

Eficácia dos curativos na cicatrização de úlceras do pé diabético: revisão integrativa

Effectiveness of bandages in diabetic foot ulcer healing: integrative review

Jeferson Pereira da Silva¹ • Nemório Rodrigues Alves² • Lidiany Galdino Felix³ • Alana Tamar Oliveira de Souza⁴ • Maria Julia Guimarães Oliveira Soares⁵

RESUMO

Objetivo: analisar, com base nas evidências científicas, a eficácia dos curativos no processo de cicatrização de úlceras diabéticas. **Método:** revisão integrativa da literatura na qual foram analisados artigos publicados entre 2010 e 2017, em inglês, português ou espanhol, nas bases de dados PUBMED/MEDLINE, SCOPUS, CINAHL, LILACS e BDEFN. Utilizou-se como estratégia de busca: *diabetic foot AND wound healing, AND bandages*. **Resultados:** foram identificados oito artigos que atenderam aos critérios de inclusão. Os curativos que apresentaram melhores evidências no processo de cicatrização de úlceras diabéticas foram terapia com oxigênio tópico, curativo de alginato de prata nanocristalina, cobertura com anti-metaloprotease, ácido hialurônico e membranas amnióticas. **Conclusão:** a análise da produção científica permitiu evidenciar que os curativos de membranas amnióticas apresentaram resultados bastante promissores na cicatrização de úlceras diabéticas, apontando para indicação de sua aplicação na prática clínica com segurança.

Descritores: Pé diabético, Ferimentos e Lesões, Cicatrização, Curativos, Revisão.

ABSTRACT

Objective: to analyze, based on scientific evidence, the efficacy of dressings in the healing process of diabetic ulcers. **Method:** an integrative review of the literature in which articles published between 2010 and 2017, in English, Portuguese or Spanish, were analyzed in the PUBMED / MEDLINE, SCOPUS, CINAHL, LILACS and BDEFN databases. The search strategy used was: *diabetic foot AND wound healing, AND bandages*. **Results:** eight articles were identified that met the inclusion criteria. The curatives that presented better evidence in the healing process of diabetic ulcers were topical oxygen therapy, silver nanocrystalline alginate dressing, anti-metalloprotease cover, hyaluronic acid and amniotic membranes. **Conclusion:** the analysis of the scientific production showed that the dressings of amniotic membranes presented very promising results in the healing of diabetic ulcers, pointing to the indication of their application in clinical practice with safety.

Descriptors: Diabetic Foot, Wound and Injuries, Healing, Healing, Review.

NOTA

¹Bacharel em Enfermagem pela UFCG, Pós Graduando em Enfermagem em Dermatologia pela FAVENI.

²Bacharel em Enfermagem pela UFCG, Residente multiprofissional em Saúde da Família pela UNCISAL.

³Doutora em Enfermagem, professora adjunta do curso de Enfermagem (UAENF/CCBS/UFCG).

⁴Doutora em Enfermagem, professora adjunta do curso de Enfermagem (UAENF/CES/UFCG).

⁵Doutora em Enfermagem, professora titular do Departamento de Enfermagem Clínica (DENC/CCS/UFPB) e Vice-coordenadora da Pós-Graduação em Enfermagem – UFPB; Líder do Grupo de Estudo e Pesquisa no Tratamento de Feridas (GEPEFE).



INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) abrange um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos, caracterizados por níveis aumentados de glicose sanguínea, resultantes de defeitos na ação e/ou secreção da insulina ¹.

É uma doença crônica que acomete 425 milhões de pessoas em todo o mundo, requer continuidade de cuidados e educação para a autogestão do paciente, com objetivo de evitar as complicações agudas e reduzir os riscos a longo prazo ².

Estima-se que em 2045 serão 629 milhões de pessoas com a doença, 80% dessa população vive em países em desenvolvimento, sendo os socialmente desfavorecidos mais vulneráveis ³.

No Brasil, o DM acomete cerca de 14,3 milhões de pessoas, correspondendo aproximadamente a 9,4% da população. Dessa maneira, o país ocupa a 4ª posição no ranking mundial de países com maior prevalência da doença ⁴.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) ⁵ até o ano de 2030, o DM será a sétima principal causa de mortalidade no mundo, estando associada também a outros problemas de saúde como Acidente Vascular Cerebral (AVC), doenças cardíacas e amputações de membros inferiores.

Dentre as complicações crônicas provocadas pelo DM, a síndrome do Pé diabético é uma das mais frequentes, sendo definida como situação de infecção, ulceração e também destruição dos tecidos profundos dos pés correlacionado a anormalidades neurológicas e vários graus de Doença Vascular Periférica (DVP) nos membros inferiores de pacientes acometidos com DM ⁶.

O Pé Diabético destaca-se como principal problema associado a infecções e à substancial morbimortalidade de pessoas com DM, diretamente associado ao aumento considerável de hospitalizações e amputações de membros inferiores. A cada ano mais de 1 milhão de pessoas no mundo perdem pelo menos uma parte de sua perna em consequência dessa complicação ⁷. Estima-se que aproximadamente 20-25% de todos os indivíduos com DM apresentarão ulceração nas extremidades inferiores em algum momento de suas vidas ⁸.

As amputações de membros inferiores em pessoas com diabetes geralmente são precedidas de úlceras, caracterizadas por lesões cutâneas, as quais se estendem até a derme, podendo atingir tecidos mais profundos, como ossos e músculos ⁹.

As úlceras podais são condições frequentes para a ocorrência das infecções associadas a SPD mesmo que em alguns casos, a ferida tenha fechado antes da infecção se manifestar. Com relação a natureza multifatorial dessas lesões está bem estabelecido que a deficiência de insulina (absoluta ou relativa) é a base das anormali-

dades bioquímicas que levam a complicações orgânicas do DM e os déficits biológicos do tecido de cicatrização e regeneração ¹⁰.

O sucesso no tratamento das úlceras do pé diabético perpassa pelo conhecimento dos fatores que interferem no processo de cicatrização, que aliado à prática clínica disponibiliza ao enfermeiro subsídios para prevenção, intervenções e escolha de curativos adequados de acordo com o tipo de tecido presente no leito da lesão para o cuidado e tratamento de feridas em pacientes com DM ¹¹.

O enfermeiro, como profissional de saúde mais envolvido nos cuidados ao paciente portador de feridas, deve sempre estar em constante atualização frente as novas tecnologias disponíveis para o tratamento de úlceras diabéticas que garantam a melhor recuperação dessas lesões e prevenções de complicações, considerando a sua eficácia e a segurança do paciente ¹².

