



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

Laís Martins Moreira dos Anjos

**Terapia de pressão negativa comparada a curativos
convencionais em pacientes com feridas cutâneas
complexas: parecer técnico-científico**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Fi-
lho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de
Mestra em Pesquisa Clínica.

Orientadora: Profa. Dra. Luciana Patrícia Fernandes Abbade
Coorientadora: Profa. Dra. Silvana Andrea Molina Lima

**Botucatu
2022**

Laís Martins Moreira dos Anjos

Terapia de pressão negativa comparada a curativos
convencionais em pacientes com feridas cutâneas
complexas: parecer técnico-científico

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Fi-
lho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de
Mestra em Pesquisa Clínica.

Orientadora: Profa. Dra. Luciana Patrícia Fernandes Abbade
Coorientadora: Profa. Dra. Silvana Andrea Molina Lima

Botucatu
2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Anjos, Laís Martins Moreira dos.

Terapia de pressão negativa comparada a curativos convencionais em pacientes com feridas cutâneas complexas : parecer técnico-científico / Laís Martins Moreira dos Anjos. - Botucatu, 2022

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Luciana Patrícia Fernandes Abbade
Coorientador: Silvana Andrea Molina Lima
Capes: 40101029

1. Ferimentos e lesões. 2. Cicatrização. 3. Tratamento de ferimentos com pressão negativa. 4. Curativos.

Palavras-chave: Curativos; Curativos convencionais; Feridas; Feridas cutâneas complexas; Terapia de pressão negativa.

Dedicatória

Ao meu noivo Ricardo, à minha mãe Eliza, à minha irmã Stheffani, ao meu avô Ivo, à minha tia Maia e à toda minha grande família, que ficam tão felizes quanto eu com a realização dos meus projetos. Com vocês, todo momento é uma realização.

Aos meus amigos, que também são minha família, por me incentivarem e serem fonte de alegria.

À minha tia Rita (*in memoriam*), uma das minhas incentivadoras, que com certeza estaria comemorando muito. Eu sinto saudade...

À minha Escola, Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), onde tive a oportunidade de conhecer grandes Mestres e de aprender a ser Médica Dermatologista.

Agradecimentos

À Professora Luciana Abbade, que desde a graduação, é uma inspiração, por ter me dado a oportunidade de ser sua orientanda e de poder contribuir com a Ciência e com o SUS.

À Professora Silvana Molina, por ter contribuído com a construção deste projeto.

À Médica Lury Bueno que, durante a sua graduação, foi bolsista PIBIC e colaborou com a construção do projeto, a seleção dos artigos e a extração de dados.

Às Enfermeiras Raquel Colenci e Marcelli Vocci e à Acadêmica Natália Luna, por colaborarem com a seleção dos artigos e a extração de dados.

À Enfermeira Meire Novelli e aos Médicos Dermatologistas Gabriel Peres e Anna Miola, por contribuírem com sugestões valiosas durante o exame de qualificação.

Sem vocês, este projeto não seria possível. Muito obrigada!

Sumário

1	APRESENTAÇÃO	8
2	DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE	10
3	RESUMO EXECUTIVO	11
4	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	15
5	INTRODUÇÃO	16
5.1.	Aspectos clínicos, epidemiológicos, diagnóstico e tratamento das feridas complexas	16
5.1.1.	Úlceras do pé diabético e lesões pós amputação em diabéticos	16
5.1.2.	Úlceras venosas e arteriais	19
5.1.3.	Feridas traumáticas	22
5.1.4.	Deiscências cirúrgicas	23
5.1.5.	Fasciíte necrosante	24
5.2.	Descrição da terapia de pressão negativa	27
5.3.	Vantagens e desvantagens da terapia de pressão negativa em relação aos outros tratamentos para feridas complexas utilizadas no SUS	30
6	OBJETIVO DESTE PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO	31
7	MÉTODOS	32
7.1.	Pergunta da pesquisa	32
7.2.	Critérios de elegibilidade	34
7.3.	Base de dados e estratégia de busca	34
7.4.	Seleção dos estudos	38
7.5.	Extração de dados	38
7.6.	Avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica	39
7.7.	Análise dos dados	42
8	RESULTADOS	43
8.1.	Estudos selecionados	43
8.2.	Caracterização dos estudos incluídos	45
8.2.1.	Ensaio Clínicos Randomizados	45
8.2.2.	Revisões sistemáticas	47
8.3.	Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos	50
8.3.1.	Ensaio Clínicos Randomizados	50
8.3.2.	Revisões Sistemáticas	51
8.4.	Síntese dos resultados dos desfechos avaliados	52

8.4.1. Evidências da TPN em pé diabético e coto de amputação de pé diabético .	52
8.4.2. Evidências da TPN em úlcera venosa, arterial e pós-enxerto	60
8.4.3. Evidências da TPN em feridas pós- traumáticas sem fraturas	61
8.4.4. Evidências da TPN em feridas de outras etiologias: fasciíte necrosante e deiscências.....	62
9 DISCUSSÃO	64
10 CONCLUSÃO	67
11 RECOMENDAÇÕES.....	68
12 REFERÊNCIAS.....	70
13 ANEXOS	76

1 APRESENTAÇÃO

Lesões cutâneas de difícil cicatrização, também denominadas de feridas complexas, são representadas principalmente pelas úlceras de pés diabéticos, úlceras venosas, arteriais, feridas traumáticas extensas, úlceras pós infecções graves de partes moles (por exemplo, pós fasciíte necrosante), deiscências cirúrgicas e feridas em coto de amputação. Sejam crônicas ou agudas, as feridas complexas possuem causas variadas e impactam o sistema de saúde do Brasil e do mundo. No entanto, os dados sobre sua prevalência variam, sendo que, em países desenvolvidos, cerca de 3% da população possui úlceras venosas e, de 5% a 10% dos indivíduos com diabetes desenvolveram úlceras nos pés, secundárias a neuropatia, insuficiência arterial ou outros. ^{1,2}

A presença de uma ferida complexa implica em cuidado multiprofissional, aumento do tempo de internação e da carga de trabalho dos profissionais, aumento dos gastos com recursos humanos e materiais, além de maior morbimortalidade e dos riscos de problemas emocionais para o paciente.

Dessa maneira, o investimento em tratamentos mais efetivos, não apenas recursos como curativos, são essenciais na tentativa de minimizar os problemas gerados e, assim, melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

Neste cenário, surge como alternativa, a Terapia de Pressão Negativa (TPN), proposta por Argenta e Morykwas.³ Esta terapia é uma tecnologia composta por um curativo de interface, em conexão a um aparelho que promove pressão subatmosférica (negativa) e visa preparar feridas para novas cirurgias, reduzir o risco de infecção e reduzir o tempo de cicatrização (com ou sem intervenção cirúrgica).⁴

Existem algumas revisões sistemáticas (RS) acerca da utilização da TPN em determinadas feridas complexas, como as venosas, arteriais, úlceras de pés diabéticos, feridas traumáticas abertas, entre outras. Além

do mais, há novos ensaios clínicos randomizados (ECR) que não estão nestas RS. Portanto, se faz necessário uma síntese destes estudos com uma avaliação crítica para que haja um entendimento mais amplo das evidências relacionadas a esta terapia nos diversos tipos de feridas.

Atualmente a TPN é realizada em muitos serviços de saúde privados e públicos para tratamento de diversos tipos de feridas complexas. Desde 1997, estudos sobre essa terapia buscam comprovar sua real eficácia em comparação a outros métodos utilizados e difundidos nos sistemas de saúde mundialmente. No Brasil, esta terapia é autorizada pela ANVISA, mas até o momento, não há um parecer técnico-científico (PTC) que valide sua implementação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Neste contexto, foi elaborado o presente Parecer Técnico Científico (PTC) com objetivo de avaliar as evidências sobre a eficácia/efetividade e segurança da TPN no tratamento de feridas complexas com a intenção de auxiliar gestores e profissionais da saúde na tomada de decisão a respeito da possível inclusão da tecnologia no SUS. A preparação deste parecer foi de acordo com as diretrizes metodológicas para elaboração de PTCs propostas pelo Ministério da Saúde em 2021.⁵

2 DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

As autoras declaram não haver conflitos de interesse que possam ter influenciado os resultados deste parecer

3 RESUMO EXECUTIVO

Pergunta: Nos pacientes com feridas complexas, a Terapia de Pressão Negativa (TPN), em comparação aos outros tratamentos locais, apresenta melhor taxa de cicatrização, preservação do membro, diminuição do tempo de hospitalização e dos custos?

População-alvo: Pacientes com feridas complexas.

Tecnologia: Terapia de Pressão Negativa. Nomes comerciais, no Brasil: *Carilex*® e *PICO*®. A TPN é tecnologia para tratamento de feridas de diversas etiologias. É composta por um curativo de interface colocado na ferida o qual se conecta a um aparelho que promove pressão subatmosférica (negativa) de forma controlada e localizada.

Comparador: Curativos convencionais realizados conforme protocolo de cada instituição.

Delineamento dos estudos elegíveis: Revisões sistemáticas (RS) com ou sem metanálise de ensaios clínicos randomizados (ECR) e ECR.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Realizada busca nas bases de dados: The Cochrane Library, EMBASE, PubMed e Biblioteca Virtual da Saúde (BVS) até fevereiro de 2021.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Feridas do pé diabético e úlceras pós amputação em pacientes diabéticos (14 RS e 2 ECR) – evidências de baixa certeza de que a TPN comparada com tratamento padrão pode aumentar a proporção de feridas cicatrizadas, reduzir o tempo de cicatrização e ser uma terapia segura. A evidência que a TPN diminui o risco de amputação é incerta. Nenhum dos estudos incluídos forneceu evidências de maior qualidade quanto ao custo-efetividade e qualidade de vida. Úlceras venosas ou arteriais (1 RS com 60 participantes) – há evidências limitadas sobre o uso da TPN para o tratamento destas lesões. Feridas traumáticas sem fratura (1 RS com 509 participantes e 1 ECR

com 174 participantes) – não houve evidências para utilização da TPN. Deiscências cirúrgicas (1 ECR com 507 participantes) – apresentou tempo médio para fechamento da ferida significativamente menor no braço TPN do que no controle, mas a evidência foi limitada por alto risco de viés deste ECR. Fasciíte necrosante (2 RS que incluíram participantes com esta ferida) – não houve evidências para utilização da TPN.

Conclusões: em feridas complexas incluídas neste parecer, há evidências de baixa certeza para a eficácia em relação a cicatrização e segurança da TPN em comparação ao tratamento padrão apenas para feridas diabéticas e pós-amputação. Não há evidências que apoiam a TPN em úlceras venosas, arteriais, traumáticas sem fraturas, deiscências e fasciíte necrosante, com necessidade de mais estudos.

EXECUTIVE SUMMARY

Question: In patients with complex wounds, does Negative Pressure Wound Therapy, in comparison to other local treatments, show a better healing rate, limb preservations and decrease both in hospitalization time and costs?

Target population: patients with complex wounds.

Technology: Negative pressure wound therapy. Trade names in Brazil: *Carilex*® and *PICO*®. NPWT is a technology developed for the treatment of wounds from different etiologies. It is constituted of an interface dressing placed in the wound, which is connected to a device that provides subatmospheric pressure (negative) in a controlled and localized way.

Comparator: standard dressings used according to each institution's protocol.

Design of eligible studies: Systematic Reviews (SRs) with or without meta-analysis of Randomized Controlled Trials (RCTs) and RCTs.

Method of search and analysis of scientific evidences: it has been carried out a search in the following databases: The Cochrane Library, Embase, PubMed and Virtual Health Library (BVS, from the acronym in Brazilian Portuguese) until February, 2021.

Summary of results from selected studies: Diabetic foot wounds and post-amputation ulcers (14 SRs and 2 RCTs) – low certainty evidence that NPWT in comparison with the standard treatment may increase the proportion of healed wounds, diminish the healing time and become a safe therapy. The evidence that states that NPWT reduces the risk of amputation is uncertain. None of the included studies provided evidence of higher quality regarding the cost-effectiveness and life quality. Venous or arterial ulcers (1 SR with 60 participants) – there are limited evidence on the use of NPWT for the treatment of these wounds. Traumatic wounds without fracture (1 SR with 509 participants and 1 RCT with 174 participants) – there

were no evidence for the use of NPWT. Surgical dehiscences (1 RCT with 507 participants) – presented an average time for wound healing significantly lower in the NPWT branch in comparison to control group, but the evidence was limited due to high risk of bias of this RCT. Necrotizing fasciitis (2 SRs that included participants with this wound) – there were not evidence for the use of NPWT.

Conclusions: In complex wounds included in this report, there is low certainty evidence for the efficacy regarded to healing and safety in NPWT in comparison to the standard treatment only for diabetic and post-amputation wounds. There is no evidence to support NPWT in venous, arterial, traumatic wounds nor in dehiscences and necrotizing fasciitis, which requires further research.

4 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Tipo: produto (inciso IV do art. 1º do Decreto n. 7.646, de 21 de dezembro/2011)

Tecnologia: Terapia de Pressão Negativa (TPN)

Nome comercial: *Carilex*® e *PICO*®

Detentor do registro: Carilex Medical, INC. – Taiwan e Smith & Nephew Comércio de Produtos Médicos Ltda – Reino Unido

Fabricante: Carilex Medical, INC (*Carilex*®) e Smith & Nephew Comércio de Produtos Médicos Ltda (*PICO*®)

Indicação aprovada na Anvisa: tratamento de feridas traumáticas, deiscência, queimaduras de espessura parcial, úlceras por pressão, úlceras diabéticas nos pés, úlceras venosas nas pernas e enxertos.

Indicação proposta: tratamento de úlceras do pé diabético, lesões pós amputação dos diabéticos, úlceras vasculares tipo venosas e arteriais, feridas traumáticas, deiscências cirúrgicas e fasciíte necrosante.

Patente: a tecnologia não está patenteada visto que vários fabricantes produzem aparelhos capazes de fornecer pressão negativa associados a curativos de interface.

Contraindicações: não deve ser realizada em feridas com presença de tecidos necróticos ou na exposição de estruturas vitais (órgãos ou vasos) além de neoplasia maligna no leito ou nos bordos da ferida.

