clinically significant outcome (which is a real benefit to the patient). Although FDA guidelines have consistently established that only a healed wound is a real benefit to a patient¹⁹, due to the complexities of chronic wound healing, surrogate and intermediate outcomes can be considered as the prognostic indicators of improvement in such wounds.

It is acceptable that complete closure of the wound may often not be an adequate outcome in chronic wounds. Alternatives, surrogate or intermediate outcomes must be used considering the wound characteristics, such as duration, status and progress, and the patient's need. The importance of managing exudate, controlling infection, relieving pain, and minimizing odor in a non-healing wound should be established and accepted as legitimate outcome measures. However, it is extremely important that these outcomes are well described and evaluated, when possible, by validated techniques and instruments. It should be recognized that the goals related to care among elderly patients with chronic wounds are not static. Prioritization of goals will gradually change as the patient's wound becomes recalcitrant and healing becomes less realistic.

Reduction of wound area was the most frequent group of outcomes in RCTs of the present study (38%). Currently, there is debate about the utility of wound

area reduction as a primary outcome, since the "clinical benefit of incremental changes in wound size has not been established." However, some studies have shown that reducing the wound area within a specified period may indicate the potential for complete healing in the future. The discussion focuses on the definition of the minimum area of reduction that can be considered clinically relevant. The length of the assessment period is also crucial.¹⁴ The rate of reduction chosen should consider the margin of error for the chosen method of measurement as well as the baseline ulcer size. A concern is that chronic wound healing processes have proven to be non-linear. The assumption that wounds can heal in a linear way is predominantly based on studies of acute wounds. Baseline wound size and wound size may not be reliable indicators to predict chronic wound closure, since factors that influence or delay healing are diverse and unpredictable. And although volume reduction is probably the ideal outcome for cavity wounds, there are great methodological difficulties in the evaluation of this parameter, in such a way that few studies have adopted this approach.¹⁴

The use of wound healing time as an outcome measure has received increasing interest due to its importance from a clinical point of view and regard to the use of resources and economic costs. In our study, only 3.7% of outcomes for this domain. The difficulty in using this approach is that the healing time recorded is dictated by the study protocol and will be an approximation based on the evaluation times dictated by the study design. For most studies reporting wound healing time, the major concern is that it is reported only to the minority of patients who healed within a specific observation period, usually 4 to 12 weeks. To date, the accepted time frame for studies of this type is one year. Ideally, all

patients should be followed until healing is achieved. However, this is often not feasible due to patient characteristics, comorbidity, type of ulcer and budget available for study. We found, for healing/ healing time, 365 days as the maximum evaluation time and 07 days as minimum time. Studies of pressure injuries are particularly challenging as they affect, in large part, elderly populations with severe wounds, extensive comorbidities and long healing time. Factors such as pressure relief, fecal and urinary incontinence care, and nutrition are essential. There is little information available on the natural outcome of such wounds and specific factors related to outcomes in pressure injury, especially in a geriatric setting.¹⁴

We found that outcomes with lower scores were associated with articles with an earlier year of publication, journals with minor impact factors, and industry-sponsored studies. Some published papers with these characteristics probably did not adhere to the guidelines, such as the CONSORT, which were designed to improve the quality and clarity of the studies. According to a systematic review to evaluate adherence to study reporting guidelines²¹, older year-of-publication articles and journals with smaller impact factors are two factors associated with poor quality of their reports. Regarding studies sponsored by industry, our result is the opposite of that found in this review, since they found that studies with an industrial sponsor were associated with better reporting quality. Therefore, the influence of industry-sponsored studies on the quality of outcomes is still uncertain, requiring further studies to evaluate this relationship.

Our findings show that most RCTs did not present their results adequately, leading to errors in interpreting the impact of the intervention on the study population. Most of the reports of the outcomes were incomplete, presenting only

the p value (80.7%), denoting that there is a gap in the presentation of these results, preventing a full understanding of the effect of the intervention. According to CONSORT Statement 2010¹⁸, for each primary and secondary outcome, the results for each group should be presented and the effect size and its accuracy calculated with a 95% confidence interval. For binary outcomes, the presentation of both the absolute effect size (risk difference) and the relative effect (relative risk or odds ratio) is recommended since neither the absolute measure nor the relative measure alone provide a complete picture of the effect and implications.²²

The limitations of the present study were: we analyzed only RCTs published in English and Portuguese and did not evaluate safety outcomes; all the problems related to the outcomes were not evaluated, but those related to their specification in the method and the quality of their results.

The PI RCTs used many outcomes, mostly surrogates or intermediates, and some of them incompletely described, with no definition of the primary outcome, and assessed by unvalidated techniques or instruments. Our findings reinforce the need for future designs of RCTs in this area to pay special attention to which outcomes will be analyzed, their complete details and the form of their evaluation, so that there is an improvement in the quality of scientific evidence in the PI area.