Nesse sentido, definiu-se a seguinte questão norteadora: quais as evidências disponíveis na literatura acerca da eficácia dos curativos no processo de cicatrização de úlceras decorrentes do pé diabético? Com o intuito de contribuir com o embasamento científico sobre a temática, a presente revisão integrativa teve como objetivo analisar, com base nas evidências científicas, a eficácia dos curativos no processo de cicatrização de úlceras diabéticas.

MÉTODO

O estudo consistiu de uma revisão integrativa, que é um método que permite traçar uma análise sobre o conhecimento já construído em pesquisas anteriores sintetizando os estudos sobre um determinado tema, permitindo a geração de novos conhecimentos, sendo um importante instrumento da Prática Baseada em Evidências ¹³⁻¹⁵.

A elaboração desse estudo seguiu seis etapas operacionais: 1ª identificação do tema e seleção da questão norteadora; 2ª estabelecimento dos critérios para inclusão e exclusão de artigos; 3ª definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4ª análise crítica do conteúdo dos estudos incluídos na revisão; 5ª discussão e interpretação dos resultados - comparação dos principais resultados fundamentados com o conhecimento teórico e avaliação quanto a sua aplicabilidade; 6ª apresentação da revisão e síntese do conhecimento ¹⁶.

Na primeira etapa, foi elaborada a seguinte questão de pesquisa: quais as evidências disponíveis na literatura acerca da eficácia dos curativos no processo de cicatrização de úlceras decorrentes do pé diabético?

O levantamento bibliográfico foi realizado entre os meses de maio a julho de 2018, nas seguintes bases de dados: *National Library of Medicine* (PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LI-

LACS), SCOPUS, BDEF e *Cumulative Index of Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL) acessadas através do Portal de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Foram utilizados os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) *diabetic foot*, *wound healing*, *bandages*, acrescido do operador booleano AND. As estratégias de busca utilizadas são apresentadas no Quadro 1.

Os critérios de inclusão dos estudos foram: artigos publicados em português, inglês e espanhol, com resumos disponíveis, textos completos e com disponibilidade gratuita nas bases de dados; abordar como assunto a aplicação de curativos/coberturas no tratamento de feridas em pessoas com pé diabético; mencionar a eficácia do tratamento; pesquisas realizadas com seres humanos, independente do sexo e da idade; publicadas no período de janeiro de 2010 até dezembro de 2017.

Como critérios de exclusão foram adotados: estudos publicados fora do recorte temporal estabelecido, em duplicidade na mesma ou em outra base de dados, aqueles que não abordem a temática como eixo central, e pesquisas com baixo nível de evidência e grau de recomendação.

Para a identificação dos dados a serem extraídos dos artigos selecionados, utilizou-se um instrumento validado¹⁷ com o intuito de assegurar que a totalidade dos dados relevantes fossem extraídos, também servindo

de registro e objetivando minimizar riscos de erros na transcrição, garantindo precisão na checagem das informações¹⁴.

A Figura 1 apresenta a síntese das estratégias adotadas na identificação dos artigos selecionados para compor essa revisão.

Os estudos selecionados foram analisados em relação aos critérios de autenticidade, qualidade metodológica, relevância das informações e representatividade.

Após a leitura crítica dos artigos selecionados e a extração das principais informações, foi construído um quadro organizador, composto de informações detalhadas sobre cada artigo: autoria, ano, país de origem, objetivos, tipo de estudo, amostra, tipo de cobertura utilizada, resultados, nível de evidência e grau de recomendação.

A qualidade metodológica de cada estudo foi classificada de acordo com os níveis do Centro de Oxford para a Medicina baseada em Evidências (Figura 2)¹⁸. De acordo com esse sistema, as recomendações baseadas em evidências científicas são classificadas em quatro graus (A, B, C, D) subdivididos em 10 níveis de hierarquização, a saber: 1A Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados; 1B Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito; 1C Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”; 2A Revisão sistemática de estudos de coorte; 2B Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor

QUADRO 1 – Estratégias de busca utilizadas nas bases de dados consultadas. Campina Grande/PB/Brasil, 2018.

Base de dados	Estratégias de busca
PubMed	((“diabetic foot”[MeSH Terms] OR (“diabetic”[All Fields] AND “foot”[All Fields]) OR “diabetic foot”[All Fields]) AND (“bandages”[MeSH Terms] OR “bandages”[All Fields])) AND (“wound healing”[MeSH Terms] OR (“wound”[All Fields] AND “healing”[All Fields]) OR “wound healing”[All Fields]) AND (“[loattrfull text”[sb] AND “[loattrfree full text”[sb]) AND (“2010/01/01”[PDAT] : “2017/12/31”[PDAT]) AND “humans”[MeSH Terms])
LILACS (via Biblioteca Virtual de Saúde)	diabetic foot, bandages, wound healing AND (instance:“regional”) AND (db:“LILACS”) AND year_cluster: (“2010”))
BDEF (via Biblioteca Virtual de Saúde)	diabetic foot [Palavras] and wound healing [Palavras] and bandages [Palavras]
SCOPUS	diabetic AND foot AND wound AND healing AND bandages AND (LIMIT-TO (ACCESSTYPE(OA))) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2017) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2016) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2015) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2014) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2013) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2012) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2011) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2010)) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , “English”) OR LIMIT-TO (LANGUAGE , “Spanish”) OR LIMIT-TO (LANGUAGE , “Portuguese”))
CINAHL (via Portal de Periódicos da Capes)	Diabetic foot AND bandages AND wound healing Limitadores: texto completo; data de publicação: 01.01.2010 – 31.12.2017.

Fonte: Dados da Pesquisa, 2018.