Precauções: assegurar os equipamentos não estejam colocados em uma posição que possam causar lesão no paciente (pressão, estrangulamento, torniquete). Os equipamentos também não devem estar expostos a fonte de calor ou a locais contaminados.

Riscos associados: perfuração de órgãos ou de vasos sanguíneos, com consequentes complicações hemorrágicas.

Eventos adversos: dor local e infecção secundária.

5 INTRODUÇÃO

5.1. Aspectos clínicos, epidemiológicos, diagnóstico e tratamento das feridas complexas

Feridas complexas compreendem lesões cutâneas, crônicas ou agudas, de difícil cicatrização. A etiologia dessas feridas é variada e a necessidade de equipe multiprofissional, tratamentos prolongados, que oneram o sistema de saúde, e o risco de complicações para o paciente são fatores comuns a todas elas. Estima-se que a prevalência das feridas complexas seja de 1% na população.⁶

Neste PTC foram avaliadas as úlceras do pé diabético e lesões pós amputação dos diabéticos, úlceras vasculares tipo venosas e arteriais, feridas traumáticas sem fraturas ósseas, feridas secundárias a deiscência cirúrgica e fascíte necrosante.

A seguir, será abordado aspectos clínicos e epidemiológicos, além do tratamento recomendado, e que será comparado a TPN, de cada tipo de ferida separadamente.

5.1.1. Úlceras do pé diabético e lesões pós amputação em diabéticos

O diabetes mellitus (DM) é uma condição crônica causada por elevação dos níveis de glicose no sangue. A insulina, hormônio que regula a glicemia, não é produzida em paciente com DM tipo 1. Já o DM tipo 2 é caracterizado por insensibilidade das células à insulina e redução da secreção de insulina.⁷

A prevalência global do DM aumentará até o final da década de 2030, devido ao envelhecimento da população, a obesidade e aos estilos de vida cada vez mais sedentários. A Organização Mundial da Saúde (OMS) projeta que o diabetes será a sétima principal causa de morte em

2030. A prevalência nacional de DM é de 6,2 a 6,9%, sendo o sexo feminino o mais acometido, segundo dados da Sociedade Brasileira de Diabetes.⁸

O DM está associado a complicações microvasculares como retinopatia, nefropatia e neuropatia; e complicações macrovasculares, incluindo cardiovasculares, doença cerebrovascular e arterial obstrutiva periférica (DAOP).⁷

A combinação de neuropatia periférica e DAOP contribui para o desenvolvimento de ulceração do pé (Figura 1), que pode levar ao desbridamento cirúrgico ou amputação do pé ou do membro inferior. As úlceras ocorrem em cerca de 15% dos pacientes com DM, em algum momento no decorrer da doença, ocasionando diminuição da qualidade de vida além de limitações físicas e emocionais.⁹



Figura 1: Úlcera pós desbridamento de tecido necrosado em paciente diabético. Fonte: Disciplina de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu -Unesp.

As úlceras no pé diabético são definidas pelo Consenso Internacional sobre pé diabético como feridas que ocorrem abaixo do nível

do tornozelo, em indivíduos portadores de Diabetes Mellitus (DM). São consideradas crônicas quando estão presentes por 6 semanas ou mais.⁹⁻

11

A ferida cutânea pode se estender ao músculo, tendão e osso e a gravidade das úlceras pode ser classificada por diversos sistemas.^{8,9} São considerados fatores de risco para atraso de cicatrização dessas úlceras: tamanho e profundidade da lesão, infecção secundária, DAOP, doença terminal renal (estas duas últimas complicações também da própria DM). Além disso, o risco de recorrência é alto, podendo chegar a 70% em 5 anos.

8,11,12

A falha na cicatrização e a recorrência de lesões podem levar a amputação. Pacientes com DM têm um risco de 10 a 20 vezes maior de amputação não traumática de um membro, ou parte de um membro inferior, do que pessoas sem DM.^{8,11,12}

As úlceras do pé diabético são feridas crônicas e cotos de amputação pós-cirúrgico são considerados feridas agudas, a menos que não cicatrizem e se tornem crônicas.^{10,12,13}

A terapia tópica tem como objetivo manter a úlcera limpa, úmida e coberta, favorecendo o processo de cicatrização (formação de tecido de granulação e epitelização). Recomenda-se limpeza da ferida e curativo que deve proporcionar trocas gasosas, fornecer isolamento térmico e ser isento de substâncias tóxicas. A troca do curativo pode ser realizada diariamente como por exemplo quando se utiliza apenas gazes umedecidas com solução salina (soro fisiológico – SF a 0,9%), ou de acordo com a saturação quando se utiliza outros tipos de curativos, como por exemplos os oclusivos e semioclusivos. Estes curativos são indicados de acordo o predomínio do tipo de tecido, carga bacteriana e a prioridade que o tratamento no momento da avaliação da ferida.^{8,9}

A remoção de tecidos inviáveis deve ser realizada, pois o tecido necrótico inibe a cicatrização. O desbridamento para remoção destes

tecidos pode ser realizado de maneira enzimática, autolítica, mecânica ou cirúrgica e cabe ao profissional da saúde a escolha do método de acordo com a ferida, a habilidade do profissional e os protocolos das instituições de saúde. O desbridamento excessivo pode piorar a ferida e aumentar as complicações.^{9,11,12} Há poucas evidências que o desbridamento cirúrgico promova a cicatrização em feridas de pé diabético.¹¹⁻¹³

5.1.2. Úlceras venosas e arteriais

Insuficiência venosa crônica (IVC) ocorre mais frequentemente nos membros inferiores devido a anormalidade do sistema venoso superficial, profundo ou ambos (refluxo e/ou obstrução). Idade avançada, o sexo feminino, o número de gestações, obesidade e histórico familiar são fatores de risco para IVC. Tabagismo, uso de anticoncepcionais orais e terapia de reposição hormonal podem colaborar com o desenvolvimento da doença, porém não há evidências concretas. Até 80% da população pode apresentar graus mais leves e a evolução para os estágios mais graves com úlceras crônicas pode chegar a 15 ou 20% no Brasil.^{13,14}

A DAOP é uma doença arteriosclerótica sistêmica que tem por definição o acometimento da aorta e seus ramos. Está presente em 10 a 25% na população acima de 55 anos e apesar de 70 a 80% dos pacientes serem assintomáticos, é associada com elevada morbidade e mortalidade (risco de morte por doença cardiovascular). A idade avançada, o tabagismo e o diabetes são os principais fatores de risco. O conhecimento dos fatores de risco da doença é essencial para o seu diagnóstico precoce e adequado tratamento.^{14,15}

No Brasil, em 2000, ocorreram 61.000 internações por úlceras de perna nos hospitais públicos.^{15,16} As causas mais prevalentes são as úlceras por IVC (úlceras venosas) e DAOP (úlceras arteriais) que pode causar ulceração devido a isquemia/hipóxia do membro. As úlceras podem ter

etiologia venosa e arterial e serem portados de etiologia mista. Para diagnóstico diferencial do tipo de úlcera da perna é imprescindível uma anamnese, além de exame físico, exames laboratoriais e avaliação hemodinâmica que inclui uma avaliação do suprimento para a perna usando o índice tornozelo braquial (ITB), medida que utiliza o ultrassom Doppler portátil.^{16,17}

A IVC pode causar úlceras recorrentes – 35% dos pacientes com úlceras venosas (Figura 2) apresentaram 4 ou mais episódios de ferida ao longo da vida. A área inicial da ferida e o tempo de duração estão relacionadas com a chance de cicatrização de maneira inversamente proporcional.^{16,17}



Figura 2: Úlcera venosa na região medial do membro inferior direito.
Fonte: Disciplina de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu -Unesp.

O tratamento local para úlceras venosas inclui limpeza, desbridamento quando necessário e curativos que promovam preparo do leito da ferida e diminuam o risco de infecção. O tratamento de primeira linha é a terapia de compressão com bandagens, meias ou dispositivos mecânicos que auxiliam o retorno venoso e reduzem o refluxo venoso, sendo contraindicado em pacientes com DAOP grave concomitante. Meias de compressão

de 30 a 35 mmHg (após a cicatrização das úlceras) e correção cirúrgica da doença venosa subjacente diminuem as chances de recidiva das úlceras venosas. A pentoxifilina pode ser associada a terapia de compressão.^{17,18}

A úlcera arterial (Figura 3) representa 10 a 25% dos casos de úlceras crônicas dos membros inferiores.



Figura 3: Úlcera arterial com leito desvitalizado e exposição de tendão.

Fonte: Disciplina de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu -Unesp.

O tratamento das úlceras arteriais é direcionado a corrigir o fluxo de suprimento sanguíneo arterial, por revascularização endovascular ou cirurgia aberta ou ainda com o uso de derivados de prostaglandinas quando a revascularização não é possível. Não há evidência de que tratamentos tópicos influenciam a cicatrização. Assim, procedimentos que induzem maior demanda de oxigênio, como o desbridamento, devem ser evitados. A oxigenoterapia hiperbárica pode ser utilizada em pacientes sem melhora das úlceras após revascularização, diminuindo o risco de amputação.^{17,18}

5.1.3. Feridas traumáticas

Feridas traumáticas compreendem lesões de tamanho variado, desde abrasões e pequenas incisões ou lacerações na pele até feridas com danos ou perda extensa de tecido cutâneo e de estruturas subjacentes, como osso ou vísceras. A extensão da ferida está intimamente ligada ao mecanismo do trauma (contuso, esfaqueamento, ferimento por arma de fogo, queimaduras, esmagamento, mordida de animais entre outros).¹⁹

De acordo com o Ministério da Infraestrutura, o número de mortos em acidentes de trânsito em 2021 foi de 21.545 e o número de feridos e ilesos foi de 1.349.5736 de pessoas.²⁰ Deve-se ainda considerar o alto índice de violência no país. A taxa de homicídios em 2019 foi de 21,7 mortes por 100mil habitantes, totalizando 45.503 vítimas em todo país.²¹

A necessidade de atendimento de urgência segundo o protocolo de Suporte de Vida Avançado no Trauma (ATLS) precede o tratamento das feridas traumáticas, visando tratar potenciais riscos iminentes de morte.²² Entretanto, passada a fase inicial, o tratamento destas feridas visa preservar, ou restaurar, tanto a função quanto a forma, minimizando assim a incapacidade e desfiguração. Assim, algumas feridas serão fechadas cirurgicamente de forma primária ou ainda cobertas por enxertos enquanto outras serão deixadas cicatrizar por segunda intenção ou preparadas para serem enxertadas.^{18,19}. Nestas duas últimas situações, os curativos e tecnologias para preparar o leito da ferida para cicatrização são fundamentais para acelerar a cicatrização.¹⁶

5.1.4. Deiscências cirúrgicas

A ferida cirúrgica fechada por primeira intenção pode tornar-se complexa (deiscência cirúrgica) quando apresenta abertura da sutura (Figura 4). Complicações como seroma, hematoma e infecção são fatores de risco para a deiscência. Desnutrição, obesidade e tabagismo são outros fatores associados a deiscência, uma vez que os estágios da cicatrização (hemostasia, inflamação, proliferação e remodelação tecidual) podem ser prejudicados. Deficiência da técnica cirúrgica, tensão excessiva das bordas da ferida e baixa perfusão para essa área, além de cirurgias de emergência também apresentam aumento da chance de deiscência. A prevalência de deiscência cirúrgica chega a 15% no Brasil.^{23,24}

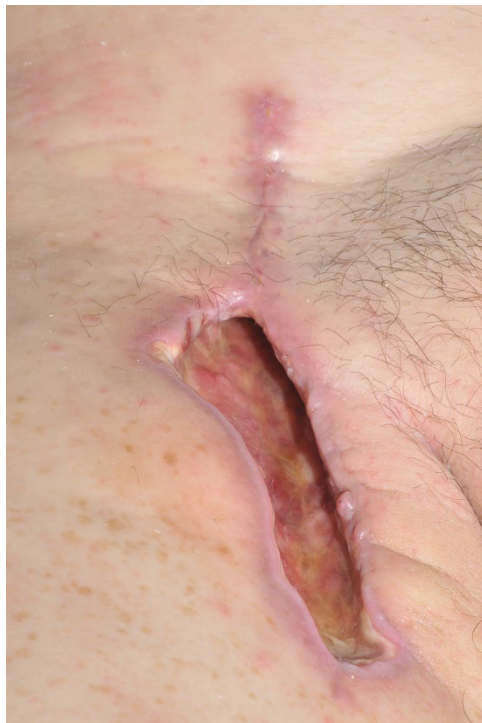


Figura 4: Deiscência pós cirurgia de esvaziamento linfonodal por metástase de melanoma. Fonte: Disciplina de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu -Unesp.

Técnicas de cicatrização por terceira intenção (feridas que são corrigidas cirurgicamente por enxerto após formação de bom tecido de granulação), coberturas oclusivas para absorção de exsudação e manutenção de umidade fisiológica no leito da ferida podem ser utilizadas para acelerar a cicatrização. Porém, quando infectadas, o preenchimento do espaço morto e o desbridamento de tecidos inviáveis devem ser realizados. Curativos recobertos com prata, como carvão, alginato e espumas podem ser utilizados de acordo com as características da lesão e devem ser trocados de acordo com o grau de carga bacteriana (colonizadas e infectadas) e do volume do exsudato. ^{23,24}

5.1.5. Fasciíte necrosante

A fasciíte necrosante (FN) é um processo infeccioso agudo, no qual ocorre necrose da epiderme, da derme, do tecido subcutâneo e da fáscia muscular superficial e profunda (Figura 5). A taxa de mortalidade chega a 40% devido a sepse e choque, uma vez que a evolução é rápida com endarterite obliterante, trombose da microcirculação local e necrose devido a ação de endo e exotoxinas produzidas pela espécie bacteriana infectante, ou outras espécies infectantes. Além disso, o tratamento tardio ou apenas clínico, favorecem esta evolução. Logo, medidas de suporte e de cuidados intensivos devem estar disponíveis. ²⁴⁻²⁶



Figura 5: Fasciíte necrosante na fase inicial. Fonte: Disciplina de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu -Unesp.

Ferimentos que cursam com lesão de continuidade (ferimentos perfurantes, mordeduras, picadas de inseto, pequenos procedimentos invasivos com punção ou incisão) ou até mesmo contusão sem solução de continuidade, podem causar a inoculação de patógenos e culminar com a FN.²⁵

A FN polimicrobiana (tipo I) ocorre por associação de bactérias aeróbicas e anaeróbicas e corresponde a 70 a 80% dos casos. As bactérias mais envolvidas são *Streptococcus* do Grupo A, *Staphylococcus aureus* ou outras espécies de estafilococos, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. e outras bactérias Gram negativas. Já a FN monomicrobiana (tipo II), denominada “celulite gangrenosa estreptocócica”, é causada por estreptococos beta-hemolíticos do Grupo A, também referidos como *flesh-eating* bactéria, sendo o mais frequente o *S. pyogenes*.^{26,27}

Entre os fatores de risco estão a idade avançada, diabetes mellitus, obesidade, alcoolismo, desnutrição, imunossupressão, doença renal ou hepática crônica, doença vascular periférica e uso crônico de drogas

ilícitas. A incidência é semelhante em ambos os sexos e os membros inferiores são a localização mais acometida.

Inicialmente podem ocorrer eritema, edema, calor local discretos característicos de erisipela ou celulite, porém a dor pode ser desproporcional a apresentação clínica. Após 24-72 horas há evolução para lesão eritemato-violácea, vesico-bolhas de conteúdo hemorrágico, desaparecimento do limite da lesão, induração do tecido e aumento da dor. Na sequência, há palidez localizadas e a dor desaparece em decorrência da necrose. Febre, letargia, confusão mental e toxemia podem estar associados. A biópsia incisional profunda, de congelamento, pode ser útil para diagnóstico rápido. Além disso, exames de imagem como tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância magnética (RM) evidenciam edema subcutâneo, espessamento da fáscia, coleção de material purulento e mesmo presença de gases. Todavia, o diagnóstico clínico precoce e intervenções adequadas devem ocorrer o mais precoce possível o que inclui ampla cobertura antibacteriana e indicação de desbridamento cirúrgico.^{24,25}

A antibioticoterapia deve cobrir a FN polimicrobiana (germes Gram positivos, Gram negativos e anaeróbios). Ajustes na antibioticoterapia podem ocorrer após resultados de antibiograma de culturas/hemoculturas. O desbridamento cirúrgico deve ser associado ao tratamento antibacteriano, de maneira emergencial, para excisar o tecido necrótico, incluindo a fáscia. A margem de segurança do desbridamento pode evidenciar a necessidade de amputação caso haja acometimento de tecido muscular. A ferida cirúrgica permanece aberta e a reavaliação realizada em 24 horas.

A reparação da ferida cirúrgica que foi deixada aberta após o desbridamento (Figura 6), só deve ser feito após controle da infecção. Pode ser realizada com enxerto local, após preparo da ferida para recebimento de enxertia ou pode haver cicatrização por segunda intenção. Tratamentos coadjuvantes incluem a imunoglobulina intravenosa (IGIV), oxigenoterapia hiperbárica e a TPN.¹⁸



Figura 6: Ferida pós desbridamento de fasciíte necrosante. Fonte: Disciplina de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu -Unesp.

5.2. Descrição da terapia de pressão negativa

A TPN, proposta em 1997, é composta por um curativo de interface colocado sobre a ferida, em conexão a um aparelho que promove pressão subatmosférica (que na maioria dos aparelhos varia de -80mmHg a -125mmHg) aplicada através dele de forma controlada e localizada (Figura 7).



Figura 7: Terapia de pressão negativa em uma úlcera venosa. Fonte: Disciplina de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu -Unesp.

Algumas marcas de dispositivos estão atualmente disponíveis no Brasil, entre elas *Carilex*[®] (Anvisa 80311980001) e *PICO*[®] (Anvisa 80804050274). As empresas Carilex Medical, INC. – Taiwan e Smith & Nephew Comércio de Produtos Médicos Ltda – Reino Unido são fabricantes e detentoras de registro dos sistemas *Carilex*[®] e *PICO*[®], respectivamente, segundo consta no registro da ANVISA.

As apresentações comerciais passaram por aprimoramento como aparelhos portáteis e curativos descartáveis e são compostas por kits, contendo bomba portátil, reservatório, espuma (de diversos tamanhos e formatos), tubo de sucção e uma película adesiva.^{4,28,29} Os curativos de interface podem ser realizados com gaze ou curativos não permeáveis conectadas a bombas de sucção a vácuo.

A pressão aplicada pode variar de acordo com protocolos, sendo comumente 125mmHg. Além disso, a pressão pode ser aplicada de forma contínua ou cíclica.¹⁹

Ainda que os sistemas de TPN apresentem aspectos que os diferenciam, o princípio de aplicação de pressão negativa sobre a ferida, em um

ambiente a vácuo é o mesmo para todas as variações da TPN.¹² Devido à pressão negativa na superfície da ferida, o exsudato é removido, diminuindo o edema, aumentando o fluxo sanguíneo local e a formação de tecido de granulação, além da depuração da carga bacteriana na lesão, o que pode favorecer a cicatrização de feridas.³⁰

O procedimento pode ser realizado de maneira hospitalar, ambulatorial ou domiciliar e deve ser realizado por um profissional da saúde, conforme protocolos de cada unidade. Estes dispositivos são indicados no tratamento de feridas traumáticas, deiscência, queimaduras de espessura parcial, úlceras por pressão, úlceras diabéticas nos pés, úlceras venosas e enxertos entre outras feridas.³¹

A TPN é contraindicada na presença de tecidos necróticos ou na exposição de estruturas vitais (órgãos ou vasos) além de infecção ativa, neoplasia maligna no leito ou nas bordas da ferida, pele frágil (idosos, colagenoses, desnutrição), alergia a adesivos, sangramento ativo, uso de anticoagulantes ou locais com dificuldade de hemostasia e anastomóticos.³¹

A indicação correta da TPN quanto a fatores de risco do paciente e tipo de ferida e as medidas para reduzir o risco de transmissão de patógenos sanguíneos (esterilização dos equipamentos reutilizáveis, utilização de equipamentos de proteção individual para os profissionais de saúde) são algumas das precauções para a utilização do produto. Além disso, é importante que a bomba e o tubo não estejam colocados em uma posição que possam causar lesão no paciente (pressão, estrangulamento, torniquete). O dispositivo também não deve estar exposto a fonte de calor ou a locais contaminados. O curativo deve ser trocado se a bomba parar por mais de duas horas ou retirado em caso de necessidade de eritema ou sensibilização, necessidade de desfibrilação, exames como ressonância magnética ou locais com risco de explosão.³¹

Há risco de perfuração de órgãos ou de vasos sanguíneos, com consequentes complicações hemorrágicas, quando a ferida é submetida à

pressão negativa. Logo, pacientes com fatores de risco para sangramento de difícil controle (uso de anticoagulantes e antiplaquetários ou localização anatômica da ferida que não favoreça compressão) devem ser monitorados durante a TPN e arestas cortantes ou fragmentos ósseos na ferida devem ser cobertos ou removidos antes da utilização do curativo.³¹

Dor local, infecções secundárias e evolução para amputação de membros devem ser avaliados, pois podem ocorrer devido a TPN ou serem decorrentes da evolução da ferida pré-existente.³¹

Neste PTC, avaliaremos a TPN aplicada em ambiente hospitalar em úlceras do pé diabético, lesões pós amputação dos diabéticos, úlceras vasculares tipo venosas e arteriais, feridas traumáticas, deiscências cirúrgicas além de fascíte necrosante.

5.3. Vantagens e desvantagens da terapia de pressão negativa em relação aos outros tratamentos para feridas complexas utilizadas no SUS

Os tratamentos padrões locais de feridas complexas disponibilizados pelo SUS incluem curativos convencionais com antibacterianos tópicos, desbridantes enzimáticos, curativos oclusivos e semioclusivos (carvão ativado com prata, hidrofibra com prata, alginato com cálcio, entre outros). Os protocolos de curativos são elaborados em cada instituição de saúde, com base na relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME).

Apesar do preço elevado da TPN em relação aos curativos padrões normalmente disponibilizados pelo SUS, os custos podem ser amenizados e haver boa relação custo/benefício, se houver evidências que a terapia seja capaz de diminuir tempo de cicatrização, tempo de internação e diminuir complicações relacionadas às feridas complexas em relação aos tratamentos padrões.

6 OBJETIVO DESTE PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

O objetivo deste PTC foi avaliar as evidências disponíveis em relação à eficácia/efetividade, segurança e custo-benefício da TPN hospitalar comparada a outras terapias locais (terapia padrão ou outras) em pacientes com feridas complexas.

7 MÉTODOS

Trata-se de um PTC cuja elaboração envolveu o processo de revisão sistemática para síntese da evidência, com protocolo registrado na plataforma PROSPERO, número de registro CRD42021246010 (Anexo 1).

O projeto obteve dispensa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual de São Paulo (UNESP), por se tratar de uma revisão sistemática (Anexo 2).

7.1. Pergunta da pesquisa

Para elaboração deste PTC, estabeleceu-se a seguinte pergunta segundo a estratégia do acrônimo PICOS³², onde P é *Population* – população; I é *Intervention* – intervenção; C é *Comparison* – comparação; O é *Outcome* – desfecho e S é *Study* – tipo de estudos.

Em pacientes com feridas complexas (População), a TPN (Intervenção) em comparação aos outros tratamentos locais (comparativo) apresenta segurança e melhor taxa de cicatrização, preservação do membro, diminuição do tempo de hospitalização e dos custos (desfecho)?

O Quadro 1 contém os eixos norteadores para a elaboração da pergunta.

Quadro 1. Eixos norteadores para elaboração da pergunta PICO.

População	<p>Estudos que incluíram participantes com feridas complexas: deiscência cirúrgica, fasciíte necrosante, úlceras do pé diabético, lesões pós amputação dos diabéticos, úlceras vasculares tipo venosas e arteriais e feridas traumáticas.</p> <p>Observação: Neste PTC consideramos apenas as feridas traumáticas em partes moles. As associadas as lesões ósseas não foram incluídas (fraturas expostas).</p>
Intervenção (tecnologia)	<p>Terapia de pressão negativa contínua, sem instilação de soluções.</p>
Comparações	<p>Curativos convencionais (terapias padrão ou outros curativos)</p>
Desfechos	<p>Primário:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cicatrização: taxa de cicatrização completa ou tempo para cicatrização. <p>Secundários</p> <ul style="list-style-type: none"> - Redução da área da ferida ou velocidade de redução da área ulcerada - Velocidade para atingir bom tecido de granulação ou proporção de participantes que alcançaram bom tecido de granulação ou tempo para atingir bom tecido de granulação; - Número de feridas fechadas por cirurgia ou tempo para realizar cirurgia de fechamento ou cobertura -Taxa de preservação do membro; -Diminuição do tempo de hospitalização; - Diminuição dos custos; - Segurança: avaliação dos eventos adversos.
Tipos de estudos	<p>Ensaio clínico randomizado (ECRs) e revisões sistemáticas (RS) de ECRs com ou sem metanálises</p>

7.2. Critérios de elegibilidade

Foram elegíveis os estudos que estavam de acordo com a pergunta descrita no Quadro 1. Foram incluídos ECRs e RS de ECR com ou sem metanálise nos idiomas português, inglês e espanhol. Não houve restrição de ano de publicação do artigo. Foram excluídos estudos realizados em animais, in vitro, ensaios clínicos não randomizados, estudos observacionais, relatos de caso e opinião de especialistas. Estudos que utilizaram TPN com dispositivos não padronizados pelos órgãos de saúde competentes, estudos que comparam duas formas diferentes de TPN sem grupo controle com outras terapias locais e estudos que compararam TPN cíclica ou com instilação também foram excluídos. Além disto, foram excluídos ECRs já avaliados em revisões sistemáticas incluídas neste PTC.

7.3. Base de dados e estratégia de busca

Foi realizada busca de artigos publicados até abril de 2022 nas bases de dados: The Cochrane Library, EMBASE, PubMed e Biblioteca Virtual da Saúde (BVS). No Quadro 2 estão descritas as estratégias nas diferentes bases.

Quadro 2: Estratégia de busca nas diferentes bases de dados.

BASE DE DADOS	BUSCA DE TERMOS
BVS (28/02/2021)	(tw:((negative AND pressure AND wound AND therapy) OR (terapia AND presión AND negativa AND heridas) OR (tratamento AND ferimentos AND pressão AND negativa))) AND (tw:((ensaio AND clínico AND controlado AND aleatório) OR (ensayo AND clínico AND controlado AND aleatorio) OR (randomized AND controlled AND trial) OR (systematic AND review) OR (revisión AND sistemática) OR (revisão AND sistemática)))

<p>PUBMED (28/02/2021)</p>	<p>((("Negative-Pressure Wound Therapy"[Mesh] or (Negative Pressure Wound Therapy) or (Negative-Pressure Wound Therapies) or (Therapies, Negative-Pressure Wound) or (Therapy, Negative-Pressure Wound) or (Wound Therapies, Negative-Pressure) or (Wound Therapy, Negative-Pressure) or (Topical Negative-Pressure Therapy) or (Negative-Pressure Therapies, Topical) or (Negative-Pressure Therapy, Topical) or (Therapies, Topical Negative-Pressure) or (Therapy, Topical Negative-Pressure) or (Topical Negative Pressure Therapy) or (Topical Negative-Pressure Therapies) or (Negative-Pressure Dressings) or (Dressing, Negative-Pressure) or (Dressings, Negative-Pressure) or (Negative Pressure Dressings) or (Negative-Pressure Dressing) or (Vacuum-Assisted Closure) or (Closure, Vacuum-Assisted) or (Closures, Vacuum-Assisted) or (Vacuum Assisted Closure) or (Vacuum-Assisted Closures))) AND (((((((randomized controlled trial[Publication Type]) OR controlled clinical trial[Publication Type]) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract]))) OR placebo[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic [mesh: noexp]) OR randomly[Title/Abstract]) OR trial[Title])) NOT ((animals [mh] NOT humans [mh]))) OR ((("Negative-Pressure Wound Therapy"[Mesh] or (Negative Pressure Wound Therapy) or (Negative-Pressure Wound Therapies) or (Therapies, Negative-Pressure Wound) or (Therapy, Negative-Pressure Wound) or (Wound Therapies, Negative-Pressure) or (Wound Therapy, Negative-Pressure) or (Topical Negative-Pressure Therapy) or (Negative-Pressure Therapies, Topical) or (Negative-Pressure Therapy, Topical) or (Therapies, Topical Negative-Pressure) or (Therapy, Topical Negative-Pressure) or (Topical Negative Pressure Therapy) or (Topical Negative-Pressure Therapies) or (Negative-Pressure Dressings) or (Dressing, Negative-Pressure) or (Dressings, Negative-Pressure) or (Negative Pressure Dressings) or (Negative-Pressure Dressing) or (Vacuum-Assisted Closure) or (Closure, Vacuum-Assisted) or (Closures, Vacuum-Assisted) or (Vacuum Assisted Closure) or (Vacuum-</p>
----------------------------	--

	Assisted Closures))) AND (((("Systematic Review" [Publication Type] or (Review, Systematic))) OR ("Systematic Reviews as Topic"[Mesh] or (Reviews Systematic as Topic))))
EMBASE (28/02/2021)	('negative-pressure wound therapies' OR 'therapies, negative-pressure wound' OR 'therapy, negative-pressure wound' OR 'wound therapies, negative-pressure' OR 'wound therapy, negative-pressure' OR 'topical negative-pressure therapy' OR 'negative-pressure therapies, topical' OR 'negative-pressure therapy, topical' OR 'therapies, topical negative-pressure' OR 'therapy, topical negative-pressure' OR 'topical negative pressure therapy' OR 'topical negative-pressure therapies' OR 'negative-pressure dressings' OR 'dressing, negative-pressure' OR 'dressings, negative-pressure' OR 'negative pressure dressings' OR 'negative-pressure dressing' OR 'vacuum-assisted closure' OR 'closure, vacuum-assisted' OR 'closures, vacuum-assisted' OR 'vacuum assisted closure' OR 'vacuum-assisted closures') AND ('randomized clinical trial' OR 'clinical trials, randomized' OR 'controlled clinical trials, randomized' OR 'randomized controlled trials as topic' OR 'randomized controlled trial') AND 'systematic review'
COCHRANE (28/02/2021)	(((Negative-Pressure Wound Therapies))OR((Therapies, Negative-Pressure Wound)) OR ((Therapy, Negative-Pressure Wound)) OR((Wound Therapies, Negative-Pressure)) OR ((Wound Therapy, Negative-Pressure))OR((Topical Negative-Pressure Therapy))OR ((Negative-Pressure Therapies, Topical)) OR ((Negative-Pressure Therapy, Topical)) OR ((Therapies, Topical Negative-Pressure))OR((Therapy, Topical Negative-Pressure)) OR ((Topical Negative Pressure Therapy)) OR ((Topical Negative-Pressure Therapies)) OR ((Negative-Pressure Dressings)) OR ((Dressing, Negative-Pressure)) OR((Dressings, Negative-Pressure)) OR((Negative Pressure Dressings)) OR((Negative-Pressure Dressing)) OR((Vacuum-Assisted Closure))OR((Closure, Vacuum-Assisted))OR ((Closures, Vacuum-Assisted)) OR((Vacuum Assisted Closure)) OR((

	<p>Vacuum-Assisted Closures))) in Title Abstract Keyword AND "systematic review" in Title Abstract Keyword AND "randomized clinical trial" OR "clinical trials, randomized" OR "controlled clinical trials, randomized" OR "randomized controlled trials as topic" OR "randomized controlled trial" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)</p> <p>((Negative-Pressure Wound Therapies))OR((Therapies, Negative-Pressure Wound)) OR ((Therapy, Negative-Pressure Wound)) OR((Wound Therapies, Negative-Pressure)) OR ((Wound Therapy, Negative-Pressure))OR((Topical Negative-Pressure Therapy))OR ((Negative-Pressure Therapies, Topical)) OR ((Negative-Pressure Therapy, Topical)) OR ((Therapies, Topical Negative-Pressure))OR((Therapy, Topical Negative-Pressure)) OR ((Topical Negative Pressure Therapy)) OR ((Topical Negative-Pressure Therapies)) OR ((Negative-Pressure Dressings)) OR ((Dressing, Negative-Pressure)) OR((Dressings, Negative-Pressure)) OR((Negative Pressure Dressings)) OR((Negative-Pressure Dressing)) OR((Vacuum-Assisted Closure))OR((Closure, Vacuum-Assisted))OR ((Closures, Vacuum-Assisted)) OR((Vacuum Assisted Closure)) OR((Vacuum-Assisted Closures))) in Title Abstract Keyword AND "systematic review" in Title Abstract Keyword AND "randomized clinical trial" OR "clinical trials, randomized" OR "controlled clinical trials, randomized" OR "randomized controlled trials as topic" OR "randomized controlled trial" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)</p>
--	---

7.4. Seleção dos estudos

Duplas de revisores selecionaram de forma independente os estudos identificados pela pesquisa bibliográfica. Divergências foram resolvidas em consenso com intuito de garantir a qualidade dos processos. Nesta etapa da revisão, foi utilizado o aplicativo *Rayyan*, desenvolvido pelo *Qatar Computing Research Institute* (QCRI), como uma ferramenta auxiliar para arquivamento, organização e seleção dos estudos.

7.5. Extração de dados

Duplas de revisores independentes extraíram os dados de cada artigo selecionado usando um formulário de extração de dados (Microsoft Excel®). Possíveis discordâncias foram resolvidas por consenso e, quando necessário, foi avaliado por um terceiro revisor.

Foram extraídas as seguintes informações:

a) Características gerais: autor, ano de publicação, nome do periódico, tipo de estudo (RS com ou sem metanálise e ECR), tamanho amostral;

b) Tipo de ferida: pé diabético, deiscência cirúrgica, fascíte necrosante, úlceras vasculares (venosa e arterial) e feridas traumáticas;

c) Desfechos

Primário

- Cicatrização: taxa de cicatrização completa ou tempo para cicatrização.

Secundários

- Redução da área da ferida ou velocidade de redução da área ulcerada;

- Velocidade para atingir bom tecido de granulação ou proporção de participantes que alcançaram bom tecido de granulação ou tempo para atingir bom tecido de granulação;
- Número de feridas fechadas por cirurgia ou tempo para realizar cirurgia de fechamento ou cobertura
- Taxa de preservação do membro ou taxa de amputação;
- Diminuição do tempo de hospitalização;
- Diminuição dos custos;
- Segurança: avaliação dos eventos adversos.

7.6. Avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica

Dois grupos de revisores realizaram independentemente a análise crítica dos estudos incluídos com a finalidade de avaliar sistematicamente seu o nível de evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. Para a avaliação das RS e metanálises foram utilizados os critérios propostos no checklist AMSTAR-2³³ (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews -2*). Este checklist tem 16 itens e sete itens (2,4,7,9,11,13,15) são considerados pontos críticos que podem afetar a validade de uma RS e metanálises e suas conclusões.

No Quadro 3 estão as questões contidas na ferramenta.

Quadro 3: Itens presentes na ferramenta AMSTAR-2.

Q1 - As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes de " PICO "?
Q2 - O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo?
Q3 - Os autores da revisão explicaram sua seleção do projeto (apenas ensaios randomizados, ensaios não randomizados ou ambos) de estudo para inclusão na revisão?
Q4 - Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa na literatura?
Q5 - Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em dupla?
Q6 - Os autores da revisão realizaram a extração de dados em dupla?
Q7 - Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?
Q8 - Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos com detalhes adequados?
Q9 - Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés em estudos individuais que foram incluídos na revisão?
Q10 - Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?
Q11 - Se a meta-análise foi justificada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para a combinação estatística dos resultados? (Preencha este item apenas se meta-análise de outras técnicas de síntese de dados foram relatadas)
Q12 - Se uma meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidência?
Q13 - Os autores da revisão levaram em consideração o risco de viés em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?
Q15 - Se os autores da revisão realizaram uma síntese quantitativa, eles realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés do estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?
Q16 - Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo qualquer financiamento que receberam para conduzir a revisão?

A avaliação geral da confiança nos resultados da RS foi classificada como:

Alta: nenhuma ou apenas um ponto fraco não crítico (a RS fornece uma visão precisa e resumo abrangente dos resultados dos estudos disponíveis que abordam a questão de interesse);

Moderada: mais de um ponto fraco não crítico (a RS tem mais de uma fraqueza, mas sem falhas críticas. Pode fornecer um resumo preciso dos resultados dos estudos disponíveis que foram incluídos na revisão);

Baixa: uma falha crítica com ou sem pontos fracos não críticos (RS tem falha em um ponto crítico e pode não fornecer um resumo preciso e abrangente dos estudos que abordam a questão de interesse)

Criticamente baixa: mais de uma falha crítica com ou sem pontos fracos não críticos (RS tem mais de uma falha crítica e não se deve confiar que forneça uma informação precisa e resumo abrangente dos estudos disponíveis)

* Múltiplas deficiências não críticas podem diminuir a confiança na revisão e pode ser apropriado para mover a avaliação geral de moderada para baixa confiança.

Para os desfechos primários de cada ECR selecionado, o risco de viés foi avaliado de acordo com a ferramenta Cochrane de risco de viés revisada para ECRs - ferramenta RoB 2 (*Risk of Bias*)³⁴ que considera para cada desfecho avaliado cinco domínios: (1) viés decorrente do processo de randomização, (2) viés devido a desvios das intervenções pretendidas, (3) viés devido à falta de dados do desfecho, (4) viés na medição do desfecho, (5) viés na seleção do resultado relatado. Cada um dos itens foi avaliado e definido como baixo risco de viés, algumas preocupações ou alto risco de viés.

7.7. Análise dos dados

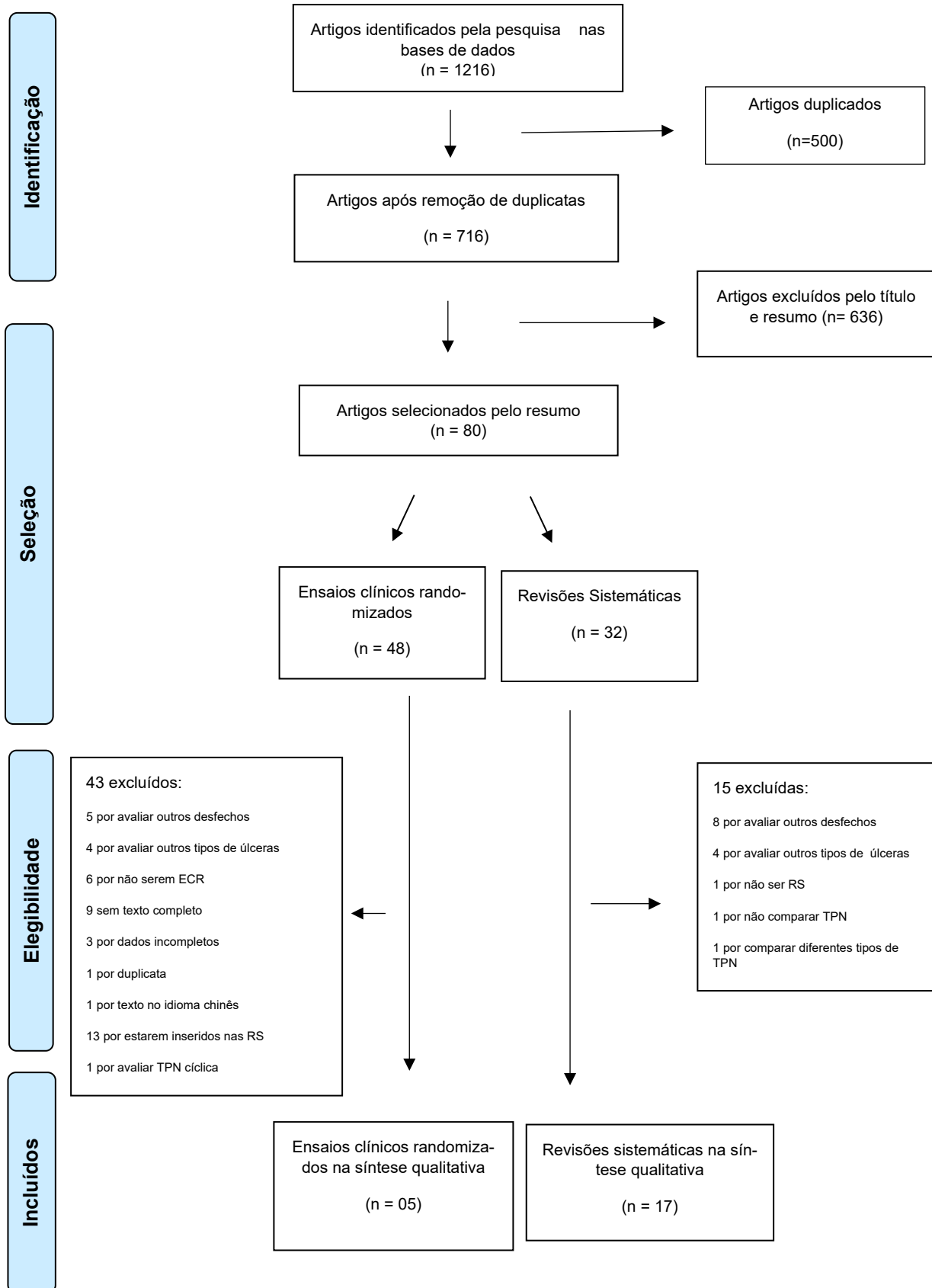
Os estudos incluídos foram apresentados por meio de uma síntese com as seguintes informações: base de dados, autores, título, tipo de estudo e população, grupo comparativo, conclusões e limitações.

A interpretação dos resultados dos estudos incluídos foi realizada de forma descritiva e, para cada desfecho de interesse, foram apresentados os resultados das medidas de associação (risco relativo, diferença de risco, odds ratio, hazard ratio, diferença média ponderada, etc.) e seus respectivos intervalos de confiança ou alguma outra medida de dispersão. No caso de revisões sistemáticas, foi apresentado o número de estudos e as medidas de heterogeneidade (se aplicável).

8 RESULTADOS

8.1. Estudos selecionados

O processo de seleção dos estudos está representado na figura 8. Foram identificados 1.216 estudos a partir das buscas sistemáticas nas diferentes bases de dados. Com a remoção das duplicatas, restaram 716 estudos. Após a leitura do título e resumo, foram excluídos 636 estudos de acordo com os critérios de elegibilidade apresentados, com 80 artigos selecionados para leitura completa. Destes, 48 eram ECR com exclusão de 43 estudos e 32 eram RS com exclusão de 15 estudos após a leitura completa. Desta forma, foram incluídos para síntese qualitativa deste PTC 5 ECR e 17 RS.



Fluxograma de seleção dos estudos. Fonte: adaptado do PRISMA.

8.2. Caracterização dos estudos incluídos

8.2.1. Ensaios Clínicos Randomizados

As características dos cinco ECR incluídos estão descritas no Quadro 4. Foram dois estudos em pé diabético (Maranna 2021³⁵ e Anjum 2022³⁶), dois em feridas traumáticas (Sinha 2013³⁷ e Alga 2020³⁸) e um em deiscências e feridas pós cirúrgicas com cicatrização por segunda intenção (Seidel 2020³⁹).

Quadro 4. Principais Características dos cinco ensaios clínicos randomizados não avaliados nas revisões sistemáticas incluídas.

Último nome do primeiro autor/Ano publicação	Tamanho amostral	Comparativo	Resultado principal	Desfechos de segurança
PÉ DIABÉTICO				
Maranna /2021 ³⁵	55 participantes: 27 no grupo TPN e 28 no grupo comparativo	Gaze e soro fisiológico	Taxa de cicatrização no TPN foi de 22 (90.9%) e controle foi de 06 de 23 (26.1%), $p < 0,006$	Nenhum paciente apresentou infecção
Anjum/2022 ³⁶	40 participantes: 20 no grupo TPN e 20 no grupo comparativo	Gaze e soro fisiológico	Tempo de cicatrização no No grupo TPN foi de $7,50 \pm 2,82$ dias. No grupo comparativo, foi de $10,60 \pm 5,55$ dias ($p < 0,05$).	Não reportado
FERIDAS TRAUMÁTICAS				
Sinha/2013 ³⁷	30 participantes: 15 no grupo TPN	Tratamento padrão com desbridamentos	Diferença média do tamanho da	Não reportado

	e 15 no comparativo	e curativos com gaze úmida	ferida no dia 8: TPN 13,24±8,48mm X comparativo 3,02 ± 2,90mm (IC95% 11.053 a 15.327, p= 0.0001)	
Alga/2020 ³⁸	174 participantes: 88 no grupo TPN e 86 no comparativo	Curativos com gaze estéril não aderente	Taxa de fechamento da ferida no quinto dia na população ITT: 41 (49%) dos 83 participantes do grupo TPN e 49 (60%) dos 82 participantes do grupo comparativo tinham feridas fechadas, com uma diferença absoluta de 10 pontos percentuais (IC 95% -5 a 25, p=0,212; razão de risco [RR] 0,83, IC 95% 0,62 a 1,09).	Não reportado
DEISCÊNCIAS E FERIDAS PÓS CIRÚRGICAS COM CICATRIZAÇÃO POR SEGUNDA INTENÇÃO				
Seidel/2020 ³⁹	507 participantes: 256 no grupo TPN e 251 no grupo controle	Curativos conforme Exsudato e infecções locais	Tempo médio para fechamento da ferida foi significativamente menor no braço TPN (36,1 dias) do que no braço controle (39,1 dias; diferença, 3,0 dias; IC 95% 1,6-4,4; P < 0,001). A taxa de	Na população aderente à terapia, excluindo os participantes do estudo com mudanças de tratamento não autorizadas (TPN, 22; controle, 50), o

			fechamento da ferida em 42 dias foi significativamente maior com TPN (35,9%) do que no controle (21,5%; diferença, 14,4%; IC 95%, 6,6%-22,2%; $P < 0,001$)	risco de eventos adversos relacionados à ferida foi maior no braço TPN (razão de risco, 1,51; IC 95%, 0,99-2,35).
--	--	--	---	---

8.2.2. Revisões sistemáticas

As características gerais das 17 RS estão no Quadro 5. Nove RS incluíram estudos de TPN apenas em pé diabético ou úlceras em pacientes diabéticos pós amputação e outras cinco RS incluíram estudos com pé diabético com outras causas de feridas. Uma RS foi com úlceras pós-traumáticas, uma RS com úlceras venosas, arteriais e pós enxerto e uma RS em feridas crônicas sem especificações.

Três RS foram da Cochrane (Liu 2018¹², Iheozor-Ejiofor 2018¹⁹ e Dumville 2015¹⁷). Oito RS realizaram metanálise (Chen 2021, Huang 2019⁴⁰, Liu 2018¹², Iheozor-Ejiofor 2018¹⁹, Liu 2017⁴¹, Zhang 2014⁴², Suissa 2011⁴³ e Sadat 2008⁴⁴).

Quadro 5: Características gerais das 17 revisões sistemáticas incluídas que avaliaram terapia de pressão negativa (TPN) comparada a outras terapias locais (terapia padrão ou outros curativos) em pacientes com feridas complexas.

Último nome do primeiro autor/Ano publicação	Desfecho primário	Nº ECR incluídos	Nº total de Participantes
RS EM PÉ DIABÉTICO OU ÚLCERAS EM PACIENTES DIABÉTICOS PÓS AMPUTAÇÃO			
Noble-Bell/ 2008 ⁴⁵	Cicatrização completa; tempo para cicatrização	4	217
Guffanti/2014 ⁴⁶	Cicatrização completa; tempo para cicatrização; redução da área; tempo para atingir bom tecido de granulação	4	545
Zhang/2014 ⁴² (metanálise)	Cicatrização completa	8	669
Liu/2017 ⁴¹ (metanálise)	Cicatrização completa	11	1044
González-Ruiz/2018 ⁴⁷	Tempo para cicatrização; redução da área; velocidade para atingir bom tecido de granulação	12	967
Liu/2018 ¹² (metanálise)	Cicatrização completa; tempo para cicatrização; proporção de pacientes amputados	11	972
Huang/2019 ³⁶ (metanálise)	Velocidade de redução da área da úlcera ou redução da área	10	818
Wynn/2019 ⁴⁸	Velocidade de redução da área da úlcera ou redução da área, velocidade para atingir bom tecido de granulação e incidência de amputação	7	489
Chen/2021 ⁴⁹ (metanálise)	Cicatrização completa; tempo para cicatrização	9	943
RS EM PÉ DIABÉTICO E FERIDAS DE OUTRAS ETIOLOGIAS			

Sadat/2008 ⁴⁴ (meta-análise)	Cicatrização completa; tempo para cicatrização; taxa de infecção	3	232 - Incluiu pé diabético; úlcera venosa e úlcera arterial.
Ubbink/2008 ¹³	Cicatrização completa; tempo para cicatrização; redução da área; velocidade para atingir bom tecido de granulação	15	554 - Incluiu pé diabético, úlcera venosa, úlcera arterial, úlcera por pressão, enxertos de pele e úlceras agudas.
Xie/2010 ⁵⁰	Cicatrização completa	17	990 - Incluiu pé diabético, úlcera venosa, úlcera arterial, fasciíte necrotizante, úlcera por pressão e feridas mistas.
Peinmann/2011 ⁵¹	Cicatrização completa	21	Não informado - Incluiu pé diabético, úlceras venosas, pós traumática, fasciíte necrotizante, enxertos e úlceras por pressão.
Trujillo-Martín /2011 ⁵²	Cicatrização completa; tempo para cicatrização; redução da área; tempo para atingir bom tecido de granulação	9	568 - Incluiu pé diabético, úlcera venosa, úlcera por pressão, úlcera mista (venosa e arterial), úlcera microangiopática, feridas crônicas (sem distinção no estudo referido).

RS EM ÚLCERA VENOSA, ARTERIAL E PÓS ENXERTO			
Dumville/2015 ¹⁷	cicatrização completa; tempo para cicatrização;	1	60
RS EM FERIDAS PÓS-TRAUMÁTICA SEM FRATURA			
Iheozor- Ejiolor/ 2018 ¹⁹ (metanálise)	Cicatrização completa; Infecção da ferida e eventos adversos	2	509
RS EM FERIDAS CRÔNICAS SEM ESPECIFICAÇÕES			
Suissa/ 2011 ⁴³ (metanálise)	Tempo para cicatrização; Redução da área ulcerada	10	Não informado

8.3. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

8.3.1. Ensaios Clínicos Randomizados

A análise de risco de viés dos ECR incluídos encontra-se detalhada na figura 9.

Nenhum ECR apresentou baixo risco de viés, um apresentou algumas preocupações e quatro ECR apresentaram alto risco de viés. Os principais itens com viés foram em relação aos desvios de intervenções pretendidas e a forma de mensuração do desfecho.



Figura 9: Risco de viés dos ECR incluídos de acordo com RoB 2

8.3.2. Revisões Sistemáticas

A análise dos itens da AMSTAR-2 das RS incluídas encontra-se detalhada no Quadro 6. Apenas três RS tiveram avaliação geral alta da confiança dos seus resultados (Liu 2018¹², Iheozor-Ejiofor 2018¹⁹ e Dumville 2015¹⁷). Todas as demais foram avaliadas como confiança dos seus resultados baixa ou criticamente baixa.

Quadro 6: Avaliação dos itens AMSTAR-2 das RS incluídas

	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	Q14	Q15	Q16	QUALIDADE DA EVIDÊNCIA
Noble-Bell 2008	Sim	Parcialmente sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Metanálise não realizada	Sim	Sim	Sim	Síntese quantitativa não realizada	Sim	Baixa
Sadat 2008	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Criticamente baixa
Ubbink 2008	Sim	Parcialmente sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Metanálise não realizada	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Baixa
Xie 2010	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Criticamente baixa
Pienemann 2011	Sim	Parcialmente sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Criticamente baixa
Suissa 2011	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Criticamente baixa
Trujillo-Martin 2011	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Criticamente baixa
Guffanti 2014	Sim	Parcialmente sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Metanálise não realizada	Sim	Sim	Não	Síntese quantitativa não realizada	Sim	Criticamente baixa
Zhang 2014	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Criticamente baixa
Dumville 2015	Sim	Parcialmente sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Metanálise não realizada	Sim	Sim	Sim	Síntese quantitativa não realizada	Sim	Alta
Liu 2017	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Criticamente baixa
González- Ruiz 2018	Sim	Parcialmente sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Metanálise não realizada	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Criticamente baixa
Ilheozor-Ejofor 2018	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Alta
Liu 2018	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Alta
Huang 2019	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Criticamente baixa
Wynn 2019	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Metanálise não realizada	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Criticamente baixa
Chen 2021	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Criticamente baixa



8.4. Síntese dos resultados dos desfechos avaliados

8.4.1. Evidências da TPN em pé diabético e coto de amputação de pé diabético

Quatorze RS incluíram ECR de TPN em pacientes com pé diabético, das quais nove foram exclusivamente em úlceras do pé diabético ou em úlceras do coto pós amputação (Quadro 7). Quanto ao desfecho proporção de úlceras cicatrizadas, no geral houve maior número de úlceras cicatrizadas no grupo TPN em relação ao controle.

Quanto aos eventos adversos, as RS não encontraram diferença entre os grupos, embora a revisão de Liu 2018¹² não encontrou estudos que avaliou a diferença em eventos adversos entre TPN e controle para úlceras do pé diabético.

O desfecho custo-efetividade foi avaliado em duas RS, Gonzalez 2018⁴⁷ incluiu um estudo que avaliou o custo (US \$27270 para TPN x US \$36096 no controle), enquanto Liu 2017⁴¹ relatou custo total médio por participante de US \$ 26.972 para TPN comparado a US \$ 36.887 no grupo de curativos úmidos.

O desfecho taxa de amputação estão detalhados no quadro 8. Cinco RS analisaram este desfecho e pela avaliação destes resultados, a evidência que a TPN diminui o risco de amputação é incerto, uma vez que a RS de melhor qualidade metodológica, Liu 2018¹² classificou como evidência de baixa ou baixíssima certeza para este desfecho. O ECR incluído neste PTC, James 2019⁵³, embora com pequeno tamanho amostral (30 participantes por grupo), não encontrou diferença entre as taxas de preservação do membro entre o grupo TPN e controle (24 participantes no grupo TPN X 22 no grupo comparativo, $p=0,444$).

As outras cinco RS foram em pé diabético e em outras úlceras crônicas e agudas, tais como venosa, arterial, pós-traumática e outras não especificadas (Peinemann 2011⁵¹, Trujillo-Martín 2010⁵², Xie 2010⁵⁰, Sadat 2008⁴⁴ e Ubbink 2008¹³). Destas cinco, apenas Xie 2010⁵⁰ e Ubbink 2008¹³ relataram informações individualizadas em relação ao pé diabético. Na RS de Xie 2010⁵⁰ foram incluídos sete ECR com pé diabético e encontraram cicatrização acelerada em pacientes tratados com TPN comparado ao tratamento controle, cinco estudos atingiram diferença estatística significativa, porém não foram apresentados os valores em forma de risco relativo com intervalos de confiança. A RS de Ubbink 2008¹³ relatou os resultados de três ECR mas não foi possível agrupar os resultados devido a heterogeneidade dos desfechos avaliados.

Quadro 7: Resultados dos principais desfechos nas revisões sistemáticas em participantes com pé diabético ou coto pós amputação.

Autor/Ano	Proporção de úlceras cicatrizadas	Tempo médio de cicatrização ou diminuição do tamanho da ferida ou melhora do tecido de granulação	Eventos Adversos	Custo-efetividade
Chen/2021 ⁴⁹	OR = 3,60, IC 95%: 2,38 a 5,45, P<0,001)	Tempo para formar bom tecido de granulação: Diferença de média (DM) - 8,95, 95%, CI: -10.26 a -7.64, p<0.001	OR =0,49 (IC, 95%:0,10 a 2,42; p=0.38)	Não avaliou
Huang/2019 ⁴⁰	Eficácia (sem definição do que considerou eficácia) - 7 estudos: maior eficácia no grupo TPN em relação ao controle - RR = 1,41; IC95% 1,22 a 1,62; p < .00001)	Diminuição tamanho da ferida - 2 estudos: redução no grupo TPN foi maior que no controle (diferença de média = 8.71; IC 95% 3,25 a 14,17; p = .002)	A taxa de complições entre os 2 grupos foi comparável (RR = 0,83; IC 95% 0,60 a 1,16; p = 0,28).	Não avaliou
Wynn/2019 ⁴⁸	Não avaliou	Os estudos incluídos carecem de detalhes adequados sobre como a granulação do tecido foi medido e não forneceu evidências estatísticas de sua presença aumentada	Não avaliou	Não avaliou

		em feridas tratadas com TPN.		
Liu/2018 ¹²	<p>TPN comparado com curativos para feridas pós-amputação: número aumentado de feridas cicatrizadas no grupo TPN RR: 1,44, IC 95% 1,03 a 2,01</p> <p>TPN comparado com curativos para úlceras nos pés: número aumentado de feridas cicatrizadas no grupo TPN RR 1,40, IC 95% 1,14 a 1,72;</p>	<p>TPN comparado com curativos para feridas pós-amputação: Tempo médio de cicatrização foi 21 dias menor no grupo TPN HR 1,91, IC 95% 1,21 a 2,99 (GRADE-Evidência de baixíssima certeza, rebaixada uma vez por risco de viés e duas vezes por imprecisão muito grave).</p> <p>TPN comparado com curativos para úlceras nos pés diabéticos: redução do tempo para cicatrização na TPN HR 1,82, IC 95% 1,27 a 2,60. GRADE: evidência de baixa certeza, rebaixada por risco de viés e imprecisão.</p>	<p>TPN comparado com curativos para feridas pós-amputação: Sem diferença entre os grupos - RR 0.96, IC95% 0,72 a 1,28</p> <p>TPN comparado com curativos para úlceras nos pés: não houve estudos que avaliou a diferença em eventos adversos</p>	Não houve estudos com este desfecho
González-Ruiz/2018 ⁴⁷	43,2% com TPN x 28,9% no controle	Tempo para fechamento da ferida: 96 dias com TPN (IC 95% 75 e	Não avaliado	Incluiu um estudo que avaliou o custo:

		114) x tempo indeterminando nos controles		\$27270 para TPN x \$36096 no controle
Liu/2017 ⁴¹	5 estudos mostram que o alcance da cicatrização é significativamente maior no grupo da TPN - RR: 1,48 (IC95% 1,24 a 1,76) p < 0,0001.	Tempo para fechamento da ferida - Diferença média: -8.07, IC95% -13.70 a -2.45, P= 0,005.	Não houve diferença significativa entre a TPN e o tratamento padrão -RR: 1.12, IC 95% 0.66 a 1;89, p= 0.68	custo total médio por participante de US \$ 26.972 para TPN comparado a US \$ 36.887 no grupo de curativos úmidos.
Zhang/2014 ⁴²	TPN comparada às terapias controles apresentou significativamente maior proporção de feridas cicatrizadas. (RR 1,52; 95% IC 1,23 a 1,89; p<0.001)	TPN comparada às terapias que não usam pressão negativa apresentou menor tempo para cicatrização (diferença média padronizada, -1.10; 95% IC, -1.83 a 0.37; p=0.003)	Não houve diferença significativa entre os grupos: RR 1,12; 95% IC, 0,66 a 1,89; p = 0,683	Não avaliou este desfecho
Guffanti /2014 ⁴⁶	Um estudo - Armstrong (n=162) - mostrou que TPN teve 43/77(56%) x 33/85(39%) controle Blume (n=342) - TPN 73/169 (43.2%) x 48/166 (28.9%) controle Etoz (n=24) - 56%	Um estudo - Blume: 56 dias (TPN) x 114 dias (controle)	Um estudo - Blume - menos amputações 7/169 (TPN) x 17/166 (controle) (P <0,035). Armstrong - pacientes tratados do grupo TPN foram menos propensos a amputação (IC 95% 0,05 a 1,1)	Não avaliou este desfecho

	TPN x 39% controle (P = 0,040).			
Noble-Bell /2008 ⁴⁵	1 estudo (n =162): OR=2,0 (IC 95% 1 a 4)	1 estudo (n=162): mediana de 21 dias a menos no grupo TPN (P<0,01) 1 estudo (n = 10): média de 20 dias a menos (+/- 14,9) no grupo TPN, sem análise estatística	1 estudo (n= 162): ocorreram reações adversas em 9 (12%) do grupo TPN e 11 (13%) no controle RRA =1,3% (IC95% 8,87 a 11, 37) 1 estudo (n=10): Nenhum evento adverso sério re- latado 1 estudo (n=24): Nenhum evento adverso sério re- latado (pacientes no grupo TPN re- lataram dor e dis- creto sangra- mento ao trocar o curativo)	Não avaliou este desfecho

GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*):

estrutura transparente para desenvolver e apresentar resumos de evidências e fornece uma abordagem sistemática para fazer recomendações de prática clínica e reportada em algumas RS.⁵⁴

Quadro 8: Resultados das RS que avaliaram o desfecho taxa de amputação no pé diabético

Último nome do Primeiro autor/Ano publicação	Desfecho amputação
Chen/2021 ⁴⁹	OR =0,33, (IC95%: 0,09 a 1,26, P=0,10), portanto sem diferença entre os grupos.

Wynn/2019 ⁴⁸	Realizado apenas análise descritiva e conclui que significativo clínico em relação às taxas de amputação e sua associação com TPN não é claro.
Liu/ 2018 ¹²	<p>Feridas pós-amputação (dados dos dois estudos, 292 participantes): RR 0,38, (IC 95% 0,14 a 1,02); sem diferença entre os grupos, mas a evidência segundo o GRADE foi classificada de baixíssima certeza, rebaixado uma vez por risco de viés e duas vezes por imprecisão).</p> <p>Úlceras nos pés (dados de três estudos, 441 participantes): sugerem que TPN podem ter risco reduzido de amputação em comparação com curativos -RR 0,33, (IC 95% 0,15 a 0,70; IM = 0%); evidência segundo o GRADE foi de baixa certeza; rebaixado uma vez por risco de viés e uma vez por imprecisão).</p>
Liu/2017 ⁴¹	Taxa amputação: menor proporção de amputação no grupo TPN comparado ao controle - RR: 0,31, (IC 95%: 0,15 a 0,62; P=0,001).
Zhang/2014 ⁴²	<p>A incidência de amputação no grupo TPN e grupo controle foi de 3,66% (nove de 246) e 10,36% (26 de 251), respectivamente - (RR, 0,35; IC 95%, 0,17 a 0,74; p = 0,006). Não foi detectada heterogeneidade entre os estudos.</p> <p>Houve uma diferença significativa na grande amputação entre o grupo TPN e grupo controle (RR 0,14; IC 95%, 0,04 a 0,51; p = 0,003)</p> <p>Não houve diferença significativa em pequenas amputações entre os dois grupos (RR 0,330; IC95%, 0,33 a 2,46; p = 0,837).</p>
Noble-Bell/2008 ⁴⁵	Segunda amputação necessária em dois (3%) do grupo TPN e nove (11%) nos pacientes controle (P< 0,06): RRA = 7,9% (IC 0,5-15,43).

GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*): estrutura transparente para desenvolver e apresentar resumos de evidências e fornece uma abordagem sistemática para fazer recomendações de prática clínica e reportada em algumas RS.⁵⁴

A RS em pé diabético mais recente foi a de Chen 2021⁴⁹ com inclusão de 9 estudos e 943 participantes. Esta revisão mostrou maior proporção, com significância estatística, de úlceras cicatrizadas no grupo TPN comparado ao controle. Entretanto a qualidade de evidência desta revisão foi classificada como criticamente baixa, devido problemas em dois domínios considerados críticos na avaliação (quadro 6).

Com base nos estudos incluídos em pé diabético e coto de amputação de pé diabético, ou seja 14 RS e dois ECRs e por meio de avaliações de risco de viés, pode-se concluir que a RS de Liu 2018¹² traz o melhor nível de evidência e confiabilidade de seus resultados. Esta revisão incluiu 11 ECRs com 972 participantes e conclui que a TPN é provavelmente eficaz para tratamento da úlcera do pé diabético e da úlcera pós amputação do diabético, em termos de maior taxa de cicatrização completa e menor tempo para atingir a cicatrização. Em relação a segurança, não houve diferença na ocorrência de eventos adversos entre TPN e grupos comparativos nas feridas pós-amputação, entretanto não houve estudos que avaliaram a diferença de ocorrência de eventos adversos nos casos de feridas dos pés diabéticos.

Também vale comentar sobre um recente ECR incluído na RS de Chen 2021⁴⁹ (Seidel 2020⁵⁵), com 398 participantes. Neste estudo os autores encontraram que na população *intention to treat* (ITT), nem a taxa de cicatrização da ferida (diferença: n=4 [2,5% (IC 95% -4,7% – 9,7%)]; p=0,53)) nem o tempo de fechamento da ferida (p=0,244) foi significativamente diferente entre os braços de tratamento. Este último resultado poderia influenciar novas RS e metáanalises que avaliem estes desfechos, embora este ECR foi classificado com alto risco de viés.

Mais dois ECRs foram publicados e não incluídos nas RS (Maranna 2021³⁵ e Anjum 2022³⁶). Estes dois estudos favoreceram a TPN em

comparação ao controle em relação à cicatrização, entretanto foram de pequeno tamanho amostral, considerados com alto risco de viés (figura 9) e portanto seus resultados precisam ser avaliados com cautela.

Apenas duas RS avaliaram custo-efetividade (González-Ruiz 2018¹² e Liu 2017⁴¹), favorecendo a TPN, mas ambas RS tiveram avaliação geral da confiança nos resultados como criticamente baixa.

Analisando os ECR adicionais da TPN em pé diabético e coto de amputação (Quadro 4), em geral os resultados foram favoráveis no grupo TPN em relação ao grupo comparativo. Apenas o estudo de James 2019⁵³ relata desfechos de segurança, não havendo diferença entre a taxa de preservação do membro e sangramentos entre os grupos.

Portanto, há evidências de baixa certeza de que a TPN em pé diabético e coto de amputação do pé diabético comparada com tratamento padrão (desbridamentos e curativos convencionais) pode aumentar a proporção de feridas cicatrizadas, reduzir o tempo de cicatrização de feridas e ser uma terapia segura. Quanto ao risco de amputação, a evidência que a TPN diminui este risco é incerto. Nenhum dos estudos incluídos forneceu evidências de maior qualidade quanto ao custo-efetividade e qualidade de vida.

8.4.2. Evidências da TPN em úlcera venosa, arterial e pós-enxerto

Apenas a RS de Dumville 2015¹⁷ avaliou exclusivamente estes tipos de feridas complexas, mas incluiu apenas um ECR com 60 participantes com úlceras venosas ou mistas (origem venosa e arterial). Portanto sua conclusão foi que há evidências limitadas sobre o uso da TPN para o tratamento de úlceras da perna. A avaliação geral da confiança nos resultados desta RS foi considerada alta (Quadro 6). Não encontramos ECR que avaliaram TPN nestes tipos de feridas com resultados individualizados, além do estudo incluído na RS de Dumville.

Outras RS (Sadat 2008⁴⁴, Ubbink 2008¹³, Xie 2010⁵⁰, Peinemann 2011⁵¹ e Trujillo-Martín 2011⁵²) incluíram participantes com úlcera venosa e arterial mas não avaliaram os resultados de forma individualizada.

Há a necessidade de mais estudos que avaliem eficácia e custo-benefício em relação a TPN nas úlceras de etiologia venosa e arterial e pós-enxerto.

8.4.3. Evidências da TPN em feridas pós- traumáticas sem fraturas

Apenas a RS de Ihezor- Ejiofor 2018¹⁹ avaliou TPN em feridas traumáticas sem fraturas, com inclusão de dois ECR com um total de 509 participantes. Não foi estimado nos estudos primários incluídos a proporção de pacientes que alcançaram cicatrização, tempo de fechamento da ferida, eventos adversos e custo-efetividade, portanto sem evidências em relação a estas feridas. Esta RS teve avaliação geral da confiança nos resultados de alta qualidade.

O ECR incluído de Alga 2020³⁸, com 174 participantes, 88 no grupo TPN e 86 no comparativo, avaliou fechamento da ferida no quinto dia na população ITT (*intention to treat*), nos quais 41 (49%) dos 83 participantes do grupo TPN e 49 (60%) dos 82 participantes do grupo comparativo tiveram as feridas fechadas, com uma diferença absoluta de 10 pontos percentuais (IC 95% -5 a 25, p=0,212; razão de risco [HR] 0,83, IC 95% 0,62 a 1,09). Desfechos de segurança não foram avaliados. Este ECR apresentou risco de viés com algumas preocupações, devido a desvios de intervenções definidas. Portanto este ECR não permite acrescentar evidências em relação a RS citada anteriormente e avaliou os desfechos apenas no quinto dia das intervenções.

8.4.4. Evidências da TPN em feridas de outras etiologias: fasciíte necrosante e deiscências

Algumas RS incluíram feridas do pé diabético e feridas de diversas etiologias em suas RS e uma RS (Suissa 2018⁴³) incluiu feridas crônicas não especificadas (Quadro 5). A avaliação geral da confiança nos resultados de todas estas RS foram classificadas como baixa ou criticamente baixa, o que significa que apresentam falha em um ou mais pontos críticos e pode não fornecer um resumo preciso ou não confiável e abrangente dos estudos que abordam a questão de interesse. Sendo assim, consideramos como falta de evidência confiável nos desfechos avaliados por estas RS.

Poucas RS incluíram pacientes com fasciíte necrosante. Na RS de Xie 2010⁵⁰, houve a inclusão de apenas um ECR (Huang 2006⁵⁶). Este ECR foi de pequeno tamanho amostral, com apenas 24 participantes, 12 no grupo TPN e 12 no grupo controle (gase úmida). A redução percentual média da dimensão da ferida foi ligeiramente maior no grupo TPN (-47% versus -41% no controle ($p > 0,05$)). Outra RS incluiu pacientes com fasciíte necrosante (Peinemann 2011⁵¹), mas não descreveram os resultados de forma individualizada. Conclui-se que não há evidências que suportam a utilização de TPN para pacientes com fasciíte necrosante, havendo necessidade de mais estudos primários.

Quanto a deiscências e feridas pós cirúrgicas com cicatrização por segunda intenção, um recente ECR, Seidel 2020³⁹, incluiu 507 participantes, sendo 256 no grupo TPN e 251 no grupo controle (Quadro 4). O tempo médio para fechamento da ferida foi significativamente menor no braço TPN (36,1 dias) do que no controle (39,1 dias; diferença, 3,0 dias; IC 95% 1,6-4,4; $P < 0,001$). A taxa de fechamento da ferida em 42 dias foi significativamente maior com TPN (35,9%) do que no controle (21,5%; diferença, 14,4%; IC 95%, 6,6%-22,2%; $P < 0,001$). Este ECR teve um bom

tamanho amostral, mas apresentou alto risco de viés devido desvios nas intervenções pretendidas. Devido a isto, a interpretação destes resultados deve ser realizada com cautela.

9 DISCUSSÃO

Frente aos inúmeros estudos que avaliaram a TPN em diversos tipos de feridas, principalmente úlceras do pé diabético e coto de amputação, a síntese das evidências para incorporação pelo SUS é fundamental para que haja uma recomendação para incorporação ou não, desta tecnologia, a fim de regulamentar sua indicação e, no caso de parecer favorável, a torne acessível à toda população do país.

Para realizar esta síntese utilizamos as diretrizes metodológicas proposta pelo Ministério da Saúde em 2021⁵. Desta forma, os resultados aqui apresentados passaram por etapas validadas e permitiram ter acesso aos estudos elegíveis para responder nossa questão de pesquisa. Também fizemos análise do risco de viés e qualidade metodológica dos estudos incluídos, o que permite avaliar o quanto se pode confiar nos resultados apresentados pelas RS e ECRs incluídos.

A necessidade deste PTC baseia-se no fato da utilização da TPN em vários tipos de feridas agudas e crônicas dos serviços de saúde do Brasil. A ANVISA registrou alguns aparelhos de TPN que já foram ou estão sendo usados em alguns centros do país e no mundo.

Há estudos que relatam que a TPN colabora com a cicatrização por meio de diversos mecanismos (biológicos ou físicos), entre eles: aumento de capilares (devido a angiogênese) com aumento de fluxo sanguíneo no leito da ferida e a deposição de tecido conjuntivo e extracelular com formação do tecido de granulação; drenagem do exsudato fazendo com que haja depuração de citocinas pró-inflamatórias e proteolíticas que são responsáveis pela degradação da matriz extracelular e apoptose; drenagem do edema que prejudica a perfusão e a oferta de nutrientes e oxigênio; redução da dimensão da ferida por meio de força centrípeta que promove a contração tecidual.^{3,4}

Esta tecnologia é utilizada desde a década de 1990, porém a ausência de dados robustos de custo-efetividade e de dados nacionais quanto a incidência das feridas, aliados a falta de estudos quanto ao uso da TPN no Brasil, são alguns dos fatores que limitaram o encontro de fortes evidências que favoreça a incorporação desta tecnologia no SUS.

Foram encontrados dois outros PTCs que avaliam a TPN no tratamento de feridas: Avaliação de Múltiplas Tecnologias em Feridas Crônicas e Queimaduras (2011)⁵⁷ e Terapia por Pressão Subatmosférica (VAC) em Lesões Agudas Traumáticas Extensas (2014)²⁹, ambos publicados pelo Ministério da Saúde (MS). O primeiro incluiu 2 RS (incluídas também neste PTC – Ubbink 2008¹³ e Noble- Bell 2008⁴⁵) e 2 ECRs que avaliam também a TPN caseira (Perez 2010⁵⁸ e Wild 2008⁵⁹) e recomendou a não incorporação da TPN devido a evidências favoráveis em pequeno número de casos ou falhas metodológicas nos estudos incluídos. O segundo incluiu 1 RS e 1 ECR que sugeriram redução do tempo de cicatrização com a utilização da TPN, porém o estudo possui um pequeno número de pacientes e não foi estatisticamente significativa. Logo a incorporação da TPN também não foi recomendada.

Encontramos ainda um estudo avaliando custo-efetividade (Ali-pour 2021⁶⁰), porém este estudo não foi incluído neste PTC por não se enquadrar nos critérios de elegibilidade (estudo observacional retrospectivo). Em 2016, foram avaliados 200 prontuários de pacientes com pé diabético (100 pacientes tratados com TPN e 100 pacientes com curativos tradicionais). O custo anual por paciente para a TPN foi de US\$ 5.165 ± US\$ 3.258 enquanto para os curativos tradicionais foi de US\$ 9.833 ± US\$ 5.861. Além disso, a TPN diminuiu o número de amputações devido a infecção e aumentou a probabilidade de cura, o que acarreta menos custos e maior qualidade de vida.

O principal resultado do presente PTC é que evidências da eficácia em relação a cicatrização e segurança da TPN em comparação ao

tratamento padrão foram encontradas apenas para feridas diabéticas e pós-amputação. Todavia é importante salientar que, somente uma RS (Liu 2018¹²) apresentou avaliação geral da confiança dos resultados alta e que, apesar do tempo decorrido dos dois últimos PTCs, novos estudos também apresentaram falhas metodológicas e amostra pequena.

Destaca-se também que a RS de Liu 2018¹² utilizou o sistema GRADE para apresentar resumos de evidências dos estudos incluídos e houve a classificação de baixa e baixíssima certeza para os desfechos principais avaliados, como tempo médio de cicatrização. Na classificação como baixa, a confiança na estimativa do efeito é limitada e o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito encontrada nos estudos incluídos na RS. Quando classificada como muito baixa, o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito encontrada.⁵⁴ Isto nos alerta que há necessidade de estudos primários com tamanho amostral adequados e qualidade metodológica para aumentar o nível de confiança nos resultados dos estudos.

As úlceras e as amputações nos membros inferiores são complicações sérias no DM e 70% das amputações estão relacionadas ao DM.⁷ Desta forma, a incorporação desta tecnologia pelo SUS, poderia ser vantajosa para tratamento destas situações, embora não houve evidências de diminuição da taxa de amputação em pé diabéticos e ainda faltam estudos que avaliem a relação custo/benefício no âmbito nacional.

Recomenda-se que estudos primários sejam realizados no futuro. ECRs que comparem a TPN com curativos ou outras tecnologias já em uso devem ser realizados e, além de desfechos de cicatrização, avaliar eventos adversos, risco de amputação e custo-efetividade para discussão da implementação uma vez que a qualidade da evidência das RS inseridas neste PTC é em geral baixa. Além disso, estudos que diferenciem os tipos de feridas são necessários já que a heterogeneidade dos estudos prejudica a síntese de dados.

10 CONCLUSÃO

Em feridas complexas incluídas neste parecer, há evidências de baixa certeza para a eficácia em relação a cicatrização e segurança da TPN em comparação ao tratamento padrão apenas para feridas diabéticas e pós-amputação. Não houve evidências de diminuição da taxa de amputação em pés diabéticos. Não há evidências que apoiam a TPN em úlceras venosas, arteriais, traumáticas sem fraturas, deiscências e fascíte necrosante, com necessidade de mais estudos.

11 RECOMENDAÇÕES

Considerando que:

Este PTC avaliou as RS e ECRs que abordaram eficácia, segurança e relação custo-efetividade da TPN comparada aos curativos tradicionais para feridas complexas, tais como deiscência cirúrgica, fascíte necrosante, úlceras do pé diabético, lesões pós amputação dos diabéticos, feridas pós-traumáticas extensas sem fratura e úlcera vasculares;

Há evidências de baixa certeza que sugerem que a TPN pode aumentar a proporção de feridas cicatrizadas, reduzir o tempo de cicatrização e ser uma terapia segura em pé diabético e coto de amputação do pé diabético comparada com tratamento padrão (desbridamentos e curativos convencionais);

As evidências da eficácia e segurança ainda são limitadas sobre a TPN em relação ao tratamento padrão para feridas traumáticas sem fratura;

As evidências ainda são limitadas sobre o uso da TPN em úlceras crônicas venosas e arteriais devido ao pequeno número de estudos primários;

Não há evidências da eficácia, segurança e custo-efetividade da TPN em deiscências cirúrgicas e fascíte necrotizante por falta de ECR que avaliaram este tipo de pacientes;

Nenhum dos estudos incluídos forneceu evidências de maior qualidade quanto ao custo-efetividade da TPN.

A recomendação é para não incorporação da TPN para úlceras do pé diabético e coto de amputação do pé diabético e para os outros tipos de feridas complexas abordadas neste parecer, como deiscência cirúrgica, fascíte necrosante, feridas pós-traumáticas e úlcera venosas e arteriais) frente as evidências limitadas.

Ademais, sugere-se a necessidade de realização ECR para melhor avaliação da TPN em feridas complexas para fornecer mais informações para tomada de decisão dos gestores dos serviços de saúde.

12 REFERÊNCIAS

- 1 Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *N Engl J Med*. 2017;376:2367-75.
- 2 Margolis DJ, Bilker W, Santanna J, Baumgarten M. Venous leg ulcer: incidence and prevalence in the elderly. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(3):381-6.
- 3 Morykwas MJ, Argenta LC, Shelton-Brown EI, McGuirt W. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation. *Ann Plast Sur*. 1997;38(6):553-62.
- 4 Lima RVKS, Coltro PS, Farina JÁ Jr. Terapia por pressão negativa no tratamento de feridas complexas. *Rev Col Bras Cir*. 2017;44(1):81-93.
- 5 Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas - elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.
- 6 Gregor S, Maegele M, Sauerland S, Krahn JF, Peinemann F, Lange S. Negative pressure wound therapy: a vacuum of evidence? *Arch Surg*. 2008;143(2):189-96.
- 7 Schmid H, Neumann C, Brugnara L. O diabetes melito e a desnervação dos membros inferiores: a visão do diabetólogo. *J Vasc Bras*. 2003;2(1):37-48.
- 8 São Paulo (Estado). Sociedade Brasileira de Diabetes. Dados epidemiológicos do diabetes *mellitus* no Brasil. São Paulo: Sociedade Brasileira de Diabetes; 2018.
- 9 Brasil. Ministério da Saúde. Manual do pé diabético. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.
- 10 Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA*. 2005;293(2):217-28.
- 11 Apelqvist J, Bakker K, Houtum WH, Nabuurs-Franssen MH, Schaper NC. International consensus and practical guidelines on the management and the prevention of the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000;16 Suppl 1:84-92.
- 12 Liu Z, Dumville JC, Hinchliffe RJ, Cullum N, Game F, Stubbs N, et al. Negative pressure wound therapy for treating foot wounds in people

- with diabetes *mellitus*. Cochrane Database Syst Rev. 2018;10(10):CD010318.
- 13 Ubbink DT, Westerbos SJ, Nelson EA, Vermeulen H. A systematic review of topical negative pressure therapy for acute and chronic wounds. *Br J Surg*. 2008;95(6):685-92.
 - 14 Presti C, Miranda F Jr, Merlo I, Moraes MRS, Kikuchi R, Campos W Jr, et al. Insuficiência venosa crônica: diagnóstico e tratamento. São Paulo: SBACV; 2015.
 - 15 Savino Neto S, Nascimento JLM. Peripheral vascular disease: new perspectives of risk factors. *Rev Para Med*. 2007;21(2):35-9.
 - 16 Brasil. Conitec. Membrana de biocelulose no tratamento de: lesões cutâneas com perda de pele, úlceras venosas e arteriais, lesões por pressão, queimaduras de segundo grau e áreas. Brasília: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec; 2017.
 - 17 Dumville JC, Land L, Evans D, Peinemann F. Negative pressure wound therapy for treating leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(7):CD011354.
 - 18 Abbade LPF, Frade MAC, Pegas JRP, Dadalti-Granja P, Garcia LC, Bueno Filho R, et al. Consensus on the diagnosis and management of chronic leg ulcers - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2020;95 Suppl 1:1-18.
 - 19 Iheozor-Ejiofor Z, Newton K, Dumville JC, Costa ML, Norman G, Bruce J. Negative pressure wound therapy for open traumatic wounds. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7(7):CD012522.
 - 20 Ministério da Infraestrutura. Registro Nacional de Acidentes e Estatísticas de Trânsito [Internet]. Brasília: Ministério da Infraestrutura; 2021 [citado 14 Ago 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/infraestrutura/pt-br/assuntos/transito/arquivos-senatran/docs/renaest>
 - 21 Cerqueira D, Ferreira H, Bueno S, Alves PP, Lima RS, Marques D, et al. Atlas da violência. São Paulo: FBSP; 2021.
 - 22 Magnone S, Allegri A, Belotti E, Castelli CC, Ceresoli M, Coccolini F, et al. Impact of ATLS guidelines and trauma team introduction and 24-hour mortality in severe trauma in a busy Italian metropolitan hospital: a case control study. *Ulus Travma Derg*. 2016;22(3):242-6. doi: 10.5505/tjtes.2015.19540.

- 23 Spira JAO, Borges EL, Silva PAB, Abreu MNS, Guedes ACM, Pires-Júnior JF. Fatores associados à ferida cirúrgica complexa em regiões de mama e abdome: estudo observacional caso-controle. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2018;26:e3052.
- 24 Belda W Jr, Chiachio N, Criado PR. *Tratado de Dermatologia*. Vol.1. 3ª ed. São Paulo: Atheneu Editora; 2018.
- 25 Marques SA, Abbade LPF. Severe bacterial skin infections. *An Bras Dermatol*. 2020;95(4):407-17.
- 26 Stevens DL, Bryant AE, Goldstein EJ. Necrotizing soft tissue infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2021;35(1):135-55.
- 27 Barupal SR, Soni ML, Barupal R. Factors affecting mortality following necrotizing soft-tissue infections: randomized prospective study. *J Emerg Trauma Shock*. 2019;12(2):108-16.
- 28 Dumville JC, Land L, Evans D, Peinemann F. Negative pressure wound therapy for treating leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(10):CD011354.
- 29 Brasil. Conitec. *Terapia por pressão subatmosférica (VAC) em lesões traumáticas agudas extensas*. Brasília: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec; 2014.
- 30 Agarwal P, Kukrele R, Sharma D. Vacuum assisted closure (VAC)/negative pressure wound therapy (NPWT) for difficult wounds: a review. *J Clin Orthop Trauma*. 2019;10(5):845-8.
- 31 Apelqvist J, Willy C, Fagerdahl A-M, Fraccalvieri M, Malmsjö M, Piaggese A, et al. EWMA document: negative pressure wound therapy. *J Wound Care*. 2017;26 Suppl 3:1-154.
- 32 Thabane L, Thomas T, Ye C, Paul J. Posing the research question: not so simple. *Can J Anaesth*. 2009;56(1):71-9.
- 33 Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Online)*. 2017;358:j4008.
- 34 Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Online)*. 2011;343:d5928.

- 35 Maranna H, Lal P, Mishra A, Bains L, Sawant G, Bhatia R, et al. Negative pressure wound therapy in grade 1 and 2 diabetic foot ulcers: a randomized controlled study. *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15(1):365-71.
- 36 Anjum W, Ali SZ, Mumtaz M, Imran M, Siddique H, Zia H. Comparison of vacuum assisted closure (VAC) therapy versus conventional dressing in the management of diabetic foot ulcer. *Pakistan J Med Health Sci.* 2022;6(1):1163-5.
- 37 Sinha K, Chauhan VD, Maheshwari R, Chauhan N, Rajan M, Agrawal A. Vacuum assisted closure therapy versus standard wound therapy for open musculoskeletal injuries. *Adv Orthop.* 2013;245940:1-8.
- 38 Älgå A, Haweizy R, Bashaireh K, Wong S, Lundgren KC, Schreeb J, et al. Negative pressure wound therapy versus standard treatment in patients with acute conflict-related extremity wounds: a pragmatic, multisite, randomised controlled trial. *Lancet Glob Health.* 2020;8(3):423-9.
- 39 Seidel D, Diedrich S, Herrle F, Thielemann H, Marusch F, Schirren R, et al. Negative pressure wound therapy vs conventional wound treatment in subcutaneous abdominal wound healing impairment: the SAWHI randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2020;155(6):469-78.
- 40 Huang Q, Wang J-T, Gu H-C, Cao G, Cao J-C. Comparison of vacuum sealing drainage and traditional therapy for treatment of diabetic foot ulcers: a meta-analysis. *J Foot Ankle Surg.* 2019;58(5):954-8.
- 41 Liu S, He C-Z, Cai Y-T, Xing Q-P, Guo Y-Z, Chen Z-L, et al. Evaluation of negative-pressure wound therapy for patients with diabetic foot ulcers: systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag.* 2017;13:533-44.
- 42 Zhang J, Hu Z-C, Chen D, Guo D, Zhu J-Y, Tang B. Effectiveness and safety of negative-pressure wound therapy for diabetic foot ulcers: a meta-analysis. *Plast Reconstr Surg.* 2014;134(1):141-51.
- 43 Suissa D, Danino A, Nikolis A. Negative-pressure therapy versus standard wound care: a meta-analysis of randomized trials. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128(5):498-503.
- 44 Sadat U, Chang G, Noorani A, Walsh SR, Hayes PD, Varty K. Efficacy of TNP on lower limb wounds: a meta-analysis. *J Wound Care.* 2008;17(1):45-8.

- 45 Noble-Bell G, Forbes A. A systematic review of the effectiveness of negative pressure wound therapy in the management of diabetes foot ulcers. *Int Wound J*. 2008;5(2):233-42.
- 46 Guffanti A. Negative pressure wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a systematic review of the literature. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2014;41(3):233-7.
- 47 González-Ruiz M, Torres-González JI, Pérez-Granda MJ, Leñero-Cirujano M, Corpa-García A, Jurado-Manso J, et al. Efectividad de la terapia de presión negativa en la cura de úlceras de pie diabético: revisión sistemática. *Rev Int Cienc Podol*. 2018;12(1):1-13.
- 48 Wynn M, Freeman S. The efficacy of negative pressure wound therapy for diabetic foot ulcers: a systematised review. *J Tissue Viability*. 2019;28(3):152-60.
- 49 Chen L, Zhang S, Da J, Wu W, Ma F, Tang C, et al. A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of negative pressure wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcer. *Ann Palliat Med*. 2021;10(10):10830-9.
- 50 Xie X, McGregor M, Dendukuri N. The clinical effectiveness of negative pressure wound therapy: a systematic review. *J Wound Care*. 2010;19(11):490-5.
- 51 Peinemann F, Sauerland S. Vakuumtherapie von wunden - systematische übersicht randomisierter kontrollierter studien. *Dtsch Ärztebl Int*. 2011;108(22):381-9.
- 52 Trujillo-Martín M, García-Pérez L, Serrano-Aguilar P. Efectividad, seguridad y coste-efectividad de la terapia por presión negativa tópica para el tratamiento de las heridas crónicas: una revisión sistemática. *Med Clin*. 2011;137(7):321-8.
- 53 James SMD, Sureshkumar S, Elamurugan TP, Debasis N, Vijayakumar C, Palanivel C. Comparison of vacuum-assisted closure therapy and conventional dressing on wound healing in patients with diabetic foot ulcer: a randomized controlled trial. *Niger J Surg*. 2019;25(1):14-20.
- 54 Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6.

- 55 Seidel D, Storck M, Lawall H, Wozniak G, Mauckner P, Hochlenert D, et al. Negative pressure wound therapy compared with standard moist wound care on diabetic foot ulcers in real-life clinical practice: results of the German DiaFu-RCT. *BMJ Open*. 2020;10(3):1-16. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026345.
- 56 Huang W-S, Hsieh SC, Hsieh CS, Schoung JY, Huang T. Use of vacuum-assisted wound closure to manage limb wounds in patients suffering from acute necrotizing fasciitis. *Asian J Surg*. 2006;29(3):135-9.
- 57 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Avaliação de Múltiplas Tecnologias em Feridas Crônicas e Queimaduras. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
- 58 Perez D, Bramkamp M, Exe C, Ruden C, Ziegler A. Modern wound care for the poor: a randomized clinical trial comparing the vacuum system with conventional saline-soaked gauze dressings. *Am J Surg*. 2010;199(1):14-20.
- 59 Wild T, Stremitzer S, Budzanowski A, Hoelzenbein T, Ludwig C, Ohrenberger G. Definition of efficiency in vacuum therapy - a randomised controlled trial comparing Redon drains with V.A.C.® therapy. *Int Wound J*. 2008;5(5):641-7.
- 60 Alipour V, Rezapour A, Ebrahimi M, Arabloo J. Cost-utility analysis of negative pressure wound therapy compared with traditional wound care in the treatment of diabetic foot ulcers in Iran. *Wounds*. 2021;33(2):50-6.

13 ANEXOS

Anexo 1: protocolo registrado na plataforma PROSPERO

Citation

Lais dos Anjos, Luciana Patricia Abbade. Negative pressure wound therapy compared to conventional dressings in patients with complex skin wounds: a scientific technical advice. PROSPERO 2021 CRD42021246010 Available from:
https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42021246010

Review question

In patients with complex wound (population), the negative pressure wound therapy (intervention) compared to conventional dressings (comparative) has a better healing rate (outcome)?

In patients with complex wound (population), the negative pressure wound therapy (intervention) compared to conventional dressings (comparative) has a better limb preservation rate (outcome)?

In patients with complex wound (population), the negative pressure wound therapy (intervention) compared to conventional dressings (comparative) has a decrease in hospitalization time (outcome)?

In patients with complex wound (population), the negative pressure wound therapy (intervention) compared to conventional dressings (comparative) has a decreased costs (outcome)?

Searches

Biblioteca Cochrane - February 28, 2021

Embase - February 28, 2021

PubMed - February 28, 2021

Biblioteca Virtual da Saúde (BVS) - February 28, 2021

Types of study to be included

Randomized controlled trials and systematic reviews of randomized controlled trials with or without meta-analysis will be selected. There will be no restriction on languages and year of publication of the article. Animal studies, in vitro studies, non-randomized clinical trials, observational studies, case reports and expert opinion will be excluded. Studies comparing two different forms of PNT without a control group with other local therapies will also be excluded

Condition or domain being studied

Hard-to-heal wounds or complex wounds are characterized by diabetic foot ulcers, venous and arterial ulcers, extensive traumatic wounds, ulcers after severe soft tissue infections, surgical dehiscences and amputation stump wounds. The treatment of these wounds impacts on Brazil's healthcare system.

Participants/population [1 change]

Patients with complex wounds of any localization as surgical dehiscence, necrotizing fasciitis, diabetic foot ulcers, post amputation lesions in diabetics, post traumatic wounds and vascular ulcers of the venous and arterial type.

Note: Traumatic wounds associated with bone lesions will not be included (open fractures).

Intervention(s), exposure(s)

Studies with negative pressure wound therapy. Negative Pressure Wound Therapy (NPWT) is a technology that has been developed to improve healing and decrease the risk of infections

Comparator(s)/control

Studies that used a comparative group with local therapies (standard or other curative therapies)

Main outcome(s) [1 change]

The following outcomes will be evaluated:

- Healing: complete healing rate, average number of days for healing or time for healing;
- Reduction of the wound area: - reduction of the ulcerated area or rate of reduction of the ulcerated area
- Speed to reach good granulation tissue or proportion of participants who reached good granulation tissue or time to reach good granulation tissue;
- Number of wounds closed by surgery or time to perform closing or covering surgery;
- Lower limb preservation rate;
- Hospitalization time;
- Costs;
- Adverse events.

Additional outcome(s) [1 change]

None

Data extraction (selection and coding) [1 change]

The study selection process will be carried out by pairs of independent reviewers who will decide the eligibility of the studies by reading the title and abstract and, if necessary, the full text. In case of discrepancies, the reviewers must reach a consensus without compromise and, in case of persistence of doubt, it will be evaluated by a third reviewer. At this stage of the review, it will be using the Rayyan application, developed by the Qatar Computing Research Institute (QCRI), as an auxiliary tool for archiving, organizing and selecting studies. Pairs of independent reviewers will extract data from each selected article using a data extraction form (Microsoft Excel®). Possible disagreements will be resolved by consensus and, if necessary, will be evaluated by a third reviewer. The following information will be extracted: a) General characteristics: author, year of publication, journal name, type of study (systematic review with or without meta-analysis and randomized clinical trial), sample size; b) Type of wound: diabetic foot, surgical dehiscence, necrotizing fasciitis, vascular ulcers and traumatic wounds; c) Outcomes: healing rate, limb preservation rate, length of hospital stay and costs related to each treatment evaluated in the study, safety outcomes.

Risk of bias (quality) assessment [1 change]

Two groups of researchers will independently carry out critical analysis of the included studies in order to systematically assess their level of evidence, mainly in identifying potential biases and their impact on the conclusion of the study. For the evaluation of systematic reviews and meta-analyses, the criteria proposed in the AMSTAR-2 checklist will be used. For randomized controlled trial, the risk of bias will be assessed according to the revised Cochrane risk-of-bias tool for RCTs (RoB 2 tool) for the primary outcomes from each selected trial.

Strategy for data synthesis [1 change]

The interpretation of the results of the included studies will be performed descriptively and, for each outcome of interest, the results of the association measures will be presented:

- Healing rate, the proportion of participants who achieved good granulation tissue: relative risk with 95%CI
- Average number of days for healing, time for healing, reduction of the wound area, speed to reach good

granulation tissue or time to reach good granulation tissue: difference of means with 95%CI

Meta-analysis will not be performed

Analysis of subgroups or subsets

Analysis of subgroup data:

- 1) Patients with complex wounds due to diabetic foot
- 2) Patients with complex wounds due to surgical dehiscence,
- 3) Patients with necrotizing fasciitis
- 4) Patients with vascular ulcers
- 5) Patients with traumatic wounds

Contact details for further information

Lais dos Anjos
laisdosanjos@yahoo.com.br

Organisational affiliation of the review

Universidade Estadual Paulista

Review team members and their organisational affiliations

Miss Lais dos Anjos. Universidade Estadual Paulista
Dr Luciana Patricia Abbade. Universidade Estadual Paulista

Type and method of review [1 change]

Systematic review

Anticipated or actual start date

22 February 2021

Anticipated completion date

20 August 2021

Funding sources/sponsors

None

Conflicts of interest

Language

English

Country

Brazil

Stage of review

Review Ongoing

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

Bandages; Humans; Negative-Pressure Wound Therapy; Skin Diseases; Soft Tissue Injuries

Date of registration in PROSPERO

08 September 2021

Date of first submission

28 April 2021

Stage of review at time of this submission

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	No
Piloting of the study selection process	Yes	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

The record owner confirms that the information they have supplied for this submission is accurate and complete and they understand that deliberate provision of inaccurate information or omission of data may be construed as scientific misconduct.

The record owner confirms that they will update the status of the review when it is completed and will add publication details in due course.

Versions

08 September 2021

Anexo 2: solicitação de dispensa do CEP



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JULIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de



Botucatu, 22 de novembro de 2021.

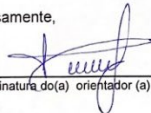
Ao
Conselho do Programa de Pós-graduação em Pesquisa Clínica
Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp

Prezados Senhores,

Declaramos que a () dissertação de mestrado / () tese de doutorado intitulada
"Impacto de prescrição negativa comparada aos curativos convencionais
em pacientes com feridas complexas: parecer técnico-científico"
de autoria do(a) discente Lais Martins Moreira dos Anjos
se enquadra na Deliberação 351/2020 da Congregação da Faculdade de Medicina,
Unesp com base na Resolução 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde, que não
deve ser registrada nem avaliada pelo sistema CEP/CONEP, por se tratar de:

- () Pesquisa de opinião pública com participantes não identificados
- () Pesquisa que utiliza informações de acesso público, nos termos da Lei nº 12.527
- () Pesquisa que utiliza informações de domínio público
- () Pesquisa censitária
- () Pesquisa com bancos de dados, cujas informações são agregadas, sem possibilidade de identificação individual
- Pesquisa realizada exclusivamente com textos científicos de revisão para literatura científica
- () Pesquisa que objetiva o aprofundamento teórico de situações que emergem espontânea e contingencialmente na prática profissional, desde que não revelem dados que possam identificar o sujeito.

Atenciosamente,


Nome/assinatura do(a) orientador (a)

Lais Martins Moreira dos Anjos
Nome/assinatura do(a) discente

Faculdade de Medicina de Botucatu – Seção Técnica de Pós-graduação
Av. Professor Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n CEP 18918-687, Botucatu, São Paulo, Brasil
posgraduacao.fmb@unesp.br