Therefore, we recommend that PI RCTs should preferably have only one primary outcome and that this should be a "healing time" in a maximum assessment of one year and a minimum of 12 weeks. In preventing the establishment of a primary wound healing outcome, it has the above-mentioned period of evaluation and an intermediate outcome of change in wound condition (such as increased granulation tissue, and increased epithelization) with evaluations using validated instruments. Surrogate outcomes may not predict

healing and the reduction of wound area does not necessarily lead to a linear progression to closure and therefore are not recommended and do not act as realistic outcomes for RCTs in PIs.

In addition to these recommendations, it is of paramount importance that all primary and secondary outcomes of the study be fully described, that is, according to the five elements already mentioned (domain, specific technique or instrument used to make the measurement, specific format of the data of the outcomes of each participant that will be used for analysis, aggregation method or how the data of each group will be summarized and time points that will be used for analysis).

Thus, larger investments in this area should be stimulated and research should be directed towards the use of primary healing outcomes and for the evaluation of the results of PI treatment interventions in order to clarify the direction of clinical practice.

ACKNOWLEDGMENTS

Author Statement:

JSM and LPFA was involved in the search strategy, design, testing of the data extraction form and writing of the initial draft. LT was responsible for the conception, design of the review and critical review of the final draft. APD and JSM were involved in the data extraction form. JFA and HAM verified the analytical methods. LM and LT contributed to improvements in

the manuscript and critically revised the final draft. All authors contributed and approved the final manuscript.

This research did not receive any specific grants from any funding agency in the public, commercial or nonprofit sectors.

Conflict of interest: there is not.

REFERENCES

- 1 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.
- 2 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.
- 3 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.
- 4 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.
- 5 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.

- 6 European Pressure Ulcer Advisory Panel and National Pressure Ulcer Advisory Panel PPPIA. Prevention and Treatment of Pressure Ulcers : Quick Reference Guide. *Clin Pract Guidel* 2014; : 1–75.
- 7 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.
- 8 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.
- 9 Gargon E, Gurung B, Medley N, *et al*. Choosing Important Health Outcomes for Comparative Effectiveness Research: A Systematic Review. *PLoS One* 2014; **9**: 12.
- 10 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.
- 11 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.
- 12 Ashby R, Bland JM, Cullum N, *et al*. Reflections on the recommendations of the EWMA Patient Outcome Group document Last. *J Wound Care* 2010; **19**: 282–5.
- 13 Miranda JS, Patricia L, Abbade F, Deonizio AP, Abbade JF, Mbuagbaw L. Quality of reporting of outcomes in trials of therapeutic interventions for pressure ulcers in adults: a protocol for a systematic survey. *BMJ Open* 2019; : 1–6.

- 14 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.
- 15 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.
- 16 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.
- 17 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.
- 18 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.
- 19 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.
- 20 Enoch S, Price P. Should alternative endpoints be considered to evaluate outcomes in chronic recalcitrant wounds? *World Wide Wounds* 2004; : 12p–12p.

- 21 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.
- 22 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.

For Peer Review

Manuscript under review - CONFIDENTIAL

Table 1 - Characteristics of included studies.

Data	Frequency	Percentage
	N=60	(IC 95%)
Impact Factor (IF) of the Journal		
< 1.0	08	13.3 (6.9 – 24.2)
≥ 1.0 e < 3.0	43	71.7 (59.2 – 81.5)
≥ 3.0	06	10.0 (4.7 – 20.1)
Whithout IF	03	5.0 (1.47 – 18.7)
The jornal endorse the CONSORT	37	61.7 (49.0 – 72.9)
Year of publication		
Before 2010	15	25.0 (15.8 – 38.2)
After 2010	45	75.0 (62.8 – 84.2)
Continent where the study made		
Asia	25	41.7 (30.0 – 54.3)
Europe	20	33.3 (22.7 – 45.9)
North America	09	15.0 (8.1 – 26.1)
Oceania	03	5.0 (1.7 – 13.7)
Europe-Asia	02	3.3 (0.9 – 11.3)
Not informed	01	1.7 (0.3 – 8.8)
Sample size		

Manuscript under review - CONFIDENTIAL

< 100 participants	52	86.7 (75.8 – 93.1)
≥ 100 participants	08	13.3 (6.9 – 24.1)
Multicentric study	16	26.7 (17.1 – 39.0)
Funding Status		
Only other funding different of industry	10	16.7 (9.3 – 28.0)
Only Industry sponsored	24	40.0 (28.6 – 52.6)
Industry and others	03	5.0 (1.7 – 13.7)
No funding	04	6.7 (2.6 – 15.9)
No declared	19	31.7 (21.3 – 44.2)
Pharmacological intervention	22	36.7 (25.6 – 49.3)
Intervention category		
Topical	19	31.7 (21.3 – 44.2)
Systemic Therapy	16	26.7 (17.1 – 39.0)
Physical therapy	15	25.0 (15.8 – 38.2)
Negative pressure therapy	06	10.0 (4.7 – 20.1)
Others	04	6.7 (2.6 – 15.9)

Table 2 - Frequency and classification of primary outcomes in included studies.