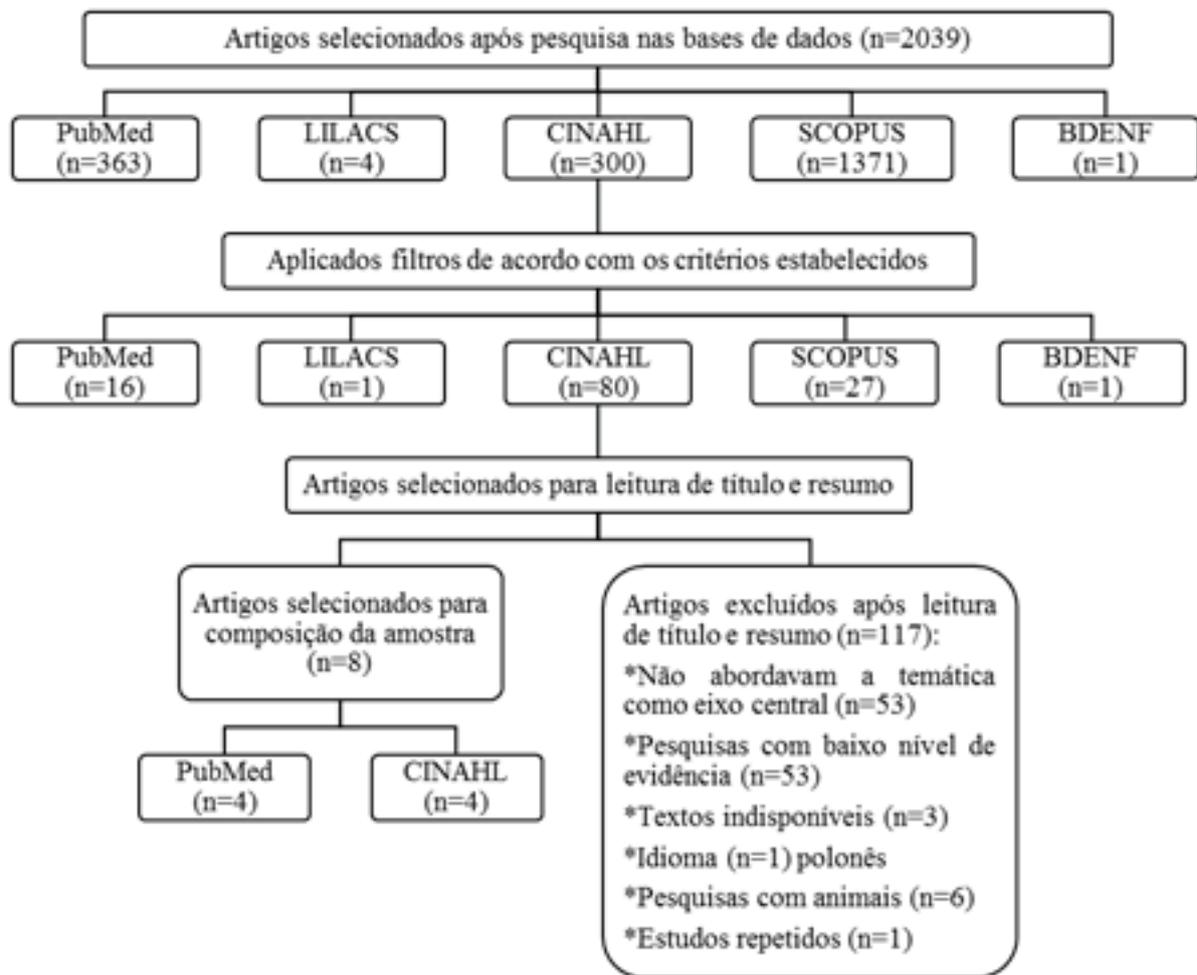


FIGURA 1 – Fluxograma de seleção dos estudos na revisão integrativa. Campina Grande/PB/Brasil, 2018.

Fonte: Dados da Pesquisa, 2018.

qualidade); 2C Observação de resultados terapêuticos (*outcomes research*), estudo ecológico; 3A Revisão sistemática de estudos caso-controle; 3B Estudos individuais de caso controle; 4C Relato de casos (incluindo coorte

ou caso-controle de menor qualidade); 5D Opinião de especialistas desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)¹⁸.

Level	Type of evidence
1a	Systematic review with homogeneity of randomized control trials
1b	Individual randomized control trial with a narrow confidence interval
1c	All or none related outcome
2a	Systematic review with homogeneity of cohort studies
2b	Individual cohort study (including low-quality randomized control trials, e.g., <80% follow-up)
2c	“Outcomes” Research; Ecological studies
3a	Systematic review with homogeneity of case-control studies
3b	Individual case-control study
4	Case-series (and poor-quality cohort and case-control studies)
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”
Grades of recommendation	
A	Consistent level 1 studies
B	Consistent level 2 or 3 studies or extrapolations from level 1 studies
C	Level 4 studies or extrapolations from level 2 or 3 studies
D	Level 5 evidence or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level

FIGURA 2 – Nível de evidência para estudos de classificação e recomendações de classificação.

Fonte: Oxford Centre for Evidence-based Medicine (OCEBM), 2009.

RESULTADOS

As estratégias de busca resultaram em oito artigos que atenderam aos critérios estabelecidos. O Quadro 2 apresenta a caracterização dos estudos que compõem a revisão integrativa segundo autoria, ano de publicação, país, base consultada, tipo de estudo, nível de evidência e grau de recomendação.

Em relação às características dos estudos, observou-se que a maior parte dos artigos foram publicados no ano de 2016 (4/50%)²³⁻²⁶, em diferentes países: Estados Unidos (3/37,5%)^{21,22,25}, Canadá (1/12,5%)²⁴, Japão (1/12,5%)²⁷, França (1/12,5%)²⁰, Coreia do Sul (1/12,5%)²³, e Irã (1/12,5%)²⁶. Apesar da origem variada dos artigos, todos foram publicados na língua inglesa. Observou-se a predominância de estudos indexados nas bases de dados internacionais CINAHL (4/50%)^{20,23,24,27} e PubMed (4/50%)^{21,22,25,26}.

A população que compunha as amostras tinha em média 56,1 a 66,1 anos de idade, o número de participantes variou de 20 a 57. O tempo de tratamento estabelecido teve uma duração média de 9,25 semanas.

Quanto ao cenário dos estudos, a maioria foi conduzida em ambiente hospitalar (5/62,5%)^{20,23,24,26,27}, e os demais (3/37,5%)^{21,22,25} foram realizados em seguimento ambulatorial.

Conforme a análise dos resultados e dos níveis de evidência, houve o predomínio de ensaios clínicos com nível de evidência IB²¹⁻²⁷ (07/87,5%). A maior parte dos estudos incluídos nessa revisão possuem grau de recomendação A²¹⁻²⁷ (07/87,5%), ou seja, apresentam boas evidências para apoiar a sua recomendação para a prática clínica.

No tocante aos curativos estudados no tratamento de úlceras do pé diabético, destacaram-se: terapia com oxigênio tópico (sistema Natrox)²⁴; alginato de prata nanocristalina (nAg)²⁷; cobertura com anti-metaloprotease baseado em uma tecnologia lipídocolóide impregnada com fator nano-oligosacarídeo (TCL-NOSF)²⁰; ácido hialurônico (Healoderm)²³. A maioria dos estudos (4/50%) utilizaram variados tipos de membranas amnióticas no tratamento das úlceras, dentre elas: aloenxertos de membrana amniótica humana desidratada (EpiFix)²¹; aloenxerto de amnion humano desidratado / membrana de chorion (EpiFix)²²; aloenxerto de membrana amniótica desidratada (AMNIOEXCEL)²⁵ e curativo com membrana de colágeno amniótico humano acelular (Bioimplante)²⁶.

No Quadro 3, é apresentada a síntese dos estudos sobre os tipos de coberturas mais eficazes no tratamento de úlceras decorrentes do pé diabético.

QUADRO 2 – Caracterização dos artigos que compõem a revisão. Campina Grande/PB/Brasil, 2018.

Autor, ano, país	Base consultada	Tipo de pesquisa	Grau de recomendação	Nível de evidência
(Richard et al). 2012 ²⁰ . França. Inglês.	CINAHL	Ensaio clínico aberto, não controlado	B	2B
(Zelen et al). 2013 ²¹ . Estados Unidos. Inglês.	PubMed	Ensaio clínico prospectivo, randomizado, único centro	A	1B
(Zelen, Serena, Snyder). 2014 ²² . Estados Unidos. Inglês.	PubMed	Um ensaio clínico prospectivo, randomizado, comparativo, em grupo paralelo, não cego	A	1B
(Lee et al). 2016 ²³ . Coreia do Sul. Inglês.	CINAHL	Estudo prospectivo, randomizado, controlado por placebo, de centro único	A	1B
(Janelle et al). 2016 ²⁴ . Canadá. Inglês.	CINAHL	Ensaio clínico randomizado controlado	A	1B
(Snyder et al). 2016 ²⁵ . Estados Unidos. Inglês.	PubMed	Estudo prospectivo, randomizado, multicêntrico, aberto, de grupos paralelos	A	1B
(Mohajeri-Tehrani et al). 2016 ²⁶ . Irã. Inglês.	PubMed	Ensaio clínico randomizado controlado	A	1B
(Tsang et al). 2017 ²⁷ . Japão. Inglês.	CINAHL	Ensaio clínico randomizado controlado	A	1B

Fonte: Dados da Pesquisa, 2018.



QUADRO 3 – Síntese dos artigos quanto aos objetivos, características da amostra, tipo de curativo, tempo de tratamento, resultados e eficácia. Campina Grande/PB/Brasil, 2018.

Referência	Curativo	Objetivo	Caracterização da amostra	Tempo de tratamento	Resultado/eficácia
Richard et al. 2012 ²⁰	TLC-NOSF	Avaliar a eficácia, tolerância e aceitabilidade de contato de curativo impregnado com NOSF (partículas de carboximetilcelulose espalhadas em uma rede de vaselina e impregnadas com fator nano-oligosacarídeo), como regulador de MMP (metaloprotease) no manejo de úlceras neuropáticas do pé diabético.	Amostra (n=33)	12 semanas, ou até a completa epitelização da ferida sem drenagem.	Em 14 pacientes (42%), houve diminuição da área de superfície da ferida (50%) na quarta semana de tratamento. Houve cura total de 10 úlceras (30%), sete delas antes do período de 12 semanas (média de 58,9 dias) e três na 12ª semana. Das úlceras não curadas, 4 obtiveram diminuição de > 95% da área total ao final do estudo. As trocas de curativo ocorreram a cada 2 dias.
Zelen et al. 2013 ²¹	Aloenxertos de membranas amnióticas humana desidratada (EpiFix)	Comparar as características de cicatrização de úlceras do pé diabético tratadas com aloenxertos de membrana amniótica humana (HAM) desidratada (EpiFix) versus tratamento padrão com desbridamento da ferida + uso de gel Silvasorb (hidrogel com prata iônica suspensa) e Aquacel AG (hidrofibra absorvente com prata estéril), e um curativo compressivo.	Amostra (n=25) Grupo experimental (EpiFix), (n=13). Grupo controle (tratamento padrão), (n=12).	4 e 6 semanas.	Os pacientes tratados com EpiFix obtiveram taxas de cura (completa epitelização da área aberta da ferida) superiores ao tratamento padrão isolado. No grupo controle houve uma redução média no tamanho da ferida de 20% na semana 1, comparada com uma redução média no tamanho da ferida de mais de 80% naqueles no grupo experimental. Às 4 semanas, nenhum dos indivíduos do grupo controle (0%) foi curado, enquanto (10/77%) dos indivíduos do grupo experimental tinham feridas completamente epitelizadas. Às 6 semanas, 1 dos 12 indivíduos do grupo controle (8%) foi curado e 12 dos 13 indivíduos do grupo experimental (92%) foram curados. Mais de 50% dos pacientes no grupo experimental foram curados na primeira semana, para aqueles que alcançaram a cura no grupo controle (n=1) o tempo médio foi de 5 semanas, representando uma taxa de cura 50% mais rápida para os pacientes no grupo de tratamento experimental.

Zelen, Serena, Snyder. 2014 ²²	EpiFix	Determinar se a aplicação semanal do aloenxerto humano aminioniotico desidratado reduz o tempo de forma mais eficaz comparado a aplicação quinzenal para o tratamento de úlceras do pé diabético.	Amostra (n=40) Grupo controle (quinzenal), (n=20). Grupo experimental (semanal), (n=20).	12 semanas ou até cicatrização completa (reepitelização completa da ferida sem necessidade de drenagem ou necessidade de curativo).	A cicatrização completa foi alcançada em 37 casos (92,5%) dentro de 12 semanas, 85% no grupo controle (n=17) e 100% no grupo experimental (n=20). Destaques para a 2ª semana, com 20% de cura completa (n=4) no grupo controle e 65% (n=13) no grupo experimental, 4ª semana com 50% de cura completa (n=10) no grupo controle e 90% (n=18) no grupo experimental e 8ª semana com 75% de cura completa (n=15) no grupo controle e 100% (n=20) no grupo experimental. Um número similar de enxertos foi usado em ambos os grupos, todavia os que recebem semanalmente sararam 41,5% mais rápido que os tratados quinzenalmente.
Lee et al. 2016 ²³	Curativo com ácido hialurônico	Examinar a eficácia do curativo com ácido hialurônico (HA) no tratamento de úlceras de pé diabético, sem substâncias adicionais comparado a um curativo retentivo convencional a base de água (gaze estéril a base de petrolatum).	Amostra (n=25) Grupo experimental (HA), (n=13). Grupo controle (curativo convencional), (n=12).	12 semanas	O grupo experimental apresentou taxa de cicatrização completa (reepitelização completa sem descarga) superior ao grupo controle com: 84,6% (11/13) e 41,6% (5/12) respectivamente. A velocidade de cicatrização foi 5,5% maior no grupo experimental, em comparação com o grupo controle. Assim, a duração necessária para atingir 50% de cura foi menor no grupo experimental (28,6619,2 dias) em comparação com o grupo controle (49,5621,4 dias).
Janelle et al. 2016 ²⁴	Sistema Natrox	Comparar um sistema portátil de entrega de oxigênio por via tópica em pacientes com úlcera de pé diabético não curados com as melhores práticas padrão (curativos à base de iodo, desbridamento regular da ferida, descarregamento com contato total ou fundido conforme necessário).	Amostra (n=20) Grupo experimental (oxigênio tópico), (n=10). Grupo controle (práticas padrão) (n=10).	8 semanas	Nas úlceras grau 1 ambos os grupos obtiveram cura completa (uma área de ferida de 0 cm ²) em 8 semanas. Nenhuma das úlceras grau 2 curaram no grupo controle enquanto 100% curaram no grupo experimental. Nas úlceras grau 3, houve 50% de cura completa no grupo experimental e nenhuma no grupo controle.

Snyder et al. 2016 ²⁵	AMNIOEXCEL	Avaliar aloenxerto de membrana amniótica desidratada (DAMA) + mais padrão de tratamento com desbridamento de tecido necrótico não viável e hemostasia, curativos úmidos, sistema de descarga apropriado com uma bota de descarga DH Offloading Walker, vigilância e manejo de infecções, comparado a padrão de tratamento sozinho para o fechamento das úlceras do pé diabético.	Amostra (n=29) Grupo controle tratado com padrão de tratamento (n=14). Grupo experimental tratado com padrão de tratamento + DAMA (n=15).	6 semanas ou até cicatrização (100% de reepitelização completa da pele, sem necessidade de drenagem ou curativo).	O estudo demonstrou uma vantagem estatisticamente significativa de DAMA + padrão de tratamento em comparação com padrão de tratamento sozinho, onde 33% dos indivíduos na coorte DAMA + padrão de tratamento alcançaram o fechamento completo da ferida antes ou durante a 6ª semana, enquanto 0% na coorte padrão de tratamento sozinho atingiu fechamento completo da ferida no mesmo período. No geral, 45,5% dos indivíduos na coorte DAMA + padrão de tratamento alcançaram o fechamento completo da ferida em 6 semanas, enquanto 0% dos indivíduos na coorte padrão de tratamento sozinho alcançou o fechamento completo da ferida no mesmo período.
Mohajeri-Tehrani et al. 2016 ²⁶	Curativo com membrana amniótica humana acelular (Bioimplante).	Avaliar a eficácia de um curativo de bioimplante em comparação com um curativo úmido (gaze estéril umedecida com solução salina e fixação com bandagem e fita adesiva) em pacientes com úlceras do pé diabético).	Amostra (n=57) Grupo experimental (bioimplante) (n=27). Grupo controle (solução salina) (n=30).	6 semanas	Após 6 semanas, a taxa global de cicatrização completa (total reepitelização da ferida) entre todos os pacientes foi de 28,1%. 50% de redução na área de superfície média da ferida foi observada em 48,1% dos pacientes do grupo experimental em comparação com 20% dos pacientes do grupo controle. Cicatrização completa ocorreu em 11 pacientes (40,7%) do grupo experimental e em 5 pacientes (16,7%) do grupo controle.
Tsang et al. 2017 ²⁷	Curativo com alginato de prata nanocristalina (nAg)	Examinar a eficácia preliminar de nAg contra Mel de Manuka (MH) e curativo convencional (tela de parafina) na cicatrização de úlceras do pé diabético.	Amostra (n=31) Grupo experimental (curativo com nAg) (n=11). Grupo controle (curativo com MH) (n=10). (curativo com tela de parafina) (n=10).	12 semanas	O curativo com alginato de prata nanocristalina (nAg) mostrou-se potencialmente superior a cobertura a base de Mel Manuka (MH) e curativo convencional. Os resultados foram: cicatrização completa da úlcera 81,8%, 50%, e 40%, respectivamente. E as seguintes taxas de redução do tamanho da úlcera: 97,45%, 86,21% e 75,17%, respectivamente.

Fonte: Dados da Pesquisa, 2018.

DISCUSSÃO

A partir da consubstanciação dos estudos foi possível perceber a eficácia dos curativos no processo de cicatrização das úlceras decorrentes do pé diabético com total reepitelização da ferida, ou redução considerável da lesão a depender do tempo de tratamento.

Verificou-se que a maior parte dos artigos selecionados ($n=7$)²¹⁻²⁷ foram publicados nos últimos 5 anos, o que demonstra o aumento da discussão na atualidade. O nível de evidência dos estudos aponta forte recomendação das condutas e bastante confiabilidade, os benefícios possuem peso maior que o dano com boas evidências para apoiar as recomendações^{18,19}.

Para fins de análise e discussão dos artigos identificados na amostra, foram criadas duas categorias a saber: curativos não biológicos e biológicos.

CURATIVOS NÃO BIOLÓGICOS

Os estudos revisados mostraram que muitos são os esforços no desenvolvimento de tecnologias para o avanço da eficácia de curativos direcionados às úlceras diabéticas. No estudo realizado na França²⁰, a aplicação do curativo TLC-NOSF se dava após a limpeza do leito da ferida com solução salina e não utilizava outro tipo de cobertura secundária. Esse curativo é indicado para feridas de moderada a alta exsudação. A troca dos curativos foi feita de acordo com quantidade de exsudato e *status* da ferida. Todos os participantes dessa pesquisa foram educados quanto à importância de um sistema de descarga efetivo e nesse estudo não se utilizou sistemas padronizados, todavia, 32 participantes usavam as sandálias de Baruk, equipamento que permite a caminhada utilizando apenas a parte posterior do pé (retropé, calcanares), com descarga apenas na metade do solado^{20,33}.

No estudo em questão, a avaliação do curativo relacionado à sua eficácia foi baixa, pois obtiveram uma taxa de cicatrização completa das úlceras de apenas 30% com um tempo de cicatrização de 58 dias e $58,9 \pm 25,7$ dias²⁰. Em 42% dos participantes a área de superfície da ferida diminuiu 50% na quarta semana. Em relação aos efeitos adversos apenas 2 feridas apresentaram maceração avaliada como possivelmente ou provavelmente relacionada a aplicação do curativo. Um total de 3 pacientes foram removidos do estudo por não apresentarem respostas ao curativo testado.