Manuscript under review - CONFIDENTIAL

Data	Frequency	Percentage (IC 95%)
RCT with primary outcomes (n=60)	40	66.7 (54.1 – 77.3)
Number of primary outcomes per RCT (n = 40)		
One outcome	24	60.0 (44.6 – 73.6)
Two outcomes	10	25.0 (14.2 – 40.2)
Three outcomes	04	10.0 (3.9 – 23.0)
Four outcomes	01	2.5 (0.4 – 12.9)
Five outcomes	01	2.5 (0.4 – 12.9)
Classification of primary outcome (n=65)		
Non-healing outcomes	53	81.5 (70.5 – 89.1)
Healing outcomes	12	18.5 (10.9 – 30.4)

Table 3 - Score of the included studies.

Completeness score of outcomes	Frequency (n=242)	Percentage (IC 95%)
0	0	0.0 (0.0 – 1.6)
1	0	0.0 (0.0 – 1.6)
2	2	0.8 (0.2 – 2.9)
3	26	10.7 (7.4 – 15.3)
4	65	26.9 (21.7 – 32.8)

5 149 61.6 (55.3 – 67.7)

Table 4 - Frequency of each of the five elements of completeness of outcome, in the included studies.

Data	Frequency (n = 242)	Percentage (IC 95%)
Domain or title of the outcome	242	100.0 (98.4 – 100.0)
Specific technique / instrument used to make the measurement	203	83.9 (78.7 – 88.0)
Metric or specific format of data to be used for analysis	255	93.0 (89.0 – 95.6)
Aggregation method (how the data of each group will be summarized)	174	71.9 (65.9 – 77.2)
Description of the time for evaluation	241	99.6 (97.7 – 99.9)

Manuscript under review - CONFIDENTIAL

Table 5 - Classification of the titres of the outcomes of included studies.

Outcome Domain	Frequence (n = 242)	Percentage (IC 95%)
Reduction of wound area	92	38.0 (32.1 – 44.3)
Change in wound condition	51	21.1 (16.4 – 26.6)
Healing	31	12.8 (9.2 – 17.6)
Others	14	5.8 (3.5 – 9.5)
Performance of curative	12	5.0 (2.9 – 8.5)
Biomarkers	12	5.0 (2.9 – 8.5)
Quality of life	11	4.5 (2.6 – 7.9)
Healing time	9	3.7 (2.0 – 6.9)
Signs of infection	5	2.1 (0.9 – 4.7)
Signals and symptoms	4	1.7 (0.6 – 4.2)
Reduction of bacterial load	1	0.4 (0.1 – 2.3)

Table 6 - Grouping of techniques / instrument per domain to reduction of wound area, change in wound conditions and healing.

Reduction of wound area (n=92)	N° outcomes (%)
Described technique	83 (90.2)
- Digital planimetry	34 (41.0)
- Planimetry	33 (39.8)
- Instrument / scale	9 (10.8)

- Evaluation	3 (3.6)
- Questionnaire	2 (2.4)
- Digital planimetry and histological analysis	1 (1.2)
- Fill with saline solution	1 (1.2)
Technique not described	9 (9.8)
Change in wound condition (n = 51)	
Described technique	42 (82.4)
- Instrument / scale	23 (54.8)
- Planimetry	5 (11.9)
- Digital planimetry	5 (11.9)
- Questionnaire	4 (9.5)
- Clinical evaluation	2 (4.8)
- Biomarkers evaluation	1 (2.4)
- Weight of dressing	1 (2.4)
- Protocol	1 (2.4)
Technique not described	9 (17.6)
Healing (n=31)	
Described technique	21 (67.7)
- Planimetry	7 (33.3)
- Instrument / scale	5 (23.8)
- Clinical evaluation	3 (14.3)
- Digital planimetry	5 (23.8)
- Questionnaire	1 (4.8)
Technique not described	10 (32.3)

Manuscript under review - CONFIDENTIAL

Table 7 - Classification of the quality of the results of the included studies.