Com intuito de avaliar a tolerância e sua aceitabilidade os pesquisadores desenvolveram uma escala de 4 pontos que era aplicada para avaliar os seguintes parâmetros: facilidade de aplicação e remoção; dor ou sangramento na remoção; conformabilidade ao leito da ferida; maceração da ferida; e aderência do curativo à ferida. Todos os parâmetros avaliados foram considerados bom ou muito bom²⁰. Embora esses resultados positivos na

avaliação desses parâmetros tenham surgido, uma limitação do estudo se dá a partir do momento em que as feridas não foram avaliadas pelo mesmo investigador, gerando um viés subjetivo de avaliação.

Um dos artigos²⁴ que compõe a amostra dessa revisão integrativa realizou um ensaio clínico randomizado para avaliar a eficácia da aplicação de oxigênio tópico em pacientes com úlcera do pé diabético. Participaram do estudo 20 pessoas que foram randomizadas em dois grupos. Ambos grupos (caso e controle) recebiam um tratamento padrão que incluía curativos a base de iodo, desbridamento quando necessário e uso de descargas. Entretanto, o grupo caso recebia o tratamento padrão e adicionado a ele tinha o uso do dispositivo que oferta oxigênio.

Foi observado que não houve diferenciação entre os grupos no tocante à cicatrização das feridas classificadas grau 1. No entanto, verificou-se que 100% das úlceras grau 2 (que atinge tendão ou cápsula)²⁸ cicatrizaram em 8 semanas com aplicação do oxigênio tópico.²⁴

Outro ensaio clínico realizado no Japão²⁷ investigou a eficácia de um curativo a base de prata nanocristalina (nAg) em comparação com um curativo com mel manuka (MH) e um curativo convencional (tela de parafina). Antes da aplicação dos curativos mencionados, as feridas eram limpas com sabão e desbridadas conforme a necessidade. As trocas foram diárias e em todos participantes foram aplicados dispositivo de descarga.

As trocas de curativo para as pesquisas com produtos não biológicos variaram em troca diária, a cada dois dias e de acordo com a avaliação clínica, enquanto as trocas com curativos biológicos foram semanais e quinzenais.

Apesar da proporção de cura e a porcentagem de redução no tamanho da úlcera não ter sido estatisticamente significativamente no grupo de curativo a base de nAg, os autores concluíram que o curativo nAg foi potencialmente efetivo em comparação com os curativos a base de MH ou tela de parafina.

CURATIVOS BIOLÓGICOS

Nos últimos anos, muitos avanços terapêuticos relacionados ao manejo das úlceras diabéticas puderam ser evidenciados. Na literatura, pode-se encontrar que o ácido hialurônico (AH) já vem sendo utilizado com curativos adicionais no tratamento de úlceras diabéticas. Entretanto, o estudo realizado na Coreia do Sul²³ objetivou analisar a eficácia única da aplicação do AH e seu verdadeiro efeito clínico. Os pesquisadores randomizaram os participantes em dois grupos, um em que foi utilizado o curativo com AH, e outro em que foi utilizado curativo com gazes estéreis à base de petrolatum.

Na ocasião da realização do curativo, as feridas eram limpas com solução salina, o desbridamento era feito

para remover tecidos necróticos, a aplicação direta do AH no leito da ferida era realizada e coberto com espuma de poliuretano. O tempo de cicatrização das feridas tratadas com AH foi mais rápido e a taxa de cicatrização completa da ferida foi maior³. Apesar dos dados revelados pela pesquisa, os autores mostram que outros fatores como descarga e controle de infecção são importantes para a cicatrização.

Verificou-se que a maioria dos artigos selecionados (4/50%) avaliaram a eficácia da membrana amniótica humana na cicatrização de úlceras diabéticas.

As formas de utilização da membrana amniótica humana descritas pela literatura foram: fresca, preservada a (4°C), liofilização, vitrificação, criopreservação a (-80°C), desidratada, estabilizada, resfriada e irradiada²⁹.

As membranas já vêm sendo utilizada a mais de 100 anos como um biomaterial para o tratamento de feridas, incluindo queimaduras, escaras, úlceras diabéticas, úlceras venosas, defeitos na córnea³⁰.

A membrana amniótica é composta principalmente por colágeno estrutural e matriz extracelular, com células biologicamente ativas e um considerável número de importantes moléculas regenerativas³¹. Estudo realizado no Irã²⁶ se propôs a avaliar a eficácia de um curativo de membrana amniótica em comparação com um curativo úmido. É importante frisar que em ambos os grupos, antes da aplicação dos curativos as feridas foram lavadas com solução fisiológica estéril, tendo em seguida os calos e tecidos necróticos removidos cirurgicamente até a exposição de tecidos saudáveis e normais. O curativo de membrana amniótica foi utilizado como cobertura primária, coberto com gaze e fixado com uma fita adesiva. As membranas foram trocadas semanalmente, porém o curativo secundário era trocado diariamente pelo próprio paciente²⁶.

Vale ressaltar que a membrana amniótica possui propriedades biológicas que a tornam um material valioso para diversos fins médicos. Quando usado como um curativo, pode controlar a infecção, promover a cicatrização de feridas através de suas características anti-inflamatórias, antimicrobianas, antifibrose e anti-carcinogênica, além de possuir baixa imunogenicidade²⁶.

Para o estudo em específico, cada bioimplante foi processado, esterilizado e armazenado em uma sala limpa em condições padrão a -20 ° C. No momento da aplicação, foram aquecidos à temperatura ambiente por 5-10 minutos e, em seguida, aplicados diretamente na ferida como curativo primário²⁶.

O estudo revelou superioridade na taxa de cicatrização completa das úlceras tratadas com bioimplante (40,7%) comparado ao grupo controle (16,7%), ainda apresentando menores taxas de amputação e hospitalização. Os autores destacam a facilidade de uso, ausên-

cia de efeitos adversos e um processo de cicatrização de feridas facilitado. A não comparação da resposta ao tratamento com base no tipo de úlcera (neuropática ou neuro-isquêmica) foi uma limitação atribuída ao estudo²⁶.

Estudo semelhante realizado nos Estados Unidos²⁵ avaliou a utilização da membrana amniótica desidratada mais padrão de tratamento com desbridamento de tecido necrótico não viável e hemostasia, curativos úmidos, vigilância e manejo de infecções, e sistema de descarga apropriado, comparado com padrão de tratamento sozinho para o fechamento das úlceras do pé diabético. O sistema de descarga escolhido foi uma bota de DH Offloading Walker, que é utilizada principalmente no tratamento de úlceras plantares, atuando na estabilização do pé e tornozelo, o que resulta no aumento da estabilidade ao caminhar e reduz a força de fricção plantar³³. No geral, 45,5% dos indivíduos que utilizaram a membrana amniótica desidratada mais padrão de tratamento alcançaram o fechamento completo da ferida em 6 semanas, enquanto nenhum dos indivíduos que utilizaram o padrão de tratamento sozinho alcançou o fechamento completo da ferida no mesmo período. A frequência de trocas foi determinada pelo investigador com base na avaliação clínica, com média de 1 aplicação semanal da membrana amniótica²⁵.

Embora historicamente a membrana amniótica humana tenha tido sucesso na aplicabilidade em uma variedade de feridas, seu amplo uso foi afetado por alguns problemas como: a obtenção do material, preparação, armazenamento e risco de transmissão de doenças infecciosas²¹.

Para reduzir o risco de transmissão de doenças, é realizada a triagem das doadoras seguindo-se protocolos internacionais reconhecidos, incluindo a colheita de placenta apenas por parto cesáreo, a investigação de fatores de risco por meio do histórico médico-social, e a realização de testes sorológicos. Mesmo com os testes sorológicos negativos, existe a possibilidade de a doadora estar na "janela" imunológica de infecção. Assim, estes deverão ser repetidos após 6 meses do parto³².

A recente disponibilidade de uma forma desidratada da membrana amniótica, com a preservação das propriedades da membrana natural e aumento da vida útil estável de 5 anos à temperatura ambiente, diminui os custos de armazenamento e transporte, tornando-a um produto mais acessível²¹.

Em estudo pioneiro nos EUA²¹ foi avaliada a eficácia de um tratamento convencional padrão com desbridamento da ferida mais o uso de gel Silvasorb (hidrogel com prata iônica suspensa), Aquacel AG (hidrofibra absorvente com prata estéril), e um curativo compressivo comparado ao uso de membrana amniótica desidratada combinado ao mesmo padrão de tratamento em pacien-

tes com úlceras do pé diabético. Para o grupo controle, além do tratamento padrão os pacientes foram instruídos sobre como realizar suas trocas diárias de curativos e receberam todos os suprimentos necessários semanalmente. O grupo tratado com membrana amniótica mais tratamento padrão receberam uma aplicação do aloenxerto de membrana amniótica desidratada após o desbridamento cirúrgico de todo o tecido necrótico. Foi usado para cobrir a membrana amniótica desidratada um curativo não aderente, seguido por um curativo hidratante e um curativo compressivo.

Os resultados apontaram taxas significativamente maiores de cicatrização e cura 50% mais rápida nos pacientes tratados com a membrana amniótica desidratada mais tratamento padrão comparado aos que receberam somente o tratamento padrão. As limitações do estudo são inerentes ao pequeno tamanho da amostra²¹.

Dada a cronicidade das úlceras diabéticas e os elevados custos empregados no tratamento dessas lesões a utilização dessas membranas apresenta-se como uma alternativa de rápida cicatrização e baixo custo.

Observa-se que ao avaliar a eficácia do tratamento para úlceras do pé diabético a redução do tempo de cicatrização é fundamental, considerando os riscos clínicos e as possíveis complicações.

Com relação ao tempo de aplicação dos curativos de membranas amnióticas, outro estudo²² encontrou uma taxa de cicatrização 41,5% mais rápida em pacientes tratados semanalmente comparado a pacientes tratados quinzenalmente. Todavia os autores apontaram como limitações do estudo o pequeno tamanho da amostra e a não inclusão de outros produtos com terapias avançadas no grupo controle, embora a intenção fosse apenas

examinar taxas de cura de acordo com a frequência de aplicação e não comparar com outras modalidades.

É importante salientar que todas as coberturas avaliadas pelos artigos incluídos na presente revisão enfatizam a importância da utilização de dispositivos de alívio da pressão plantar associados ao tratamento tópico. Existe vários dispositivos citados, destacam-se: os calçados terapêuticos, e dispositivos de contato total ou fundido³³.

Há grande benefício no incentivo da utilização dos mecanismos de descarga, tendo em vista que a maioria das úlceras podais são neuropáticas e se desenvolvem em região sob pressão aumentada, tipicamente na região plantar, sobre as cabeças dos metatarsos, sob o hálux e no calcanhar³⁴.

A principal limitação do estudo está vinculada ao tipo de metodologia adotada. Por se tratar de uma revisão integrativa, os resultados refletem apenas uma parcela da realidade relatada nos estudos primários³⁵.

CONCLUSÃO

Este estudo de revisão possibilitou a identificação, a partir das evidências científicas, dos curativos eficazes no processo de cicatrização das úlceras do pé diabético. A análise da produção científica permitiu evidenciar que os curativos biológicos de membranas amnióticas desidratadas são eficazes e benéficos à cicatrização de úlceras diabéticas, apresentando menor necessidade de trocas semanais, maior velocidade de cicatrização, baixa citotoxicidade, apontando para indicação de sua aplicação na prática clínica com segurança.

Percebe-se a ausência de estudos brasileiros, o que evidencia a necessidade de mais pesquisas para que as coberturas que demonstraram maior eficácia possam ser disponibilizadas para a utilização em nossa prática clínica.

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2015-2016. São Paulo: Sociedade Brasileira de Diabetes; 2016.
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2017. *Diabetes Care*. 2016 dez 15;40(Supplement 1):S1-2. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2337/dc17-S001>
3. International Diabetes Association. IDF Diabetes Atlas. International Diabetes Association; 2017.
4. Nascimento OJM do, Pupe CCB, Cavalcanti EBU. Diabetic neuropathy. *Rev Dor*. 2016;17. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/1806-0013.20160047>
5. Diabetes fact sheet [internet]. Geneva: World Health Organization (WHO); 2017 Nov 15 [citado 2017 Dec 03]. Disponível em: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
6. Parisi MCR. A síndrome do pé diabético, fisiopatologia e aspectos práticos. In: Diabetes na prática clínica. São Paulo: Sociedade Brasileira de Diabetes; 2014. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/ebook/component/k2/item/42-a-sindrome-do-pe-diabetico-fisiopatologia-e-aspectos-praticos>.
7. Bakker K, Apelqvist J, Lipsky BA, Van Netten JJ, Schaper NC. The 2015 IWGDF guidance documents on prevention and management of foot problems in diabetes: development of an evidence-based global consensus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016 jan;32:2-6. DOI:dx.doi.org/10.1002/dmrr.2694
8. Parisi MCR, Giannella D, Fernandes DT, Rezende FK, Nery M. Exame de pé diabético: estudo de um instrumento 3000 vezes mais barato. *Clínicas*. 2011; 66:6.
9. Dantas DV, Costa JL, Dantas RAN, Torres GV. Atuação do enfermeiro na prevenção do pé diabético e suas complicações: revisão de literatura. *Carpe Diem: Revista Cultura e Científica do UNIFACEX*. 2013; 11:11.
10. Mendes JJ, Neves J. Diabetic foot infections: current diagnosis and treatment. *The Journal of Diabetic Foot Complications*. 2012; 4:1.
11. Lima MH de M, Araujo EP. Diabetes mellitus e o processo de cicatrização cutânea. *Cogitare Enferm*. 2013 mar 29;18(1). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5380/ce.v18i1.31323>
12. Silva MMP, Aguiar MIF de, Rodrigues AB, Miranda MDC, Araújo MAM, Rolim ILTP et al. Utilização de nanopartículas no tratamento de feridas: revisão sistemática. *Rev. esc. enferm. USP [Internet]*. 2017 [cited 2018 Aug 03]; 51:e03272. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342017000100804-&lng=en. Epub Jan 08, 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/s1980-220x2016043503272>
13. Whittemore R, Knaf K. The integrative review: updated methodology. *J Adv Nurs*. 2005 dez;52(5):546-53. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>
14. Botelho LLR, Cunha CC de A, Macedo M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Gestão e Sociedade*. 2011 dez 2;5(11):121. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.21171/ges.v5i11.1220>
15. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (Sao Paulo)*. 2010; (8):102-6.
16. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto Enferm*. 2008 out; 17(4):758-64.
17. Ursi ES. Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura [dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2005.
18. Howick J. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence. 2009 [Acesso em 2018 jul 23]; Centre for evidence-based medicine. Disponível em: <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009>
19. Medeiros LR, Stein A. Níveis de evidência e graus de recomendação da medicina baseada em evidências. *Rev Amrigs*. 2002 jun; 46 (1,2):43-6.
20. Richard JL, Martini J, Farail MMB, M'Bemba J, Lepeut M, Truchetet F, et al. Management of diabetic foot ulcers with a TLC-NOSF wound dressing. *J Wound Care [Internet]*. 2012 mar;21(3):142-7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.12968/jowc.2012.21.3.142>
21. Zelen CM, Serena TE, Denozieri G, Fetterolf DE. A prospective randomised comparative parallel study of amniotic membrane wound graft in the management of diabetic foot ulcers. *Int Wound J*. 2013 jun 7;10(5):502-7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/iwj.12097>
22. Zelen CM, Serena TE, Snyder RJ. A prospective, randomised comparative study of weekly versus biweekly application of dehydrated human amnion/chorion membrane allograft in the management of diabetic foot ulcers. *Int Wound J*. 2014 fev 21;11(2):122-8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/iwj.12242>
23. Lee M, Han SH, Choi WJ, Chung KH, Lee JW. Hyaluronic acid dressing (Healoderm) in the treatment of diabetic foot ulcer: A prospective, randomized, placebo-controlled, single-center study. *Wound Repair Regen*. 2016 abr 4;24(3):581-8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/wrr.12428>
24. Yu J, Lu S, McLaren A-M, Perry JA, Cross KM. Topical oxygen therapy results in complete wound healing in diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen*. 2016 nov;24(6):1066-72. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/wrr.12490>
25. Snyder RJ, Shimosaki K, Tallis A, Kerzner M, Reyzelman A, Lintzeris D, et al. A Prospective, Randomized, Multicenter, Controlled Evaluation of the Use of Dehydrated Amniotic Membrane Allograft Compared to Standard of Care for the Closure of Chronic Diabetic Foot Ulcer. *Wounds*. 2016 Mar; 28(3):70-7.
26. Mohajeri-Tehrani, MR, Variji, Z, Mohseni, S, Firuz, A, Annabestani, Z, Zartab, H, et al. Comparison of a Bioimplant Dressing With a Wet Dressing for the Treatment of Dia-

- betic Foot Ulcers: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *Wounds*. 2016 Jul; 28(7): 248-254
27. Tsang K-K, Kwong EW-Y, To TS-S, Chung JW-Y, Wong TK-S. A Pilot Randomized, Controlled Study of Nanocrystalline Silver, Manuka Honey, and Conventional Dressing in Healing Diabetic Foot Ulcer. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2017;2017:1–15. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2017/5294890>
28. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless, LB. Validation of a diabetic wound classification system: The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. **Diabetes Care**, San Antonio, 1988 May; 21(5): 855-859.
29. Gupta A, Kedige SD, Jain K. Amnion and Chorion Membranes: Potential Stem Cell Reservoir with Wide Applications in Periodontics. *International Journal of Biomaterials [Internet]*. 2015;2015:1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/274082>
30. Wilshaw SP, Kearney J, Fisher J, Ingham E. Biocompatibility and potential of acellular human amniotic membrane to support the attachment and proliferation of allogeneic cells. *Tissue Eng Part A*. 2008;14(4):463-472.
31. Schmidt W. *The amniotic fluid compartment: the fetal habitat*. Berlin: Springer-Verlag, 1992:1–98.
32. RIAU, Andri K. et al. Preservation, sterilization and de-epithelialization of human amniotic membrane for use in ocular surface reconstruction. Elsevier. Singapore, p. 2016-225. set. 2010. Disponível em: http://www.academia.edu/17558354/Preservation_sterilization_and_de-epithelialization_of_human_amniotic_membrane_for_use_in_ocular_surface_reconstruction. Acesso em: 30 jul. 2018.
33. BRASIL. Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. Ministério da Saúde. **Consenso Internacional sobre Pé Diabético**. Brasília: Brasil, 2001. 100 p. Disponível em: http://189.28.128.100/dab/docs/publicacoes/geral/conce_inter_pediabetico.pdf. Acesso em: 29 jul. 2018.
34. Brodsky JW. Método aperfeiçoado para o estadiamento e classificação das lesões dos pés nos pacientes diabéticos. In: LEVIN, M. E; O'Neal, LW. *O pé diabético*. 6ª ed. Rio de Janeiro: 275-84. Di-Livros, 2002.
35. Webb C, Roe B, editors. *Reviewing research evidence for nursing practice: Systematic reviews*. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2008.