Results of reported outcomes	Frequence N= 242	Percentage (IC 95%)
Complete		
Odds Ratio or Relative Risk and Precision Measurement (Confidence Interval)	51	21.1 (16.4 – 26.6)
Incomplete		
Only value p	141	80.1 (52.0 – 64.3)
Only qualitative data	34	19.3 (10.2 – 19.0)
p value and qualitative data	01	0.6 (0.1 – 2.3)
Not reported		
	15	6.2 (3.8 – 9.9)

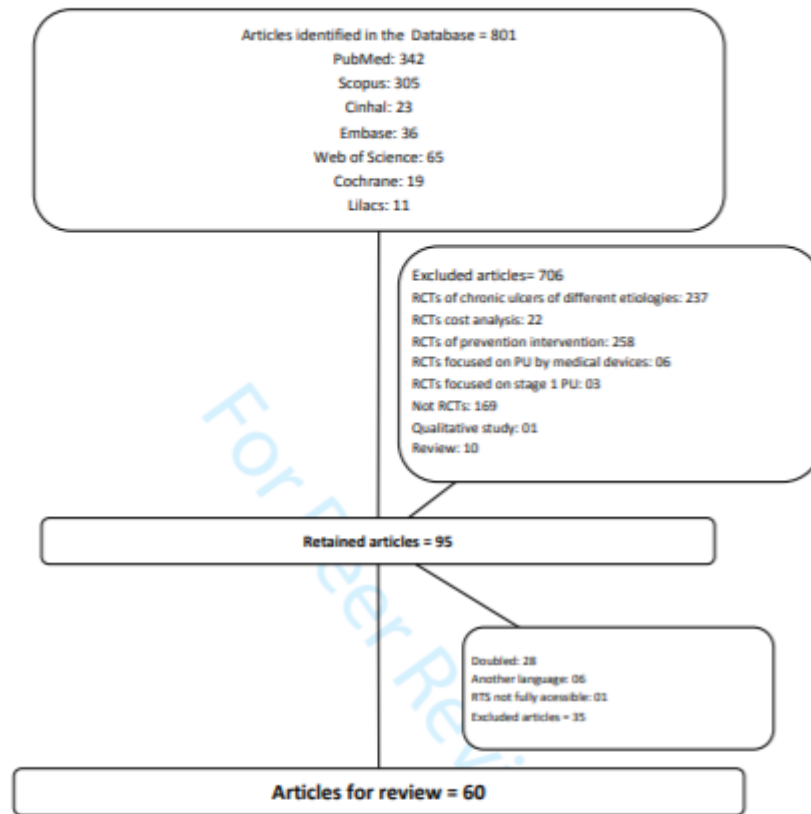


Figure 1: Diagram showing the selection procedure of the studies.

Manuscript under review - CONFIDENTIAL

2

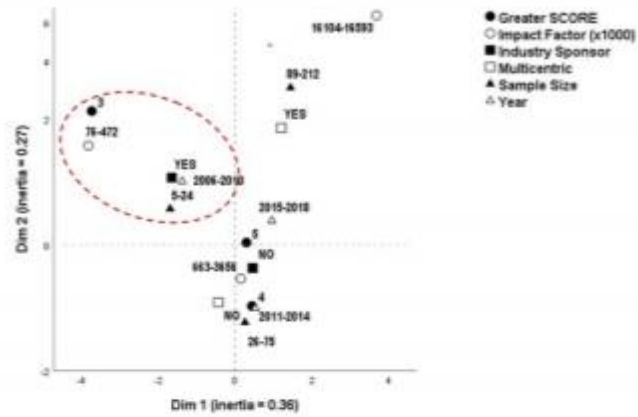


Figure 2: Perceptual map of multiple correspondence analysis between the highest outcome scores and study characteristics: the year of publication, the impact of the journal (x1000), whether the study was multicenter, sample size and whether it was sponsored by the industry.



Anexo

ANEXO A - DISPENSA DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



unesp

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JULIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu



Teléfono: (14) 3890-1605/3630-1028/3890-1310
E-mail secretaría: cep@fmb.unesp.br/cep@fmb.unesp.br
E-mail Comunicação: sinclair@fmb.unesp.br

Endereço: Chácara Buitrago III s/nº - Rua João Junqueira - Botucatu - SP
CEP: 13608-970

Registrado no CENEP em 2004/197

Ofício nº 004/2017 - CEP

Botucatu, 13 de dezembro de 2017.

Prezada Senhora,

Em referência ao Projeto "Análise dos desfechos de eficácia das intervenções terapêuticas dos ensaios clínicos randomizados de lesões por pressão em adultos: pesquisa sistemática.", a ser conduzido pela pesquisadora Jéssica Steffany Miranda e orientada por Vossa Senhoria, informo que não é necessário parecer ético, por tratar-se de revisão sistemática, não envolvendo direta ou indiretamente seres humanos.

Atenciosamente,


Prof. Dra. Silvana Andréa Molina Lima

Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

Ilustríssima Senhora

Prof. Dra. Luciana Patrícia Fernandes Abbade

Departamento de Dermatologia e Radioterapia
Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP