

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM

MICHEL MARCOS DALMEDICO

**EFETIVIDADE DO ÁCIDO HIALURÔNICO NA TERAPIA  
TÓPICA DE QUEIMADURAS DE ESPESSURA PARCIAL  
E/OU ESPESSURA PARCIAL PROFUNDA: REVISÃO SISTEMÁTICA**

CURITIBA

2015

MICHEL MARCOS DALMEDICO

**EFETIVIDADE DO ÁCIDO HIALURÔNICO NA TERAPIA  
TÓPICA DE QUEIMADURAS DE ESPESSURA PARCIAL  
E/OU ESPESSURA PARCIAL PROFUNDA: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Enfermagem, Área de Concentração - Prática Profissional em Enfermagem.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Marineli Joaquim Meier  
Co-Orientador: Prof. Dr Jorge Vinícius Cestari Félix

CURITIBA

2015

Dalmedico, Michel Marcos

Efetividade do ácido hialurônico na terapia tópica de queimaduras de espessura parcial e/ou espessura parcial profunda: revisão sistemática / Michel Marcos Dalmedico – Curitiba, 2015.

132 f. : il. (algumas color.) ; 30 cm

Orientadora: Professora Dra. Marineli Joaquim Meier

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. 2015.

Inclui bibliografia

1. Queimaduras. 2. Ácido hialurônico. 3. Cicatrização. 4. Revisão sistemática. I. Meier, Marineli Joaquim. II. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

CDD 617.11

TERMO DE APROVAÇÃO

MICHEL MARCOS DALMEDICO

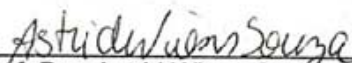
EFETIVIDADE DO ÁCIDO HIALURÔNICO NA TERAPIA TÓPICA DE  
QUEIMADURAS DE ESPESSURA PARCIAL E/ OU ESPESSURA PARCIAL  
PROFUNDA: REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em enfermagem, Área de Concentração Prática Profissional de Enfermagem, do Programa de Pós-Graduação, Mestrado em Enfermagem, Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná, pela seguinte banca examinadora:

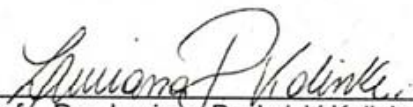
Orientadora:



Prof. Dra. Marineli Joaquim Meier  
Presidente da Banca: Universidade Federal do Paraná - UFPR



Prof. Dra. Astrid Wiens Souza  
Membro Titular: Universidade Federal do Paraná - UFPR



Prof. Dra. Luciana Puchalski Kalinke  
Membro Titular: Universidade Federal do Paraná - UFPR

Curitiba, 10 de dezembro de 2015.

## RESUMO

DALMEDICO, M. M. **Efetividade do ácido hialurônico na terapia tópica de queimaduras de espessura parcial e/ou espessura parcial profunda**: revisão sistemática. 2015. 132f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2015.

**Objetivo:** Avaliar a efetividade e segurança do ácido hialurônico na cicatrização completa, cicatrização parcial, tempo médio de cicatrização e prevenção de formação de queloides e cicatrizes hipertróficas, em pacientes hospitalizados com queimaduras de espessura parcial e/ou espessura parcial profunda, comparado com outros tratamentos. **Método:** Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, recuperados nas bases eletrônicas: (1) *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*, (2) *Excerpta Medica Database*, (3) *Cumulative Index to Nursing and Health Literature*, (4) Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, (5) *Cochrane Central Register of Controlled Trials* e (6) *Web of Science*. A busca foi realizada no período de junho e julho de 2015. Foram selecionados estudos que descreviam a aplicação de ácido hialurônico em pacientes hospitalizados, adultos ou crianças, que apresentavam queimaduras de espessura parcial ou parcial profunda, considerando diferentes formulações e associações de produtos. Os desfechos selecionados foram: (1) cicatrização completa, (2) cicatrização parcial ou redução da área da ferida, (3) prevenção de queloides e cicatrizes hipertróficas, (4) efeitos colaterais e efeitos adversos. Para a análise estatística utilizou-se o programa *Review Manager 5.3*. Dois revisores independentes avaliaram o risco de viés dos ensaios clínicos e determinaram a inclusão dos estudos. As divergências entre avaliadores foram resolvidas pela intervenção de terceiro revisor. A qualidade metodológica dos estudos foi definida com a utilização da Ferramenta de Risco de Viés da Colaboração *Cochrane*. **Resultados:** Foram recuperados 69 estudos, dos quais, 20 estavam replicados entre as bases. Quatro estudos foram pré-selecionados e avaliados na íntegra, e dois que associaram ácido hialurônico e sulfadiazina de prata em queimaduras de espessura parcial foram incluídos à revisão. A cicatrização completa, que representou o desfecho principal dos estudos, apresentou significância estatística em favor do grupo intervenção. O teste de inconsistência do programa *Review Manager 5.3* da Colaboração *Cochrane* apontou para uma heterogeneidade de 97%, inviabilizando assim, a realização de metanálise entre os estudos para o desfecho “tempo médio de cicatrização”. Como houve cicatrização completa de todas as lesões durante o tempo de segmento não foi possível realizar a análise das variáveis categóricas. **Conclusão:** Os resultados desta revisão sistemática apontam que são necessários novos ensaios clínicos aleatorizados devido à escassez de estudos identificados e ao número reduzido de pacientes avaliados. No entanto, a ação tópica de creme de ácido hialurônico em associação com sulfadiazina de prata apresentou resposta significativamente favorável no que tange a cicatrização de queimaduras de espessura parcial ou espessura parcial profunda, sugerindo assim, a possibilidade para a utilização clínica do produto.

**Descritores:** Queimaduras. Ácido Hialurônico. Cicatrização. Tecnologia.

## ABSTRACT

DALMEDICO, M. M. **Effectiveness of hyaluronic acid in topical treatment of partial thickness burns and/or deep partial thickness**: systematic review. In 2015. 132p. Dissertation (Master's in Nursing) – Graduate Program in Nursing, Federal University of Paraná, Curitiba, 2015.

**Objective:** This study aims to evaluate the effectiveness and safety of HA in complete healing, partial healing, average time of healing, and prevention of formation of keloid and hypertrophic scars in hospitalized patients with partial thickness burns and/or deep partial thickness burns, compared to other treatments. **Methods:** This study is based on a systematic review of randomized clinical trials retrieved in electronic databases: (1) Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, (2) Excerpta Medica Database, (3) Cumulative Index to Nursing and Health Literature, (4) Latin American and Caribbean Health Sciences, (5) Cochrane Central Register of Controlled Trials, and (6) Web of Science. The search was carried out from June to July 2015. Studies selected reporting the application of hyaluronic acid in hospitalized, adults or children, who had burns of partial thickness or deep partial thickness, considering different formulations and products associations. The selected endpoints were: (1) complete healing; (2) partial healing or reduction of wound area; (3) prevention of keloid and hypertrophic scars; and (4) side effects and adverse effects. For statistical analysis, the Review Manager 5.3 software was used. Two independent reviewers determined the inclusion of studies and evaluated the risk of bias of clinical trials. Disagreements among reviewers were resolved by the intervention of a third reviewer. The methodological quality of the studies was determined by Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias. **Results:** Sixty-nine studies were retrieved, from which twenty studies were replicated among the bases. Four studies were pre-selected and evaluated in full, including two which associated hyaluronic acid and silver sulfadiazine in partial thickness burns. Complete healing, which represented the main conclusion of the studies, showed statistically significant in favor of the intervention group. The Review Manager 5.3 inconsistency test of the Cochrane Collaboration indicated heterogeneity of 97%, thus impeding the holding of meta-analysis of studies for the outcome "mean time to healing". There was complete healing of all lesions during the segment time, therefore, analysis of categorical variables couldn't be performed. **Conclusion:** The results of this systematic review indicate that requires new randomized clinical trials due to scarcity of identified studies and the small number of evaluated patients. However, the topical action of hyaluronic acid cream in combination with silver sulfadiazine showed significantly a favorable response as it pertains the healing of partial-thickness or deep partial-thickness burns, thus suggesting the possibility for the clinical use of the product.

**Descriptors:** Burns. Hyaluronic acid. Healing. Technology.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - CADEIA QUÍMICA DO ÁCIDO HIALURÔNICO .....	19
FIGURA 2 - LESÃO POR QUEIMADURA DE ESPESSURA SUPERFICIAL, PARCIAL E PROFUNDA .....	27
FIGURA 3 - ÁREA DE LESÃO DE QUEIMADURAS DE ESPESSURA PARCIAL E ESPESSURA PARCIAL PROFUNDA .....	28
FIGURA 4 - REGRA DOS NOVE PARA O ESTABELECIMENTO DE EXTENSÃO DA SUPERFÍCIE CORPORAL QUEIMADA EM ADULTOS E CRIANÇAS .....	30
FIGURA 5 - FASES DO PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO .....	37
FIGURA 6 - FLUXOGRAMA PRISMA DAS PUBLICAÇÕES RECUPERADAS .....	72
FIGURA 7 - GRÁFICO DE RISCO DE VIÉS POR DOMÍNIOS: JUÍZOS DE REVISÃO DOS AUTORES SOBRE CADA ESTUDO .....	78
FIGURA 8 - AVALIAÇÃO INDIVIDUAL DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA .....	79

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - FUNÇÕES DO ÁCIDO HIALURÔNICO DURANTE A CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS .....	15
QUADRO 2 - CLASSIFICAÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS QUE CAUSAM QUEIMADURAS .....	26
QUADRO 3 - REGRA DOS NOVE PARA O ESTABELECIMENTO DE EXTENSÃO DA SUPERFÍCIE CORPORAL QUEIMADA .....	30
QUADRO 4 - AVALIAÇÃO CRÍTICA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS .....	48
QUADRO 5 - TIPOS DE VIESES, DESCRIÇÃO E INFORMAÇÃO RELEVANTE PARA SUA IDENTIFICAÇÃO .....	54
QUADRO 6 - AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS POR RESULTADO (ENTRE DOMÍNIOS) DENTRO E ENTRE ESTUDOS .....	55
QUADRO 7 - CATEGORIZAÇÃO DAS RECOMENDAÇÕES PARA APLICAÇÃO DE INTERVENÇÕES .....	57
QUADRO 8 - DESCRIÇÃO DA ESTRATÉGIA PICOS PARA A ELABORAÇÃO DA QUESTÃO NORTEADORA DA PESQUISA.....	62
QUADRO 9 - ESTRATÉGIA MEDLINE DE BUSCA PARA ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS .....	66
QUADRO 10 - ESTRATÉGIA LILACS DE BUSCA PARA ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS .....	66
QUADRO 11 - ESTRATÉGIA CENTRAL DE BUSCA PARA ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS .....	66
QUADRO 12 - ESTRATÉGIA CINAHL DE BUSCA PARA ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS .....	67
QUADRO 13 - ESTRATÉGIA WEB OS SCIENCE DE BUSCA PARA ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS .....	67
QUADRO 14 - ESTRATÉGIA EMBASE DE BUSCA PARA ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS .....	67
QUADRO 15 - AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS SEGUNDO SIGILO DE ALOCAÇÃO .....	69
QUADRO 16 - RESULTADO DA BUSCA NAS BASES ELETRÔNICAS COM ESTUDOS IDENTIFICADOS, SELECIONADOS, INCLUÍDOS E EXCLUÍDOS .....	71
QUADRO 17 - RELAÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS, ANO, DELINEAMENTO, INTERVENÇÃO, CONTROLE E DESFECHOS .....	74



QUADRO 18 - CENTROS DE PESQUISA, NÚMERO DE PACIENTES - TOTAL GRUPO INTERVENÇÃO E CONTROLE - IDADE DOS PACIENTES NO GRUPO INTERVENÇÃO E CONTROLE.....	75
QUADRO 19 - CLASSIFICAÇÃO DAS FERIDAS NOS GRUPOS INTERVENÇÃO E CONTROLE NO ESTUDO DE KOLLER.....	76
QUADRO 20 - RELAÇÃO DOS ESTUDOS E AS CARACTERÍSTICAS DAS QUEIMADURAS .....	77

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABA	- <i>American Burn Association</i>
AH	- Ácido Hialurônico
BVS	- Biblioteca Virtual em Saúde
CENTRAL	- <i>Dissemination Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
CHT	- Cicatriz Hipertrófica
CINAHL	- <i>Cumulative Index to Nursing and Health Literature</i>
DeCS	- Descritores de Ciências da Saúde
df	- <i>Degree of freedom</i>
DM	- Diferença entre Médias
DMOS	- Disfunção de Múltiplos Órgãos e Sistemas
DMP	- Diferença Ponderada entre Médias
EBE	- Enfermagem Baseada em Evidências
EC	- Evidência Científica
ECR	- Ensaio Clínico Randomizado
EGF	- Fator de Crescimento Epidérmico
EMBASE	- <i>Excerpta Medica Database</i>
EWMA	- <i>European Wound Management Association</i>
FPT	- Transtorno Fibroproliferativo
HAS	- Sintetases de Ácido Hialurônico
I <sup>2</sup>	- Teste de Inconsistência de <i>Higgins e Thompson</i>
IC	- Intervalo de Confiança
LILACS	- Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MBE	- Medicina Baseada em Evidências
MEC	- Matriz Extracelular
MEDLINE	- <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MeSH	- <i>Medical Subject Headings</i>
N	- Número de Sujeitos Incluídos
NLM	- <i>National Library of Medicine</i>
NNH	- <i>Number Needed to Harm</i>

NNT	- Número Necessário para Tratar
OR	- <i>Odds Ratio</i>
PBE	- Prática Baseada em Evidências
PDGFBB	- Derivado de Plaquetas – BB, Fator de Crescimento
RevMan	- <i>Review Manager</i>
RR	- Risco Relativo
RRA	- Risco Absoluto
RS	- Revisão Sistemática
SCQ	- Superfície Corporal Queimada
SUS	- Sistema Único de Saúde
TGF	- Fator de Crescimento Tumoral
TGF-b	- Fator Transformador de Crescimento B

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	14
1.1 ÁCIDO HIALURÔNICO (AH) .....	17
1.2 QUEIMADURAS .....	21
1.2.1 Classificação das queimaduras.....	24
1.2.1.1 Mecanismos de lesão .....	25
1.2.1.2 Classificação por grau e profundidade.....	26
1.2.1.3 Classificação por área de superfície queimada .....	29
1.2.2 Estratégias de tratamento das queimaduras.....	31
1.3 CICATRIZAÇÃO .....	35
1.3.1 Fase de coagulação.....	37
1.3.2 Fase inflamatória ou exsudativa.....	38
1.3.3 Fase proliferativa ou granulação.....	39
1.3.4 Fase de remodelação.....	40
1.3.5 Feridas crônicas.....	41
1.3.6 Cicatriz hipertrófica e queloides .....	42
1.4 JUSTIFICATIVA.....	43
1.5 OBJETIVO .....	45
1.5.1 Objetivo geral .....	45
1.5.2 Objetivos específicos .....	46
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO METODOLÓGICO</b> .....	47
2.1 PRÁTICA BASEADA EM EVIDÊNCIAS (PBE).....	47
2.2 REVISÃO SISTEMÁTICA (RS) ENQUANTO MÉTODO DA PRÁTICA BASEADA EM EVIDÊNCIAS.....	49
2.2.1 Primeiro passo - concepção da questão de pesquisa e determinação dos critérios de inclusão.....	49
2.2.2 Segundo passo - localização dos estudos .....	50
2.2.3 Terceiro passo – seleção dos estudos relevantes e coleta de dados .....	52
2.2.4 Quarto passo - avaliação da qualidade dos estudos.....	53
2.2.5 Quinto passo - análise e apresentação dos dados .....	55

2.2.6	Sexto passo - interpretação dos dados .....	56
2.2.7	Sétimo passo - atualização da revisão.....	57
2.3	METANÁLISE .....	57
2.3.1	Heterogeneidade.....	58
2.3.2	Número necessário para tratar (NNT).....	59
2.3.3	Análise de subgrupos.....	59
2.3.4	Análise de Sensibilidade .....	60
2.3.5	Análise de variáveis dicotômicas .....	60
2.3.6	Análise de variáveis contínuas.....	61
<b>3</b>	<b>MÉTODO</b> .....	<b>62</b>
3.1	TIPO DE ESTUDO .....	62
3.2	LOCAL DE ESTUDO .....	62
3.3	QUESTÃO DE PESQUISA .....	62
3.4	AMOSTRA.....	63
3.4.1	Tamanho da amostra .....	63
3.5	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE .....	63
3.5.1	Tipo de estudo .....	63
3.5.2	Tipo de participante.....	63
3.5.3	Tipo de intervenção.....	64
3.5.4	Tipo comparação .....	64
3.5.5	Tipos de desfechos .....	64
3.6	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	64
3.7	ESTRATÉGIA DE BUSCA DOS ESTUDOS.....	65
3.8	SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	67
3.9	EXTRAÇÃO DOS DADOS.....	68
3.10	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA.....	68
3.11	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	69
3.11.1	Avaliação da heterogeneidade.....	70
3.11.2	Análise de sensibilidade.....	70
3.11.3	Índice Kappa .....	70
3.12	FINANCIAMENTO E CONFLITO DE INTERESSES .....	70

<b>4 RESULTADOS</b> .....	71
4.1 CONCORDÂNCIA ENTRE AVALIADORES PELA ESTATÍSTICA KAPPA..	72
4.2 ARTIGOS EXCLUÍDOS.....	73
4.3 DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS .....	74
4.3.1 População .....	74
4.3.2 Características das queimaduras.....	76
4.4 RISCO DE VIÉS ENTRE OS ESTUDOS.....	77
4.5 DESCRIÇÃO DOS DESFECHOS DOS ESTUDOS .....	79
4.5.1 Tempo médio de cicatrização .....	79
4.5.2 Redução da área de edema.....	80
4.5.3 Efeitos adversos e efeitos colaterais .....	81
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	82
5.1 ENUNCIADO DOS ACHADOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA .....	82
5.2 APLICABILIDADE DAS EVIDÊNCIAS.....	89
5.3 FORÇA E FRAQUEZA DAS EVIDÊNCIAS .....	90
<b>6 CONCLUSÕES</b> .....	92
6.1 IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA.....	92
6.2 IMPLICAÇÕES PARA PESQUISA .....	92
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	93
<b>APÊNDICE 1 - MEDICAL SUBJECT HEADINGS</b> .....	125
<b>APÊNDICE 2 - DESCRITORES EM CIÊNCIAS DA SAÚDE</b> .....	126
<b>APÊNDICE 3 - RELAÇÃO DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS</b> .....	127
<b>APÊNDICE 4 - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS</b> .....	130
<b>APÊNDICE 5 - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS - KOLLER (2004)</b> .....	131
<b>APÊNDICE 6 - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS - COSTAGLIOLA E</b> <b>AGROSI (2005)</b> .....	132

## 1 INTRODUÇÃO

As feridas são definidas como uma solução de continuidade da pele ou tecidos adjacentes, originadas a partir de dano físico, químico ou térmico (THAKUR et al., 2011). O manejo clínico destas feridas consiste num desafio, sobretudo em lesões crônicas como queimaduras e úlceras, profundas e extensas. (BALASUBRAMANI; KUMAR; BABU, 2001).

Nesta perspectiva, as coberturas apresentam-se como um método avançado de tratamento de feridas (FRANCO; GONÇALVES, 2008) que emprega produtos obtidos idealmente, a partir de componentes biológicos que sejam minimamente manipulados, atóxicos, hipoalérgicos e possibilitem a remoção do produto sem danos teciduais adicionais, além de proporcionar ambiente úmido, favorecer a troca gasosa, impedir o desenvolvimento bacteriano e controlar o excesso de exsudato (DUMITRIU et al., 2015), que mantenham a temperatura local constante (FORNES PUJALTE et al., 2008) e não necessitem trocas rotineiras. (JANSEN et al., 2012).

Neste contexto destacam-se as novas tecnologias de coberturas constituídas de biomateriais oriundos de componentes extraídos da matriz extracelular (MEC) (LONGINOTTI, 2014). Os biomateriais são substâncias inodoras, leves, permeáveis ao oxigênio e água, de fácil processamento, biodegradáveis e biocompatíveis (DALLAN, 2005). As coberturas desenvolvidas a partir de materiais biológicos apresentam-se sob a forma de filmes, espumas, géis ou membranas semipermeáveis. (CRAVEIRO; CRAVEIRO, 2000).

O ácido hialurônico (AH) é um biomaterial considerado como alternativa para o tratamento de lesões dérmicas e epidérmicas (LONGINOTTI, 2014), por meio da manutenção do espaço extracelular e hidratação tecidual (BHATTACHARYA et al., 1989) e, por conseguinte, promoção de epitelização (GRAVANTE; MONTONE, 2010). Biomateriais como fibrinogênio e AH possuem propriedades mecânicas semelhantes às de tecidos moles e desempenham função de suporte na reconstrução de tecidos. (CHOU et al., 2007).

O AH é uma molécula multifuncional (GIRISH; KEMPARAJU, 2007) empregada na área de engenharia biomédica como um agente terapêutico numa ampla esfera de aplicações, incluindo cirurgia oftalmológica, osteoartrite e reconstrução de tecidos (DAHIYA; KAMAL, 2013; NEUMAN et al., 2015), doenças

degenerativas e inflamatórias articulares, reposição do líquido sinovial, liberação de agentes químicos em implantes cirúrgicos, e sistemas de encapsulação para administração controlada de medicamentos ou cosméticos tópicos. (VAN BEEK; JONES; SHEARDOWN, 2008; XU et al., 2008).

Bioquimicamente o AH é expresso como um polissacarídeo linear uniforme (GIRISH; KEMPARAJU, 2007) de alto peso molecular que pertence à família dos glicosaminoglicanos, encontrado naturalmente na matriz extracelular (DROGU et al., 2013) e atua em diversas funções hidrodinâmicas teciduais como: migração celular (BOURGUIGNON, et al., 2006), proliferação de fibroblastos e maturação das fibras colágenas (CRISCI et al., 2012), diferenciação e conexão celular, durante o processo de reparação de lesões (MENDES et al., 2008; SHIMABUKURO et al., 2011), morfogênese celular (MONTEIRO, 2010), modulação da angiogênese (TURNER et al., 2004), na resposta inflamatória, estimulando a quimiotaxia e a fagocitose (JAIN, 2013; EICK et al., 2013) e antioxidação (CORTIVO et al., 1996). Muitos destes processos, essenciais à cicatrização. (CHEN; ABATANGELO, 1999).

Por apresentar estrutura molecular similar em todas as espécies vertebradas, o AH é uma substância biocompatível, biodegradável e não imunogênica, características essenciais em qualquer biomaterial (HEDÉN et al., 2009; VIANA et al., 2011) que desempenha papel fundamental na reconstrução do tecido e proliferação de células (TOOLE, 1997). Em todas as fases do processo de cicatrização (Quadro 1) o AH está envolvido, sobretudo, na fase proliferativa em que ocorre proliferação de fibroblastos e células endoteliais. (KUO, 2005; FIGUEIRA; CRUSCA; YOSHIOKA, 2014).

QUADRO 1 - FUNÇÕES DO ÁCIDO HIALURÔNICO DURANTE A CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS

**Fase inflamatória**

- liga-se ao fibrinogênio para iniciar a cascata de coagulação;
- favorece a migração de células inflamatórias;
- cria edema para permitir a infiltração celular;
- inibe a migração de neutrófilos para atenuar a resposta inflamatória.

**Fase proliferativa**

- Quimiotaxia de fibroblastos ao local da ferida;
- Preenche as lacunas da MEC recém-formada, criando amortecimento e organização estrutural;
- Estimula a angiogênese;
- Promove a migração dos queratinócitos e proliferação.

**Fase de Remodelação**

- Contribui para a cicatrização normal.

FONTE: adaptado de FRENKEL (2014).



A regeneração do tecido funcional requer um microambiente adequado para replicar as características originais da estrutura comprometida e obter a melhor resposta cicatricial do tecido (LANGER; VACANTI, 1993). As feridas cicatrizam melhor em ambiente úmido (BRYAN, 2004). Este ambiente impede a apoptose por desidratação tecidual, beneficia a angiogênese, epitelização e granulação, favorece a remoção de tecido necrótico ou desvitalizado, reduz a ocorrência de infecções, controla a perda excessiva de líquidos, e minimiza traumatismos locais causados pelo procedimento de substituição das coberturas (JOHNSON, 1992; BORISKIN, 1994; BROUGHTON; JANIS; ATTINGER, 2006b). Tal ambiente da matriz promove a cura por regeneração e não pela formação de cicatrizes. (LONGAKER et al., 1991).

A manutenção deste ambiente é proporcionada por meio da aplicação de agentes tópicos ou coberturas oclusivas que reduzem a perda de fluido (Singer; Dagum, 2008) como o AH, que cria um espaço celular parecido com o do feto (*fetal-like*) que favorece a cicatrização da lesão da pele sem a formação de cicatriz (DAVID-RAOUDI et al., 2008). Muitos dos eventos relacionados ao fenômeno de cicatrização são semelhantes àqueles que acontecem durante o desenvolvimento embrionário. (WEIGEL; FULLER; LEBOEUF, 1986).

Frente ao supracitado, as formulações contendo AH são empregadas topicamente para promover a cicatrização de lesões agudas ou crônicas (EDMONDS; FOSTER, 2006) de diversas etiologias como: úlcera venosa (ORTONNE, 1996; PALFREYMANET al., 2006), úlcera por pressão (BARROIS et al., 2007), pé-diabético (CARAVAGGI et al., 2003; UCCIOLI et al., 2011), dermatites causadas por sessões de radioterapia (LIGUORI et al., 1997; PRIMAVERA et al., 2006), queimaduras de espessura parcial (JUHÁSZ; ZOLTÁN; ERDEI, 2012; CAMPANATI et al., 2013), lesões traumáticas (VOINCHET; VASSEUR; KERN, 2006) entre outras.

Estudos que avaliaram formulações tópicas contendo AH no tratamento de feridas crônicas de diferentes etiologias como: lesões térmicas, úlceras venosas e pé diabético demonstraram que o produto favorece a cicatrização das mesmas quando comparado aos tratamentos convencionais. (WEINDL et. al., 2004; VOIGT; DRIVER, 2012).

Nas lesões por queimadura salienta-se que quanto menor o tempo em que transcorre a cicatrização, maior a probabilidade de redução da ocorrência de cicatrizes hipertróficas e, por conseguinte, obtenção de melhor desfecho estético e funcional, especialmente no tecido facial ou pele de regiões móveis como mãos e articulações. (FRAULIN; ILLMAYER; TREDGET, 1996; MEDEIROS et. al., 1999).

A aplicação tópica de AH reduz significativamente o tempo de epitelização (ORTONNE, 2001) devido a maior produção de tecido de granulação, deposição de colágeno e proliferação de fibroblastos, além do aumento dos vasos neo-sanguíneos e linfáticos (WEINDL et al., 2004; GAO et al., 2010). Portanto, como se trata de uma substância fisiologicamente compatível (VERCRUYSSSE; PRESTWICH, 1998; VOINCHET; VASSEUR; KERN, 2006) o AH apresenta condições adequadas para a utilização no tratamento de feridas.

O AH é utilizado sob a forma de líquidos, curativos ou substitutos artificiais da pele para favorecer a cicatrização de feridas crônicas como úlceras, queimaduras e lesões do tecido da mucosa (CHO et al., 2002). Devido as suas propriedades higroscópicas, reológicas e viscoelásticas o AH interfere no comportamento celular, afetando o macro e microambiente em torno de células por meio de interações com células e outros componentes da matriz extracelular, repercutindo positivamente na cicatrização. (CHEN; ABATANGELO, 1999).

A base argumentativa para a utilização de AH no tratamento de feridas deve-se a sua alta expressão, estreita interação com colágeno, natureza hidrofílica e efeitos multifacetados sobre o comportamento celular (ERICKSON; STERN, 2012). Portanto, a aplicação exógena de AH melhora a cicatrização de feridas (KING; HICKERSON; PROCTOR, 1991).

### 1.1 ÁCIDO HIALURÔNICO (AH)

O AH ou hialuronano, originalmente isolado a partir do humor vítreo de olhos bovinos (MEYER; PALMER, 1934), é um polímero carboidratado linear pertencente à classe dos glicosaminoglicanos não-sulfatados, composto por cadeias dissacarídicas de ácido D-glucurônico e N-acetilglucosamina (GUILLAUMIE et al., 2006), sintetizado na

membrana plasmática pelas proteínas hialuronano sinteases (LAURENT; FRASER, 1986), amplamente distribuído nos tecidos conectivos, epitelial e neural, tais como pele (50% do total), cartilagem e humor vítreo. (NUSGENS, 2010; KABLIC et al., 2009).

Sua principal propriedade físico-química é a capacidade de reter mais água do que qualquer outro polímero natural ou sintético (NAKAMURA; NISHIDA, 1995), o que está intimamente relacionado à reparação de tecidos danificados por meio da manutenção de ambiente úmido. (TZELLOS et al., 2009).

A definição do termo “ácido hialurônico” advém da associação entre a palavra grega *hyalos* (*vitreous*) e a estrutura bioquímica que contém duas moléculas de açúcar, sendo uma denominada de ácido urônico (BANSAL et al., 2010; LIU et al., 2011). A principal característica da substância é a consistência gelatinosa com alta viscoelasticidade e alto grau de hidratação. (HARDINGHAM, 2004).

Fisiologicamente a síntese orgânica do AH é regulada por substâncias como: fator transformador de crescimento B (TGF-b), derivado de plaquetas – BB, fator de crescimento (PDGFBB), fator de crescimento de fibroblasto, e fator epidérmico (KIM *et al.*, 2006). Existem três tipos de sinteases de ácido hialurônico (HAS), nomeadamente: sinteases de ácido hialurônico 1 (HAS1) e sinteases de ácido hialurônico (HAS2) que sintetizam AH com alto peso molecular; e sinteases de ácido hialurônico (HAS3) que produz AH de baixo peso molecular. (NOBLE; LIANG; JIANG, 2011).

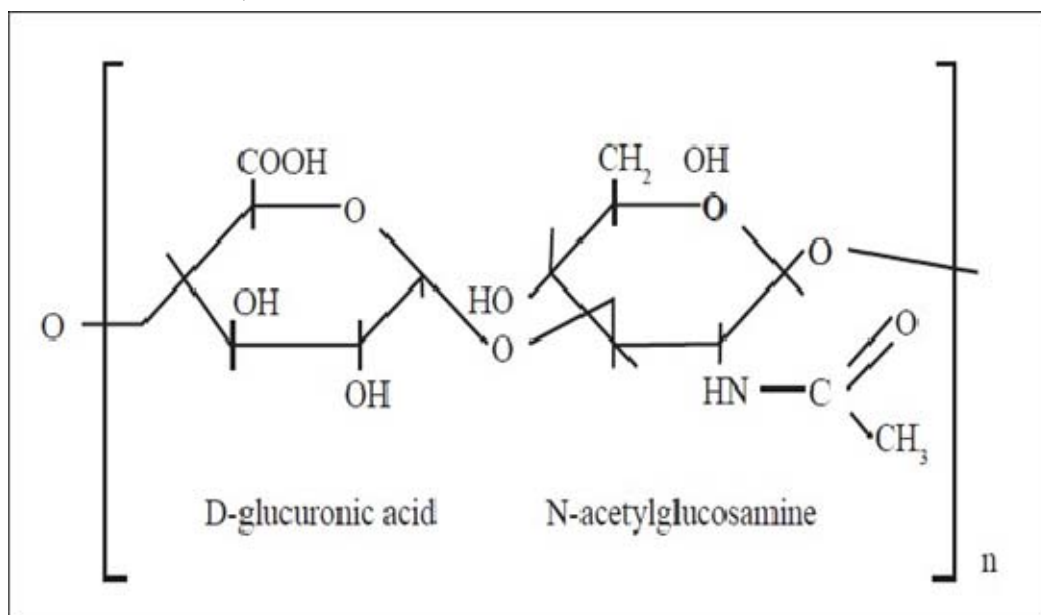
O AH exógeno pode ser produzido de três formas distintas: extração da substância de tecidos animais, sendo a crista de galo a principal fonte de AH de alto peso molecular (aproximadamente  $5 \times 10^6$  Da); pode ser biossintetizado por meio da fermentação bacteriana de *Streptococcus* (peso molecular aproximado de  $2,5 \times 10^6$  Da), sendo uma substância mais pura que o AH de origem animal (BOWMAN; NARINS, 2005); e o AH sintético que dispensa matéria-prima animal ou solventes orgânicos, com menor peso molecular (MILAS et al., 2001). A produção via processos fermentativos vem sendo extensivamente explorada atualmente. (SALLES et al., 2011).

O tamanho ou peso molecular do AH determina as suas propriedades biológicas: formas de peso molecular superior (alto peso molecular) inibem a proliferação e migração celular enquanto o AH de peso molecular mais baixo

(polímeros a oligossacárideos) favorecem a proliferação celular e a angiogênese (STERN; MAIBACH, 2008). Em condições fisiológicas, o AH é um polímero de alta massa molecular. No entanto, em situações de dano tecidual o AH é fragmentado em partículas de menor peso molecular como resultado de degradação enzimática ou oxidação. (NOBLE, 2002).

O AH apresenta alta solubilidade devido à presença de quatro grupos hidroxilas (-OH) e um grupo salino – COO- Na<sup>+</sup> por unidade dissacarídica em sua cadeia molecular (figura 1). Em que os grupos hidroxilas estabelecem ligações por pontes de hidrogênio com as moléculas de água, enquanto o grupo salino dissocia-se em ambiente líquido numa reação química energeticamente favorável. (TEZEL; FREDRICKSON, 2008).

FIGURA 1 - CADEIA QUÍMICA DO ÁCIDO HIALURÔNICO



FONTE: BANSAL; KEDIGE; ANAND (2010).

A substância é biologicamente caracterizada por seu potencial higroscópico, o que mantém o volume intersticial e facilita os processos de difusão (KOSHAL et al., 2007). A captação de água ocorre de duas formas distintas: a partir da epiderme, aumentando a absorção hídrica por meio do estrato córneo, que em condições de umidade auxilia a absorver água do ambiente externo (SINGH et al., 2013). O AH é capaz de regular a agir sobre o equilíbrio de água e a pressão osmótica, influenciando a difusão de proteínas do plasma e da matriz. (KANGESU et al., 1998).

Um grama de AH pode ligar-se com até seis litros de água, favorecendo o preenchimento e a manutenção dos espaços intercelulares, lubrificação, proteção de choques e supressão de proteínas (GONTIYA; GALGATI, 2012; DAHIYA; KAMAL, 2013). Ao absorver água, as moléculas de hialuronano podem inchar no volume até 1000 vezes, formando matrizes hidratadas (LAURENT; FRASER, 1992). Estas funções biológicas estão diretamente associadas com o peso molecular do AH e a interação com proteínas de ligação como as hialaderinas e receptores de superfície. (LYAO et al., 2005; OLCZYK et al., 2008).

A alta capacidade de concentração de água e o comportamento viscoelástico possibilitam diversas aplicações do AH, dentre elas: proteger tecidos delicados e fornecer espaço durante manipulações cirúrgicas (viscocirurgia); separar superfícies do tecido conjuntivo traumatizadas por procedimentos cirúrgicos ou injúrias, para evitar aderências e formação excessiva de cicatrizes (viscosseparação); substituir ou complementar fluido tecidual (viscosuplementação); proteger superfícies saudáveis ou traumatizadas de desidratação, para favorecer a cura (viscoproteção). (BALAZS, 2004).

Além de impossibilitar a colonização bacteriana por meio da prevenção da proliferação microbiana, indiretamente o AH também pode agir na moderação da inflamação e na normalização do tecido de granulação pela prevenção da degradação de proteínas da matriz extracelular por proteinases originárias de células inflamatórias. (MOTA, 2014).

Outra função relevante do hialuranato consiste em sua ação antioxidante, o que aumenta a proteção da pele em relação à exposição aos raios ultravioleta e potencializar a capacidade de reparação tecidual. (GUILLAUMIE et al., 2006).

Devido a sua excelente biocompatibilidade e biodegradabilidade (ENG *et al.*, 2010), o AH é utilizado sob a forma de creme, gel ou por meio de gaze impregnada, no tratamento local de feridas crônicas para favorecer a cicatrização (HUMBERT et al., 2013). A aplicação tópica na epiderme induz a proliferação de queratinócitos que se traduzem no espessamento da pele, induzindo a proliferação celular no interior dos compartimentos epidérmicos e dérmicos. (KAYA et al., 2006).

No processo de cicatrização o AH desempenha funções como: a preservação da água intracelular, imunidade contra infecções, aceleração da reparação da pele e prevenção da formação de cicatrizes hipertróficas. (SCHIRALDI; GATTA; ROSA, 2010; DRAELOS, 2011).

## 1.2 QUEIMADURAS

A queimadura é uma lesão traumática resultante da ação direta ou indireta de energia térmica sobre o organismo humano, o que gera destruição tecidual aguda que eventualmente evolui para uma condição crônica debilitante, com morbidade e mortalidade expressivas (BARTOSCH et al., 2013); apresenta diversos agentes etiológicos como calor ou radiação, frio, radioatividade, eletricidade, fricção ou exposição a produtos químicos (AMERICAN BURN ASSOCIATION, 2005; PEDEN et al., 2008; CAMUCI et al., 2014), sendo considerada a lesão traumática de maior gravidade a qual o organismo humano é exposto (HERSON et al., 2009), que causa destruição tecidual parcial (limitada à epiderme e porção superior da derme) ou total (epiderme, derme, tecido subcutâneo, inclusive músculos, tendões e ossos). (SERRA; GOMES; CRISOSTEMO, 2004; VALE, 2005).

As vítimas de queimaduras representam um grupo heterogêneo no que tange a reanimação volêmica, estresse metabólico, complicações e variáveis prognósticas (DAVIS; GAMELLI, 2008), acometendo desde indivíduos hígidos até aquele com diversas alterações clínicas e comorbidades e que necessitam de internação em unidades especializadas em função da gravidade das lesões. (GRAGNANI; FERREIRA, 2009).

A lesão térmica é um evento agudo em que o indivíduo hígido ou não, que sobrevive passa por uma série complexa de alterações fisiológicas mediadas por reações orgânicas secundárias à injúria inicial, notadamente marcada por dor e alterações sistêmicas (CARVALHO; ROSSI; CIOFI-SILVA, 2008). Queimaduras mais graves traduzidas por maior extensão e profundidade resultam em queloides, cicatrizes hipertróficas, desequilíbrio hídrico, sepse, disfunção e falência de múltiplos órgãos. (SINGH et al., 2007).

Queimaduras são feridas complexas e dinâmicas que envolvem lesão endotelial, obstrução da circulação local, trombose, liberação de citocinas, infiltração de células do sistema imune, apoptose e necrose progressiva (HIRTH et al., 2013), o que torna o tratamento um desafio, em que as medidas terapêuticas locais ou sistêmicas visam essencialmente a prevenção das disfunções orgânicas e agravos como a contaminação. (RAGONHA et al., 2005).

A vítima de queimaduras é considerada imunossuprimida devido a alterações orgânicas como a perda da integridade da pele e o desequilíbrio na regulação do pH cutâneo, que facilitam a colonização e infecção das lesões. (PRUITT et al., 1983).

Mundialmente, cerca de 11 milhões de pessoas por ano sofrem algum tipo de trauma térmico (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012) resultando em aproximadamente 300.000 mortes (WILLIAMS *et al.*, 2009). Geralmente as vítimas são os portadores de deficiência, pessoas que vivem em pior condição socioeconômica, além dos extremos de idade (BARILLO et al., 2000). Estima-se que dois terços destes acidentes ocorram em domicílio. (OLIVEIRA; MOREIRA; GONÇALVES, 2012).

Nos Estados Unidos da América (EUA) as queimaduras são consideradas como um problema de saúde pública, que causam cerca de 45.000 internações anuais, destas, mais de 25 mil em hospitais com unidades especializadas em tratamento de queimaduras. (AMERICAN BURNS ASSOCIATION, 2011).

Estima-se que a incidência de queimaduras na Espanha seja de cerca de três casos para cada 1.000 habitantes por ano. A maioria das vítimas é tratada na atenção primária e 5% necessitam de hospitalização. (GARCÍA AGUILAR et al., 2011).

Em âmbito nacional, dados de 2009 apontam para 2.301 hospitalizações causadas por lesões térmicas. No mesmo período a incidência de morbidade nas vítimas de queimaduras (independente da causa) ultrapassou 30.000 pacientes com um custo estimado de R\$ 1.813,78, e média de 7,6 dias de hospitalização (BRASIL, 2010). As taxas globais de mortalidade variam entre 3,5% e 12%, estando diretamente relacionadas com a assistência inicial prestada (CURIEL BALSERA et al., 2006), superfície corporal queimada, idade do paciente e ocorrência de falência múltipla orgânica, principalmente a insuficiência renal. (MACEDO; SANTOS, 2007).

O atendimento de vítimas de queimaduras e o tratamento das lesões resultam num valor diário de R\$ 130,18 para um tempo médio de permanência de 3,8 dias. Com um custo médio por internação de R\$ 497,06 (MELIONE; MELLO JORGE, 2008). Os determinantes que se relacionam aos valores do tratamento das lesões são atribuíveis a diagnóstico e tratamento inadequados que induzem a cicatrização retardada, atrasos de alta hospitalar, o tempo gasto pelo enfermeiro para tratar feridas e frequência de trocas de coberturas. (BEASKOETXEA GÓMEZ et al., 2013).

No ambiente domiciliar as crianças são as principais vítimas de queimaduras decorrentes de escaldamentos (manipulação de líquidos quentes) e violência doméstica. Enquanto adultos do sexo masculino sofrem este agravo no ambiente de trabalho. (BRASIL, 2012).

As queimaduras resultam em lesões que variam desde situações espontaneamente reparáveis até condições de maior gravidade, que são determinadas pela extensão e profundidade de tecido acometido, que apresentam maior risco de morbimortalidade e necessitam de intervenções cirúrgicas para o tratamento (BARRET-NERIN; HERNDON, 2005). Desta forma, queimaduras mais extensas e profundas são consideradas feridas de alta complexidade (COLTRO et al., 2011), uma vez que quanto maior a profundidade e extensão da ferida, maior será o comprometimento orgânico e, por conseguinte, mais grave será o estado do paciente (Pinto; Montinho; Gonçalves, 2010) devido à exposição crônica aos mediadores inflamatórios e às toxinas produzidas por microrganismos que colonizam a lesão (JANZEKOVIC, 1970). A gravidade varia de acordo com a temperatura atingida, o tempo de exposição ao agente e a intensidade da taxa de transferência de energia para o tecido. (SINGH et al., 2007).

As queimaduras estão diretamente relacionadas a alterações de ordem anatômica, fisiológica, endócrina e imunológica (GARNER; MAGEE, 2005) que demandam dos profissionais envolvidos no tratamento uma avaliação inicial cuidadosa, aplicação dos princípios básicos de terapia, monitorização da resposta ao tratamento, para prevenir ou minimizar a extensão dos danos e favorecer a recuperação. (SHERIDAN, 2000).

Feridas complexas são lesões de difícil resolução, associadas à extensa área de perda cutânea, comprometimento do tecido viável adjacente, presença de isquemia e/ou necrose, comprometimento circulatório, infecções, e associação de morbidades, que prejudicam os processos fisiológicos de cicatrização. (FERREIRA et al., 2006).

O trauma térmico produz um estado citotóxico e degenerativo (ARTURSON, 1996) que resulta em significativo dano tecidual levando à isquemia, edema e liberação de agentes oxidantes, o que agrava ainda mais a lesão primária



(KAO; GARNER, 2000). Na injúria secundária a solução de continuidade se expande em tamanho e profundidade devido à estase e conversão necrótica, o que acarreta atraso na cicatrização e aumento da probabilidade de complicações como infecção e cronificação da ferida. (GRAVANTE et al., 2007a).

Na vigência de queimaduras graves, o paciente pode evoluir para um quadro denominado *Burn Syndrome*, caracterizado por desequilíbrio hidroeletrólítico secundário à perda de integridade cutânea; alterações metabólicas; infecções bacterianas e disfunção orgânica, que determinam o óbito da vítima (ABSTON *et al.* s.d). Os principais fatores contribuintes deste quadro são as alterações metabólicas graves, em resposta à injúria primária. (HERNDON; TOMPKINS, 2004).

Nas lesões de maior extensão o aumento da permeabilidade vascular resulta em extravasamento de líquido para o terceiro espaço (extravasular) e edema local, que podem determinar a ocorrência de hipovolemia relativa e choque hipovolêmico. (TAZIMA; VICENTE; MORIYA, 2008).

Durante a recuperação dos sobreviventes a ferida se torna crônica (queimadura residual) quando não ocorre a restauração do tecido e recuperação funcional transcorrido aproximadamente três meses de cicatrização (LAZARUS et al., 1994; WERDIN et al., 2009); e a lesão permanece aberta por um período prolongado de tempo, a despeito dos cuidados dispensados.

### 1.2.1 Classificação das queimaduras

Para a classificação das injúrias térmicas deve-se levar em conta o mecanismo de lesão ou etiologia, grau, profundidade do comprometimento tecidual e extensão da superfície corporal queimada (SCQ) (MOSER; PEREIRA; PEREIRA, 2013). Estas características auxiliam na avaliação da gravidade e prognóstico, além do estabelecimento de medidas terapêuticas necessárias (FERREIRA et al., 2003). Outros fatores como idade, doenças preexistentes e lesões associadas como fraturas, também são considerados na determinação de gravidade da injúria térmica (LEÃO et al., 2011). Independentemente da causa da queimadura, a resposta fisiopatológica local e sistêmica bem como as consequências são semelhantes. (BALTÀ DOMÍNGUEZ; VALLS COLOMÉ, 2011).

### 1.2.1.1 Mecanismos de lesão

Bhattacharya (2010) descreve que os incidentes com queimaduras são causados por agentes físicos, exposição à energia elétrica ou agentes químicos.

As queimaduras ocasionadas por agentes físicos são aquelas em que fontes externas de calor elevam a temperatura da pele e dos tecidos e provocam lise celular ou carbonização, causadas por exposição a calor seco (chamas, superfícies aquecidas) ou calor úmido (escaldamento, vapor, óleo de cozinha). (RICE JR.; ORGILL, 2014).

As queimaduras por corrente elétrica são aquelas ocasionadas por exposição a descargas de eletricidade e são classificadas como de alta tensão ( $\geq 1000$  volts) ou baixa tensão (inferior a 1.000 volts) (EDLICH et al., 2005). Esta classificação define a fonte de lesão, no entanto, não prediz a gravidade da mesma (LEE, 1992). Os mecanismos de lesão no trauma elétrico envolvem componentes térmicos, elétricos (tensão e amperagem) e vasculares; além da resistência dos tecidos, a duração do contato, e a via de descarga da corrente elétrica. (ROSENBERG; NELSON, 1988).

Nas queimaduras por radiação as lesões ocorrem como consequência da exposição prolongada aos raios ultravioleta do sol, cabines de bronzamento, ou outras fontes de radiação como radioterapia ou laserterapia (BALK *et al.*, 2011; KEARNS et al., 2013). As reações da pele ocorrem devido a alterações induzidas por radiação na camada basal e o desequilíbrio resultante entre a produção de novas células e perda celular na superfície da pele. (CABEZÓN-GUTIERREZ; KHOSRAVI-SHAHI; ALVAREZ, 2012).

Dependendo da quantidade de energia armazenada as queimaduras por radiação são divididas em: primeiro grau, caracterizada por eritema na área irradiada, alopecia transitória e disfunção das glândulas sebáceas; segundo grau, apresenta formação de eritema, edema e lesões bolhosas. Além de perda permanente de cabelo, glândulas sebáceas e sudoríparas; terceiro grau, na qual ocorre necrose profunda, cicatrizes e ulceração. (CEBALLOS et al., 2007).

As queimaduras por agentes químicos são causadas por substâncias como os ácidos, álcalis, detergentes ou solventes (quadro 2), os quais ao entrarem em contato com a pele e/ou olhos desenvolvem uma lesão. Aproximadamente 25.000

produtos químicos catalogados somam dois a 11% de todas as queimaduras e causam cerca de 30% das mortes relacionadas a este tipo de incidente. (HARDWICKE et al., 2012).

QUADRO 2 - CLASSIFICAÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS QUE CAUSAM QUEIMADURAS

CLASSE	EXEMPLO DE SUBSTÂNCIA	MODO DE AÇÃO
Agentes Redutores	Ácido Clorídrico	Elétrons livres se ligam em proteínas teciduais
Agentes Oxidantes	Hipoclorito de Sódio	Oxidado em contato com proteínas, produzindo subprodutos tóxicos.
Agentes Corrosivos	Fenol	Desnatura proteínas residuais.
	Ácido Clorídrico	
Venenos Protoplasmáticos	Ácido Acético	Ligam-se ao cálcio ou outros íons essenciais às funções celulares.
Vesicantes	Dimetilsulfóxido	Isquemia com necrose anóxica.
Dissecadores	Gás Mostarda	Desidratação.
	Ácido Sulfúrico	
	Ácido Muriático	Reação exotérmica.

FONTE: adaptado de CARTOTTO et al. (1996), BRODOVSKY et al. (2000).

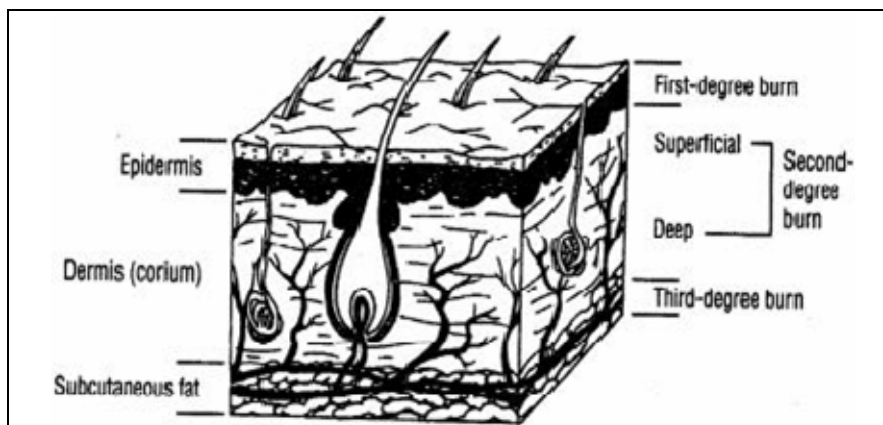
A gravidade da lesão depende do agente químico e duração da exposição. Nestes casos, a morbidade é elevada mesmo com pequenas áreas acometidas devido aos efeitos sistêmicos da absorção da substância. (BRODOVSKY et al., 2000).

Lesões térmicas causadas por eletricidade, radiações ionizantes e produtos químicos são consideradas lesões complexas devido ao comprometimento sistêmico secundário à lesão inicial e o paciente é classificado como “grande queimado”. (ROCHA, 2009).

### 1.2.1.2 Classificação por grau e profundidade

A categorização clássica das queimaduras (primeiro, segundo, terceiro grau) foi substituída por um sistema de classificação que determina a gravidade das lesões térmicas conforme a profundidade do tecido acometido, utilizando para este fim a denominação de queimadura superficial, superficial de espessura parcial, espessura parcial profunda, espessura total (figura 2) e queimaduras de quarto grau. (MERTENS; JENKINS; WARDEN, 1997).

FIGURA 2 - LESÃO POR QUEIMADURA DE ESPESSURA SUPERFICIAL, PARCIAL E PROFUNDA



FONTE: ROTH; HUGHES (2004).

A queimadura de 1.º grau (Superficial) ocorre como resultado da exposição em curto intervalo de tempo a chama ou calor, ou exposição à luz solar intensa por períodos prolongados. Nesta lesão a camada exterior da epiderme e do estrato córneo é danificada e não há comprometimento da derme. Clinicamente evidencia-se hiperemia, pele úmida, edema e dor local sem a ocorrência de repercussões sistêmicas significativas. A cura acontece entre cinco e 10 dias (WHITNEY; WICKLINE, 2003; PAULDINE et al., 2008) e resulta em tecido com estrutura histológica compatível ao do tecido comprometido denominado como pele regenerada (MARIANI et al., 1995). Queimaduras que apresentam epiderme intacta não necessitam de antibioticoterapia ou realização de curativos. (HUNTER; CHANG, 1976).

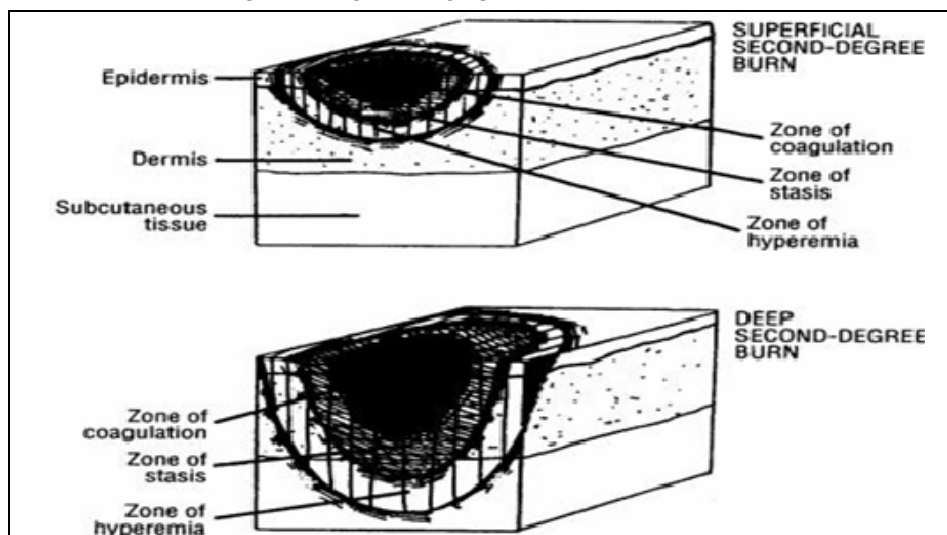
As queimaduras de 2.º grau (superficial de espessura parcial) acometem toda a epiderme e porção da derme, apresenta formação de flictenas, dor, eritema e exsudato, porém preservam uma quantidade razoável de folículos pilosos e glândulas sudoríparas. Nesta lesão a recuperação do tecido ocorre pelo crescimento de queratinócitos a partir da membrana basal da epiderme que reveste os anexos dérmicos preservados. (HETTIARATCHY, DZIEWULS, 2004).

Quando a queimadura atinge áreas mais extensas da derme ocorre diminuição da sensibilidade à dor e palidez cutânea sendo classificada como queimadura de 2.º grau profunda (espessura parcial profunda). (KRISHNAMOORTHY; RAMAIAH; BHANANKER, 2012).

As principais características clínicas das queimaduras de espessura parcial são: a manutenção da percepção tátil e conservação da umidade e perfusão (GARCIA et al., 2011). As queimaduras de segundo grau de espessura profunda

curam em duas ou três semanas e em determinadas circunstâncias evoluem com a formação de cicatrizes hipertróficas ou contraturas (GRUNWALD; GARNER, 2008; PAULDINE et al., 2008). A figura 3 demonstra as diferenças estruturais entre as queimaduras de segundo grau de espessura parcial e espessura parcial profunda.

FIGURA 3 - ÁREA DE LESÃO DE QUEIMADURAS DE ESPESSURA PARCIAL E ESPESSURA PARCIAL PROFUNDA



FONTE: ROTH; HUGHES (2004).

Feridas de espessura parcial necessitam de monitorização cuidadosa e reavaliação por pelo menos duas semanas, uma vez que podem demorar a cicatrizar plenamente, e evoluir para lesões mais profundas. (DEARDEN et al., 2001).

As queimaduras de 3.º grau (espessura total) caracterizam-se pela perda total da continuidade do tecido, com destruição de todas as camadas da pele, frequentemente com exposição de tecido adiposo, músculos, tendões e ossos. O tecido apresenta-se rígido, inelástico, carbonizado e indolor (destruição dos apêndices cutâneos), com coloração marrom ou castanha. Estas feridas nunca regeneram espontaneamente e pode resultar em contraturas, o que demanda a realização de desbridamento e aplicação de enxertos de pele. (HEIMBACH, et al., 2003; GRUNWALD, GARNER, 2008; PAULDINE et al., 2008).

Em situações de exposição térmica extrema, a queimadura determina destruição total do tecido com carbonização da fáscia, músculos, tendões, articulações, ossos e órgãos adjacentes (VARELA et al., 2009). Esta é uma condição gravíssima associada à alta mortalidade das vítimas que recebe a denominação de queimadura de 4.º grau. (PARRETT et al., 2006; SAHIN et al., 2012).

A profundidade da queimadura está diretamente relacionada ao prognóstico. As queimaduras de espessura total apresentam um pior desfecho em relação às de espessura parcial no que se refere à mortalidade (FARINA et al., 2014). Queimaduras graves de espessura parcial ou total podem resultar em cicatrizes hipertróficas, maciços deslocamentos de fluidos, sepse e falência de múltiplos órgãos (JOHNSON, RICHARD, 2003; SINGH et al., 2007). Lactentes, crianças pequenas ou pessoas idosas, por exibirem uma camada mais fina de pele apresentam maior propensão em desenvolverem ferimentos profundos. (CHURCH et al., 2006).

Nas queimaduras de espessura total, particularmente em lesões com mais de quatro centímetros de espessura e 0,4 mm de profundidade, a cura natural é inadequada devido à falta de componentes regenerativos do tecido que foram completamente destruídos (MACNEIL, 2007; SHEVCHENKO; JAMES; JAMES, 2010). Lesões por queimadura com mais de um centímetro de diâmetro necessitam do implante de enxertos para reduzir a ocorrência de cicatrizes extensas que podem resultar em comprometimento da mobilidade, principalmente em áreas de articulações e deformidade estética. (PAPINI, 2004).

Queimaduras de menor extensão geralmente não representam ameaça à vida, mas do ponto de vista clínico demandam os mesmos cuidados que queimaduras de maior extensão, a fim de possibilitar melhor resultado funcional e estético (BOWDEN; THOMSON; PRASAD, 1989). Queimaduras de espessura parcial profunda são mais propensas a desenvolver infecção devido ao prejuízo da microvasculatura e fornecimento de oxigênio. (WARRINER; BURRELL, 2005).

Este modelo de classificação guia os procedimentos iniciais de avaliação e manutenção das feridas (PAULDINE et al., 2008). Lesões de espessura parcial recebem tratamento clínico e conduta expectante, enquanto lesões de maior gravidade são submetidas à excisão precoce do tecido desvitalizado ou carbonizado e fechamento imediato com enxertos autólogos ou substitutos dérmicos. (GARCIA et al., 2011).

### 1.2.1.3 Classificação por área de superfície queimada

A área de superfície corporal queimada (SCQ) atingida associada à inalação de fumaça é um preditor independente de mortalidade. Cada aumento de um por cento da SCQ está associado com um incremento de seis por cento no risco de óbito

(MESHULAM-DERAZON et al., 2006). Lesões superiores a 10% SCQ em crianças ou 15% SCQ em adultos são lesões potencialmente fatais devido ao risco de choque hipovolêmico (ASHWORTH et al., 2001). As queimaduras severas são consideradas feridas crônicas. (MANDELBAUM; DI SANTIS; MANDELBAUM, 2003a).

A extensão da queimadura é calculada em porcentagem da superfície corporal total (quadro 3) sendo contabilizadas apenas as áreas determinadas como segundo e terceiro grau. (VALE, 2005).

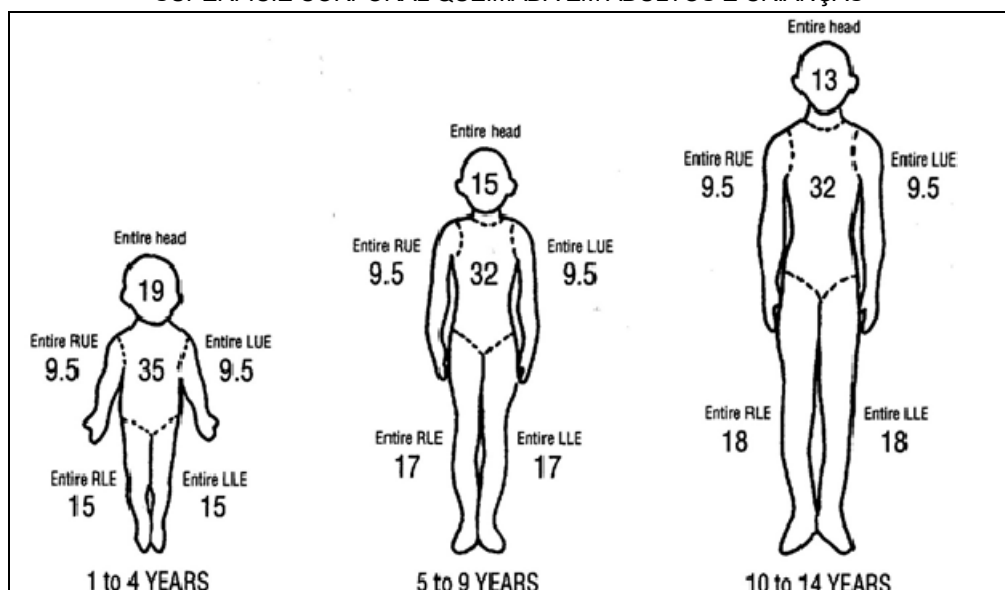
QUADRO 3 - REGRA DOS NOVE PARA O ESTABELECIMENTO DE EXTENSÃO DA SUPERFÍCIE CORPORAL QUEIMADA

SUPERFÍCIE ANATÔMICA	% DA SUPERFÍCIE CORPORAL TOTAL
Cabeça e Pescoço	9
Tronco Anterior	18
Tronco Posterior	18
Braços (incluindo mãos) (cada)	9
Pernas (incluindo pés) (cada)	18
Genitais	1

FONTE: Adaptado de WALLACE (1951).

A avaliação da área de SCQ pela Regra dos Nove sofre variações de acordo com a faixa etária da vítima, conforme pode ser observado na figura 4:

FIGURA 4 - REGRA DOS NOVE PARA O ESTABELECIMENTO DE EXTENSÃO DA SUPERFÍCIE CORPORAL QUEIMADA EM ADULTOS E CRIANÇAS



FONTE: Adaptado de WALLACE (1951).

A acurácia do exame clínico para determinação da profundidade de uma queimadura é de aproximadamente 66%. Uma alternativa aos métodos convencionais de diagnóstico que apresenta maior precisão consiste na utilização de escaneamento por *laser Doppler* que consegue estabelecer a profundidade da queimadura em 90% a 97% dos casos. (PAPE; SKOURAS; BYRNE, 2001).

A determinação da profundidade e extensão (SCQ) das lesões térmicas é fundamental para classificar a gravidade da injúria e estabelecer as medidas gerais de intervenção terapêutica (PAULDINE et al., 2008), bem como prever desfecho clínico da vítima. (MANDELBAUM; DI SANTIS; MANDELBAUM, 2003a).

Independentemente da etiologia da lesão térmica (chama, contato, escaldadura, substâncias químicas, radiação) a avaliação concisa da ferida é um fator crucial para o estabelecimento precoce do melhor tratamento. (ATIYEH; GUNN; HAYEK, 2005).

### 1.2.2 Estratégias de tratamento das queimaduras

Os princípios gerais de tratamento de feridas por queimadura envolvem: categorização, estabelecimento de estratégias terapêuticas, preservação do tecido viável e restabelecimento da circulação sanguínea adequada; prevenção da degradação microvascular e redução do edema, escaotomia e desbridamento precoce, prevenções de infecções, cobertura de pele com enxertos ou substitutos sintéticos de pele, reabilitação funcional e motora, além de tratamento de complicações sistêmicas e psicológicas. (HERNDON, 1996).

Os principais objetivos clínicos do tratamento de queimaduras incluem estratégias que acelerem a cicatrização da ferida e previnam a ocorrência de infecção local (DARYABEIGI et al., 2010; UPADHYAY et al., 2011). A maioria das estratégias primárias de tratamento lança mão da aplicação tópica de medicamentos, destinados, sobretudo a prevenção de infecções. (BLANKS et al., 1998).

O tratamento das queimaduras dependerá ainda, da classificação da lesão, etiologia e agente causal, extensão, profundidade, localização, período evolutivo, condições gerais da vítima e suas comorbidades ou traumas associados. (PICCOLO et al., 2008).



Tendo-se em vista que enquanto um leito de tecido de granulação não for concebido para permitir a migração de células epiteliais o processo de cicatrização estará comprometido determinando a cronicidade da ferida (WALDORF; FEWKES, 1995). Cicatrizes hipertróficas e contraturas ocorrem em áreas em que o fechamento dura mais de dois meses. (SHAKESPEARE, 2001).

As queimaduras superficiais ou de espessura parcial evoluem com recuperação total do tecido, geralmente em aproximadamente duas semanas sem qualquer efeito sobre a funcionalidade ou aparência da pele lesada. Queimaduras de espessura parcial profunda ou total não curam por completo sem tratamento tópico resultando em alterações significativas nas estruturas adjacentes (WU et al., 2015). A superfície de feridas de espessura parcial profunda ou espessura total é um ambiente rico em proteínas constituído a partir de tecido necrosado (escara), que fornece um ambiente propício para a colonização e proliferação microbiana. (EROL et al., 2004).

O leito deste tipo de ferida geralmente apresenta superfície irregular com mais de um tipo de espessura, o que pode complicar o julgamento clínico inicial. Apesar disto, a seleção adequada do tratamento tópico é prioritária, uma vez que, queimaduras são propensas à conversão, ou seja, aumento da profundidade da ferida. (JUHÁSZ; ZOLTÁN; ERDEI, 2012).

A conversão ocorre espontaneamente nas primeiras 48 horas pós-lesão, quando o tecido destruído continua a se espalhar e aumentar em profundidade (aumento de até dez vezes o tamanho da lesão) por causa de injúria térmica. Logo, queimaduras de espessura inicialmente parciais podem evoluir para lesões de espessura total, que cicatrizam lentamente, exigem excisão e enxerto, aumentam complicações como infecção, contração de feridas e cicatrizes hipertróficas. (SINGH et al., 2007; ROWLEY-CONWY, 2012).

Esta injúria secundária progressiva é decorrente da incapacidade dos tecidos adjacentes à lesão de assegurar oxigenação e nutrição essenciais às células circundantes (Arturson, 1980), levando à necrose tecidual, atraso na cicatrização, aumento da probabilidade de complicações secundárias e morbidade (GRAVANTE et al., 2006). Fatores como ressecamento da pele e infecção também contribuem para que feridas de espessura superficiais e parciais progridam para uma queimadura mais profunda. (WASIAK et al., 2013).

As lesões por queimadura são únicas devido à escassez de tecido e desnaturação térmica das células, o que altera o tecido restante e interfere no processo de cura (TREDGET; LEVI; DONELAN, 2014). Na ferida térmica ocorrem três padrões sobrepostos de tecidos: área de coagulação (tecido irrecuperável), área de estase caracterizada pela diminuição da perfusão tecidual e área de hiperemia, que apresenta tecido viável com perfusão preservada. (HETTIARATCHY; DZIEWULSK, 2004).

Apesar da gravidade e complexidade dos ferimentos as taxas de mortalidade por queimaduras diminuíram substancialmente por causa de melhorias significativas no cuidado destas lesões. O que influenciou a mudança do foco terapêutico para o desfecho funcional, em vez de mortalidade (VANBAAR et al., 2006). Em muitos casos a pele queimada pode ser restaurada com estética perfeita e total recuperação funcional sem terapia invasiva (BARRET-NERIN; HERNDON, 2005). As alterações sistêmicas e a evolução do quadro irão depender da reserva clínica que o paciente apresentava antes do incidente. (GRAGNANI; FERREIRA, 2009).

Em feridas de espessura profunda o tecido desvitalizado deve ser removido biologicamente ou cirurgicamente para expor as camadas preservadas de tecido e possibilitar a cicatrização (GÜNTER; MACHENS, 2012). A limpeza permite uma melhor avaliação do leito da ferida, além da remoção do tecido desvitalizado e/ou necrótico. (KLASEN, 2000).

O tratamento tópico de lesões térmicas objetiva primariamente impedir o desenvolvimento bacteriano, remover o tecido desvitalizado e estimular a epitelização ou preparar o leito receptor para enxerto (PRUITT et al., 1968), sendo fundamental para estimular a granulação e evitar a destruição tecidual e a infecção da pele adjacente à lesão. (LIMA JÚNIOR et al., 2008).

As alternativas de tratamento para queimaduras incluem: remoção cirúrgica do excesso de cicatrizes, dermoabrasão, aplicação de esteroides locais, descamação química, silicone gel, terapia compressiva, enxertos biológicos, enxerto autólogo, terapia laser, implante de derme e epiderme humana de doadores vivos, colágeno e AH. O tratamento visa principalmente acelerar a cicatrização e controlar a deposição excessiva de colágeno nas cicatrizes para prevenir a ocorrência de queloides e contraturas. (BRUSSELAERS et al., 2010; HULTMAN et al., 2012).

O tratamento de queimaduras de espessura parcial inclui a utilização de gaze parafinada, usada isoladamente ou em combinação com cremes antibacterianos à base de prata (MONCRIEF, 1968; FOX, 1996) e a aplicação de medicamentos alternativos como: fitoterápicos, *aloe vera* ou mel. (SUBRAHMANYAM, 1996).

A sulfadiazina de prata é o padrão ouro para controle de infecção de feridas por queimadura, no entanto, um estudo *in vitro* demonstrou que a substância interfere negativamente na cicatrização (RAGONHA et al., 2005) resultando em inibição da proliferação de células e apoptose (INNES et al., 2001; PADDLE-LEDINEK; NASA; CLELAND, 2006). Isto se deve ao efeito tóxico da substância causado nos queratinócitos em regeneração. (WASIAK; CLELAND, 2005).

Este dado foi consolidado numa revisão *Cochrane* atualizada em 2013, sobre curativos para queimaduras superficiais e de espessura parcial que apontou que a sulfadiazina de prata, até então considerada o curativo de primeira escolha no tratamento de queimaduras, não demonstrou evidências científicas contundentes para sustentar sua utilização, enquanto curativos oclusivos mais recentes obtiveram desfechos mais significativos como cicatrização mais rápida, diminuição da dor, redução das trocas e maior satisfação do paciente (WASIAK et al., 2013). Os autores apontam a baixa qualidade metodológica dos estudos como fator limitante para a seleção do tratamento apropriado.

Além disso, a prata pode ter um efeito citotóxico em neutrófilos e linfócitos, quando absorvida pelo corpo por meio de uma lesão extensa, o que contribui para a disfunção imune local. (ZAPATA-SIRVENT; HANSBOROUGH, 1993).

A seleção de agentes tópicos (soluções, cremes) ou substitutos de pele, para o tratamento das queimaduras deve levar em consideração a localização, profundidade, área de superfície queimada, infecção, agente causador, estado nutricional, morbidades e faixa etária da vítima (FERREIRA et al., 2003). Condutas terapêuticas como água gelada (VENTER; KARPELOWSKY; RODE, 2007), enxertos, curativos com pele artificial e de animais e homoenxertos (MEDEIROS et al., 1999) têm sido empregadas para tratamento de queimaduras.

Os substitutos cutâneos temporários são materiais eficazes no tratamento de queimaduras superficiais, sendo classificados em: i) biológicos (tecidos humanos ou

animais, ou cultivo de células humanas) como aloenxertos (homoenxertos), xenoenxertos (heteroenxertos) e membrana amniótica; ii) sintéticos, que são compostos por membranas ou filmes constituídos de diferentes polímeros, como colágeno ou silicone; e iii) biossintéticos, combinação de componentes sintéticos com elementos de origem biológica. (FERREIRA et al., 2011).

Particularmente nas queimaduras de espessura parcial o tratamento não cirúrgico envolve a utilização de um agente antimicrobiano tópico ou um curativo oclusivo de absorção para reduzir a dor, promover a cicatrização e prevenir a dessecação da ferida. (RAJAN et al., 2009; FULLER, 2009).

Coberturas modernas que empregam hidrocoloides, hidrofibra, silicones, alginatos e poliuretano cumprem muitos dos critérios essenciais de uma cobertura, sendo o mais importante destes critérios, a manutenção de um ambiente úmido para facilitar a cicatrização. (BOLTON et al., 1990).

O tratamento de queimaduras será considerado bem-sucedido quando conduzir a recuperação da função fisiológica, alívio ou supressão dos sintomas como dor ou prurido e a restauração estética e funcional das lesões. (CAMPANATI et al., 2013).

### 1.3 CICATRIZAÇÃO

O reparo tecidual envolve uma série de reações regenerativas complexas, desencadeadas por sinalização bioquímica e mediadores inflamatórios, originadas a partir da ruptura da continuidade tecidual (AYA; STERN, 2014) para proporcionar a substituição do tecido danificado por um tecido estruturalmente equivalente com a restituição arquitetônica (RUH et al., 2013) ou substituição por tecido de preenchimento (conjuntivo) que não apresenta as mesmas características funcionais da estrutura que foi substituída (THOMAS, 1993; PANOBIANCO et al., 2012; AKBARI et al., 2015); ou em última instância, reduzir a extensão da área danificada ou necrótica. (PEREIRA et al., 2013).

A cicatrização é um evento fisiológico orquestrado por uma cascata de interações entre células, matriz extracelular, células do parênquima, mediadores químicos como: moléculas fibrinolíticas, hormônios esteroidais e tireoidianos, insulina, serotonina, fator de crescimento epidérmico (EGF) e fator de crescimento

tumoral (TGF) dentre outros (Nwomeh et al., 1998; Balbino; Pereira; Curi, 2005) que envolve fases inter-relacionadas e sobrepostas, como hemostasia, inflamação, proliferação e remodelação do tecido, bem como a manutenção da integridade tecidual. (WITTE; BARBUL, 1997; GUO; DIPIETRO, 2010).

Quando ocorre de forma ordenada, a interação entre os diversos fatores contribui para a determinação da qualidade do processo de cicatrização (ROH; LYLE, 2006). Neste cenário a matriz extracelular guia a reparação, regulando o comportamento celular na área danificada para promover a reconstrução do tecido. (RAITZ, 2008).

A cicatrização é denominada: primária ou de primeira intenção, em condições nas quais as feridas não apresentam perda tecidual e as bordas são aproximadas cirurgicamente e a restauração transcorre geralmente dentro do tempo fisiológico esperado. A de segunda intenção acontece quando a ferida apresenta perda tecidual que inviabiliza a aproximação entre as bordas e a cicatrização ocorre por meio de contração e epitelização. A cicatrização por terceira intenção necessita de intervenção cirúrgica, que visa o controle ou prevenção de infecção ou melhorar resultado estético e/ou funcional da ferida. (TAZIMA; VICENTE; MORIYA, 2008).

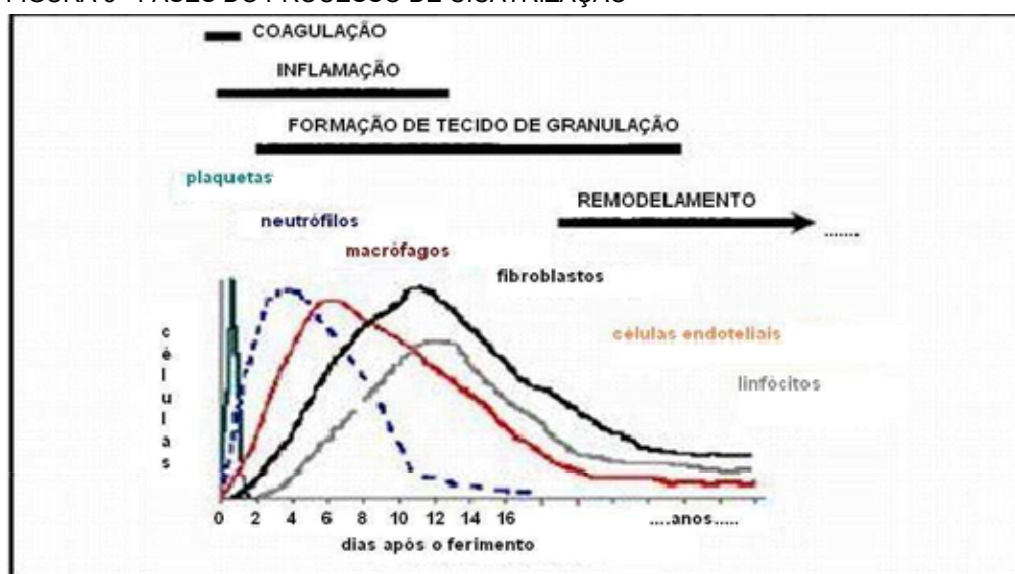
Na cicatrização por segunda intenção, como no caso das queimaduras, vários fatores corroboram para retardar a cura completa, podendo resultar em inflamação, edema, contraturas, cicatrizes hipertróficas e comprometimento estético e funcional. (ENGRAV; COVERY; DUTCHER, 1987).

Apesar da cicatrização da ferida por queimadura progredir de uma forma semelhante às demais feridas existe uma maior interação de fatores sistêmicos neste processo (TIWARI, 2012). Influenciados pela gravidade, profundidade e demais fatores correlacionados ocorre elevação da permeabilidade vascular, aumento de fibroblastos e miofibroblastos, deposição de colágeno, material intersticial e edema que implicam em comprometimento da cicatrização. (FERREIRA, 2006).

A cicatrização pode sofrer influências e ser prejudicada em qualquer uma de suas etapas por inúmeras variáveis intrínsecas ou extrínsecas que comprometem ou atrasam a reconstrução tecidual e resultam em feridas crônicas. (SINGER; CLARK, 1999).

O reparo de feridas é dividido em quatro fases (figura 5): coagulação, inflamação local, formação de tecido de granulação (fase proliferativa) e de remodelação (formação da cicatriz) (DEMIDOVA-RICE; HAMBLIN; HERMAN, 2012). As etapas são comuns a todos os tipos de feridas, a diferença essencial, está na duração de cada fase em etiologias distintas de lesão. (TIWARI, 2012).

FIGURA 5 - FASES DO PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO



FONTE: HATANAKA; CURI (2007).

### 1.3.1 Fase de coagulação

Como resposta biológica à injúria as plaquetas aderem aos vasos sanguíneos danificados e iniciam uma reação hemostática local, dando origem a uma cascata de coagulação que impede o sangramento excessivo e proporciona proteção provisória (DEMIDOVA-RICE; HAMBLIN; HERMAN, 2012). As plaquetas que afluem para a área lesionada propiciam o controle do sangramento e a limpeza por fagocitose, eventos que perduram por aproximadamente três dias (MANDELBAUM; DI SANTIS; MANDELBAUM, 2003a). As plaquetas contêm grandes quantidades de AH no seu citoplasma, o que resulta no aumento das concentrações da substância no leito da ferida. (SHIRALI; GOLDSTEIN, 2008).

A formação do coágulo (agregação entre plaquetas, fibrina e fibronectina) resulta num tampão, cujas finalidades são: limitar a perda de constituintes circulatórios,

barreira física contra organismos infecciosos, constituírem uma matriz primária que permite a migração de fibroblastos, células endoteliais e queratinócitos, além de armazenar citocinas e fator de crescimento que serão empregados nas fases de inflamação e granulação. (CLARK *et al.*, 1982; BAUM; ARPEY, 2005; CLARK; GHOSH; TONNESEN, 2007; MENDONÇA; NETO, 2009).

Prostaglandinas, fatores de crescimento endoteliais vasculares, óxido nítrico e outras citocinas são liberados no local da lesão, o que resulta na produção, migração e atração de uma série de células inflamatórias para o local da ferida (NAUDE 2010). Quando a lesão em curso estiver concluída, a hemostase for alcançada e a resposta imune estabelecida com sucesso a ferida aguda evolui em direção à reparação tecidual. (RICHARDSON, 2004).

### 1.3.2 Fase inflamatória ou exsudativa

Após a ruptura da pele, fragmentos de AH de alto peso molecular são sintetizados a partir das plaquetas. Estes fragmentos estabelecem ligação com o fibrinogênio para iniciar a cascata de coagulação extrínseca (STERN; ASARI; SUGAHARA, 2006). A inflamação é um processo de reparo tecidual com substituição das células lesadas e/ou mortas, por células equivalentes e/ou por tecido cicatricial (conjuntivo). (ROCHA; REIS, 2005).

A resposta inflamatória está diretamente relacionada à intensidade da agressão que o organismo sofre, bem como a profundidade da ferida e o local acometido. (YODA; LEONARDI; FEIJÓ, 2013).

A fase de inflamação caracteriza-se por sinais localizados típicos como dor, rubor, calor e edema (BAUM; ARPEY, 2005); mediados por vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, acúmulo de líquido plasmático e migração celular (leucócitos, linfócitos e eritrócitos) para o leito da ferida (MODOLIN; BEVILACQUA, 1985). Este processo se inicia imediatamente após a injúria e dura entre zero e quatro dias após a lesão, sendo fundamental para a etapa subsequente de reparação (GARROS *et al.*, 2006). A principal função desta fase é preparar o local lesionado para o crescimento de tecido novo. (ABREU; MARQUES, 2005).

Em consequência à lesão tecidual ocorre liberação local de histamina, serotonina e bradicinina que causam importante vasodilatação com aumento de fluxo sanguíneo local (TAZIMA; VICENTE; MORIYA, 2008). Propriedades hidrófilas de AH causam inchaço do tecido perilesional (GERDIN; HALLGREN, 1997) e criam uma estrutura porosa que permite a migração celular para o local da lesão (TOOLE, 2004). O AH é um dos principais componentes do fluido de edema na área adjacente à ferida aguda. (AYA; STERN, 2014).

Entre 48 e 96 horas após a injúria os macrófagos migram para o local da ferida exercendo funções vitais à cicatrização como: desbridamento do tecido desvitalizado, produção de citocinas e fator de crescimento, além de estimularem a formação de vasos, fibroplasia e síntese de MEC. (BROUGHTON; JANIS; ATTINGER, 2006a).

Nesta fase, o AH desempenha diversas funções tais como: o fornecimento de uma rede estrutural, por meio da interação com o coágulo de fibrina, que modula a infiltração de células inflamatórias e de MEC para o local lesionado (DAHIYA; KAMAL, 2013), o que estimula a migração de macrófagos e granulócitos para os tecidos danificados, com um impacto significativo sobre a fagocitose. (VENTURINI, 1985).

### 1.3.3 Fase proliferativa ou granulação

A fase de proliferação é constituída por quatro etapas específicas: angiogênese, formação de tecido de granulação, deposição de colágeno no sítio da lesão e epitelização da ferida (LAWRENCE; DIEGELMANN, 1994; SINGER; CLARK, 1999). As consequências da fase proliferativa são vitais para a cicatrização, por estabelecerem a estrutura necessária para manter e reconstruir o tecido danificado. (STRONCEK; BELL; REICHERT, 2009).

O microambiente (citocinas, fatores de crescimento e isquemia local) tem papel fundamental no comportamento celular, uma vez que a área em torno das células desempenha uma ação importante na regulação de concentração do fator de crescimento, aporte de nutrientes e comunicação celular (GUIZZARDI *et al.*, 2013), para modificar a matriz extracelular “provisória” sobre a qual o tecido de granulação se formará. (HANKS; SPODNICK, 2005; HOSGOOD, 2006).



A etapa de epitelização determina a recuperação das funções de proteção mecânica da epiderme: regulação da temperatura local, defesa contra microrganismos e barreira hídrica que foram comprometidas na vigência da lesão. (ISAAC et al., 2010).

Como resposta ao aumento das demandas metabólicas das células envolvidas na reconstrução tecidual, ocorre a formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese) no interior do tecido de granulação (STERN; ASARI; SUGAHARA, 2006). A angiogênese consiste num processo dinâmico, regulado pela MEC, que evidencia o desenvolvimento de novos tecidos e cicatrização de feridas (SOTTILE, 2004). Oligossacárideos do AH, produzidos por hialuronidase podem induzir a angiogênese. (JIANG; LIANG; NOBLE, 2007).

Nas fases de granulação e epitelização o AH está envolvido na proliferação e migração das células endoteliais, da matriz para o tecido de granulação e na síntese de colágeno fazendo com que ocorra a organização desse tecido (WEST et al., 1985; MOTA, 2014). O AH estimula o metabolismo durante a fase de granulação com aumento subsequente de fibras de colágeno e deposição de substância fundamental (HAKANSON et al., 1980), o que favorece a formação de tecidos moles com boa elasticidade e uma maior densidade microvascular. (SHIMIZU et al., 2014).

Na fase proliferativa do processo cicatricial o AH estabelece uma estrutura temporária que facilita a difusão de nutrientes e suprimentos, o que ajuda a depurar da ferida, resíduos de produtos do metabolismo celular e fagocitose. (GILL, 1998).

#### 1.3.4 Fase de remodelação

A fase de remodelamento e maturação tecidual se inicia durante a homeostase, entre a síntese e degradação de colágeno e tem por finalidade restaurar e substituir a estrutura do tecido danificado com formação de tecido cicatricial. (CORSETTI et al., 2009).

A ocorrência de apoptose de células fibroblásticas leva à formação de tecido de cicatrização relativamente acelular cuja força elástica é compatível com a pele não ferida (DEMIDOVA-RICE; HAMBLIN; HERMAN, 2012). Os fibroblastos são essenciais para a remodelação da cicatriz, uma vez que contém colágeno, proteoglicanos, fibronectina e elastina. (NAUDE 2010).

Os fibroblastos participam da síntese dos componentes da matriz extracelular permitindo e promovendo a formação do tecido de granulação, a epitelização e a manutenção da integridade do tecido conjuntivo (PAGNANO et al., 2008). Este processo é denominado fibroplasia, sendo necessária a ocorrência simultânea da formação de vasos sanguíneos para que a substituição tecidual seja efetiva (BALBINO; PEREIRA; CURI, 2005). Esta fase influencia o desfecho clínico da ferida e fatores como nutrição, oxigenação e comorbidades podem interferir neste processo. (BROUGHTON; JANIS; ATTINGER, 2006a).

Na remodelação ocorre a degradação progressiva do colágeno tipo III, que se transforma em colágeno tipo I, para que ocorra a reestruturação das fibras colágenas (LI; CHEN; KIRSNER, 2007). Após a deposição de fibras colágenas o tecido de granulação altamente vascularizado converge para uma massa fibrótica avascular e acelular denominada cicatriz. (STADELMANN; DIGENIS; TOBIN, 1998).

#### 1.3.5 Feridas crônicas

As feridas crônicas distinguem-se das demais lesões por extrapolarem o processo natural de cicatrização, com deposição insuficiente de matriz celular, diminuição da neovascularização e demora na epitelização que resultam em desordem entre as etapas deste processo, o que compromete o restabelecimento da integridade anatomofuncional do tecido no prazo médio de seis semanas (LAZARUS et al., 1994), geralmente com a ocorrência de complicações associadas e necessidade de intervenções complexas de tratamento. (MANDELBAUM; DI SANTIS; MANDELBAUM, 2003b).

O prolongamento do processo de reparação tecidual com consequente progressão para a cronificação afeta negativamente a ferida, resultando no desenvolvimento de tecido cicatricial (VOINCHET; VASSEUR; KERN, 2006). Muitos fatores podem atrasar a cicatrização, incluindo a presença de doença crônica, alterações neurológicas, insuficiência circulatória, deficiências nutricionais, extremos de idade e características específicas da ferida. (FONDER et al., 2008).

A European Wound Management Association (EWMA) categoriza os fatores de risco para feridas crônicas em quatro grupos: fatores relacionados aos pacientes; fatores relacionados ao ferimento; habilidade e conhecimento dos profissionais e recursos disponíveis; recursos e elementos inerentes ao tratamento. (EUROPEAN WOUND MANAGEMENT ASSOCIATION, 2008).

Fatores extrínsecos como infecção local, alojamento de corpo estranho, presença de tecido necrótico, bem como estratégias inadequadas de tratamento ou coberturas são fatores contribuintes para a cronicidade de uma lesão. (BENBOW, 2005).

### 1.3.6 Cicatriz hipertrófica e queloides

A regeneração tecidual exige a atuação de células progenitoras com habilidades especializadas de proliferação e diferenciação em fenótipos específicos para reconstruir o tecido danificado. Quando essas células estão ausentes uma ferida reparativa é formada para substituir o tecido original, restabelecendo a continuidade tegumentar, mas com comprometimento estrutural e funcional (Solchaga *et al.*, 1999); caso das cicatrizes hipertróficas ou hiperplásicas (queloides). (ALSTER; WEST, 1997).

A cicatriz hipertrófica (CHT), deformidade comum de lesões por queimadura de espessura parcial e espessura total (KWAN; DESMOULIERE; TREDGET, 2012) caracteriza-se por dor local, redução da capacidade funcional e sensação de estiramento da pele (BOCK *et al.*, 2006; FURTADO *et al.*, 2009), representando a principal causa de morbidade em sobreviventes de traumas térmicos (BOMBARO *et al.*, 2003). Este tipo de cicatriz apresenta estrutura tecidual menos resistente, com qualidade funcional e estética inferior em comparação ao tecido normal (ROLFE; GROBBELAAR, 2012), o que pode resultar em disfunção e falência orgânica sobre a cicatriz. (ROSSI *et al.*, 1998).

Os queloides são cicatrizes dérmicas benignas que se estendem para além dos limites da lesão original e comumente recidivam após o tratamento da ferida. Eles são caracterizados por proliferação excessiva, mediada pelo aumento dos níveis de colágeno e deposição diminuída de AH. (KOSUNEN *et al.*, 2004).

Queloides e cicatrizes patológicas são consideradas expressões fenotípicas de diferente intensidade do mesmo distúrbio fisiopatogênico sendo, portanto, agrupados sob a denominação de cicatrizes fibroproliferativas desencadeadas por processo de reparação patológico (SMEETS et al., 2006). Apesar da similaridade morfológica, queloides e cicatrizes hipertróficas são entidades distintas. (ATIYEH; COSTAGLIOLA; HAYEK, 2005).

Em nível molecular as cicatrizes hipertróficas resultam de deposição de colágeno e de desequilíbrio nas fases de cicatrização de feridas: inflamação, proliferação e remodelação (GAUGLITZ et al., 2011). As deformidades de pele pós-queimaduras estão associadas à produção excessiva de matriz extracelular pelos fibroblastos presentes na área de injúria (GHAHARY et al., 1993) e ao processo de epitelização demorado. (ROBLES; BERG, 2007).

O grau de cicatriz hipertrófica difere entre os indivíduos e depende de uma variedade de fatores, dentre os quais, o tempo de cicatrização superior a 21 dias (CUBISON; PAPE; PARKHOUSE, 2006). Os pacientes que apresentam complicações tardias como queloides e cicatrizes hipertróficas muitas vezes necessitam de numerosas cirurgias, numa tentativa de prevenir deformidades e deficiências físicas. (OSTI, 2008).

O AH é amplamente empregado na prevenção de queloides por tratar-se de substância altamente hidrófila, que não adere às proteínas ou células, propriedade fundamental para a redução de tecido cicatricial hipertrófico (LEACH et al., 2003). A infiltração de AH em cicatrizes hipertróficas ou queloides reduz coceiras e dor, além de prevenir a recorrência destas cicatrizes após excisão cirúrgica. (REINMÜLLER, 2003).

#### 1.4 JUSTIFICATIVA

A ocorrência de queimaduras está presente em todas as faixas etárias, envolvendo múltiplas causas, com resultados que oscilam desde lesões que não demandam internamento e tratamento até extremos de gravidade que exigem cuidados intensivos e intervenções cirúrgicas (BURD; YUEN, 2005). Condições mais graves geram impacto financeiro relacionado ao tratamento e recuperação dos

sobreviventes (SHOLAR et al., 2007). O custo diário para recuperação de um paciente numa unidade especializada de tratamento de queimados pode ultrapassar R\$ 1.500,00. (ALDUNATE et al., 2012).

Como consequência das lesões por queimadura os indivíduos sofrem profundas mudanças físicas e sociais, como isolamento e desemprego, alterações fisiológicas e estéticas, mudanças de valores; no estilo de vida, no papel social e nas relações interpessoais, as quais podem perdurar por toda a vida. (CARLUCCI et al., 2007).

A queimadura é uma experiência traumática que resulta muitas vezes em cicatrizes disformes e disfuncionais, que causa nos sobreviventes estigmas funcionais e estéticos importantes (ROGGE; CAMBIER, 2008), que acomete a personalidade, a sexualidade, a autoimagem, humor e atividade laboral (BESSA; SILVA; ROSA, 2011). Aproximadamente 20% de todos os pacientes queimados sofrem restrições em sua amplitude de movimentos por até cinco anos após a ocorrência do trauma. (VAN BAAR et al., 2006).

Grande parte da fase de reabilitação está relacionada às limitações funcionais e estéticas impostas pelas cicatrizes hipertróficas, incluindo uma redução na amplitude de movimento das extremidades e do prurido intenso e intolerância ao calor (HELM; HERNDON; DELATEUR, 2007). Este processo é influenciado por uma série de fatores como: físico (corpo e movimento), estético (aparência de cicatrizes), social (aceitação social de mudanças visíveis) e mental (percepção de si próprio após lesão). (DUARTE, SALLES, FILHO, 2010).

Feridas de maior complexidade como as queimaduras de espessura parcial profunda e espessura total apresentam formação de cicatrizes hipertróficas e contratura, que são causa frequente de disfunção tecidual. A formação de cicatriz hipertrófica e contratura estão relacionadas à predisposição da lesão, associada à hipervascularização da ferida que ocorre com o prolongamento do tempo de cicatrização. (KISCHER, 1992).

Neste contexto, a escolha de coberturas para o tratamento tópico de queimaduras considera fatores como: controle da dor, prevenção de cicatriz hipocrômica, hipertrófica e/ou queiloideana, retração cicatricial, prevenção de infecções locais

e/ou sepse, e disponibilidade de insumos no Sistema Único de Saúde (SUS). (FERREIRA et al., 2003; NERY et al., 2011).

O tratamento tópico adequado de uma lesão por queimadura deve considerar a utilização de produtos que controlem o crescimento bacteriano, removam o tecido desvitalizado e favoreçam a cicatrização (MONCRIEF et al., 1966; BOLGIANI; SERRA, 2010). A seleção de coberturas deve ser baseada ainda nos efeitos sobre a cura, na facilidade de aplicação e remoção do produto, custo e conforto do paciente. (WASIAK et al., 2013).

Nesta perspectiva, as formulações contendo AH são uma alternativa de agente tópico de baixo custo e fácil manuseio que pode ser indicado para o reparo de queimaduras de espessura parcial pelos profissionais de enfermagem (GUIMARÃES et al., 2012), além de aumentar as taxas de sobrevivência e proporcionar melhor qualidade de vida às vítimas de queimadura. (BRUSSELAERS et al., 2010).

Considerando o impacto estético e funcional das lesões térmicas nos pacientes que sobrevivem, e os custos oriundos do tratamento destas feridas, essa revisão sistemática busca evidências que subsidiem a tomada de decisão para a incorporação de coberturas de AH à prática clínica, a partir do seguinte questionamento: qual a efetividade do AH, em pacientes portadores de queimaduras de espessura parcial e/ou espessura parcial profunda - independente do mecanismo de lesão, grau, profundidade, local ou superfície corporal atingida – no que tange à melhora da cicatrização comparando diferentes concentrações e formulações do AH, placebo, tratamento padrão, entre si e outros tipos de curativos?

## 1.5 OBJETIVO

### 1.5.1 Objetivo geral

Avaliar a efetividade e segurança do AH na cicatrização completa de pacientes com queimaduras de pele de espessura parcial e/ou espessura parcial profunda, quando comparados diferentes apresentações de coberturas, associada ou não a outros produtos químicos à placebo, tratamento padrão ou outros tipos de coberturas.

### 1.5.2 Objetivos específicos

- Avaliar a efetividade do AH na redução de formação de queloides e/ou cicatrizes hipertróficas.
- Avaliar a redução da área da ferida em comparação às feridas tratadas nos grupos controle durante o tempo de segmento dos estudos.
- Analisar o tempo médio de cicatrização com o uso de AH, comparado a outros tratamentos nos grupos controle durante o tempo de segmento dos estudos.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO METODOLÓGICO

### 2.1 PRÁTICA BASEADA EM EVIDÊNCIAS (PBE)

Em detrimento ao modelo assistencial que contempla a tomada de decisão exclusivamente pautada em opiniões e experiências profissionais, a prática clínica contemporânea é marcada por processos decisórios que incorporam a pesquisa científica ao cuidado, e alicerçam a utilização de condutas baseadas em evidências (avaliação e validação de publicações científicas para tomada de decisão). (PEREIRA; BACHION, 2006). Essa prática clínica é norteadada pela tríade entre a síntese da melhor evidência científica disponível, a experiência dos profissionais envolvidos e os valores e preferências do paciente. (SAMPAIO; MANCINI, 2007; CULLUM et al., 2010).

Neste contexto, a prática baseada em evidências (PBE) é definida como o uso racional da melhor evidência disponível para direcionar a tomada de decisões clínicas empregadas diretamente no cuidado de pacientes. Esta prática fundamenta-se na aplicação de conhecimentos básicos de epidemiologia e bioestatística para avaliar a evidência clínica quanto a sua validade e potenciais benefícios de sua utilização. (SACKETT et al., 2003).

A PBE é um movimento que surgiu a partir da necessidade em aprimorar a prática clínica e a qualidade do ensino por meio da síntese da grande quantidade de informação científica disponível, para obter subsídios que alicercem propostas de aprimoramento, implantação, avaliação e validação dos resultados obtidos, para o incremento da assistência, do ensino (Sampaio; Mancini, 2007), gestão e formulação de políticas públicas de saúde (DE-LA-TORRE-UGARTE-GUANILO; TAKAHASHI; BERTOLOZZI, 2011). Estes subsídios são denominados de evidências científicas (EC).

A melhor evidência advém da hierarquia de provas e a qualidade proveniente de diversos tipos de estudos (FOWLER; STERN, 2014). A aplicação da melhor evidência científica é sumarizada quanto à utilização ou não de uma intervenção pela força de relevância preconizada pelo Centro Bandolier (quadro 4).



QUADRO 4 - AVALIAÇÃO CRÍTICA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

EVIDÊNCIA	FORÇA DE EVIDÊNCIA
Nível 1	Evidência forte de, pelo menos, uma revisão sistemática de múltiplos estudos randomizados controlados bem delineados.
Nível 2	Evidência forte a partir de pelo menos um ensaio clínico controlado, randomizado, bem delineado.
Nível 3	Evidência a partir de um ensaio clínico bem delineado, sem randomização, de estudos de apenas um grupo do tipo antes e depois, de coorte, de séries temporais, ou de estudos caso-controle.
Nível 4	Evidência a partir de estudos não experimentais por mais de um centro ou grupo de pesquisa.
Nível 5	Opiniões de autoridades respeitadas, baseadas em evidências clínicas, estudos descritivos ou relatórios de comitês de especialistas.

FONTE: BANDOLIER. EVIDENCE BASED THINKING ABOUT HEALTH CARE (2012).

No que tange a força das evidências, os ensaios clínicos randomizados (ECR) são estudos considerados adequados para fornecer evidências de eficácia clínica definida como o sucesso de uma intervenção quando devidamente aplicada mediante condições controladas (SCHWARTZ; LELLOUCH, 2009). As conclusões são mais acuradas quando diferentes estudos que investigam os efeitos de uma mesma intervenção são incorporados numa revisão sistemática (RS) (SAMPAIO; MANCINI, 2007). Esse tipo de estudo constitui-se a base para a realização de metanálise, que é definida como a análise de múltiplos estudos, incluindo técnicas estatísticas para agregar e contrastar os resultados dos diferentes ECR incluídos na RS para sustentar uma decisão clínica, quando comparados aos resultados individuais de cada estudo. (GREENLAND; O'ROURKE, 2008).

Nesse contexto, as RS e metanálises configuram-se como estudos apropriados para sumarizar e categorizar evidências sobre a eficácia e efeitos de uma determinada intervenção estudada (LINDE; WILLICH; 2003). No âmbito da enfermagem possibilita incorporar os resultados nos cuidados subsidiando o julgamento clínico no processo decisório nas dimensões de diagnóstico, prevenção e terapêutica. (KARINO; FELLI, 2012).

## 2.2 REVISÃO SISTEMÁTICA (RS) ENQUANTO MÉTODO DA PRÁTICA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

A RS consiste numa modalidade de investigação científica que visa reunir, avaliar criticamente e apresentar uma síntese dos resultados extraídos de estudos primários (COOK; MULROW; HAYNES, 1997). Para assegurar a validade de seus resultados a RS deve preencher requisitos tais como: objetivos bem delineados, com inclusão de variáveis clínicas e desfechos; seleção adequada de estudos com estratégia de busca documentada; avaliação do risco de viés na seleção destes estudos; julgamento de heterogeneidade; análise de subgrupos ou de sensibilidade. (WALKER; HERNANDEZ; KATTAN, 2008).

A RS é um tipo de estudo secundário que está inserido na concepção da Medicina Baseada em Evidências (MBE) que tem enquanto prerrogativa buscar as melhores evidências científicas disponíveis na literatura médica para responder questões clínicas relevantes (SACKETT et al., 1996). Uma RS responde a uma pergunta claramente formulada utilizando métodos sistemáticos e explícitos para identificar, selecionar e avaliar criticamente dados de estudos selecionados. (COOK; MULROW; HAYNES, 1997).

A Colaboração *Cochrane* recomenda a utilização do manual *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* para a realização da revisão sistemática, estabelecendo sete passos para a elaboração e condução da pesquisa: i) concepção do problema de pesquisa; ii) estratégia de busca e recuperação de ensaios clínicos; iii) avaliação da qualidade metodológica dos estudos; iv) extração de dados; v) divulgação dos resultados obtidos; vi) análise e interpretação destes resultados, vii) melhoria e atualização da revisão. (HIGGINS; GREEN, 2011).

### 2.2.1 Primeiro passo - concepção da questão de pesquisa e determinação dos critérios de inclusão

Trata-se da construção da pergunta de pesquisa que deve ser respondida pela RS (HIGGINS; GREEN, 2011). O desenho adequado da pesquisa clínica é elaborado após a definição da questão de pesquisa com seus componentes próprios – doença,

intervenção, desfecho clínico, grupo controle –, que estarão presentes na formulação da questão (COUNSELL, 1997). Uma pergunta bem estruturada evita decisões errôneas sobre o que deve ou não ser incluído na revisão e define os participantes, as intervenções, as comparações e os desfechos que serão estudados.

Para a formulação da questão de pesquisa utiliza-se o acrônimo PICOS do *Centre for Reviews and Dissemination* (2009), em que:

**P** - paciente população ou problema de saúde de interesse.

**I** - intervenção: tratamento (drogas ou procedimentos), profilaxia (vacinas), diagnóstica (exames), prognóstica, administrativa ou de âmbito econômico.

**C** - comparação ou controle: alternativas de intervenção (placebo, outras drogas, diferentes concentrações de uma mesma droga, cirurgia).

**O** - *outcome*: desfecho clínico (expectativa de resultados a partir da intervenção).

**S** - desenho do estudo (*study design*).

A estratégia PICOS orienta a construção da pergunta de pesquisa e da busca bibliográfica e permite que o profissional da área clínica e de pesquisa, ao ter uma dúvida ou questionamento, localize de modo preciso e rápido a melhor informação científica disponível (SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007). A presença destes elementos bem definidos resulta numa pergunta bem estruturada. (HIGGINS; GREEN, 2011).

Os itens da pergunta de pesquisa possibilitam identificar descritores ou palavras-chave que serão utilizados na localização das publicações. Ainda, somados aos tipos de estudos incluídos definem os critérios de elegibilidade (inclusão e exclusão) da revisão (NOBRE; BERNARDO; JATENE, 2003; HIGGINS; GREEN, 2011). Portanto, a formulação da pergunta é uma etapa imprescindível, pois guiará o processo de revisão.

### 2.2.2 Segundo passo - localização dos estudos

A localização e seleção de estudos primários que respondam à pergunta de pesquisa demandam de uma estratégia rigorosa de busca que resulta em seleção dos estudos de forma abrangente, completa, objetiva e reproduzível para evitar riscos de viés ou não inclusão de estudos relevantes. (SMITH et al., 2011).

Na RS os sujeitos (unidade de análise) de pesquisa investigados são os estudos primários como: Ensaios Clínicos Randomizados (ECR), estudos de acurácia, estudos de coorte ou quaisquer outros tipos de estudo selecionados por meio de critério sistemático preestabelecido. (CLARKE; HORTON, 2001).

Faz parte da estratégia de busca a recuperação de estudos primários por meio do cruzamento de descritores incluindo termos do *Medical Subject Headings* (MeSH) e dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Os descritores MeSH são termos usados pela Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos e fazem parte do vocabulário controlado utilizado para representação e indexação de documentos da base de dados *MEDLINE*.

Os descritores são combinados entre si com a utilização dos operadores booleanos “OR” (seleciona estudos com qualquer descritor ou palavra utilizada na estratégia de busca), “AND” (considera apenas a associação dos descritores), e “NOT” (exclui descritores que não se relacionam diretamente com a questão de pesquisa) (FUCHS; PAIM, 2010). O que determina maior sensibilidade e especificidade à busca.

Além do cruzamento de descritores, outra ferramenta utilizada na estratégia de busca são os símbolos de truncagem que encontram palavras no singular ou plural e variações de escrita para um mesmo descritor.

Para a recuperação de estudos utilizam-se fontes de busca primárias, quando as publicações se encontram na sua forma original, disponíveis na íntegra ou em resumo; ou secundárias quando os dados originais são organizados, comentados e avaliados criticamente conforme o método consolidado pela epidemiologia clínica (BERNARDO; NOBRE; JATENE, 2004). São fontes primárias de busca:

- a) MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) - base de dados do National Library of Medicine (NLM) e principal componente da Pubmed.
- b) EMBASE (Excerpta Medica Database) - Banco de dados eletrônico de estudos europeus da Editora Elsevier.
- c) CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Health Literature) - Banco de dados que fornece indexação de periódicos científicos na área da enfermagem e saúde.

- d) LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) - Base de dados cooperativa do Sistema BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) que contém artigos da área da saúde, teses, capítulos de livros, anais de congressos e conferências, relatórios técnico-científicos e publicações governamentais.
- e) Web of Science - Base de dados de referência para estudos multidisciplinares integrados à base ISI Web of Knowledge.

Quanto às fontes secundárias pode-se destacar:

- a) *Cochrane* - A Biblioteca Cochrane consiste de uma coleção de fontes de informação atualizada de alta qualidade sobre medicina baseada em evidências, incluindo a Base de Dados *Cochrane* de ensaios clínicos e de Revisões Sistemáticas - que são revisões elaboradas pelos Grupos de pesquisa da Colaboração *Cochrane*.
- b) *Clinical Evidence* - Base de dados internacional que disponibiliza um compilado de recursos direcionados à MBE.
- c) *Bandolier* - Jornal independente sobre saúde baseada em evidências, escrito por pesquisadores da Universidade de *Oxford* no Reino Unido.

Os artigos previamente identificados são selecionados mediante critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos sendo empregado pelos avaliadores um teste de relevância preliminar, composto por uma lista de verificação que é respondida com afirmação ou negação (MCDONALD et al., 2006). Na ocorrência de respostas negativas o estudo deve ser excluído da revisão sistemática. (PEREIRA; BACHION, 2006).

A extração de dados é conduzida independentemente e em duplicata. Após a primeira triagem são selecionados os estudos para leitura na íntegra e determinação da inclusão ou exclusão dos estudos identificados.

### 2.2.3 Terceiro passo – seleção dos estudos relevantes e coleta de dados

A seleção dos estudos é feita de forma independente, observando-se a pergunta da pesquisa, o tipo de estudo e os critérios de inclusão previamente estabelecidos.

Conduzida por dois ou mais revisores em todos os estudos identificados a seleção é realizada em duas fases:

- a) primeira triagem - avaliação dos títulos e dos resumos de todos os estudos identificados;
- b) leitura na íntegra - avaliação do texto completo.

Concluída a identificação e seleção dos estudos e após a realização de reunião de consenso obtém-se uma coleção de artigos classificados como A e B (incluídos) de acordo com o sigilo da alocação e outra coleção de estudos classificados como C e D (excluídos). A coleta de dados da RS é feita sobre os estudos incluídos.

Este passo identifica informações (método, participantes, características clínicas, intervenção, desfechos clínicos e resultados) que determinam a elegibilidade dos estudos e que respondam à pergunta de pesquisa. Todas as variáveis contidas nos estudos devem ser levantadas e investigadas com atenção, além das características do método, suas limitações e desfechos.

A coleta de dados quando padronizada colabora para redução do risco de viés e possibilita a reprodução fidedigna das informações em outras revisões, além de permitir a realização do teste piloto para determinar a precisão do instrumento. (ATALLAH; CASTRO, 1997).

#### 2.2.4 Quarto passo - avaliação da qualidade dos estudos

Avaliação crítica dos estudos selecionados para determinar sua validade e qual a probabilidade de suas conclusões estarem pautadas em dados viciados que resultem em possível viés durante análise do delineamento que, por conseguinte, comprometem a validade e confiabilidade em determinar o real efeito da intervenção investigada. Esta etapa é considerada importante, pois influencia na definição de quais estudos irão compor a revisão sistemática, bem como a análise, interpretação e conclusões para responder à questão de pesquisa. (SMITH et al., 2011; HIGGINS; GREEN, 2011).

A avaliação da qualidade dos estudos é realizada independentemente por dois ou mais revisores, por meio de um instrumento pré-definido, que contempla variáveis que definem critérios de elegibilidade, delineamento, população incluída, número de indivíduos em cada grupo, intervenção e desfechos. (HULLEY et al., 2008).

A análise crítica dos ensaios clínicos envolve a utilização de instrumentos que determinam o tipo (quadro 5) e risco (quadro 6) de vieses que podem ocorrer na condução de uma pesquisa e servem para determinar a qualidade metodológica dos estudos.

Os estudos identificados na estratégia de busca foram validados mediante a utilização da “Ferramenta da Colaboração *Cochrane* para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados”, disponível no *software Review Manager*, versão 5.3 da Colaboração *Cochrane* (*The Cochrane Collaboration*, 2014), que consiste em programa de computador desenvolvido para auxiliar revisores no preparo de revisões.

QUADRO 5 - TIPOS DE VIESES, DESCRIÇÃO E INFORMAÇÃO RELEVANTE PARA SUA IDENTIFICAÇÃO

TIPO DE VIÉS	DESCRIÇÃO	INFORMAÇÃO RELEVANTE
Viés de Seleção	Diferenças significativas entre os grupos que são comparados	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Randomização;</li> <li>▪ Alocação.</li> </ul>
Viés de Desempenho	Diferenças nos cuidados prestados para cada grupo, independente da intervenção estudada.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mascaramento dos participantes;</li> <li>▪ Ameaças potenciais à validade do estudo.</li> </ul>
Viés de Detecção	Diferenças sistemáticas entre os grupos quanto à interpretação dos desfechos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mascaramento dos avaliadores;</li> <li>▪ Ameaças potenciais à validade do estudo.</li> </ul>
Viés de Seguimento	Diferenças sistemáticas nas perdas de segmento dos estudos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dados parciais sobre os principais desfechos do estudo.</li> </ul>
Viés de Relato	Diferenças significativas entre as informações apresentadas e omitidas nos relatórios dos estudos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Especificação dos potenciais desfechos;</li> <li>▪ Dados incompletos sobre os principais desfechos.</li> </ul>

FONTE: Adaptado de HIGGINS; GREEN (2011).

QUADRO 6 - AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS POR RESULTADO (ENTRE DOMÍNIOS) DENTRO E ENTRE ESTUDOS

RISCO DE VIÉS	INTERPRETAÇÃO	DENTRO DE UM ESTUDO	NOS VÁRIOS ESTUDOS
Baixo	Viés plausível improvável alterar significativamente os resultados.	Baixo risco de viés em todos os domínios.	A maioria das informações é oriunda de estudos com baixo risco de viés.
Indeterminado	Viés plausível que levanta dúvidas sobre os resultados.	Risco não está claro de viés para um ou mais domínios.	A maioria das informações é a partir de estudos de risco baixo ou pouco risco de viés.
Alto	Viés que enfraquece seriamente a confiança nos resultados.	Alto risco de viés para um ou mais domínios.	A proporção de informações a partir de estudos em alto risco de viés é suficiente para afetar a interpretação dos resultados.

FONTE: Adaptado de HIGGINS; GREEN (2011).

### 2.2.5 Quinto passo - análise e apresentação dos dados

A interpretação dos dados de uma RS envolve a análise da qualidade para identificar a homogeneidade (semelhanças) e heterogeneidade (diferenças) entre os estudos primários e assim, agrupá-los para a análise estatística. Nesta etapa determina-se a validade interna e externa de cada estudo, bem como os respectivos métodos estatísticos que foram utilizados. (ATALLAH; CASTRO, 1997).

A validade interna é determinada pela análise da qualidade metodológica, o que permite inferir se os resultados obtidos são corretos para a amostra em questão; enquanto a validade externa se refere ao grau de aplicabilidade dos resultados de um estudo, em particular para outros cenários. (COUTINHO, 1998).

Os artigos incluídos na RS são organizados para apresentação em um quadro que destaca: autores, ano de publicação, percurso metodológico, número de sujeitos incluídos (N), grupo de comparação, caracterização do protocolo de intervenção (tempo, intensidade, frequência de sessões, etc.), variáveis dependentes e principais desfechos. (SAMPAIO; MANCINI, 2007).



### 2.2.6 Sexto passo - interpretação dos dados

A interpretação dos dados identificados é consolidada pela força da evidência obtida, aplicabilidade dos resultados à prática clínica, informações sobre custo e a prática vigente que seja relevante, considerando as limitações impostas pela relação risco-benefício. A discussão dos resultados é direcionada para as implicações das evidências obtidas e a correlação com os aspectos inerentes à prática clínica. (PEREIRA; BACHION, 2006).

Segundo Clarke e Horton (2001) a discussão é subdividida em quatro partes:

- a) Enunciado dos principais achados da revisão sistemática.
- b) Pontos fortes e limitações da revisão sistemática realizada.
  - Julgamento da qualidade dos estudos.
  - Correlação com outras revisões similares, com diferença na qualidade ou resultados.
- c) Significado dos achados.
  - Pontos fortes e limitações dos estudos incluídos.
  - Direção e magnitude dos efeitos observados na metanálise.
  - Aplicabilidade clínica dos achados obtidos.
- d) Recomendações.
  - Implicações para prática clínica baseada em evidências.
  - Perguntas não respondidas e recomendações para pesquisas futuras.

Por meio da interpretação dos estudos incluídos na revisão é atribuída à intervenção clínica analisada uma classificação quanto ao seu nível de evidência e ao grau de recomendação para sua utilização (quadro 7). A classificação das evidências é condicionada pela fonte provedora, delineamentos dos estudos incluídos, intensidade dos efeitos observados e possibilidade de ocorrência de viés. (GREENHALGH, 1997).

## QUADRO 7 - CATEGORIZAÇÃO DAS RECOMENDAÇÕES PARA APLICAÇÃO DE INTERVENÇÕES

## CATEGORIZAÇÃO DAS RECOMENDAÇÕES

- **Categoria IA** - fortemente recomendada para incorporação à prática e fortemente sustentada por estudos experimentais, clínicos, ou epidemiológicos bem desenhados.
- **Categoria IB** - fortemente recomendada para implementação e sustentada por algum estudo experimental, clínico, ou epidemiológico, e um forte raciocínio teórico.
- **Categoria IC** - exigido por regulações estaduais ou federais, regras ou padrões.
- **Categoria II** - sugerido para implementação e sustentado por estudo clínico ou epidemiológico sugestivo ou raciocínio teórico.
- **Assunto não decidido** - representa um assunto não resolvido em que a evidência é insuficiente ou não há consenso em relação à eficácia.

FONTE: Adaptado de O'GRADY et al. (2005).

### 2.2.7 Sétimo passo - atualização da revisão

Esta etapa consiste em assegurar periodicamente a inclusão de novos estudos sobre o tema, quando disponíveis, resultando assim numa publicação dinâmica e que pode contribuir para o preenchimento de lacunas quanto à apresentação de evidências inconsistentes.

## 2.3 METANÁLISE

A melhor evidência científica disponível, quanto à eficácia terapêutica de uma determinada intervenção provém de RS que quando acompanhadas de uma síntese estatística são denominadas de metanálise. (ATALLAH; CASTRO, 1997).

A metanálise é a aplicação de procedimento estatístico que permite calcular quantitativamente os resultados de uma RS, que integra dois ou mais estudos primários (RAMALHO, 2005) para combinar os diversos resultados provenientes dos estudos recuperados e sumarizar os desfechos distintos em uma medida universal (STROUP et al., 2000), produzindo assim, estimativas que resumem o todo, denominadas de estimativas metanalíticas (Rodrigues; Ziegelmann, 2010), que calculam a magnitude do efeito e o seu intervalo de confiança. (HULLEY et al., 2008).

Geralmente os estudos primários apresentam estimativas estatísticas para determinar o tamanho do efeito, como *Odds Ratio* (OR), Risco Relativo (RR), Redução de Risco Absoluto (RRA), o Número Necessário para Tratar (NNT) e Intervalo de Confiança (IC). (HULLEY et al., 2008).

O intervalo de confiança consiste no intervalo dentro do qual se espera identificar o valor "verdadeiro" (ex. tamanho do efeito de uma intervenção), com determinado grau de certeza (95% ou 99%).

### 2.3.1 Heterogeneidade

Os ensaios clínicos podem ser heterogêneos como resultado da variação de características clínicas, metodológicas e estatísticas de cada estudo, sendo necessário estabelecer por meio da aplicação de técnicas estatísticas, se esta variação foi ao acaso ou foi resultado de diferenças metodológicas. (DINNES et al., 2005).

A heterogeneidade dos estudos diz respeito à variabilidade; se houver diferença significativa nos aspectos relacionados à intervenção, ao desfecho, aos controles, ao cegamento, ou ampla diferença nos resultados não é correto agrupá-los (HULLEY et al., 2008). Conforme a diferença dos estudos os dados são unidos em subgrupos e analisados por desfechos de modo descritivo.

O grupo *Cochrane* (HIGGINS, 2011) estabelece três tipos elementares de heterogeneidade:

- Heterogeneidade estatística (variabilidade nos resultados dos desfechos para uma mesma intervenção)
- Heterogeneidade metodológica (variações entre os desenhos de estudos como: planejamento, seleção de pacientes, objetivos utilizados, randomização).
- Heterogeneidade clínica (diferenças clínicas entre os sujeitos incluídos nos estudos que podem influenciar nos desfechos)

A heterogeneidade clínica é determinada por meio das diferenças do tipo de participantes, intervenções ou desfechos de cada estudo. A heterogeneidade estatística é estabelecida por meio do teste de qui-quadrado, com 10% ( $p < 0,10$ ) como nível de significância. O teste de heterogeneidade é aplicado quando a metanálise associa dois ou mais estudos para estabelecer se existem diferenças subjacentes aos resultados dos estudos incluídos (heterogeneidade) ou se a variação dos achados é determinada pelo acaso (homogeneidade). Sendo utilizado o Teste de Inconsistência ( $I^2$ ) de *Higgins* e *Thompson* cuja fórmula é:

$$I^2 = [(Q - df) / Q] \times 100\%$$

Onde, “Q” é a heterogeneidade estatística de Cochran e “df” (*degree of freedom*) representa graus de liberdade. Os valores negativos de  $I^2$  são considerados iguais ao zero, de modo que  $I^2$  varia entre 0 e 100%. Um valor de 0% indica que não há heterogeneidade observada e valores maiores mostram aumento do risco para heterogeneidade. Classificando assim as inconsistências em: baixas (até 25%), moderada (valores próximos a 50%), e alta (valores superiores a 75%), que representam uma condição em que a validade para a realização da metanálise torna-se questionável. (HIGGINS et al., 2003).

Quando não há diversidade e nem heterogeneidade significativas, aqueles estudos com maior força estatística (mais indivíduos e maior efeito da intervenção) apresentarão maior “peso”. Nessa circunstância utiliza-se o método de efeitos fixos, que pressupõe que todos os estudos apontaram para um mesmo efeito.

### 2.3.2 Número necessário para tratar (NNT)

O NNT (*Number Needed to Treat*) é avaliado para determinar o número de pacientes que devem receber o tratamento experimental a fim de possibilitar um desfecho favorável ou indesejável (NNH - *Number Needed to Harm*).

O NNT é um parâmetro de interpretação simples que quantifica o grau de benefício de uma determinada intervenção: quanto menor este número, maior o benefício (NNT de um significa que todo paciente tratado se beneficia da terapia), que auxilia na seleção da intervenção mais adequada, na escolha de diferentes tratamentos e quantifica o esforço para evitar ou reduzir efeitos adversos. (NOBRE; BERNARDO, 2006).

### 2.3.3 Análise de subgrupos

Os subgrupos podem ser constituídos de características de participantes ou dos próprios ensaios clínicos. A metanálise de subgrupos é um método de segmentação que categoriza por características específicas os grupos, o que determina grande homogeneidade dentro da cada subgrupo e heterogeneidade entre eles.

A análise de subgrupos foi planejada considerando as diferenças de idade dos participantes, extensão, profundidade e gravidade da lesão, etiologia da queimadura.

O grau em que uma RS encontra diferença significativa de desfechos entre subgrupos provavelmente é o melhor índice individual de sua credibilidade. (GUYATT et al., 2008).

#### 2.3.4 Análise de Sensibilidade

Análise utilizada para determinar a ocorrência de possíveis diferenças na comparação dos efeitos estimados entre estudos ou de uma revisão sistemática, para avaliar qual o coeficiente de confiança dos resultados em situações de decisões hipotéticas ou suposições sobre as informações empregadas, a partir da exclusão de estudos identificados como fontes de heterogeneidade devido à ambiguidade nos critérios de inclusão, baixa qualidade metodológica, heterogeneidade estatística. (CLARKE, 2001).

A análise de sensibilidade foi planejada para explorar as causas de heterogeneidade dos resultados entre os estudos. Os seguintes fatores foram considerados: qualidade de ocultação de alocação (baixo, alto ou indeterminado); mascaramento (baixo, alto ou indeterminado); razão para desistência e perda para cada desfecho; análise por intenção de tratar versus dados de análise disponíveis.

#### 2.3.5 Análise de variáveis dicotômicas

Variáveis binárias podem ser combinadas em medidas de eficácia de intervenção como o *Odds Ratio* ou Razão de Chances (OR) para serem analisadas por um modelo de efeitos aleatórios (assumindo que o efeito real pode variar de uma tentativa para outra) para calcular índices individuais de chances com intervalo de confiança (IC) de 95% (efeito fixo). Nos desfechos clínicos dicotômicos são necessários o número de eventos e o tamanho da amostra em cada grupo estudado.

Para as medidas de efeito de variáveis dicotômicas expressas em estudos individuais será utilizado a OR com intervalo de confiança de 95% (efeito fixo) que compreende o risco de efeito positivo no grupo de intervenção e no grupo controle.

A razão de chances é uma combinação estatística da sensibilidade, especificidade e dos valores de razão de verossimilhança positiva e negativa. (SOUZA; RIBEIRO, 2009).

As variáveis dicotômicas do estudo foram: cicatrização ou não, formação que cicatrizes hipertróficas ou não.

### 2.3.6 Análise de variáveis contínuas

Para a análise dos dados contínuos, o tamanho do efeito pode ser calculado pela Diferença Ponderada entre Médias (DMP) (DEEKS, 1998) quando os estudos apresentam resultados em mesma escala. Nos desfechos clínicos contínuos são necessárias em cada grupo características mensuráveis que podem ser expressas em valores numéricos reportados a uma unidade de medida como: média, desvio padrão e tamanho da amostra.

Para todos os testes estatísticos utilizados será considerado um valor de  $p < 0,05$  como nível mínimo de significância.

As variáveis contínuas analisadas foram idade, superfície de área queimada, espessura da lesão, tempo médio de cicatrização.

### 3 MÉTODO

#### 3.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de uma Revisão Sistemática (RS) de ensaios clínicos controlados aleatorizados, embasada nas recomendações do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* proposta pela colaboração *Cochrane* (HIGGINS; GREEN, 2011).

#### 3.2 LOCAL DE ESTUDO

Setor de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Universidade Federal do Paraná, Brasil.

#### 3.3 QUESTÃO DE PESQUISA

Para sua formulação utilizou-se a seguinte estratégia PICOS (quadro 8):

QUADRO 8 - DESCRIÇÃO DA ESTRATÉGIA PICOS PARA A ELABORAÇÃO DA QUESTÃO NORTEADORA DA PESQUISA

ACRÔNIMO	DEFINIÇÃO	DESCRIÇÃO
P	Paciente/População	Pacientes hospitalizados portadores de queimaduras de espessura parcial e/ou espessura parcial profunda, independente do mecanismo de lesão, profundidade, local ou superfície corporal queimada.
I	Intervenção	Ácido Hialurônico.
C	Comparação	Diferentes apresentações do ácido hialurônico, associado ou não a outros produtos químicos, placebo, tratamento padrão, entre si e outros tipos de coberturas.
O	<i>Outcome</i> (desfecho/resultados)	Cicatrização completa, tempo médio de cicatrização, redução da área de ferida, formação de queloides ou cicatriz hipertrófica.
S <sup>(1)</sup>	<i>Study type</i> (tipo de estudo)	Ensaio clínico randomizado.

FONTE: O autor (2015).

(1) A letra "S" do acrônimo PICOS não fez parte da composição da questão de pesquisa, no entanto, o tipo de estudo foi contemplado na estratégia de busca dos estudos.

A pergunta elaborada formulada foi:

- Qual a efetividade e segurança do ácido hialurônico na cicatrização completa, tempo médio de cicatrização, redução da área de ferida, prevenção de queloides ou cicatriz hipertrófica, em pacientes hospitalizados com queimaduras de pele de espessura parcial e/ou espessura parcial profunda, independente do mecanismo de lesão, profundidade, local ou superfície corporal queimada, quando comparados diferentes apresentações de coberturas de ácido hialurônico, associada ou não a outros produtos químicos à placebo, tratamento padrão ou outros tipos de coberturas?

### 3.4 AMOSTRA

#### 3.4.1 Tamanho da amostra

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados identificados com a estratégia de busca específica para cada base de dados eletrônicos que preencheram os critérios de inclusão após análise de dois revisores, configurando assim, a amostragem por conveniência.

### 3.5 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

#### 3.5.1 Tipo de estudo

Ensaio clínicos controlados randomizados, publicados ou não, independentemente do tamanho da amostra, que contemplem a utilização do AH no tratamento de queimaduras.

#### 3.5.2 Tipo de participante

Foram considerados elegíveis para inclusão estudos com crianças, adolescentes, adultos e idosos hospitalizados em qualquer unidade de internamento que utilizaram AH para o tratamento de queimaduras de pele de espessura parcial ou espessura parcial profunda, independente do mecanismo de lesão, profundidade, local ou superfície corporal queimada.



### 3.5.3 Tipo de intervenção

Uso tópico de AH em diferentes formulações, concentrações ou associações.

### 3.5.4 Tipo comparação

Comparação com placebo, tratamento convencional, entre si e outros tipos de terapias tópicas.

### 3.5.5 Tipos de desfechos

- Desfecho Primário

Completa cicatrização de feridas (definida como epitelização total da lesão).

- Desfechos Secundários

1. Cicatrização parcial ou redução da área da ferida (redução do tamanho da ferida, num determinado intervalo de tempo, expresso como uma percentagem do tamanho da ferida inicial, e os valores médios calculados).
2. Redução na formação de queloides ou cicatriz hipertrófica (qualidade de cicatrização).
3. Efeitos colaterais (qualquer efeito não intencional, adverso ou benéfico, que ocorra com doses geralmente utilizadas para o tratamento).
4. Efeitos adversos (evento adverso para o qual a relação causal entre a intervenção e evento é uma possibilidade razoável), como: dor, infecção, intolerância à substância.

## 3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os estudos que não apresentaram comparação entre AH, artigos duplicados e com outros tipos de desenho metodológico que não ensaios clínicos randomizados.

Ensaio clínico quasi-randomizado também foram excluídos por apresentar um risco maior de viés, uma vez que usa um método aleatório inadequado para designar os participantes para diferentes intervenções.

### 3.7 ESTRATÉGIA DE BUSCA DOS ESTUDOS

Os estudos pertinentes foram recuperados por meio de estratégia de busca nas bases eletrônicas: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online/Pubmed (MEDLINE), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Web of Science, Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde (LILACS), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) e Excerpta Medica Database (EMBASE). Não havendo restrições concernentes à data de publicação ou idioma.

Complementarmente foi realizada busca manual por literatura cinzenta, que consiste em estudos não controlados por editores científicos ou comerciais, tais como relatórios governamentais, teses, dissertações e resumos publicados em anais de congressos. As listas de referências dos estudos clínicos recuperados também foram escrutinadas, a fim de se identificar estudos potencialmente elegíveis que não foram localizados na estratégia de busca. A busca complementar é recomendada na execução de RS. (PEREIRA; GALVÃO, 2014).

a) Período de busca:

Foi realizada uma busca sistemática da literatura, em julho e agosto de 2015, para identificar estudos que relatassem a associação entre AH, queimaduras e cicatrização de feridas.

b) Estratégia de busca

Foram utilizados os descritores oficiais e seus sinônimos na língua portuguesa, e inglesa na busca dos estudos primários, em cada base de dados a citar: *Medical Subject Headings (MeSH) - Hyaluronic acid, or hyaluronate, or hyaluronam; and burn, or burns; and Randomized Controlled Trial* (Apêndice 1); Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) - Ácido hialurônico; e Queimaduras ou queimadura (Apêndice 2); combinados

por meio de operadores booleanos *AND*, *OR*, que constituíram a base da equação de busca, posteriormente adaptada às especificações para as demais bases (quadros 9, 10, 11, 12, 13 e 14).

As estratégias de busca foram formuladas conforme os critérios e especificidades de cada base de dados. Foram combinados os descritores e termos relacionados ao problema de pesquisa (queimaduras de espessura parcial), intervenção (ácido hialurônico) e desenho do estudo (ensaio clínico randomizado), combinados com operadores booleanos e símbolos de truncagem específicos de cada base.

QUADRO 9 - ESTRATÉGIA MEDLINE DE BUSCA PARA ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

BASE DE DADOS MEDLINE/PUBMED
#1 (((((((hyaluronic acid [MeSH Terms]) OR hyaluronic acid [Title/Abstract]) OR hyaluron* [Title/Abstract]) OR hyaluran* [Title/Abstract]) OR hyalomatr* [Title/Abstract])) #2 (((burns [MeSH Terms]) OR burn*[Title/Abstract]) OR burn* wound*[Title/Abstract])) #3 (((((((clinical trial[Publication Type]) OR randomized[Title/Abstract]) OR placebo[Title/Abstract]) OR clinical trial as topic[MeSH Terms]) OR randomly[Title/Abstract]) OR trial[Title/Abstract]) OR groups[Title/Abstract])  #1 AND #2 AND #3 <i>Limits Activated: Humans</i>

FONTE: O autor (2015).

QUADRO 10 - ESTRATÉGIA LILACS DE BUSCA PARA ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

BASE DE DADOS LILACS
#1 "Ácido Hialurônico" [Descritor de assunto] #2 "Queimaduras" [Descritor de assunto] #3 (type of study: (Clinical Trial OR "randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR (Ex V03.200\$))) OR (mh:(("randomized controlled trials" OR "random" OR "double blind method" OR "single blind method")  # 1 AND #2 AND #3

FONTE: O autor (2015).

QUADRO 11 - ESTRATÉGIA CENTRAL DE BUSCA PARA ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

BASE DE DADOS CENTRAL
#1 Burns or Burn or "Burn\$ Wound\$" #2 Hyaluronic acid or Hyaluronic acid or Hyaluron\$ or Hyaluran\$ or hyalomatr\$ Filtro: trials  #1 AND #2

FONTE: O autor (2015).

QUADRO 12 - ESTRATÉGIA CINAHL DE BUSCA PARA ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

BASE DE DADOS CINAHL
<p>S1 (MH "Hyalronic acid" OR MH "Hyaluronate" OR MH "Hyaluronan" OR Hyaluronic*)  S2 (MH "Burn" OR MH "Burns" OR MH Burn\$ OR Burn*)  S3 (MH "randomized controlled trials" OR MH "Clinical Trials" OR MH "Randomly" OR Trial*)</p> <p>S4 (S1 AND S2 AND S3)  Limitadores - Humans.</p>

FONTE: O autor (2015).

QUADRO 13 - ESTRATÉGIA WEB OS SCIENCE DE BUSCA PARA ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

BASE DE DADOS WEB OF SCIENCE
<p>#1 Tópico: (Hyalronic acid) OR Tópico: (Hyaluronan) OR Tópico: (Hyaluronate)  #2 Tópico: (burn) OR Tópico: (burns)  #3 Tópico: (Clinical Trial) OR Tópico: (randomized controlled trial) OR Tópico: (Clinical trial as topic) OR Tópico: (Randomly) OR Tópico: (Trial)</p> <p>#1 AND #2 AND #3  Tempo estipulado=Todos os anos  Idioma da pesquisa=Auto</p>

FONTE: O autor (2015).

QUADRO 14 - ESTRATÉGIA EMBASE DE BUSCA PARA ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

BASE DE DADOS EMBASE
<p>#1 'hyaluronic acid' /exp AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [humans]/lim  #2 'hyaluronan' /exp AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [humans]/lim  #3 'hyaluronate' /exp AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [humans]/lim  #4 #1 OR #2 OR #3  #5 'burn' AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [humans]/lim  #6 'burns' AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [humans]/lim  #7 #5 OR #6  #8 #4 AND #7</p>

FONTE: O autor (2015).

### 3.8 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Dois revisores (MMD e FFP) extraíram os dados dos artigos que responderam aos critérios de inclusão descritos anteriormente. Os estudos recuperados a partir da estratégia de busca foram avaliados pelos títulos e resumos. Um formulário

padronizado foi utilizado para extrair as seguintes informações: características do estudo (desenho, método de aleatorização, geração e ocultação da alocação); participantes; intervenções; desfechos clínicos (tipos de desfechos mensurados – dicotômico ou contínuo, efeitos adversos, etc.). Posteriormente uma reunião de consenso foi realizada com a presença de um terceiro revisor (FSP) para auxiliar nos casos de discordância entre pesquisadores quanto à inclusão ou exclusão das publicações. Cada estudo recuperado recebeu um código alfanumérico de identificação representando a base de origem e a sequência ordinal.

Os estudos selecionados nesta etapa foram avaliados na íntegra com nova aplicação dos critérios de elegibilidade e em caso de divergências, houve a segunda reunião de consenso para definição dos estudos incluídos e excluídos na revisão sistemática.

### 3.9 EXTRAÇÃO DOS DADOS

Os estudos recuperados receberam leitura independente de dois revisores (MMD e FFP). Para a coleta dos dados foi desenvolvido e aplicado pelos revisores um formulário (Apêndice 4) com o objetivo de sumarizar as informações relevantes dos ECR incluídos. As informações extraídas incluíram características principais dos estudos como: a) autor e ano de publicação, título e revista; b) objetivo; c) método (método de randomização, mascaramento, número de pacientes randomizados, descrição das perdas de seguimento, critérios de inclusão e exclusão, desvio padrão); d) população; e) desfechos obtidos e f) eventos ou efeitos adversos.

### 3.10 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

Para aferição da qualidade metodológica foi aplicada pelos revisores a “Ferramenta da Colaboração *Cochrane* para avaliação do risco de viés de Ensaio Clínico Randomizado” descrita por Higgins e Green (2011). Os dados obtidos foram inseridos no programa *Review Manager (RevMan)* versão 5.3.

Quanto à avaliação da qualidade metodológica e risco de viés foram avaliados os seguintes dados: métodos de randomização e alocação sigilosa; número de retiradas e as perdas de seguimento após a randomização; cegamento de avaliadores de resultados; e se o ensaio foi interrompido precocemente por causa da evidência de benefício.

Para aferição da qualidade metodológica os estudos foram classificados em quatro categorias (A, B, C e D) conforme o sigilo de alocação determinado pelo *Handbook da Colaboração Cochrane* (HIGGINS; GREEN, 2011) (quadro 15). Nesta revisão sistemática os estudos classificados em C ou D foram excluídos.

QUADRO 15 - AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS SEGUNDO SIGILO DE ALOCAÇÃO

Categoria A	Processo e descrição adequados da alocação. Randomização conduzida por escritório central ou farmácia; distribuição seriada de envelopes codificados ou numerados; sistema computadorizado <i>on-line</i> ; dados produzidos por <i>software</i> contendo a distribuição codificada; envelopes seriados opacos e numerados.
Categoria B	O processo de alocação não foi descrito, mas é mencionado no texto que houve randomização e está aparentemente adequado.
Categoria C	O sigilo de alocação foi inadequado para o estudo, implicando em previsibilidade, por exemplo: ordem de chegada, número de prontuário, data de nascimento, etc.
Categoria D	Estudo não randomizado

FONTE: HIGGINS; GREEN (2011).

### 3.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística dos resultados foi conduzida com a utilização do programa *Review Manager 5.3* da Colaboração Cochrane. Para a interpretação das variáveis categóricas foram utilizadas as medidas de associação: Risco Relativo (RR), Redução de Risco Absoluto (RRA) e Número Necessário para Tratar (NNT) com intervalo de confiança de 95% (HIGGINS; GREEN, 2011) para estabelecer a relação entre intervenções e desfechos. Para a interpretação das variáveis contínuas, ponderada a diferença entre média (DM) com intervalo de confiança (IC) de 95%.

Para obter-se o resultado de RRA faz-se necessário subtrair o risco absoluto da intervenção pelo risco absoluto na comparação, conforme a metodologia da RS. Para aquisição do NNT utilizou-se cálculo  $1/RRA$ , que constitui uma medida quantitativa do benefício absoluto da intervenção.

A análise de sensibilidade foi utilizada para determinar se os resultados globais sofrem interferência com a inclusão ou exclusão de estudos com alto risco de viés.

### 3.11.1 Avaliação da heterogeneidade

A heterogeneidade clínica foi avaliada por meio das características dos participantes. A metanálise será aplicada por desfecho dos estudos. O teste Qui-quadrado com nível de significância estabelecido em 10% ( $p < 0,10$ ) foi utilizado para a determinação da heterogeneidade estatística entre os estudos incluídos. (HIGGINS; GREEN, 2011).

### 3.11.2 Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade foi realizada para o desfecho primário proposto que consiste na cicatrização completa das feridas, além dos desfechos secundários relatados em cada estudo. (HIGGINS; GREEN, 2011).

### 3.11.3 Índice Kappa

O nível de concordância entre os revisores sobre inclusão ou exclusão de estudos foi determinado pela medida Kappa, por meio do programa STATA® 9.7. O coeficiente Kappa avalia a concordância interobservadores com variações de pontuação entre 1 (concordância completa) e -1 (discordância completa). Valor igual a zero indica que a concordância seja equivalente aquela esperada pelo acaso. (HULLEY et al., 2008).

## 3.12 FINANCIAMENTO E CONFLITO DE INTERESSES

Declara-se não haver financiamento de qualquer natureza ou conflito de interesses que influenciem no desenvolvimento e interpretação dos resultados deste estudo.

## 4 RESULTADOS

Foram identificadas 69 referências ao final das buscas nas bases de dados (quadro 16). Após remoção das duplicatas, 49 estudos foram avaliados por meio da leitura de títulos e resumos.

QUADRO 16 - RESULTADO DA BUSCA NAS BASES ELETRÔNICAS COM ESTUDOS IDENTIFICADOS, SELECIONADOS, INCLUÍDOS E EXCLUÍDOS

ESTUDOS	CINAHL	COCHRANE	EMBASE	MEDLINE	LILACS	WEB OF SCIENCE
Estudos Identificados	8	11	8	31	0	11
Estudos selecionados	0	3	0	1	0	0
Estudos incluídos	0	2	0	0	0	0
Estudos excluídos	0	1	0	1	0	0

FONTE: O autor (2015).

Não foram recuperados estudos por meio de pesquisa estendida na biblioteca *Bandolier*, no *Clinical Evidence*, ou literatura cinzenta em repositórios universitários, resumos de trabalhos apresentados em congressos, bem como estudos não publicados.

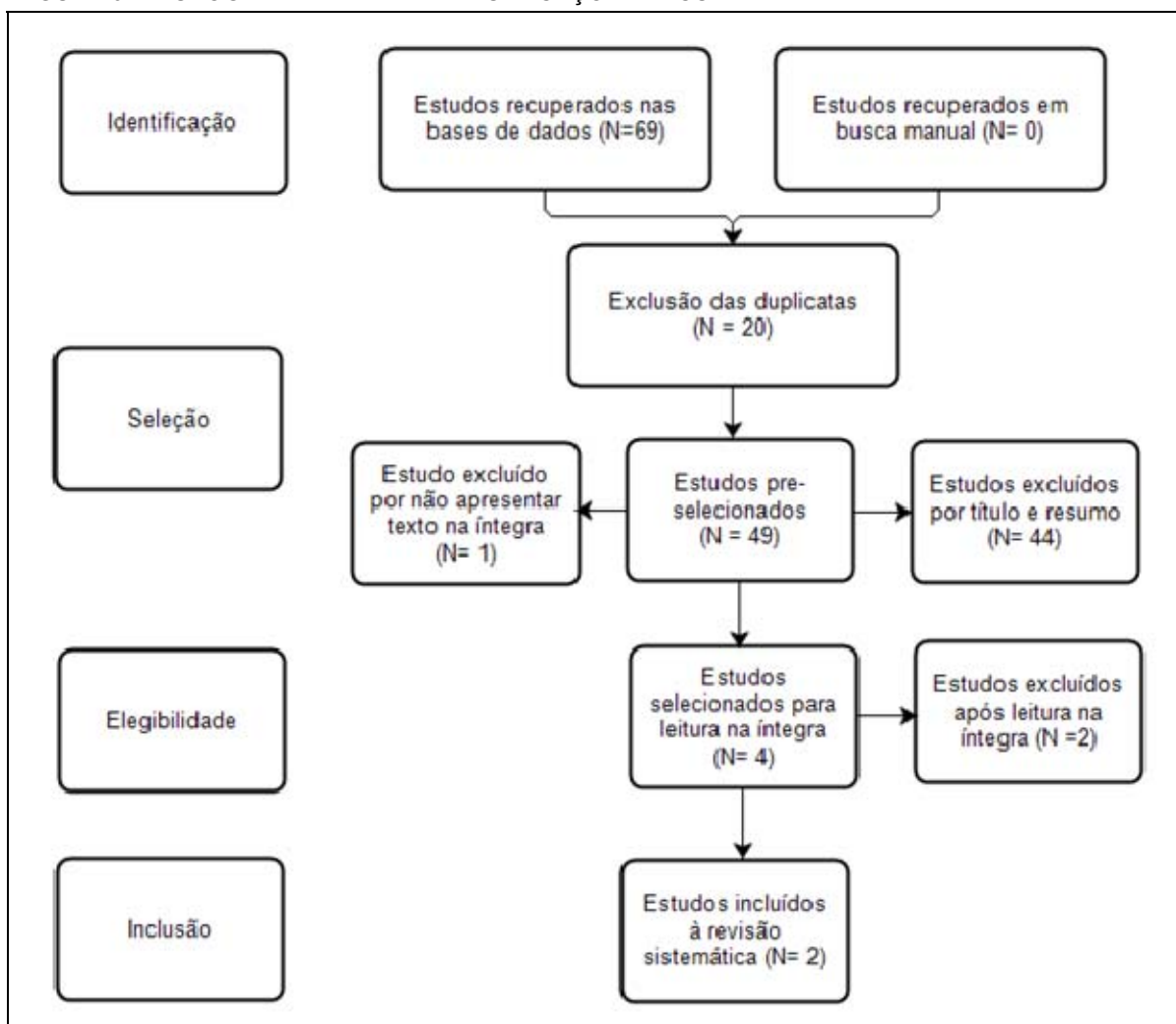
A avaliação realizada resultou na seleção de quatro estudos, os quais foram lidos na íntegra para seleção final da amostra. Seguiu-se análise independente dos avaliadores (MMD e FFP), sendo necessária recorrer ao terceiro revisor (FSP) para estabelecimento de consenso sobre as divergências em segunda reunião. Esse processo levou à exclusão de dois estudos e à seleção final de dois artigos à revisão sistemática. O fluxograma detalhado do processo de seleção, inclusão e exclusão dos estudos é apresentado na figura 6.

Um estudo pré-selecionado após leitura do resumo foi excluído devido à indisponibilidade do texto na íntegra<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Foram feitas tentativas de obtenção do estudo via serviço de comutação bibliográfica da UFPR; Contato com a Associação Europeia de Tratamento de Feridas (EWMA) que publicou o Resumo. Contato direto com os autores via redes sociais.



FIGURA 6 - FLUXOGRAMA PRISMA DAS PUBLICAÇÕES RECUPERADAS



FONTE: O autor (2015).

#### 4.1 CONCORDÂNCIA ENTRE AVALIADORES PELA ESTATÍSTICA KAPPA

A pontuação do índice de concordância interobservadores (Kappa) sobre a inclusão ou exclusão dos estudos foi de 0,877 com  $p = <0.001$  (tabela 1), indica confiabilidade de concordância entre os dois revisores.

TABELA 1 - ÍNDICE KAPPA GERAL

KAPPA GERAL	VALOR DE KAPPA
Kappa geral	0,877
P-valor geral	<0,001
Intervalo de 95%	sup: <1.0
De confiança do Kappa	inf. 0,597

FONTE: O autor (2015).

## 4.2 ARTIGOS EXCLUÍDOS

Na primeira reunião de consenso dentre os 69 estudos recuperados, os 20 estudos presentes em mais de uma base de dados foram contabilizados uma única vez. Os estudos receberam um código alfanumérico representando a base de origem e a ordem de obtenção.<sup>2</sup>

Foram eliminados 15 artigos por consistirem em estudos experimentais (CI-05, CI-06, CI-08, p-07, P-10, P-11, P-14, P-15, P-16, P-19, P-21, P-25, P-26, P-27, P-29), cinco estudos *in vitro* (C-07, CI-07, P-18, P-23, W-10), seis estudos avaliaram queimaduras de córneas (C-11, P-01, P-08, P-30, P-31, W-02), dois sobre membrana timpânica (C-09, W-08), um de aplicação de AH intra-articular (P-06), um de aplicação de AH intra-abdominal (C-11), um sobre rinoplastia (W-11). Ainda um relato de caso sobre tratamento de queimadura com substituto dérmico (W-09), um estudo piloto sobre ácido hialurônico (E-09), um estudo que avaliava pH de queimaduras (P-20), um sobre a aplicação de *Aloe Vera* (P-05), quatro estudos que aplicavam matriz dérmica (C-08, P-13, P-24, W-5), uma revisão sistemática sobre pé-diabético (W-03), uma revisão sistemática sobre AH (P-12), um estudo sobre úlcera venosa (W-04), um estudo que utilizou curativos com sulfadiazina de prata (CI-04) e um ECR não-randomizado (C-05), perfazendo 44 exclusões.

Na segunda reunião de consenso um ECR pré-selecionado foi excluído por utilizar AH na área de doação de enxerto, e não nas queimaduras (C03), e outro ECR por não apresentar os resultados específicos do AH para tratamento de queimaduras num estudo com vários tipos de lesões incluídas (P-01).

Um dos estudos pré-selecionados (C-04) não foi obtido com o texto na íntegra, portanto foi descartado da revisão. A relação dos estudos e motivos de exclusão são detalhadas nos apêndices (Apêndice 3).

---

<sup>2</sup> Codificação dos estudos: C - Central; CI - CINAHL; E - Embase; P - Pubmed; W - Web of Science.

### 4.3 DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Foram incluídos nesta revisão após a avaliação dos critérios de elegibilidade e exclusão previamente descritos no método, dois estudos clínicos (quadro 17) recuperados no *MEDLINE*, *Embase*, *CENTRAL* e *Web of Science*, publicados em língua inglesa.

QUADRO 17 - RELAÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS, ANO, DELINEAMENTO, INTERVENÇÃO, CONTROLE E DESFECHOS

ESTUDO	ANO/PAÍS	DELINEAMENTO	INTERVENÇÃO	CONTROLE	DESFECHOS
Koller <sup>(1)</sup>	2004/Eslováquia	Ensaio Clínico Randomizado Duplo-Cego	Creme de Ácido Hialurônico 0,2% e Sulfadiazina de Prata 1% 5g/cm <sup>2</sup>	Sulfadiazina de Prata 1% 5g/cm <sup>2</sup>	Tempo médio de Cura/Reações Adversas Redução do Edema local
Costagliola; Agrosi <sup>(2)</sup>	2005/França	Ensaio Clínico Controlado Multinacional, Multicêntrico, Duplo Cego	Creme de Ácido Hialurônico 0,2% e Sulfadiazina de Prata 1% 5g/cm <sup>2</sup>	Sulfadiazina de Prata 1% 5g/cm <sup>2</sup>	Tempo médio de Cura/Reações Adversas

FONTE: O autor (2015).

(1) Estudos recuperados em três bases diferentes.

(2) Estudos recuperados em quatro bases diferentes.

O relato da obtenção do cálculo amostral não foi identificado nos estudos de Koller (2004) e Costagliola e Agrosi (2005).

#### 4.3.1 População

Os dois estudos (quadro 18) foram realizados em unidades de tratamento de queimados e cirurgia plástica reconstrutiva. O estudo multinacional de Costagliola e Agrosi (2005) contou com dois centros de pesquisa em hospitais da França, além de unidades em hospitais na Croácia, Eslovênia e Alemanha. Enquanto Koller (2004) conduziu seu estudo na Eslováquia.

QUADRO 18 - CENTROS DE PESQUISA, NÚMERO DE PACIENTES - TOTAL GRUPO INTERVENÇÃO E CONTROLE - IDADE DOS PACIENTES NO GRUPO INTERVENÇÃO E CONTROLE

ESTUDO	CENTROS DE PESQUISA	TOTAL DE PACIENTES	GRUPOS		IDADE
			Intervenção	Controle	
Koller (2004)	<i>Center for Burns and Reconstructive Surgery, Ruzinov Hospital, Bratislava, Slovakia</i>	33	18	15	Entre 18 e 80 anos
Costagliola; Agrosi (2005)	<i>Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Centre Hospitalier Universitaire, Toulouse Rangueil, France</i>	111	56	55	Entre 18 e 78 anos

FONTE: O autor (2015).

Em relação ao número de participantes, em ambos os estudos, houve equivalência na distribuição de indivíduos entre os grupos controle e intervenção (quadro 18).

Sobre a idade e características clínicas dos participantes, o estudo de Koller (2004) incluiu pacientes com idades que variaram entre 18 e 80 anos, média de 35 ( $\pm 14,5$ ) anos para o grupo intervenção e 40,7 ( $\pm 11,6$ ) anos no grupo controle. Sem alterações clínicas ou laboratoriais excetuando-se aquelas causadas pela injúria térmica. Foram excluídos pacientes que apresentavam previamente doença cardiovascular, hematológica, endócrina, gastrointestinal, hepática, renal, doenças do SNC, gravidez e histórico de consumo de álcool e outras drogas.

No estudo supracitado os parâmetros clínicos avaliados semanalmente foram: queimadura residual (ferida) área (critério de eficácia primário), expresso em porcentagem do valor de pré-tratamento; tempo de cura (tempo total em dias necessários para a completa cicatrização da ferida). Edema local, avaliado por meio de uma escala de gravidade de 4 pontos, em que 0 = ausência e 3 = edema grave; dor local, avaliada por meio de uma escala de gravidade de 4 pontos, em que 0 = ausência, até 3 = dor severa; infecção local presente ou ausente. Também foi avaliada a resposta global à terapêutica por meio de uma escala de 4 pontos (nenhum, justo, bom, excelente) do ponto de vista do investigador e do paciente.<sup>3</sup>

Costagliola e Agrosi (2005) incluíram pacientes com idade entre 18 e 75 anos, média de 38,2 ( $\pm 12,4$ ) anos no grupo intervenção e 38,5 ( $\pm 13,7$ ) anos no grupo controle. Ocorreu perda de seguimento de um paciente no estudo. Os critérios clínicos de inclusão, bem como de exclusão foram idênticos aos utilizados no estudo de Koller (2004).

<sup>3</sup> O autor não faz alusão quanto à validação das escalas utilizadas no estudo.

#### 4.3.2 Características das queimaduras

No estudo de Koller (2004) os pacientes randomizados apresentavam queimaduras de espessura parcial, ou queimaduras de espessura parcial profunda, com SCQ entre cinco e 11%, independentemente do local atingido (quadro 19). No grupo intervenção foram tratadas 16 queimaduras de espessura parcial (SCQ =  $6,688 \pm 3,932$ ), cinco lesões de espessura profunda (SCQ =  $2,100 \pm 1,025$ ) e quatro feridas (SCQ =  $9,875 \pm 6,885$ ) em que as duas condições se sobrepunham. No grupo controle 15 lesões eram de espessura parcial (SCQ =  $7,733 \pm 3,654$ ), 11 de espessura parcial profunda (SCQ =  $3,818 \pm 2,041$ ) e, em 10 lesões (SCQ =  $11,300 \pm 3,529$ ) houve associação entre os dois tipos de queimadura. Os grupos foram considerados homogêneos quanto à extensão das lesões. Após a aplicação inicial das substâncias nos grupos intervenção e controle as coberturas eram substituídas a cada sete dias.

QUADRO 19 - CLASSIFICAÇÃO DAS FERIDAS NOS GRUPOS INTERVENÇÃO E CONTROLE NO ESTUDO DE KOLLER

TIPO DE QUEIMADURA	GI - ÁREA DE SUPERFÍCIE QUEIMADA (%) E DP	N	GC - ÁREA DE SUPERFÍCIE QUEIMADA (%) E DP	N
II A	$6,688 \pm 3,932$	16	$7,733 \pm 3,654$	15
II B	$2,100 \pm 1,025$	5	$3,818 \pm 2,041$	11
II A + II B	$9,875 \pm 6,885$	4	$11,300 \pm 3,529$	10

FONTE: O autor (2015).

NOTA: GI - Grupo Intervenção; GC-Grupo Controle; N-Número de feridas tratadas;

II A-Queimaduras de Espessura Parcial, II B - Queimaduras de Espessura Parcial Profunda.

O estudo de Koller (2004) não menciona o método utilizado para determinar a profundidade das lesões. Outra informação que não foi descrita trata-se da etiologia das queimaduras.

Costagliola e Agrosi (2005) incluíram vítimas de queimaduras causadas por injúria térmica ocorridas num intervalo médio de 17 horas, com SCQ inferior a cinco por cento (correspondendo a  $900 \text{ cm}^2$ ) localizadas em tronco, membros superiores ou inferiores, com extensão média de  $97,3 \text{ cm}^2$  no grupo intervenção e  $91,4 \text{ cm}^2$  no grupo controle. Quanto à profundidade foram consideradas queimaduras de espessura

parcial e ou espessura parcial profunda, determinadas por macro fotografias digitais. Houve perda de segmento de um paciente durante o estudo. Após a aplicação inicial das substâncias nos grupos intervenção e controle as coberturas eram substituídas a cada sete dias.

Não houve relato quanto à etiologia das queimaduras. Os autores não mencionaram as características de espessura das lesões entre os grupos, nem a quantidade de lesões tratadas.

A caracterização das queimaduras entre os estudos encontra-se descrita no quadro a seguir (quadro 20):

QUADRO 20 - RELAÇÃO DOS ESTUDOS E AS CARACTERÍSTICAS DAS QUEIMADURAS

ESTUDO	SUPERFÍCIE CORPORAL QUEIMADA	EXTENSÃO (em cm <sup>2</sup> )	LOCAL DA LESÃO	TIPOS DE LESÃO	DETERMINAÇÃO DA PROFUNDIDADE
Koller (2004)	Entre 5 e 11%	Entre 900 e 1980 cm <sup>2</sup>	Não extratificou por local	Espessura parcial ou espessura parcial profunda ou associação entre as duas.	Não relatou.
Costagliola; Agrosi (2005)	Entre 0,5 e 5%	Entre 91 e 900 cm <sup>2</sup>	Tronco e membros	Espessura Parcial ou Espessura Parcial Profunda.	Macro fotografias digitais.

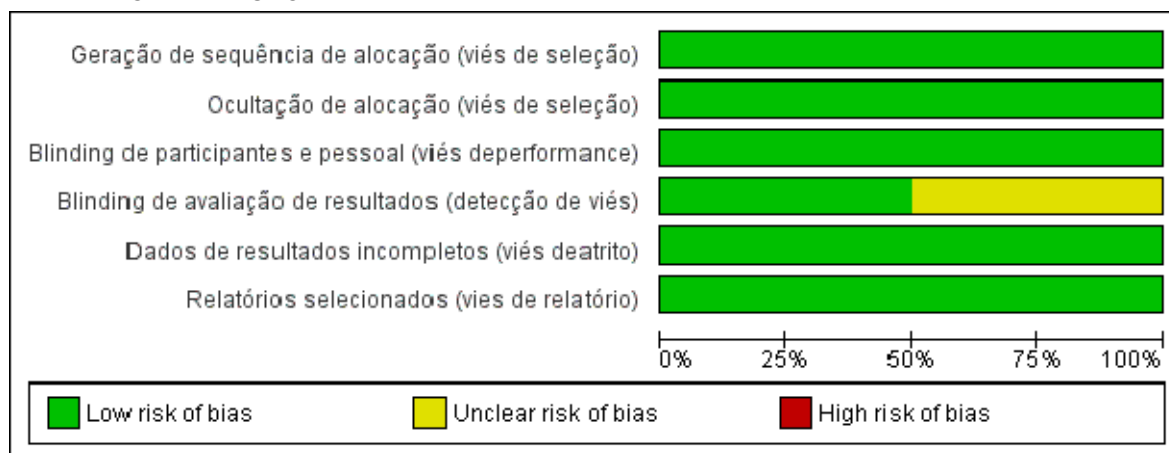
FONTE: O autor (2015).

#### 4.4 RISCO DE VIÉS ENTRE OS ESTUDOS

O risco de viés foi avaliado em todos os estudos de forma individual por dois revisores (MMD e GB) independentes por meio da "Ferramenta da Colaboração *Cochrane* para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados" para os domínios: geração de sequência de alocação, alocação sigilosa, cegamento de participantes e pesquisadores, cegamento de avaliação de resultados, dados de resultados incompletos e relatórios seletivos de resultados. Não houve divergências quanto à avaliação individual dos estudos.

Os domínios foram classificados como “baixo risco de viés” (*low risk of bias*), “alto risco de viés” (*high risk of bias*) e “risco indeterminado de viés” (*unclear risk of bias*). Os dados obtidos após julgamento são apresentados na figura 7.

FIGURA 7 - GRÁFICO DE RISCO DE VIÉS POR DOMÍNIOS: JUÍZOS DE REVISÃO DOS AUTORES SOBRE CADA ESTUDO



FONTE: O autor (2015).

A figura 7 indica que a maioria dos itens avaliados apresentou “baixo risco de viés”. No primeiro domínio ambos os estudos descrevem a utilização de programa de computador para obtenção da sequência de alocação. Para o sigilo de alocação os autores viabilizaram informações que descreviam a similaridade clínica dentre os participantes nos grupos controle e intervenção. Os trabalhos selecionados foram categorizados como apropriados quanto ao processo de sigilo de alocação de acordo com o “*guideline*” da colaboração *Cochrane*.

O cegamento de participantes e profissionais foi declarado nos dois estudos por meio da padronização de embalagens e compatibilidade das características dos agentes tópicos (Intervenção - Creme de Ácido Hialurônico 0,2% e Sulfadiazina de Prata 1% 5g/cm<sup>2</sup>, ou Controle - Sulfadiazina de Prata 1% 5g/cm<sup>2</sup>).

No domínio “avaliação de resultados” um dos artigos (Koller, 2004) não menciona em que local os dados analíticos foram tratados configurando assim, risco indeterminado de viés para este domínio.

Em ambos os estudos avaliados não foi identificado a seleção de relatórios de desfecho ou informações incompletas nos resultados, todos os desfechos mencionados na metodologia foram reportados na análise categorizando assim, “baixo risco de viés” para este domínio.

Na avaliação metodológica dos estudos (figura 8) foi realizado julgamento individual dos seis domínios. Os resultados obtidos são apresentados a seguir.

FIGURA 8 - AVALIAÇÃO INDIVIDUAL DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

	Geração de sequência de alocação (viés de seleção)	Ocultação de alocação (viés de seleção)	Blinding de participantes e pessoal (viés de performance)	Blinding de avaliação de resultados (detecção de viés)	Dados de resultados incompletos (viés de atrito)	Relatórios selecionados (viés de relatório)
COSTAGLIOLA; AGROSI, 2005	+	+	+	+	+	+
KOLLER, 2004	+	+	+	?	+	+

FONTE: O autor (2015).

NOTA: (+) Baixo risco de viés, (?) Risco de viés incerto, (-) Alto risco de viés.

Na avaliação individual da qualidade metodológica, o estudo de Costagliola e Agrosi (2005) não exibiu nenhum domínio com baixo risco de viés; por sua vez, o ensaio clínico randomizado de Koller (2004) apresentou o domínio de “avaliação de resultados” classificado como “risco incerto de viés” por não transparecer no relatório a informação sobre o cegamento de avaliadores.

#### 4.5 DESCRIÇÃO DOS DESFECHOS DOS ESTUDOS

##### 4.5.1 Tempo médio de cicatrização

Os dois estudos selecionados pelos critérios estabelecidos pela *Cochrane Collaboration*, Koller (2004) e Costagliola e Agrosi (2005) tiveram como desfechos estudados comuns a cicatrização de queimaduras de espessura parcial ou espessura parcial profunda.

Koller (2004) demonstrou que o tempo médio para cicatrização completa das lesões foi de 8,167 ( $\pm$  2,684) dias no grupo intervenção, enquanto no grupo controle a



cicatrização total necessitou de 13,067 ( $\pm$  5,203) dias para ocorrer. Esta diferença foi estatisticamente significativa ( $p = 0,001$ ) em favor do grupo intervenção.

O tempo de seguimento do protocolo de estudo foi de 28 dias, no entanto, a cicatrização completa de todas as feridas nos grupos controle e intervenção ocorreram com 21 dias de acompanhamento. A taxa de cicatrização registrada para as feridas tratadas com AH e Sulfadiazina de prata foi significativamente maior ( $p = 0,002$  e  $p = 0,042$ , em dia 7 e 14, respectivamente) quando comparada às lesões tratadas convencionalmente. Cabe ressaltar que todas as lesões no grupo intervenção estavam completamente cicatrizadas na visita do 14º dia de tratamento.

Costagliola e Agrosi (2005) apontam que no grupo intervenção de um total de 55 pacientes somente um precisou do período máximo de tratamento, enquanto no grupo controle dos 55 indivíduos estudados, cinco necessitaram do tempo de seguimento 28 dias para obter a cicatrização completa. Os demais sujeitos foram descontinuados da pesquisa quando alcançaram o efeito terapêutico desejado.

O tempo médio de cicatrização das feridas neste estudo foi de 9,5 ( $\pm$ 1,28) dias no grupo intervenção comparado a 14 ( $\pm$  0,51) dias no grupo controle. O tempo de seguimento foi de 28 dias com interrupção do tratamento quando se evidenciava 100% de epitelização da ferida.

Os autores não descrevem as lesões como subgrupos e não quantificam o número de lesões de espessura parcial ou espessura parcial profunda.

O teste de inconsistência ( $I^2$ ) demonstrado pelo programa *Review Manager* 5.3 da *Colaboração Cochrane* apontou para uma heterogeneidade de 97% inviabilizando assim, a realização de metanálise entre os estudos para o desfecho “tempo médio de cicatrização”.

#### 4.5.2 Redução da área de edema

Um resultado identificado no estudo de Koller (2004) que foi considerado critério secundário de eficácia, foi a redução do edema na área de queimadura em aproximadamente uma semana de tratamento das feridas com AH e sulfadiazina de prata.

No momento da inclusão dos indivíduos edema significativo foi reportado como perto da pontuação = 2 (edema moderado) em ambos os grupos de tratamento. Após sete dias de tratamento a pontuação média foi de 0,11 ( $\pm 0,32$  DP) e 0,50 ( $\pm 0,51$  DP) para o grupo intervenção e controle respectivamente. Essa diferença foi estatisticamente significativa (entre os grupos de tratamento,  $p = 0,024$ ). Na visita de controle *a posteriori* o edema praticamente desapareceu nos dois grupos. Cabe ressaltar que o autor não lançou mão de instrumento validado para quantificar o edema das feridas, nem a regressão do mesmo.

Costagliola e Agrosi (2005) não relataram em seu estudo a redução de edema local como desfecho secundário.

#### 4.5.3 Efeitos adversos e efeitos colaterais

No estudo de Koller (2004) não ocorreram efeitos adversos clinicamente significativos como dor, reação alérgica ou reações orgânicas associadas à utilização de AH 0,2% e Sulfadiazina de Prata 1% 5g/cm<sup>2</sup> durante o tratamento das lesões térmicas. Um paciente do grupo experimental apresentou infecção bacteriana por *Staphylococcus aureus* que foi prontamente controlada, o que permitiu a continuidade do paciente no estudo.

Costagliola e Agrosi (2005) não reportaram a ocorrência de efeitos ou reações adversas relacionadas à aplicação tópica de Creme de AH 0,2% e sulfadiazina de prata nos pacientes com queimaduras de espessura parcial no grupo intervenção.

Ambos os estudos supracitados não descrevem a ocorrência de efeitos colaterais relacionados à utilização de AH durante o tratamento de queimaduras de espessura parcial ou espessura parcial profunda.

## 5 DISCUSSÃO

### 5.1 ENUNCIADO DOS ACHADOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA

O objetivo central desta RS foi avaliar a efetividade e segurança do AH na cicatrização completa de pacientes com queimaduras de espessura parcial e/ou espessura parcial profunda, comparado com outras coberturas e ou soluções.

Neste contexto foram analisados 143 pacientes em dois ECR, distribuídos de forma aleatória para o desfecho cicatrização completa de queimaduras de espessura parcial ou espessura parcial profunda.

Em relação à qualidade metodológica dos estudos incluídos, todos os trabalhos foram classificados de acordo com o sigilo de alocação em categoria “A”, o que evidencia a boa qualidade metodológica de ambos.

Evidenciou-se diferença estatística significativa no tempo médio de cicatrização em favor dos grupos intervenção quando comparado aos grupos controle no estudo de Koller (2004) e no estudo de Costagliola e Agrosi (2005), no entanto, não foi possível realizar a metanálise para este desfecho, considerando a alta heterogeneidade entre os estudos.

Os estudos de Koller (2004) e Costagliola e Agrosi (2005) não reportaram a ocorrência de cicatrização parcial de feridas. Todos os pacientes nos grupos controle e intervenção de ambos os estudos apresentaram a cicatrização completa das feridas durante o tempo de seguimento proposto.

No que tange aos desfechos “cicatrização completa” e “tempo médio de cicatrização” abordados na presente revisão sistemática, elenca-se a seguir base argumentativa que sustenta a utilização do AH no tratamento tópico de queimaduras.

Em RS conduzida por Voigt e Driver (2012) abordando a utilização de AH no tratamento de feridas, os resultados apontam que a substância foi clinicamente superior às demais terapias investigadas nos efeitos sobre a cicatrização, independentemente da formulação ou associação utilizada, com melhora significativa das taxas de cura (cicatrização completa) ou redução no tamanho da ferida. O estudo objetivou determinar os benefícios da utilização de AH no tratamento de feridas de diversas etiologias e reuniu oito ECR, que perfizeram 579 pacientes. (VOIGT; DRIVER, 2012).

Um ECR investigou a efetividade do AH no tratamento de úlceras venosas. O desfecho primário foi a porcentagem de redução do tamanho da ferida em 45 dias. A redução da superfície das úlceras foi significativamente maior no grupo intervenção ( $73 \pm 4,6\%$ ) *versus* o grupo controle ( $46 \pm 9,6\%$ ), ( $P = 0,011$ ). A quantidade de úlceras cicatrizadas foi maior no grupo AH no dia 45 (31% *versus* 9%, respectivamente) e dia 60 (37% *versus* 16% respectivamente) ( $P < 0,05$ ). (HUMBERT *et al.*, 2013).

Especificamente em queimaduras, um estudo de coorte realizado com 60 pacientes que apresentavam queimaduras de espessura parcial (aproximadamente SCQ 3%) apontou que a aplicação de AH e Zinco reduziu em média o tamanho da ferida em 50% nos cinco primeiros dias de segmento. A epitelização completa ocorreu em 93,3% das lesões em 21 dias de segmento com tempo médio de cicatrização de 10,5 dias. Nenhuma complicação infecciosa foi relatada pelos pesquisadores. (JUHÁSZ; ZOLTÁN; ERDEI, 2012).

Os benefícios da utilização do AH na cicatrização de feridas são sustentados por um estudo piloto com 36 pacientes que avaliou o uso AH no tratamento de úlceras por pé diabético após desbridamento cirúrgico. Os desfechos avaliados foram tempo médio de cicatrização (100% de tecido de granulação) e proporção de pacientes com cicatrização completa em 20 semanas, com trocas de curativos a cada dois dias. No total 75% das feridas (média de  $2,2 \pm 2,2$  cm de extensão) evoluíram com cicatrização completa no período de avaliação de 20 semanas. O tempo médio de cicatrização foi de 10 ( $\pm 4,8$ ) semanas. (VAZQUEZ *et al.*, 2003).

Estudos experimentais são amplamente utilizados para avaliar os efeitos do AH sobre a cicatrização de feridas de diversas etiologias. Medeiros e colaboradores (1999) compararam a aplicação diária de AH 1% no grupo experimental e solução salina 0,9% no grupo controle. O resultado histológico apontou melhor cicatrização, evolução tecidual e desfecho estético no grupo experimental. O tempo médio de cicatrização foi 29 ( $\pm 1,33$ ) dias para o grupo que recebeu AH e 38 ( $\pm 2,58$ ) dias no grupo controle. (MEDEIROS *et al.*, 1999).

Num estudo experimental que avaliou diversas associações de substâncias a combinação entre AH, sulfadiazina de prata e poliuretano apresentou resultados superiores às demais associações testadas com redução de 77% da área total de ferida

cirúrgica após uma semana de aplicação, com formação de tecido de granulação nos animais estudados. (CHO et al., 2002).

Corroborando com os resultados dos estudos experimentais supracitados Figueira, Crusca e Yoshioka (2014) evidenciaram que a aplicação diária de AH 1% durante sete e 14 dias proporcionou uma melhor cicatrização e redução da área da ferida em comparação ao grupo placebo. Os resultados dos testes apontaram que o grupo tratado com a pomada contendo AH durante sete dias obteve menor média da área da lesão com 0,07 cm<sup>2</sup> contra 0,11 cm<sup>2</sup> do seu controle. Todos os animais de ambos os grupos tratados durante 14 dias obtiveram cicatrização completa da ferida, porém o grupo intervenção apresentou uma melhor cicatrização da lesão. (FIGUEIRA; CRUSCA; YOSHIOKA, 2014).

Okamoto *et al* (1995) em um estudo experimental que utilizou AH em pó sobre feridas de espessura total induzidas em cães observaram nos resultados macroscópicos e histológicos que aos 28 dias pós-ferimento a epitelização tendeu a ser maior no grupo intervenção em comparação aos resultados do grupo controle. (OKAMOTO et al., 1995).

Estudo pré-clínico de Laznicek *et al* (2012) associou AH e iodo para tratar feridas induzidas cirurgicamente em ratos e constatou o aumento da cicatrização e redução significativa da área de ferida no grupo intervenção em comparação com o grupo controle. A cicatrização máxima da ferida ocorreu em aproximadamente 216 horas e a diferença entre o grupo intervenção e o grupo controle só foi evidenciada após 72 horas de tratamento. (LAZNICEK et al.; 2012).

Por sua vez, Shimizu e colaboradores (2014) identificaram nos resultados histológicos e macroscópicos que o curativo contendo AH e associações apresentou superioridade em termos de cicatrização nas feridas de espessura total induzidas cirurgicamente no dorso de ratos, quando comparado a cobertura do grupo controle. (SHIMIZU et al., 2014).

As propriedades do AH para promover a cicatrização de feridas foram demonstradas por Longaker *et al* (1991) em estudo experimental, que estabeleceu a correlação entre a não ocorrência de cicatrizes em feridas de fetos com a quantidade significativa de AH presente em suas peles. Constatando que a aplicação sistemática de AH em feridas de crianças ou adultos podem modular a cicatrização de uma maneira similar às feridas do feto. (LONGAKER et al., 1991).

Quando associado ao tratamento padrão de queimaduras com sulfadiazina de prata o AH possibilita a epitelização e cicatrização de queimaduras de espessura parcial em menor tempo em comparação ao tratamento convencional com sulfadiazina de prata (COSTAGLIOLA; AGROSI, 2005). Em formulações que associam AH e fibrina (TOOLE, 1997) ocorre maior retenção de água, o que favorece um ambiente adequado para a formação de colágeno e elastina, permitindo que as células proliferem e se diferenciem, acelerando o processo de cura. (GRAVANTE et al., 2007b; ANILKUMAR et al., 2011).

Fatini; Gallenga; Veltroni, (1968), Gullulu et al., (1995) e Yang et al., (2010) corroboram com o supracitado ao apresentarem resultados de estudos experimentais, nos quais evidenciam que a aplicação de AH induz ao processo de cicatrização e cura de feridas por queimaduras em tempo reduzido, comparativamente com o tempo de cicatrização das feridas nos grupos controlados.

No que tange ao tempo médio de cicatrização, a comparação entre os grupos demonstrou significância estatística para os pacientes que foram tratados com a combinação de AH e sulfadiazina de prata em comparação ao tratamento convencional; a despeito da diferença nas dimensões das feridas entre os estudos de Koller (2004) e Costagliola e Agrosi (2005).

Outro desfecho identificado trata-se da redução do edema local. Este desfecho é mencionado por Martins (2010) com 31 pacientes portadores de úlceras venosas demonstrou que a utilização por 90 dias, de gel de AH em concentrações de 0,1% (nanoestruturado) e 10% (macroestruturado) reduziu o edema local. Além disso, a ferida apresenta melhor aspecto estético, diminuição do exsudato, do odor e da formação de fibrina e regeneração tecidual sem presença de cicatrizes residuais, quando comparado aos desfechos do grupo controle. (MARTINS, 2010).

Cho e colaboradores (2002) demonstraram em estudo experimental que a aplicação de AH e sulfadiazina de prata atuou na prevenção de infecção da ferida e na redução do edema e inflamação local de feridas induzidas no dorso de ratos, resultados estes, superiores aos dos demais produtos analisados.

As variáveis dicotômicas previamente estabelecidas para a RS foram cicatrização ou não; e ocorrência ou não de cicatrizes hipertróficas e/ou queloides. No entanto, os estudos de Koller (2004) e Costagliola e Agrosi (2005) apontaram

para cicatrização completa sem formação de queloides ou cicatrizes hipertróficas em todos os indivíduos nos grupos controle e intervenção durante o tempo de seguimento de 28 dias. Este fato inviabilizou a análise estatística das variáveis categóricas: incidência, RR, OR e NNT.

Não houve relato de ocorrência de cicatrizes hipertróficas ou queloides nos estudos de Koller (2004) e Costagliola e Agrosi (2005) condições estas, condicionadas à extensão e profundidade das feridas, sobretudo queimaduras de espessura profunda e cronicidade do processo inflamatório com tempo de cura superior a 28 dias.

Estudos experimentais apontaram que AH além de facilitar a epitelização, conduzindo à formação de tecido flexível, com boa elasticidade e uma maior densidade microvascular (ZHAO et al., 2013; SHIMIZU et al., 2014), favorece a prevenção de formação de cicatriz e contratura da ferida. (MEDEIROS et al., 1997).

Anilkumar e colaboradores (2011) referem efeito benéfico do uso de AH sob a cicatrização. Em estudo experimental avaliaram a combinação de AH e fibrina *versus* fibrina liofilizada no tratamento de feridas cirúrgicas em coelhos. Após 28 dias de segmento o resultado histopatológico demonstrou que nos animais tratados com AH houve a cicatrização parcial em sete dias e epitelização completa em 14 dias com revascularização e deposição de colágeno. Enquanto no grupo controle a cicatrização completa ocorreu aos 28 dias. No grupo controle houve a formação de crosta visível e cicatrizes nas feridas. (ANILKUMAR et al., 2011).

Outro fator associado à ocorrência de queloides ou contraturas é a conversão da ferida. Em estudo experimental americano foi comprovado que a utilização de AH isolado ou em associação com TNF- $\alpha$  em queimaduras de espessura parcial profunda reduziu a progressão da queimadura entre 30% (AH isolado) e 70% (AH e TNF- $\alpha$ ) em todos os intervalos de tempo avaliados (um, quatro e sete dias) (SUN et al., 2012). As propriedades anti-inflamatórias do AH (Neuman et al., 2011) influenciam na cicatrização impedindo a conversão da ferida (Jackson, 1953; Sun et al., 2012) e a formação de cicatrizes hipertróficas e queloides. (HOFFMANN et al., 2012).

Devido à complexidade da natureza da cicatrização de feridas a ocorrência de cicatrizes hipertróficas e queloides não podem ser reproduzidas em modelos animais (ATIYEH; COSTAGLIOLA; HAYEK, 2005) logo, a avaliação deste desfecho deve ser considerada sempre que possível em estudos com seres humanos que avaliem a cicatrização de queimaduras. Nos estudos em animais evidencia-se que a utilização de AH no tratamento de feridas resulta em menor formação de cicatrizes, quando comparado aos demais tratamentos.

Quanto à análise de subgrupos tanto Koller (2004), quanto Costagliola e Agrosi (2005) incluíram e analisaram num mesmo grupo, indivíduos com idade entre 18 e 80 anos. No entanto, Blanck e Barrozo (2009) descrevem a idade como fator importante no retardo da cicatrização, pois com o passar do tempo o tecido se torna mais vulnerável e menos favorável ao processo de recuperação devido à redução da síntese do colágeno. (BLANCK; BARROZO, 2009).

Outro subgrupo previamente estabelecido nesta revisão trata-se da etiologia das queimaduras. No entanto, esta informação não foi relatada nos estudos clínicos de Koller (2004) e Costagliola e Agrosi (2005), o que inviabilizou esta análise de subgrupo.

Não foram encontrados estudos *in vitro*, *in vivo* ou com seres humanos que fizessem a comparação do tratamento de feridas por queimadura, considerando a divisão de subgrupos por etiologia da ferida.

Apesar de as lesões dos estudos de Koller (2004) e Costagliola e Agrosi (2005) estarem descritas pela classificação em espessura parcial ou espessura parcial profunda, os autores não analisam estes resultados como subgrupos.

A variação de SCQ entre os estudos de Koller (2004) e Costagliola e Agrosi (2005) foi de 0,5 a 11%. A *American Burn Association* (2001) classifica como paciente de baixo risco aquele que apresenta queimaduras de espessura parcial com SCQ inferior a 15% em adultos, ou SCQ inferior a 10% em crianças. Quando a lesão envolve os olhos, orelhas, rosto, mãos, pés ou períneo; ou as queimaduras são decorrentes de lesões elétricas, estão associadas com lesões por inalação ou fraturas, estes pacientes são considerados como grandes queimados, independente da SCQ (AMERICAN BURN ASSOCIATION, 2001). O grande queimado evolui com maior morbimortalidade em comparação às demais vítimas de queimadura.



Um dos critérios de exclusão dos estudos de Koller (2004) e Costagliola e Agrosi (2005) foram pacientes portadores de comorbidades. Este fato é relevante, uma vez que as doenças crônicas são fatores que interferem no processo de cura, pois alteram o metabolismo celular aumentando a ocorrência de efeitos adversos e infecções (SILVA; CREUTZBERG; MARQUES, 2005). Condições como diabetes mellitus, doenças inflamatórias, alterações metabólicas, coagulopatias, imunossupressão, tabagismo, desnutrição e obesidade comprometem a cicatrização de feridas. (MEDINA et al., 2005).

Observa-se que nos ratos diabéticos os processos de reparação de feridas foram retardados em comparação a cicatrização do rato saudável. Esse estudo experimental avaliou a utilização de formulações contendo AH no tratamento de feridas de espessura total e úlceras diabéticas (LIN et al., 2009). Em feridas crônicas como no pé diabético a utilização de derivados de AH resulta na melhora da perfusão microcirculatória na área da ferida e redução do extravasamento de líquido para o meio intersticial com consequente aceleração da cicatrização. (CUEVAS; MÉNDEZ; ANDRADE, 2008).

Outro estudo que avaliou a utilização de AH em queimaduras também excluiu pacientes portadores de doenças crônicas e uso prolongado de corticosteroides sistêmicos ou com histórico de queloides e cicatrizes hipertróficas. (CAMPANATI et al.; 2013).

No que tange aos efeitos colaterais relacionados à aplicação de AH a ocorrência de complicações são incomuns e incluem reações locais como inflamação, hematomas e/ou equimoses, abscessos nos sítios de aplicação, necrose (por injeção intravascular ou compressão de vasos adjacentes), edema e granulomas (ALSTER; WEST, 2000; LOWE et al., 2001). A taxa global de complicações é de um em 1600 aplicações de AH. (LOWE; MAXWELL; PATNAIK, 2005).

Estudo experimental realizado para determinar a tolerância da pele à aplicação tópica do AH em lesões de espessura total (35% da sua superfície corporal) demonstrou que a substância foi bem tolerada e os coelhos do grupo intervenção apresentaram melhor sobrevida ( $p= 0,06$ ) em comparação ao grupo controle. (WEINSTEIN-OPPENHEIMER *et al.*, 2010).

Estudo de coorte de Campanati *et al* (2013) comparou a aplicação por 12 semanas de AH e óleo ozonizado em 30 pacientes com queimaduras de espessura

parcial em fase de epitelização. Os resultados apontam que ambos os agentes foram igualmente eficazes na redução de sintomas tais como eritema, tensão, prurida e sensação de queimação. Óleo Ozonizado foi superior ao AH para impedir a hiperpigmentação da lesão. (CAMPANATI et al., 2013).

Um ECR que comparou a aplicação de AH 0,2% creme e placebo duas vezes por dia durante seis semanas em pacientes oncológicos com radiodermite, demonstrou uma diferença significativa em favor do grupo intervenção para os desfechos desenvolvimento de pele normal ( $p < 0,01$ ) e redução da irritação cutânea pós-radioterapia. (LIGUORI et al., 1997).

No que tange à experiência algica este fenômeno não se associa exclusivamente a lesão, mas também ao tratamento, limpeza da ferida, troca de coberturas e intervenções cirúrgicas (LURK et al., 2010). Um ECR com 89 pacientes que investigou a eficácia e segurança de AH no tratamento de úlceras venosas em comparação ao veículo neutro relatou que a ocorrência de dor foi menor no grupo intervenção, mesmo com a troca diária de curativos sugerindo assim, que AH pode ter um impacto favorável sobre a dor relacionada à lesão. (HUMBERT et al., 2013).

A sulfadiazina de prata também contribui no manejo da dor. Estudos que avaliaram a utilização de coberturas à base de prata no tratamento de queimaduras de espessura parcial constataram redução na magnitude da dor relatada, menor frequência de trocas das coberturas, diminuição do exsudato da ferida e do número de intervenções cirúrgicas. (MUANGMAN et al., 2006; LO et al., 2009; MAGHSOUDI; MONSHIZADEH; MESGARI, 2011).

## 5.2 APLICABILIDADE DAS EVIDÊNCIAS

Foram identificados somente dois estudos que preencheram os critérios de inclusão desta revisão sistemática. Ambos os estudos foram conduzidos na Europa, sendo um deles multicêntrico.

O número reduzido de ensaios clínicos recuperados aponta para a lacuna existente quanto às evidências científicas do uso do AH no tratamento de queimaduras.

Porém, dados dos estudos individuais mostraram resultados importantes a favor do grupo que foi submetido à aplicação de AH, destaque para a cicatrização das feridas tratadas no grupo intervenção, que ocorreu em tempo superior aquelas do grupo controle. No entanto, os estudos descritos apresentaram heterogeneidade elevada, o que inviabilizou a realização de metanálise para o desfecho “tempo médio de cicatrização”.

Os estudos incluídos nesta revisão apresentavam boa qualidade metodológica. Clinicamente, com exceção da variação do tamanho das feridas, os estudos também foram similares. Não houve variabilidade nos resultados dos desfechos para uma mesma intervenção selecionada.

A falta de evidências conclusivas a respeito da utilização de AH na cicatrização de queimaduras torna relevante que esta temática seja avaliada em ensaios controlados relativos às tecnologias a base de AH disponíveis para o tratamento de queimaduras de espessura parcial.

### 5.3 FORÇA E FRAQUEZA DAS EVIDÊNCIAS

Esta revisão possibilitou o mapeamento e a análise da literatura mundial sobre a utilização de AH no tratamento de queimaduras. Apesar de existirem muitos estudos científicos sobre o tratamento de queimaduras existem poucos ensaios clínicos randomizados de qualidade sobre a utilização de AH nestas feridas.

São pontos fortes a serem considerados nesta revisão sistemática: a estratégia de busca minuciosa, a inclusão de estudos com baixo risco de viés metodológico.

Enquanto limitação, o número pequeno de estudos incluídos, a alta heterogeneidade entre eles e a não inclusão de desfechos secundários, inviabilizaram a realização de metanálise para os seguintes desfechos: cicatrização parcial, redução da área da ferida, ocorrência de queloides e cicatrizes hipertróficas.

Os demais ECR recuperados na estratégia de busca, que utilizaram associações de AH no tratamento de queimaduras foram excluídos desta revisão por apresentarem inconsistências e baixa qualidade metodológica, alto risco de viés (Voinchet; Vasseur; Kern, 2006; Campanati *et al.* 2013) ou indisponibilidade do texto em sua totalidade. (PALOMBO *et al.*, 2012),

O estudo de Koller (2004) não descreve a localização das lesões. Queimaduras que atingem face, pés, mãos ou genitais são consideradas queimaduras de maior complexidade e o paciente é classificado como grande queimado, independentemente da superfície corporal queimada, o que implica em maior morbimortalidade.

Uma limitação importante da revisão reside no fato de que não houve clareza de informações dos estudos sobre o tratamento dos pacientes ou das lesões em grupos específicos, impossibilitando a análise de subgrupos.

Ressalta-se que um dos estudos obteve financiamento para sua condução, haja vista o uso de formulações comerciais, deve-se considerar o risco de viés de relato.

## 6 CONCLUSÕES

### 6.1 IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA

Os resultados desta revisão sistemática apontam que são necessários novos ensaios clínicos aleatorizados devido à escassez de estudos identificados e ao número reduzido de pacientes avaliados. Portanto, não há evidência suficiente na literatura que sustente a utilização de AH no tratamento de queimaduras.

No entanto, cabe ressaltar que a ação tópica de creme de AH em associação com sulfadiazina de prata apresentou resposta significativamente favorável no que tange a cicatrização de queimaduras de espessura parcial ou espessura parcial profunda, o que possibilita sua adoção. Também foi observado que não houve ocorrência de efeitos adversos ou efeitos colaterais sugerindo assim, sua utilização clínica em termos de segurança.

Mediante exposto, esta revisão sistemática enfatiza a necessidade de novos ECR bem delineados para estabelecimento da relevância terapêutica e incorporação do AH à prática clínica, determinando sua efetividade na cicatrização de queimaduras de espessura parcial ou espessura parcial profunda.

### 6.2 IMPLICAÇÕES PARA PESQUISA

- Incluir nos ensaios clínicos pacientes com áreas mais extensas de superfície corporal queimada (grandes queimados).
- Pesquisar participantes com características que interfiram no processo de cicatrização, como portadores de doenças crônicas.
- Utilizar AH sem associação com outras substâncias.
- Comparar AH com outras substâncias.
- Realizar ECR com populações maiores para reduzir risco de viés e aumentar a precisão dos resultados obtidos.
- Incluir a prevenção de queloides e cicatrizes hipertróficas como desfechos secundários.
- Analisar as lesões por subgrupo (espessura) e etiologia.
- Recomendar estudos com populações específicas como crianças ou idosos.

## REFERÊNCIAS

- ABREU, E. S.; MARQUES, M. E. A. Histologia da pele normal. In: JORGE, S. A.; DANTAS, S. R. P. E. **Abordagem multiprofissional do tratamento de feridas**. São Paulo: Atheneu, 2005. p.17-29.
- ABSTON, S.; BLAKENEY, P.; DESAI, M. et al. **House staff manual** – total burn care (Internet). The University of Texas Medical Branch Blocker Burn Unit. Disponível em: <[http://www.totalburncare.com/orientation\\_intro.htm](http://www.totalburncare.com/orientation_intro.htm)>. Acesso em: 13 jun. 2015.
- AKBARI, H. et al. The healing effect of nettle extract on second degree burn wounds. **World J Plast Surgn**, v.4, n.1, p.23-28, Jan. 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4298861v>>. Acesso em: 13 maio 2015.
- ALDUNATE, J. L. C. B. et al. Análise de 10 anos de casos de queimaduras por álcool com necessidade de internação em hospital quaternário. **Rev Bras Queimaduras**, v.1, n.4, p.220-225, 2012.
- ALSTER, T. S.; WEST, T. B. Human-derived and new synthetic injectable materials for soft-tissue augmentation: current status and role in cosmetic surgery. **Plast Reconst Surg**, v.105, n.7, p.2515-2525, 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10845309>>. Acesso em: 01 ago. 2015.
- ALSTER, T. S.; WEST, T. B. Treatment of scars: A review. **Ann Plas Sur**, v.39, n.4, p.419-432, 1997. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9339286>>. Acesso em: 10 ago. 2015.
- AMERICAN BURN ASSOCIATION. Advanced burn life support course provider's manual. Chicago: **American Burn Association**; 2005.
- AMERICAN BURN ASSOCIATION. Advanced burn life support provider course. **American Burn Association**, Chicago, IL 2001.
- ANILKUMAR, T. V. et al. Advantages of hyaluronic acid as a component of fibrin sheet for care of acute wound. **Biologicals**, v.39, p.81-88, 2011. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1045105611000169>>. Acesso em: 1.º ago. 2015.
- ARTURSON, G. Pathophysiology of the burn wound and pharmacological treatment. The Rudi Hermans Lecture, 1995. **Burns**, v.22, n.4, p.255-74, 1996. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0305417995001530>>. Acesso em: 21 set. 2015.
- ARTURSON, G. Pathophysiology of the burn wound. **Chir Gynaecol**, v.69, n.5, p.178-90, 1980. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6162412>>. Acesso em: 01 jun. 2015.
- ASHWORTH, H. L. et al. Treatment before transfer: the patient with burns. **Emerg Med J**, v.18, n.5, p.349-351, 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1725679/>>. Acesso em: 27 set. 2015.

ATALLAH, N. A.; CASTRO, A. A. Revisões sistemáticas da literatura e metanálise: a melhor forma de evidência para a tomada de decisão em saúde e a maneira mais rápida de atualização terapêutica. **Diagnóstico & Tratamento**, v.2, n.2, p.12-5, 1997.

ATIYEH, B. S.; COSTAGLIOLA, M.; HAYEK, S. N. Keloid or hypertrophic scar: the controversy: review of the literature. **Ann Plast Surg**, v.54, n.6, p.676-80, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15900161>>. Acesso em: 20 jun. 2015.

ATIYEH, B. S.; GUNN, W.; HAYEK, S. N. State of the art in burn treatment. **World J Surg**, v.29, n.2, p.131-48, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15654666>>. Acesso em: 20 set. 2015.

AYA, K. L.; STERN, R. Hyaluronan in wound healing: Rediscovering a major player. **Wound Repair and Regeneration**, v.22, p.579-593, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25039417>>. Acesso em: 02 out. 2015.

BALASUBRAMANI, M.; KUMAR, T. R.; BABU, M. Skin substitutes: A review. **Burns**, v.27, n.5, p.534-544, 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11451612>>. Acesso em: 02 nov. 2015.

BALAZS, E.A. Viscoelastic properties of hyaluronan and its therapeutic use. In: GARG, H. G.; HALES, C. A. **Chemistry and biology of hyaluronan**. 1.ed. Oxford: Elsevier, p.415-455, 2004.

BALBINO, C. A.; PEREIRA, L. M.; CURI, R. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. **Rev Bras Ciênc Farm**, v.41, n.1. p.27-51, 2005. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S1516-93322005000100004>>. Acesso em: 1.º maio 2015.

BALK, S. J. et al. Ultraviolet radiation: a hazard to children and adolescents. **Pediatrics**, v.127, n.3, p.791-817, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21357345>>. Acesso em: 10 ago. 2015.

BALTÀ DOMÍNGUEZ, L.; VALLS COLOMÉ, M. M. Quemaduras. **AMF**, v.7, n.10, p.584-590, 2011.

BANDOLIER. Evidence based thinking about health care. Assessment Criteria. 2012. Disponível em: <<http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/band6/b6-5.html>>. Acesso em: 15 fev. 2015.

BANSAL, J.; KEDIGE, S. D.; ANAND, S. Hyaluronic acid: A promising mediator for periodontal regeneration. **Indian J Dent Res** [cited 2015], v.21, n.5, p.575-578, Apr. [serial online] 2010. Disponível em: <<http://www.ijdr.in/text.asp?2010/21/4/575/74232>>. Acesso em: 04 out. 2015.

BARILLO, D. J. et al. The fire-safe cigarette: A burn prevention tool. **J Burn Care Rehabil**, v.21, n.2, p.162-164, 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10752750>>. Acesso em: 02 out. 2015.

BARRET-NERIN, J.; HERNDON, D. N. **Principles and practice of burn surgery**. New York-NY: Marcel Dekker, 2005.

BARROIS, B. et al. Efficacy and tolerability hyaluronan (ialuset) in the treatment of pressure ulcers: a multicentre, non-randomised, pilot study. **Drugs R D**, v.8, n.5, p.267-273, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17767392>>. Acesso em: 24 jun. 2015.

BARTOSCH, I. et al. Factors associated with mortality and length of stay in the Oporto burn unit (2006-2009). **Burns**, v.39, n.3, p.477-482, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22981798>>. Acesso em: 30 maio 2015.

BAUM, C. L.; ARPEY, C. J. Normal cutaneous wound healing: clinical correlation with cellular and molecular events. **Dermatol Surg**, v.31, n.6, p.674-686, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15996419>>. Acesso em: 30 jul. 2015.

BEASKOETXEA GÓMEZ, P, et al. Situación actual sobre el manejo de heridas agudas y crónicas en España: Estudio ATENEA. **Gerokomos**, v.24, n.1, p.27-31, 2013.

BENBOW, M. **Evidence-Based wound management**. London: Whurr Publishers, 2005.

BERNARDO, W. M.; NOBRE, M. R.; JATENE, F. B. Evidence-based clinical practice. Part II - Searching evidence databases. **Rev Assoc Med Bras**, v.50, n.1, p.104-108, 2004. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-42302004000100045&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302004000100045&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 24 out. 2015.

BESSA, J. K. M.; SILVA, T. E. O.; ROSA, S. M. Mulheres vítimas de queimaduras: um olhar sobre as Atividades de Vida Diária. **Cad Ter Ocup UFSCar**, São Carlos, v.19, n.2, p.153-164, 2011. Disponível em: <<http://www.cadernosdeterapiaocupacional.ufscar.br/index.php/cadernos/article/view/458>>. Acesso em: 02 jun. 2015.

BHATTACHARYA, J. et al. Hyaluronan affects extravascular water in lungs of un-anesthetized rabbits. **J Appl Physiol** 66:2595-9, 1989. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2745321>>. Acesso em: 12 set. 2015.

BHATTACHARYA, S. Burns: Etiology and classification. In: Sarabahi S, Tiwari VK, Goel A, editors. **Principles and practice of burn care**. 1<sup>st</sup>.ed. New Delhi (India): Jaypee Publishers, 2010. p.25-36.

BLANCK, M.; BARROZO, S. Curso de feridas In: Desbridamento, métodos e legislação. **Revista Enfermagem Atual**, v.53, n.6, p.12, 2009.

BLANKS, T. et al. **The Body shop book of wellbeing mind, body, and soul**. London: Ebury Press, 1998.

BOCK, O. et al. Quality of life of patients with keloid and hypertrophic scarring. **Arch Dermatol Res**, v.297, n.10, p.433-438, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16528552>>. Acesso em: 09 abr. 2015.

BOLGIANI, N. A.; SERRA, M. C. V. F. Atualização no tratamento local de queimaduras. **Rev Bras Queimaduras**, v.9, n.2, p.38-44, 2010.



BOLTON, L. et al. Dressings' effects on wound healing. **Wounds**, v.2, n.4, p.126-34, 1990.

BOMBARO, K. M. et al. What is the prevalence of hypertrophic scarring following burns? **Burns**, v.29, n.4, p.299-302, 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12781605>>. Acesso em: 29 jul. 2015.

BORISKIN, M. I. Primary care management of wounds. Cleaning, suturing, and infection control. **Nurse Pract**, v.19, n.11, p.38-54, 1994. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7838434>>. Acesso em: 09 abr. 2015.

BOURGUIGNON, L. Y. W. et al. Hyaluronan-CD44 interaction stimulates keratinocyte differentiation, lamellar body formation/secretion, and permeability barrier homeostatis. **J Invest Dermatol**, v.126, p.1356-1365, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16557236>>. Acesso em: 09 set. 2015.

BOWDEN, M. L.; THOMSON, P. D.; PRASAD, J. K. Factors influencing return to employment after a burn injury. **Arch Phys Med Rehabil**, v.70, n.10, p.772-774, 1989. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2802958>>. Acesso em: 10 set. 2015.

BOWMAN, P. H.; NARINS, R. S. Hialinos e Técnicas de Preenchimento. In: Carruthers J, Carruthers A. **Técnicas de preenchimento**. New York: Elsevier, 2005.

BRASIL. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde - DATASUS. Banco de dados do sistema único de saúde. Informações de saúde - Assistência à saúde. Disponível em: <[www.tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf/.def](http://www.tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf/.def)>. Acesso em: 20 mar. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. **Cartilha para tratamento de emergência das queimaduras**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

BRODOVSKY, S. C. et al. Management of alkali burns: an 11-year retrospective review. **Ophthalmology**, 107:1829-1835, 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11013181>>. Acesso em: 19 jul. 2015.

BROUGHTON, G.; JANIS, J. E.; ATTINGER, C. E. A brief history of wound care. **Plast Reconstr Surg**, v.117, 7 Suppl, p.6S-11S, 2006b. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16799371>>. Acesso em: 09 out. 2015.

BROUGHTON, G.; JANIS, J. E.; ATTINGER, C. E. The basic science of wound healing. **Plast Reconstr Surg**, v.117, n.7 Suppl, p.12S-34S, 2006a. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16799372>>. Acesso em: 09 set. 2015.

BRUSSELAERS, N. et al. Skin replacement in burn wounds. **J Trauma**, v.68, n.2, p.490-501, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20154563>>. Acesso em: 09 out. 2015.

BRYAN, J. Moist wound healing: a concept that changed our practice. **J Wound Care**, v.13, n.6, p.227-228, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15214140>>. Acesso em: 29 jul. 2015.

BURD, A.; YUEN, C. A global study of hospitalized pediatric burn patients. **Burns**, v.31, n.4, p.432-438, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15896504>>. Acesso em: 29 jul. 2015.

CABEZÓN-GUTIÉRRE L.; KHOSRAVI-SHAHI; P.; ESCOBAR-ÁLVAREZ, Y. Management of dermatitis in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck receiving cetuximab and radiotherapy. **Oral Oncol**, v.48, n.4, p.293-297, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.10.019>>. Acesso em: 12 jun. 2015.

CAMPANATI, A. et al. Topical ozonated oil versus hyaluronic gel for the treatment of partial- to full-thickness second-degree burns: A prospective, comparative, single-blind, non-randomised, controlled clinical trial. **Burns**, v.39, p.1178-1183, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23579036>>. Acesso em: 14 abr. 2015.

CAMUCI, M. B. et al. Caracterização epidemiológica de pacientes adultos internados em uma Unidade de Terapia Intensiva de Queimados. **Cogitare Enferm**, v.19, n.1, p.78-83, jan./mar. 2014. Disponível em: <<http://ojs.c3sl.ufpr.br/ojs/index.php/cogitare/article/view/35961/22415>>. Acesso em: 18 ago. 2015.

CARAVAGGI, C. et al. HYAFF-11 based autologous dermal and epidermal grafts in the treatment of non infected diabetic plantar and dorsal foot ulcers: a prospective, multicenter, controlled, randomized clinical trial. **Diabetes Care**, v.26, p.2853-2859, 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14514591>>. Acesso em: 18 out. 2015.

CARLUCCI, V. D. et al. A experiência da queimadura na perspectiva do paciente. **Rev Esc Enferm USP**, v.41, n.1, p.21-8, 2007. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0080-62342007000100003&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342007000100003&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 16 jul. 2015.

CARTOTTO, R. C. et al. Chemical burns. **Can J Surg**, v.39, p.205-211, 1996. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8640619>>. Acesso em: 12 set. 2015.

CARVALHO, F. L.; ROSSI, L. A.; CIOFI-SILVA, C. L. A queimadura e a experiência do familiar frente ao processo de hospitalização. **Rev Gauch Enferm**, v.29, n.2, p.199-206, 2008. Disponível em: <<http://seer.ufrgs.br/RevistaGauchadeEnfermagem/article/view/5581>>. Acesso em: 16 ago. 2015.

CEBALLOS, E. H. et al. **Dermatopatología**: correlación clínica - patológica. 1.ed. Barcelona: Grupo Menarini, 2007.

CENTRE FOR REVIEWS AND DISSEMINATION. Systematic Reviews-CRDs guidance for undertaking reviews in health care. Layerthorpe, UK: Centre for Reviews and Dissemination, University of York, 2009.

CHEN, W.; ABATANGELO, G. Functions of hyaluronan in wound repair. **Wound Rep Reg**, v.7, n.2, p.79-89, 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10231509>>. Acesso em: 01 jul. 2015.

CHO, Y. S. et al. Hyaluronic acid and silver sulfadiazine-impregnated polyurethane foams for wound dressing application. **J Mater Sci Mater Med**, v.13, n.9, p.861-865, 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15348551>>. Acesso em: 01 set. 2015.

CHOU, C. H. et al. Fibrin glue mixed with gelatin/hyaluronic acid/chondroitin-6-sulfate tri-copolymer for articular cartilage tissue engineering: the results of real-time polymerase chain reaction. **J Biomed Mater Res A**, v.82, n.3, p.757-767, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17326136>>. Acesso em: 30 set. 2015.

CHURCH, D. et al. Burn Wound Infections. **Clin Microbiol Rev**, v.19, n.2, p.403-434, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1471990/>>. Acesso em: 30 maio 2015.

CLARK, R. A. F.; GHOSH, K.; TONNESEN, M. G. Tissue engineering for cutaneous wounds. **J Invest Dermatol**, v.127, n.5, p.1018-1029, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17435787>>. Acesso em: 14 jul. 2015.

CLARK, R. A. F. et al. Fibronectin and fibrin provide a provisional matrix for epidermal cell migration during wound reepithelization. **J Invest Dermatol**, v.79, n.5, p.264-269, 1982. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6752288>>. Acesso em: 30 jul. 2015.

CLARKE, M.; HORTON, R. Bringing it all together: Lancet-Cochrane collaborate on systematic reviews. **Lancet**, v.357, n.9270, p.1728, 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11403806>>. Acesso em: 14 maio 2015.

COLTRO, P. S. et al. Atuação da cirurgia plástica no tratamento de feridas complexas. **Rev Col Bras Cir Rio de Janeiro**, v.38, n.6, p.381-386, 2011. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-69912011000600003&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-69912011000600003&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 20 set. 2015.

COOK, D. J.; MULROW, C. D.; HAYNES, R. B. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. **Annals of Internal Medicine**, v.126, n.5, p.376-380, 1997. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9054282>>. Acesso em: 30 jul. 2015.

CORSETTI, G. et al. Topical application of dressing with aminoacids improves cutaneous wound healing in aged rats. **Acta Histochem**, v.112, n.5, p.497-507, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19560799>>. Acesso em: 11 out. 2015.

CORTIVO, R. et al. Antioxidant effects of hyaluronan and its alpha-methyl-prednisolone derivative in chondrocyte and cartilage cultures. **Semin Arthritis Rheum**, v.26, n.1, p.492-501, 1996. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8870117>>. Acesso em: 1.º nov. 2015.

COSTAGLIOLA, M.; AGROSI, M. Second-degree burns: a comparative, multicenter, randomized trial of hyaluronic acid plus silver sulfadiazine vs. silver sulfadiazine alone. **Curr Med Res Opin**, v.21, n.8, p.1235-1240, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16083533>>. Acesso em: 20 jul. 2015.

COUNSELL, C. Formulating questions and locating primary studies for inclusion in systematic reviews. **Ann Intern Med**, v.127, n.5, p.380-387, 1997. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9273830>>. Acesso em: 20 nov. 2015.

COUTINHO, M. Princípios de epidemiologia clínica aplicada à cardiologia. **Arq Bras Cardiol**, v.71, n.2, p.109-116, 1998. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066-782X1998000800003&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X1998000800003&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 20 abr. 2015.

CRAVEIRO, A. A.; CRAVEIRO, A. C. **Membrana de quitina e quitosana para utilização em regeneração de tecidos e cicatrizações**. Patente Brasileira, PI 9805480-5A. 12 set. 2000.

CRISCI, A. R. et al. Evolução de queimaduras sob ação de diferentes agentes tópicos. **Persp Online: Biol & Saúde**, 7, n.2, p.14-22, 2012.

CUBISON, T. C. S.; PAPE, S. A.; PARKHOUSE, N. Evidence for the link between healing time and the development of hypertrophic scars (HTS) in pediatric burns due to scald injury. **Burns**, v.32, n.8, p.992-9, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16901651>>. Acesso em: 27 ago. 2015.

CUEVAS, F. R.; MÉNDEZ, A. A.V.; ANDRADE, I. C. Efecto del hialuronato de zinco sobre las úlceras en pacientes con diabetes. **Gerokomos**, v.18, n.2, 2007. Disponível em: <[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1134-928X2007000200006&lng=es&nrm=iso](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-928X2007000200006&lng=es&nrm=iso)>. Acesso em: 20 maio 2015.

CULLUM, N. et al. **Enfermagem baseada em evidências: uma introdução**. Porto Alegre: Artmed, 2010.

CURIEL BALSERA, E et al. Epidemiología, manejo inicial y análisis de morbimortalidad del gran quemado. **Medicina intensiva**, v.30, n8, p.363-369, 2006.

DAHIYA, P. KAMAL, P. Hyaluronic acid: a boon in periodontal therapy. **N Am J Med Sci**, v.5, n.5, p.309-315. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23814761>>. Acesso em: 10 jul. 2015.

DALLAN, P. R. M. **Síntese e caracterização de membranas de quitosana para aplicação na regeneração de pele**. Tese (Doutorado em Engenharia Química) – Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2005.

DANIELS, J. T.; KEARNEY, J. N.; INGHAM, E. An investigation into the potential of extracellular matrix factors for attachment and proliferation of human keratinocytes on skin substitutes. **Burns**, v.23, n.1, p.26-31, 1997. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9115606>>. Acesso em: 30 jul. 2015.

DARYABEIGI, R. et al. Comparison of healing time of the second-degree burn wounds with two dressing methods of fundermol herbal ointment and 1% silver sulfadiazine cream. **Iran J Nurs Midwifery Res**, v.15, n.3, p.97-101, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21589770>>. Acesso em: 30 maio 2015.

DAVID-RAOUDI, M. et al. Differential effects of hyaluronan and its fragments on fibroblasts: relation to wound healing. **Wound Repair Regen**, v.16, n.2, p.274-287, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18282267>>. Acesso em: 27 maio 2015.

DAVIS, K. A.; GAMELLI, R. L. Burns. In: Asensio JA, Trunkey DD, editor. **Current Therapy of Trauma and Surgical Critical Care**. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008.

DEARDEN, C. et al. Traumatic wounds: the management of superficial and partial thickness burns. **NursTimes**, v.97, n.48, p.53-55, 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11954535>>. Acesso em: 27 maio 2015.

DEEKS, J. J. Systematic reviews of published evidence: miracles or minefields? **Ann Oncol.**; v.9, n.7, p. 703-9, 1998.

DE-LA-TORRE-UGARTE-GUANILO, M. C.; TAKAHASHI, R. F.; BERTOLOZZI, M. R. Revisão sistemática: noções gerais. **Rev Esc Enferm USP**, v.45, n.5, p.1260-1266, 2011 [serial on the Internet]. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0080-62342011000500033&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342011000500033&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 18 jul. 2015.

DEMIDOVA-RICE, T. N.; HAMBLIN, M. R.; HERMAN, I. M. Acute and Impaired Wound Healing: Pathophysiology and Current Methods for Drug Delivery, Part 1: Normal and Chronic Wounds: Biology, Causes, and Approaches to Care. **Adv Skin Wound Care**, v.25, n.7, p.304-314., Jul. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22713781>>. Acesso em: 11 jul. 2015.

DINNES, J. et al. A methodological review of how heterogeneity has been examined in systematic reviews of diagnostic test accuracy. **Health Technol Assess**, v.9, n.12, p.1-113, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774235>>. Acesso em: 10 abr. 2015.

DOGRU, M et al. Changing trends in the treatment of dry-eye disease. **Expert Opin Investig Drugs**, v.22, n.12, p.1581-601, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24088227>>. Acesso em: 10 abr. 2015.

DRAELOS, Z. D. A clinical evaluation of the comparable efficacy of hyaluronic acid-based foam and ceramide-containing emulsion cream in the treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis. **J Cosmet Dermatol**, v.10, n.3, p.185-188, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21896129>>. Acesso em: 20 jun. 33332015.

DUARTE, P. H. A.; SALLES, F. H. V. L.; FILHO, E. M. T. Aplicabilidade do índice ABSI no prognóstico dos pacientes no Centro de Tratamento de Queimados no Hospital Dr. Armando Lages. **Rev. Científica do Hospital Geral do Estado de Alagoas Professor Osvaldo Brandão Vilela**, 2010. 1.

DUMITRIU, R. P. et al. Sulfadiazine - Chitosan conjugates and their polyelectrolyte complexes with hyaluronate destined to the management of burn wounds. **Materials**, v.8, n.1, p.317-338, 2015. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/1996-1944/8/1/317>>. Acesso em: 13 ago. 2015.

EDLICH, R. F. et al. Modern concepts of treatment and prevention of lightning injuries. **J Long Term Eff Med Implants**, v.5, n.2, p.185-196, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15777170>>. Acesso em: 12 abr. 2015.

EDMONDS, M. E.; FOSTER, A. V. Diabetic foot ulcers. **BMJ**, 332, p.407-410, Feb. 2006. Disponível em: <<http://www.bmj.com/content/332/7538/407>>. Acesso em: 22 ago. 2015.

EICK, S. et al. Hyaluronic acid as an adjunct after scaling and root planning: a prospective randomized clinical trial. **J Periodontol**, v.84, n.7, p.941-949, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23088524>>. Acesso em: 12 out. 2015.

ENG, D. et al. Hyaluronan scaffolds: A balance between backbone functionalization and bioactivity. **Acta Biomater**, v.6, n.70, p.2407-2414, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20051273>>. Acesso em: 12 maio 2015.

ENGRAV, L. H.; COVERY, M. H.; DUTCHER, K. D. Impairment, time out school, and time off from work after burns. **Plast Reconstr Surg**, v.79, n.6, p.927-932, 1987. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3588732>>. Acesso em: 19 jul. 2015.

ERICKSON, M.; STERN, R. Chain gangs: new aspects of hyaluronan metabolism. **Biochem Res Int**. 2012; 2012: 893947. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1155/2012/893947>>. Acesso em: 30 ago. 2015.

EROL, S. et al. Changes of microbial flora and wound colonization in burned patients. **Burns**, v.30, p.357-361, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15145194>>. Acesso em: 30 jul. 2015.

EUROPEAN WOUND MANAGEMENT ASSOCIATION – EWMA. **HARD-to-heal wounds**: a holistic approach. London: MEP. 2008. p.1-17.

FARINA JR., J. A. et al. Redução da mortalidade em pacientes queimados. **Rev Bras Queimaduras**, v.13, n.1, p.2-5, 2014.

FATINI, G.; GALLENGA, G.; VELTRONI, A. Treatment of burns with hyaluronic acid. Clinical study. **Osp Ital Chir**, v.19, n.3, p.283-287, 1968. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5737114>>. Acesso em: 14 jun. 2015.

FERREIRA, E. **Adaptação cultural da "Burn Specific Health Scale-Revised" (BSHS-R): versão para brasileiros que sofreram queimaduras.** 2006. (Dissertação) – Programa de Pós-Graduação: Enfermagem Fundamental. Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, USP, 2006.

FERREIRA, E. et al. Curativo do paciente queimado: uma revisão de literatura. **Rev Esc Enferm USP**, v.37, n.1, p.44-51, 2003.

FERREIRA, M. C. et al. Substitutos cutâneos: conceitos atuais e proposta de classificação. **Rev Bras Cir Plást**, v.26, n.4, p.696-702, 2011. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1983-51752011000400028&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1983-51752011000400028&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 18 set. 2015.

FERREIRA, M. et al. Wounds complex. **Clinics**, v.61, n.6, p.571-578, 2006. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1807-59322006000600014&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322006000600014&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 18 jul. 2015.

FIGUEIRA, T. G.; CRUSCA, J. S.; YOSHIOKA, E. S. A. Aplicação de pomada de ácido hialurônico extraído da crista do frango para reparo tecidual de feridas cutâneas em ratos. Programa de Pós-Graduação Inter unidades Bioengenharia – EESC/IQSC/FMRP - USP, São Carlos, Brasil. In: XXIV CONGRESSO BRASILEIRO DE ENGENHARIA BIOMÉDICA – CBEB. São Carlos, SP, 2014.

FONDER, M. A. et al. Treating the chronic wound: a practical approach to the care of non-healing wounds and wound care dressings. **J Am Acad Dermatol**, v.58, n.2, p.185-206, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18222318>>. Acesso em: 30 jul. 2015.

FORNES PUJALTE, B. et al. Apósitos en el tratamiento de úlceras y heridas. **Enfermería dermatológica**, v.4, p.17-19, 2008.

FOWLER, S. B.; STERN, C. Evidence-based practice: the cochrane nursing care corner. **Clin Nurse Spec**, v.28, n.1, p.4-6, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24309568>>. Acesso em: 30 jul. 2015.

FOX, C. L. Silver sulfadiazine--a new topical therapy for Pseudomonas in burns. Therapy of Pseudomonas infection in burns. **Arch Surg**, v.96, n.2, p.184-188, 1986. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5638080>>. Acesso em: 15 jul. 2015.

FRANCO, D.; GONÇALVES, L. F. Feridas cutâneas: a escolha do curativo adequado. **Rev Col Bras Cir**, v.35, n.3, p.203-6, 2008. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-69912008000300013&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-69912008000300013&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 20 jul. 2015.

FRAULIN, F. O. G.; ILLMAYER, S. J.; TREDGET, E. E. Assessment of cosmetic and functional results of conservative versus surgical management of facial burns. **J Burn Care Rehabil**, v.17, n.1, p.19-24, 1996. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8808355>>. Acesso em: 20 set. 2015.

FRENKEL, J. S. The role of hyaluronan in wound healing. **Int Wound J**, v.11, n.2, p.159-163, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22891615>>. Acesso em: 29 abr. 2015.

FUCHS, S. C.; PAIM, B. S. Revisão sistemática de estudos observacionais com metanálise. **Clinical & Biomedical Research**, v.30, n.3, 2010. Disponível em: <<http://seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/16551>>. Acesso em: 20 out. 2015.

FULLER, F. W. The side effects of silver sulfadiazine. **J Burn Care Res**, v.30, n.3, p.464-470, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19349889>>. Acesso em: 05 set. 2015.

FURTADO, F. et al. What factors affect the quality of life of patients with keloid? **Rev Assoc Med Bras**, v.55, n.6, p.700-704, 2009. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-42302009000600014&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302009000600014&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 20 out. 2015.

GAO, F et al. Hyaluronan oligosaccharides promote excisional wound healing through enhanced angiogenesis. **Matrix Biol**, v.29, p.107-116, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19913615>>. Acesso em: 24 jul. 2015.

GARCÍA AGUILAR, R et al. Guía de práctica clínica para el cuidado de personas que sufren quemaduras. Sevilla: Servicio Andaluz de Salud. **Rev Cient C**. 2011; 10.

GARCIA, A. P. et al. Análise do método clínico no diagnóstico diferencial entre queimaduras de espessura parcial e total. **Rev Bras Queimaduras**, v.10, n.2, p.42-49, 2011.

GARNER, W. L.; MAGEE, W. Acute burns injury. **Clin Plast Surg**, v.32, n.2, p.187-193, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15814116>>. Acesso em: 13 maio 2015.

GARROS, I. C. et al. Extrato de Passiflora edulis na cicatrização de feridas cutâneas abertas em ratos: estudo morfológico e histológico. **Acta Cir Bras São Paulo**, v.21, n.3, p.55-65, 2006. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-86502006000900009&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-86502006000900009&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 24 abr. 2015.

GAUGLITZ, G. G. et al. Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. **Mol Med**, v.17, n.1-2, p.113, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3022978/>>. Acesso em: 13 jul. 2015.

GERDIN, B.; HALLGREN, R. Dynamic role of hyaluronan in connective tissue activation and inflammation. **J Intern Med**, v.242, n.1, p.49-55, 1997. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9260566>>. Acesso em: 11 maio 2015.

GHAHARY, A. et al. Enhanced expression of mRNA for transforming growth factor  $\beta$ , type I and type III collagen in post-burn hypertrophic scar tissue. **J Clin Lab Med**, v.122, n.4, p.465-473, 1993. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8228562>>. Acesso em: 24 maio 2015.



GILL, D. Angiogenic modulation. **J Wound Care**, v.7, n.8, p.411-414, 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9832750>>. Acesso em: 31 jul. 2015.

GIRISH, K. S.; KEMPARAJU, K. The magic glue hyaluronan and its eraser hyaluronidase: a biological overview. **Life Sci** 80, n.21, p.1921-1943, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17408700>>. Acesso em: 21 jun. 2015.

GONTIYA, G.; GALGATI, S. R. Effect of hyaluronan on periodontitis: A clinical and histological study. **J Indian Soc Periodontol** 16, n.2, p.184-192. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23055583>>. Acesso em: 21 out. 2015.

GRAGNANI, A.; FERREIRA, L. M. Pesquisa em queimaduras. **Rev Bras Queimaduras**, v.8, n.3, p.91-96, 2009.

GRAVANTE, G. et al. Apoptotic cell death in deep partial thickness burns by co-expression analysis of TUNEL and Fas. **Surgery**, v.139, n.6, p.854-855, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782446>>. Acesso em: 30 jun. 2015.

GRAVANTE, G. et al. Apoptotic death in deep partial thickness burns vs. normal skin of burned patients. **J Surg Resn**, v.141, n.2, p.141-145, 2007a. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17559878>>. Acesso em: 21 maio 2015.

GRAVANTE, G. et al. The use of Hyalomatrix PA in the treatment of deep partial-thickness burns. **Burn Care Res**, v.28, n.2, p.269-274, 2007b. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17351444>>. Acesso em: 30 jul. 2015.

GRAVANTE, G.; MONTONE, A. A retrospective analysis of ambulatory burn patients: focus on wound dressings and healing times. **Ann R Coll Surg Engl**, v.92, n.2, p.118-123, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3025243/>>. Acesso em: 04 abr. 2015.

GREENHALGH, T. Getting your bearings: deciding what the paper is about. **BMJ**, v.315, n.7102, p.243, 1997. Disponível em: <<http://www.bmj.com/content/315/7102/243>>. Acesso em: 04 out. 2015.

GREENLAND, S.; O'ROURKE, K. Meta-analysis. In: Rothman KJ, Greenland S, Lash TL, editors. **Modern epidemiology**. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p.652-682.

GRUNWALD, T. B.; GARNER, W. L. Acute burns. **Plast Reconstr Surg**, v.121, n.5, p.311-319, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18453944>>. Acesso em: 04 jul. 2015.

GUILLAUMIE, F. et al. New sodium hyaluronate for skin moisturization and anti aging. **Cosmetics & Toiletries**, v.121, n.4, p.51-58, 2006.

GUIMARÃES, P. L., et al. Evolução de queimaduras sob ação de diferentes agentes tópicos. **Persp online: biolol. & saúde**, v.7, n.2, p.14-22, 2012.

GUIZZARDI, S. et al. Hyaluronate increases polynucleotides effect on human cultured fibroblasts. **JCDSA**, v.3, n.1, p.124-128, 2013. Disponível em: <<http://www.scirp.org/journal/PaperInformation.aspx?PaperID=29063>>. Acesso em: 30 jul. 2015.

GULLULU, G. et al. The effect of sodium citrate and hyaluronate on alkali burned corneas of guinea pigs. **Turk J Med Sci**, v.24, p.273-279, 1995.

GÜNTER, C. I.; MACHENS, H. G. New strategies in clinical care of skin wound healing. **Eur Surg Res**, v.49, n.1 p.16-23, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22797612>>. Acesso em: 20 set. 2015.

GUO, S.; DIPIETRO, L. A. Factors affecting wound healing. **J Dent Res**, v.89, n.3, p.219-229, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2903966/>>. Acesso em: 13 jul. 2015.

GUTIERREZ, L. C.; KHOSRAVI-SHAHI, P.; ALVAREZ, Y. E. Management of dermatitis in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck receiving cetuximab and radiotherapy. **Oral Oncol**, v.48, n.4, p.293-297, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22137799>>. Acesso em: 21 set. 2015.

GUYATT, G. et al. **Users guides to the medical literature: a manual for evidence-based clinical practice**. 2.ed. American Medical Association (AMA) 2008.

HAKANSON, L.; HÄLLGREN, R.; VENGE, P. Regulation of granulocyte function by hyaluronic acid (in vitro and in vivo effects on phagocytosis, locomotion and metabolism). **J Clin Invest**, v.66, n.2, p.298-305, 1980. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC371711/>>. Acesso em: 21 maio 2015.

HANKS, J.; SPODNICK, G. Wound healing in the veterinary rehabilitation patient. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v.35, n.6, p.1453-1471, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16260322>>. Acesso em: 01 abr. 2015.

HARDINGHAM, T. Solution properties of hyaluronan. In: Garg, H. G.; HALES, C. A. (Eds.). **Chemistry and biology of hyaluronan**. 1.ed. Oxford: Elsevier, 2004.

HARDWICKE, J. et al. Chemical burns--an historical comparison and review of the literature. **Burns**, v.38, n.3, p.383-387, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22037150>>. Acesso em: 31 jul. 2015.

HATANAKA, E.; CURI, R. Fatty acids and wound healing: a review. **Rev. Bras. Farm**, v.88, n.2, p.53-58, 2007.

HEDÉN, P. et al. Body shaping and volume restoration: the role of hyaluronic acid. **Aesthetic Plast Surg**, v.33, n.3, p.274-282, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19280248>>. Acesso em: 31 ago. 2015.

HEIMBACH, D. M. et al. Multicenter post approval clinical trial of Integra dermal regeneration template for burn treatment. **J Burn Care Rehabil**, v.24, n.1, p.42-48, 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12543990>>. Acesso em: 11 ago. 2015.

HELM, P.; HERNDON, D. N.; DELATEUR, B. Restoration of function. **J Burn Care Res**, v.28, n.4, 611-614, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17514029>>. Acesso em: 13 jul. 2015.

HERNDON, D. N. Compiler. **Total Burn Care**, Saunders, 1996.

HERNDON, D. N.; TOMPKINS, R. G. Support of the metabolic response to burn injury. **Lancet**, v.363, n.9424, p.1895-1902, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15183630>>. Acesso em: 22 jul. 2015.

HERSON, M. R. et al. Estudo epidemiológico das sequelas de queimaduras: 12 anos de experiência da Unidade de Queimaduras da Divisão de Cirurgia Plástica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. **Rev Bras Queimaduras**, v.8, n.3, p.82-86, 2009.

HETTIARATCHY, S.; DZIEWULSKI, P. Pathophysiology and types of burns. **BMJ**, v.328, n.7453, p.1427-1429, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC421790/>>. Acesso em: 30 jul. 2015.

HIGGINS, J. P. et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. **BMJ**, v.327, n.7414, p.557-560, 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12958120>>. Acesso em: 21 maio 2015.

HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: <[www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org)>. Acesso em: 24 maio 2015.

HIRTH, D. et al. Endothelial necrosis at 1h post-burn predicts progression of tissue injury. **Wound Repair Regen**, v.21, n.4, p.563-570, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3700667/>>. Acesso em: 22 jun. 2015.

HOFFMANN, A. et al. Role of hyaluronic acid treatment in the prevention of keloid scarring. **J Am Coll Clin Wound Specn**, v.4, n.2, p.23-31, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24936445>>. Acesso em: 23 jul. 2015.

HOSGOOD, G. Stages of wound healing and their clinical relevance. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v.36, n.4, p.667-685, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16787782>>. Acesso em: 23 maio 2015.

HULLEY, S. B.; et al. **Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica**. 3.ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.

HULTMAN, C. S. et al. Shine on: review of laser- and light-based therapies for the treatment of burn scars. **Dermatol Res Pract**, 2012.

HUMBERT, P. et al. Efficacy and safety of a gauze pad containing hyaluronic acid in treatment of leg ulcers of venous or mixed origin: a double-blind, randomised, controlled trial. **Int Wound J**, v.10, n.2, p.159-166, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22405094>>. Acesso em: 30 jun. 2015.

HUNTER, G. R.; CHANG, F. C. Outpatient burns: a prospective study. **J Trauma**, v.16, n.3, p.191-195, 1976. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/768512>>. Acesso em: 10 jun. 2015.

INNES, M. E. et al. The use of silver-coated dressings on donor site wounds: a prospective, controlled matched pair study. **Burns**, v.27, n.6, p.621-627, 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11525858>>. Acesso em: 11 out. 2015.

ISAAC, C. et al. Processo de cura das feridas: cicatrização fisiológica. **Rev Med**, São Paulo, v.89, n.3/4, p.125-131, 2010. Disponível em: <<http://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/46294/49950>>. Acesso em: 24 jul. 2015.

JACKSON, D. M. The diagnosis of the depth of burning. **Br J Surg**, v.40, n.164, p.588-596, 1953. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bjs.18004016413/abstract>>. Acesso em: 14 set. 2015.

JAIN, Y. Clinical evaluation of 0.2% hyaluronic acid containing gel in the treatment of gingivitis. **Medical Journal of Dr. D. Y. Patil University**, v.6, n.4, p.416-420, 2013. Disponível em: <<http://www.mjdrdypu.org/text.asp?2013/6/4/416/118296>>. Acesso em: 11 jun. 2015.

JANSEN, L. A. et al. Reduced length of stay in hospital for burn patients following a change in practice guidelines: financial implications. **J Burn Care Res**, v.33, n.6, p.275-279, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22337321>>. Acesso em: 31 ago. 2015.

JANZEKOVIC, Z. A new concept in the early excision and immediate grafting of burns. **J Trauma**, v.10, n.12, p.1103-1108, 1970. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4921723>>. Acesso em: 30 jul. 2015.

JIANG, D.; LIANG, J.; NOBLE, P. W. Hyaluronan in tissue injury and repair. **Annu Rev Cell Dev Biol**, v.23, p.35-61, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17506690>>. Acesso em: 30 abr. 2015.

JOHNSON, A. Journal of Wound Care Nursing. Dressings for deep wounds. **Nurs Times**, v.88, n.4, p.56-58, 1992.

JOHNSON, R. M.; RICHARD, R. Partial-thickness burns: identification and management. **Adv Skin Wound Care**, v.16, n.4, p.178-187, 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12897674>>. Acesso em: 11 maio 2015.

JUHÁSZ, I.; ZOLTÁN, P.; ERDEI, I. Treatment of partial thickness burns with Zn-hyaluronan: lessons of a clinical pilot study. **Ann Burns Fire Disasters**, v.25, n.2, p.82-85, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23233826>>. Acesso em: 21 maio 2015.

KABLIC, J. et al. Comparative physical properties of hyaluronic acid dermal fillers. **Dermatol Surg**, v.35, Suppl 1, p.302-312, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19207319>>. Acesso em: 01 out. 2015.

KANGESU, T. et al. Nerve and blood vessel growth in response to grafted dermis and cultured keratinocytes. **Plast Reconstr Surg**, v.101, n.4, p.1029-1038, 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9514337>>. Acesso em: 30 jul. 2015.

KAO, C. C.; GARNER, W. L. Acute Burns. **Plast Reconstr Surg**, v.101, n.7, p.2482-93, 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11242345>>. Acesso em: 13 set. 2015.

KARINO, M. E.; FELLI, V. E. A. Enfermagem baseada em evidências: avanços e inovações em revisões sistemáticas. **Cienc Cuid Saude**, v.11, p.11-15, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.4025/ciencucuidsaude.v11i5.17048>>. Acesso em: 30 ago. 2015.

KAYA, G. et al. Hyaluronate Fragments Reverse Skin Atrophy by a CD44-Dependent Mechanism. **PLoS Med**, v.3, n.12, p.493, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17177600>>. Acesso em: 10 ago. 2015.

KEARNS, R. D. et al. Thermal burn care: a review of best practices. What should prehospital providers do for these patients? **EMS World**, v.42, n.1, p.43-51, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23393776>>. Acesso em: 10 maio 2015.

KIM, S. H. et al. The effects of Musk T on peroxisome proliferator-activated receptor [PPAR]- $\alpha$  activation, epidermal skin homeostasis and dermal hyaluronic acid synthesis. **Arch Dermatol Res**, v.298, n.6 p.273-282, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16977445>>. Acesso em: 10 out. 2015.

KING, S. R.; HICKERSON, W. L.; PROCTOR, K. G. Beneficial actions of exogenous hyaluronic acid on wound healing. **Surgery**, v.109, n.1, p.76-84, 1991. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1984639>>. Acesso em: 30 jul. 2015.

KISCHER, C. W. The microvessels in hypertrophic scars, keloids and related lesions. **J Submicrosc Cytol Pathol**, v.24, n.2, p.281-283, 1992. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1600518>>. Acesso em: 30 abr. 2015.

KLASEN, H. J. A review on the non-operative removal of necrotic tissue from burn wounds. **Burns**, v.26, n.3, p.207-22, 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10741585>>. Acesso em: 27 jul. 2015.

KOLLER, J. Topical treatment of partial thickness burns by silver sulfadiazine plus hyaluronic acid compared to silver sulfadiazine alone: a double-blind, clinical study. **Drugs Exp Clin Res**, n.5, p.183-190, 2004.

KOSHAL, A. et al. A comparison in postoperative healing of sites receiving non-surgical debridement augmented with and without a single application of hyaluronan 0.8% gel. **Preventive Dentistry**, v.2, n.4, p.34-7, 2007.

KOSUNEN, A. et al. Reduced expression of hyaluronan is a strong indicator of poor survival in oral squamous cell carcinoma. **Oral Oncol**, n.40, n.3, p.257-263, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14747056>>. Acesso em: 30 jul. 2015.

KRISHNAMOORTHY, V.; RAMAIAH, R.; BHANANKER, S. M. Pediatric burn injuries. **Int J Crit Illn Inj Sci**, v.2, n.3, p.128-134, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3500004/>>. Acesso em: 27 jul. 2015.

KUO, J. W. Practical aspects of hyaluronan based medical products. **CRC Press**, Boca Raton, 2005.

KWAN, P.; DESMOULIERE, A.; TREDGET, E. E. Molecular and cellular basis of hypertrophic scarring. In: HERNDON, D. N. (Editor). **Total burn care**. Third edition. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2012. p.495-505.

LANGER, R.; VACANTI, J. Tissue engineering. **Science** 260:920-6, 1993. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8493529>>. Acesso em: 08 ago. 2015.

LAURENT, T. C.; FRASER, J. R. Hyaluronan. **FASEB J**, v.6, n.7, p.2397-404, 1992. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1563592>>. Acesso em: 10 abr. 2015.

LAURENT, T. C.; FRASER, J. R. The properties and turnover of hyaluronan. **CIBA Found Symp**, v.124, p.9-29, 1986. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3816425>>. Acesso em: 01 abr. 2015.

LAWRENCE, W. T.; DIEGELMANN, R. F. Growth factors in wound healing. **Clin Dermatol**, v.12, n.1, p.157-69, 1994. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8180938>>. Acesso em: 07 jul. 2015.

LAZARUS, G. S. et al. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. **Arch Dermatol**, v.130, n.4, p.489-93, 1994. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8166487>>. Acesso em: 10 ago. 2015.

LAZNICEK, M, et al. Preclinical evaluation of wound treatment with hyaluronan-iodine hydrogel. **Wounds**, v.24, n.9, p.267-74, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25874707>>. Acesso em: 30 ago. 2015.

LEACH, J. B. et al. Photocrosslinked hyaluronic acid hidrogels: natural, biodegradable tissue engineering scaffolds. **Biotechnol Bioeng**, v.82, n.5, p.578-89, 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12652481>>. Acesso em: 05 maio 2015.

LEÃO, C. E. G. et al. Epidemiologia das queimaduras no estado de Minas Gerais. **Rev Bras Cir Plást**, v.26, n.4, p.573-77, 2011. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1983-51752011000400006&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1983-51752011000400006&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 30 jul. 2015.

LEE, R. C. The pathophysiology and clinical management of electrical injury. In: LEE R. C.; CARVALHO, E. G.; BURKE, J. F. (Eds). **Electrical Trauma: the pathophysiology, manifestations and clinical management**. Cambridge: Cambridge University Press, 1992. p.33-79.

LI, J.; CHEN, J.; KIRSNER, R. Pathophysiology of acute wound healing. **Clin Dermatol**, v.25, n.1, p.9-18, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17276196>>. Acesso em: 27 maio 2015.

LIGUORI, V. et al. Double-blind, randomized clinical study comparing hyaluronic acid cream to placebo in patients treated with radiotherapy. **Radiother Oncol**, v.42, n.21, p.55-61, 1997. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9106924>>. Acesso em: 10 out. 2015.

LIMA JÚNIOR, E. M. et al. **Tratado de queimaduras no paciente agudo**. São Paulo: Atheneu, 2008.

LIN, Y. K. et al. A bilayer hyaluronic acid wound dressing to promote wound healing in diabetic ulcer. **Journal of Bioactive and Compatible Polymers**, v.24, p.424-443. September 2009. Disponível em: <<http://jbc.sagepub.com/content/24/5/424.abstract>>. Acesso em: 23 set. 2015.

LINDE, K.; WILLICH, S. N. How objective are systematic reviews? Differences between reviews on complementary medicine. **J R Soc Med**, v.96, n.1, p.17-22, 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12519797>>. Acesso em: 23 jun. 2015.

LIU, L. et al. Microbial production of hyaluronic acid: current state, challenges, and perspectives. **Microbial Cell Factories**, v.10, n.99, p.1-9, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22088095>>. Acesso em: 30 out. 2015.

LO, S. F. et al. The effectiveness of silver-releasing dressings in the management of non-healing chronic wounds: a meta-analysis. **J Clin Nurs**, v.8, n.5, p.716-728, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19239539>>. Acesso em: 23 nov. 2015.

LONGAKER, M. T. et al. Studies in fetal wound healing. V. A prolonged presence of hyaluronic acid characterizes fetal wound fluid. **Ann Surg**, v.213, n.4, p.292-296, 1991. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2009010>>. Acesso em: 23 jul. 2015.

LONGINOTTI, C. The use of hyaluronic acid based dressings to treat burns: a review. **Burn Trauma**, v.2, p.162-168, 2014. [serial online]. Disponível em: <<http://www.burnstrauma.com/text.asp?2014/2/4/162/142398>>. Acesso em: 04 maio 2015.

LOWE, N. J. et al. Hyaluronic acid skin fillers: adverse reactions and skin testing. **J Am Acad Dermatol**, v.6, n.45, p.930-3, 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11712042>>. Acesso em: 14 maio 2015.

LOWE, N. J.; MAXWELL, C. A.; PATNAIK, R. Adverse reactions to dermal fillers: review. **Dermatol Surg**, v.31, p.1616-1625, 2005. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2310/6350.2005.31250/full>>. Acesso em: 14 jul. 2015.

LURK, L. K. et al. Evidências no tratamento de queimaduras. **Rev Bras Queimaduras**, v.9, n.3, p.95-99, 2010.

LYAO, Y. H. et al. Hyaluronan: pharmaceutical characterization and drug delivery. **Drug Deliv**, v.12, p.327-342, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16253949>>. Acesso em: 24 out. 2015.

MACEDO, J. L.; SANTOS, J. B. Predictive factors of mortality in burn patients. **Rev Inst Med Trop S Paulo**, n.49, p.365-370, 2007. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-46652007000600006&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652007000600006&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 18 jun. 2015

MACNEIL, S. Progress and opportunities for tissue-engineered skin. **Nature**, v.445 n.7130, p.874-880, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17314974>>. Acesso em: 01 jul. 2015.

MACNEIL, S. What role does the extracellular matrix serve in skin grafting and wound healing? **Burns**, v.20, p.S67-S70, 1994. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8198748>>. Acesso em: 10 set. 2015.

MAGHSOUDI, H.; MONSHIZADEH, S.; MESGARI, M. A comparative study of the burn wound healing properties of saline-soaked dressing and silver sulfadiazine in rats. **Indian J Surg**, v.73, n.1, p.24-27, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3077182/>>. Acesso em: 08 nov. 2015.

MANDELBAUM, S. H.; DI SANTIS, E. P.; MANDELBAUM, M. H. S. Cicatrization: current concepts and auxiliary resources. Part I. **An Bras Dermatol**, v.78, n.4, p.393-408, 2003a. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0365-05962003000400002&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962003000400002&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 18 set. 2015.

MANDELBAUM, S. H.; DI SANTIS, E. P.; MANDELBAUM, M. H. S. Cicatrization: current concepts and auxiliary resources - Part II. **An Bras Dermatol**, v.78, n.4, p.521-522, 2003b. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0365-05962003000500002&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962003000500002&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 08 jul. 2015.

MARIANI, U. et al. The tegument resulting from the healing of burns. **Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo**, v.50, n.3, p.140-146, 1995. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8525255>>. Acesso em: 31 jul. 2015.

MARTINS, E. S. R. **Efeito do ácido hialurônico nanoestruturado na cicatrização de feridas em portadores de úlcera venosa**. 2010. Dissertação (Mestrado em Nanociências) – Centro Universitário Franciscano de Santa Maria, Santa Maria-RS, 2010.

MCDONALD, S. et al. **Search strategies to identify reports of randomized trials in MEDLINE**: protocol for a Cochrane review. Oxford: The Cochrane Library, 2006.



MEDEIROS, A. C. et al. Efeitos da aplicação tópica do ácido hialurônico na cicatrização de queimaduras axilares: estudo experimental. **Rev Bras Cir**, v.87, n.4, p.175-8, jul.-ago. 1997.

MEDEIROS, A. C. et al. Tratamento tópico de queimaduras do dorso de ratos com ácido hialurônico. **Acta Cir Bras**, v.14, n.4, 1999. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-86501999000400010&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-86501999000400010&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 15 set. 2015.

MEDINA, A et al. Pathophysiology of chronic nonhealing wounds. **J Burn Care Rehab**, v.26, p.306-319, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16006837>>. Acesso em: 25 ago. 2015.

MELIONE, L. P.; MELLO JORGE, M. H. P. Gastos do Sistema Único de Saúde com internações por causas externas em São José dos Campos, São Paulo, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.24, n.8, p.1814-1824, 2008. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2008000800010&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2008000800010&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 18 nov. 2015.

MENDES, R. M. et al. Sodium hyaluronate accelerates the healing process in tooth sockets of rats. **Archives of oral biology**, v.53, n.12, p.1155-62, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18692778>>. Acesso em: 02 ago. 2015.

MENDONÇA, R., COUTINHO-NETTO, J. Aspectos Celulares da Cicatrização. **An Bras Dermatol**, v.83, n.3, p.257-262, 2009. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0365-05962009000300007&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962009000300007&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 18 jul. 2015.

MERTENS, D. M.; JENKINS, M. E.; WARDEN, G. D. Outpatient burn management. **Nurs Clin North Am**, v.32, p.343-364, 1997. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9115481>>. Acesso em: 22 set. 2015.

MESHULAM-DERAZON, S. et al. Prediction of morbidity and mortality on admission to a burn unit. **Plast Reconstr Surg**, v.118, n.1, p.116-120, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16816682>>. Acesso em: 22 maio 2015.

MEYER, K.; PALMER, J. W. The polysaccharide of the vitreous humor. **J Biol Chem**, v.107, p.629-634, 1934. Disponível em: <<http://www.jbc.org/content/107/3/629.full.pdf>>. Acesso em: 22 set. 2015.

MILAS, M. et al. Comparative rheological behavior of hyaluronan from bacterial and animal sources with cross-linked hyaluronan (hylan) in aqueous solution. **Biopolymers**, v.59, n.4, p.191-204, 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11473346>>. Acesso em: 02 ago. 2015.

MODOLIN, M.; BEVILACQUA, R.G. Cicatrização das feridas: síntese das aquisições recentes. **Rev Bras ClinTerap**, v.14, n.6, p.55-64, 1985.

MONCRIEF, J. A. et al. Use of topical antibacterial therapy in the treatment of the burn wound. **Arch Surg**, v.92, n.4, p.558-65, 1966. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5909235>>. Acesso em: 02 ago. 2015.

MONCRIEF, J. A. The status of topical antibacterial therapy in the treatment of burns. **Surgery**, v.63, p.862-867, 1968. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5646939>>. Acesso em: 21 jul. 2015.

MONTEIRO, E. Envelhecimento facial: perda de volume e reposição com ácido hialurônico. **RBM**, v.67, n.8, p.299-303, 2010. Disponível em: <[http://www.cibersaude.com.br/revistas.asp?fase=r003&id\\_materia=4382](http://www.cibersaude.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=4382)>. Acesso em: 11 maio 2015.

MOSER, H.; PEREIRA, R. R.; PEREIRA, M. J. L. Evolução dos curativos de prata no tratamento de queimaduras de espessura parcial. **Rev Bras Queimaduras**, v.12, n.2, p.60-67, 2013.

MOTA, T. A. N. **Aplicabilidade do ácido hialurônico como coadjuvante no tratamento não cirúrgico da doença periodontal**. 2014. Dissertação (Mestrado) – Universidade Fernando Pessoa Faculdade de Ciências da Saúde. Porto, 2014.

MUANGMAN, P. et al. Comparison of efficacy of 1% silver sulfadiazine and acticoat for treatment of partial - thickness burn wounds. **J Med Assoc Thai**, v.89, n.7, p.953-958, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16881426>>. Acesso em: 11 nov. 2015.

NAKAMURA, M.; NISHIDA, T. Recent developments in the use of hyaluronan in wound healing. **Exp Opin Invest Drugs**, v.4, p.175-188, 1995. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1517/13543784.4.3.175>>. Acesso em: 21 jul. 2015.

NAUDE, L. The practice and science of wound healing: history and physiology of wound healing. **Professional Nursing Today**, v.14, n.3, p.17-21, 2010. Disponível em: <<http://www.pntonline.co.za/index.php/PNT/article/view/476>>. Acesso em: 21 ago. 2015.

NERY, A. L. V, et al. Nova abordagem no tratamento de lesões complexas: uso de matriz de regeneração dérmica. **Rev Bras Queimaduras**, v.102, p.66-70, 2011.

NEUMAN, M. G. et al. Hyaluronic Acid and Wound Healing. **J Pharm Pharm Sci**, v.18, n.1, p.53-60, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25877441>>. Acesso em: 21 jul. 2015.

NEUMAN, M. G. et al. In vitro anti-inflammatory effects of hyaluronic acid in ethanol-induced damage in skin cells. **J Pharm Pharmaceut Sci**, v.14, n.3, p.425-437, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22202225>>. Acesso em: 24 jul. 2015.

NOBLE, P. W. Hyaluronan and its catabolic products in tissue injury and repair. **Matrix Biol**, v.21, p.25-29, 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11827789>>. Acesso em: 16 set. 2015.

NOBLE, P. W.; LIANG, J.; JIANG, D. Hyaluronan as an immune regulator in human diseases. **Physiological Reviews**, 91, n.1, p.221-264, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3051404/>>. Acesso em: 16 jul. 2015.

NOBRE, M. R. C.; BERNARDO, W. M.; JATENE, F. B. A prática clínica baseada em evidências. Parte I - Questões clínicas bem construídas. **Rev Assoc Med Bras**, v.49, n.4, p.445-9, 2003. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-42302003000400039&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302003000400039&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 16 set. 2015.

NOBRE, M.; BERNARDO, W. **Prática clínica baseada em evidências**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. Diretrizes clínicas baseadas em evidências, p.171-193.

NUSGENS, B. V. Hyaluronic acid and extracellular matrix: a primitive molecule? **Ann Dermatol Venereol**, v.137, Suppl 1, p.S3-8, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20435253>>. Acesso em: 30 out. 2015.

NWOMEH, B. C. et al. Dynamics of the matrix metalloproteinases MMP-1 and MMP-8 in acute open human dermal wounds. **Wound Repair Regen**, v.6, n.2, p.127-134, 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9776855>>. Acesso em: 11 out. 2015.

O'GRADY, N. P. et al. **Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections**. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2005.

OKAMOTO, Y et al. Evaluation of chitin and chitosan on open wound healing in dogs. **J Vet Med Sci**, v.57, n.5, p.851-854, 1995. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8593291>>. Acesso em: 30 jul. 2015.

OLCZYK, P. et al. Hyaluronan: structure, metabolism, functions, and role in wound healing. **Postepy Hig Med Dosw**, v.62, p.6519, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19057507>>. Acesso em: 11 nov. 2015.

OLIVEIRA, T. S.; MOREIRA, K. F. A.; GONÇALVES, T. A. Assistência de enfermagem com pacientes queimados. **Rev Bras Queimaduras**, v.11, n.1, p.31-7, 2012.

ORTONNE, J. P. A controlled study of the activity of hyaluronic acid in the treatment of venous leg ulcers. **J Dermatol Treat**, v.7, n.2, p.75-81, 1996. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/09546639609089533>>. Acesso em: 21 maio 2015.

ORTONNE, J. P. Comparative study of the activity of hyaluronic acid and dextranomer in the treatment of leg ulcers of venous origin. **Ann Dermatol Venereol**, Suppl., p.13-16, Mar. 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11526821>>. Acesso em: 21 jul. 2015.

OSTI, S. Skin Ph variations from the acute phase to re-epithelialization in burn patients treated with new materials (Burnshield®, semipermeable adhesive film, Dermasilk®, and Hyalomatrix®). Non-invasive preliminary experimental clinical trial. **Ann Burns Fire Disasters**, v.21, n.2, p.73-7, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21991115>>. Acesso em: 11 maio 2015.

PADDLE-LEDINEK, J. E.; NASA, Z.; CLELAND, H. J. Effect of different wound dressings on cell viability and proliferation. **Plast Reconstr Surg**, v.117, n.7, p.110S-118S, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16799377>>. Acesso em: 30 jun. 2015.

PAGNANO, M. W. et al. Slower recovery after two-incision than mini-posterior-incision total hip arthroplasty. A randomized clinical trial. **J Bone Joint Surg Am**, v.90, n.5, p.1000-1006, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18451391>>. Acesso em: 31 jul. 2015.

PALFREYMAN, S. S. J. et al. Dressings for healing venous leg ulcers. **Cochrane Database Syst Rev**, v.3, 2006. CD001103. DOI: 10.1002/14651858.CD001103.

PALOMBO, M. et al. Our experience in the treatment of burn patient with hyaluronic acid and collagenases. In: EWMA CONFERENCE, Vienna 2012.

PANOBIANCO, M. S. et al. Comparação da cicatrização pós-mastectomia entre mulheres portadoras e não-portadoras de diabetes mellitus. **Rev. Rene**, v.11, p.15-22, 2012.

PAPE, S. A.; SKOURAS, C. A.; BYRNE, P. O. An audit of the use of laser Doppler imaging (LDI) in the assessment of burns of intermediate depth. **Burns**, v.27, n.3, p.233-9, 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11311516>>. Acesso em: 27 set. 2015.

PAPINI, R. Management of burn injuries of various depths. **BMJ**, n.329, p.158-160, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC478230/>>. Acesso em: 02 set. 2015.

PARRETT, B. M. et al. Fourth-degree burns to the lower extremity with exposed tendon and bone: a ten-year experience. **J Burn Care Res**, v.27, n.1, p.34-39, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16566535>>. Acesso em: 12 jun. 2015.

PAULDINE, R. et al. Considerations in burn critical care. **Contemp Crit Care**, v.6, n.3, p.1-11, 2008.

PEDEN, M. et al. Burn. In: World Report on Child Injury Prevention. Geneve: **World Health Organization**, p.79-94, 2008.

PEREIRA, A. L.; BACHION, M. M. Atualidades em revisão sistemática de literatura, critérios de força e grau de recomendação de evidência. **Rev Gaúcha Enferm**, Porto Alegre-RS, v.27, n.4, p.491-498, dez. 2006. Disponível em: <<http://seer.ufrgs.br/RevistaGauchadeEnfermagem/article/view/4633>>. Acesso em: 25 jun. 2015.

PEREIRA, M. G.; GALVÃO, T. F. Etapas de busca e seleção de artigos em revisões sistemáticas da literatura. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v.23, n.2, p.369-371, 2014. Disponível em: <[http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-49742014000200019&lng=pt&nrm=iso](http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742014000200019&lng=pt&nrm=iso)>. Acesso em: 20 nov. 2015.

PEREIRA, R. F. et al. Advanced biofabrication strategies for skin regeneration and repair. **Nanomedicine**, v.8, p.603-621, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23560411>>. Acesso em: 23 maio 2015.

PICCOLO, N. et al. **Projeto diretrizes AMB/SBCP** - queimaduras: parte ii tratamento da lesão. Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica, 2008. Disponível em: <[http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto\\_diretrizes/083a.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/083a.pdf)>. Acesso em: 15 out. 2015.

PINTO, J. M.; MONTINHO, L. M. S.; GONÇALVES, P. R. C. O indivíduo e a queimadura: as alterações da dinâmica do subsistema individual no processo de queimadura. **Rev Enferm Referência**, v.1, n.3, p.81-92. 2010.

PRIMAVERA, G. et al. A double-blind, vehicle controlled clinical study to evaluate the efficacy of MAS065D (XClair), a hyaluronic acid-based formulation, in the management of radiation-induced dermatitis. **Cutan Ocul Toxicol**, v.25, p.165-171, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16980242>>. Acesso em: 12 out. 2015.

PRUITT JR, B. A. et al. Current approach to prevention and treatment of Pseudomonas aeruginosa infections in burned patients. **Rev Infect Dis**, 5 suppl, p.889-897, 1983.

PRUITT JR, B. A. et al. Successful control of burn-wound sepsis. **JAMA**, v.203, n.6, p.1054-6, 1968. Disponível em: <<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=338452>>. Acesso em: 12 abr. 2015.

RAGONHA, A. C. O. et al. Avaliação microbiológica de coberturas com sulfadiazina de prata a 1%, utilizadas em queimaduras. **Rev Latino-Am. Enfermagem**, v.13, n.4, p.514-521, 2005. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-11692005000400009&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692005000400009&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 18 jun. 2015.

RAITZ, R. O papel da matriz extracelular na cicatrização de feridas bucais. **Rev Inst Cien Sal**, v.26, n.3, p.351-566, 2008.

RAJAN, V. et al. Delayed cooling of an acute scald contact burn injury in a porcine model: is it worthwhile? **J Burn Care Res**, v.30, n.4, p.729-734, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19506512>>. Acesso em: 30 jun. 2015.

RAMALHO, A. **Manual para redação de estudos e projetos de revisão sistemática com e sem metanálise**. Coimbra: Formasau, 2005. ISBN 972-8485-54-9.

REINMÜLLER, J. Hyaluronic Acid. **Aesthetic Surgery Journal**, v.23, p.309-311, 2003.

RICE JR., P. L.; ORGILL, D. P. Classification of burns. **UpToDate**, Retrieved 14 October 2014.

RICHARDSON, M. Acute wounds: an overview of the physiological healing process. **Nurs Times**, v.100, n.4, p.50-53, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14974265>>. Acesso em: 13 maio 2015.

ROBLES, D. T.; BERG, D. Abnormal wound healing: keloids. **Clin Dermatol**, v.25, n.1, p.26-32, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17276198>>. Acesso em: 23 ago. 2015.

ROCHA, C. B. J.; REIS, N. S. Estudo comparativo do efeito de Glicosaminoglicanas ácidas sulfatada (Hirudóid®) e não-sulfatada (ácido hialurônico) e da Própolis sobre a cicatrização da pele de ratos albinos. Investigação. **Revista Científica da Universidade de Franca**, v.5, n.1/6, p.101-109, 2005.

ROCHA, C. L. J. V. Histofisiologia e classificação das queimaduras: consequências locais e sistêmicas das perdas teciduais em pacientes queimados. **Revista Interdisciplinar de Estudos Experimentais**, v.1, n.3, p.140-147, 2009. Disponível em: <<http://riee.ufff.emnuvens.com.br/riee/article/view/956>>. Acesso em: 23 jun. 2015.

RODRIGUES, C. L.; ZIEGELMANN, P. K. Metanálise: um guia prático. **RevHCPA**, v.30, n.4, p.436-447, 2010.

ROGGE, F. J.; CAMBIER, B. Safe and effective treatment of problem scars with the purely thermal non-ablative Er: YAG laser scar mode. **J Cosmet Laser Ther**, v.10, n.3, p.143-147, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18608705>>. Acesso em: 13 out. 2015.

ROH, C.; LYLES, S. Cutaneous stem cells and wound healing. **Pediatric Research**, v.59, n.4, p.100-103, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16549556>>. Acesso em: 13 ago. 2015.

ROLFE, K. J.; GROBBELAAR, A. O. A review of fetal scarless healing. **ISRN Dermatol**, 2012, 2012:698034. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22675640>>. Acesso em: 03 ago. 2015.

ROSENBERG, D. B.; NELSON, M. Rehabilitation concerns in electrical burn patients: a review of the literature. **J Trauma**, v.28, n.6, p.808-812, 1988. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3290506>>. Acesso em: 30 jul. 2015.

ROSSI, L. A. et al. Childhood burn injuries: circumstances of occurrences and their prevention in Ribeirão Preto, Brazil. **Burns**, v.24, p.416-419, 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9725680>>. Acesso em: 30 jun. 2015.

ROTH, J. J.; HUGHES, W. B. The essential burn unit handbook. **Quality Medical Publishing**, St. Louis, Mo. 2004.

ROWLEY-CONWY, G. Management of minor burns in the emergency department. **Nursing Standard**, v.26, n.24, p.60-67, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22443015>>. Acesso em: 20 abr. 2015.

RUH, A. C et al. Inflamação: entre a regeneração e a cicatrização. **Publ. UEPG Ci. Biol. Saúde**, v.19, n.1, p.11-19, 2013. Disponível em: <<http://www.revistas2.uepg.br/index.php/biologica>>. Acesso em: 30 jul. 2015.

SACKETT, D. L. et al. Evidenced based medicine: what it is and what isn't. **BMJ**, 312(7023), p.71-72, 1996. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8555924>>. Acesso em: 10 jul. 2015.

SACKETT, D. L. et.al. **Medicina baseada em evidências: prática e ensino**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2003.

SAHIN, I. et al. The role of negative pressure wound therapy in the treatment of fourth-degree burns. Trends and new horizons. **Ann Burns Fire Disasters**, v.25, n.2, p.92-97, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3506214/>>. Acesso em: 24 jun. 2015.

SALLES, A. G.; et al. Avaliação clínica e da espessura cutânea um ano após preenchimento de ácido hialurônico. **Rev Bras Cir Plást**, v.26, n.1, p.66-9, 2011. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1983-51752011000100014&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1983-51752011000100014&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 12 nov. 2015.

SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Rev Bras Fisioter**, v.11, n.1, p.83-89, 2007. Disponível em: <<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=235016477013>>. Acesso em: 24 mar. 2015.

SANTOS, C. M. da. C.; PIMENTA, C. A. de. M.; NOBRE, M. R. C. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Rev Latino-Am Enfermagem**, Ribeirão Preto, v.15, n.3, p.508-511, 2007. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-11692007000300023&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692007000300023&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 16 abr. 2015.

SCHIRALDI, C.; GATTA, A. L.; ROSA, M. D. Biotechnological production and application of hyaluronan, biopolymers. **Magdy Elnashar**, v.20, 2010. Disponível em: <<http://www.intechopen.com/books/biopolymers/biotechnological-production-characterization-and-application-of-hyaluronan>>. Acesso em: 12 mar. 2015.

SCHWARTZ, D.; LELLOUCH, J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. **J Clin Epidemiol**, v.62, n.5, p.499-505, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19348976>>. Acesso em: 02 maio 2015.

SERRA, M. C. V. F; GOMES, D.R.; CRISOSTEMO, M.R. Fisiologia e Fisiopatologia. In: MACIEL, E.; SERRA, M.C. **Tratado de queimaduras**. São Paulo: Revinter, 2004. p.37-42. Cap. 6.

SHAKESPEARE, P. Burn wound healing and skin substitutes. **Burns**, v.27, n.5, p.517-22, 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11451610>>. Acesso em: 22 jul. 2015.

SHERIDAN, R. L. Evaluating and managing burn wounds. **Dermatol Nurs**, v.12, p.17-18, 21-28, 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11271051>>. Acesso em: 22 jul. 2015.

SHEVCHENKO, R. V.; JAMES, S. L.; JAMES, S. E. A review of tissue engineered skin bioconstructs available for skin reconstruction. **J R Soc Interface**, v.7, n.43, p.229-258, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2842616/>>. Acesso em: 29 jul. 2015.

SHIMABUKURO, Y. et al. Fibroblast growth factor-2 stimulates directed migration of periodontal ligament cells via PI3K/AKT signaling and CD44/hyaluronan interaction. **J Cell Physiol**, v.226, n.3, p.809-821. 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20857427>>. Acesso em: 29 set. 2015.

SHIMIZU, N. et al. Development of a functional wound dressing composed of hyaluronic acid spongy sheet containing bioactive components: evaluation of wound healing potential in animal tests. **J Biomater Sci Polym Ed**, v.25, n.12, p.1278-1291, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24959914>>. Acesso em: 10 set. 2015.

SHIRALI, A. C.; GOLDSTEIN, D. R. Activation of the innate immune system by the endogenous ligand hyaluronan. **Curr Opin Organ Transplant**, v.13, p.20-25, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=18660702>>. Acesso em: 30 jul. 2015.

SHOLAR, A. D. et al. The specialized wound care center: a 7 - year experience at a tertiary care hospital. **Ann Plast Surg**, v.58, n.3, p.279-284, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17471132>>. Acesso em: 30 jul. 2015.

SILVA, S. S.; CREUTZBERG, M.; MARQUES, G. Q. As práticas de autocuidado em idosos portadores de úlcera de estase. **Revista Enfermagem Atual**, v.4, n.28, p.22-7, 2005.

SINGER, A. D.; CLARK, R. A. F. Cutaneous wound healing. **New Engl J Med**, v.341, n.10, p.738-46, 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10471461>>. Acesso em: 10 nov. 2015.

SINGER, A. J.; DAGUM, A. B. Current management of acute cutaneous wounds. **N Engl J Med**, v.359, n.10, p.1037-1046, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18768947>>. Acesso em: 10 set. 2015.

SINGH, T. K. et al. Cosmeceuticals: enhance the health & beauty of the skin. **WJPR**, v.2, p.1475-1485, 2013.

SINGH, V. et al. The pathogenesis of burn wound conversion. **Ann Plast Surg**, v.59, n.1, p.109-115, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17589272>>. Acesso em: 16 jun. 2015.

SMEETS, L. et al. How I treat fibroproliferative scars. **Rev Med Liege**, v.61, n.1, p.11-5, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16491542>>. Acesso em: 09 set. 2015.



SMITH, V. et al. Methodology in conducting a systematic review of systematic reviews of healthcare interventions. **BMC Med Res Methodol**, v.11, n.1, p.15, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21291558>>. Acesso em: 10 set. 2015.

SOLCHAGA, L. A. et al. Hyaluronic acid-based polymers as cell carriers for tissue engineered repair of bone and cartilage. **J Orthop Res**, v.17, n.2, p.205-213, 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10221837>>. Acesso em: 26 ago. 2015.

SOTTILE, J. Regulation of angiogenesis by extracellular matrix. **Biochim Biophys Acta**, v.1654, n.1, p.13-22, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14984764>>. Acesso em: 16 jun. 2015.

SOUSA, M. R.; RIBEIRO, A. L. P. Revisão sistemática e meta-análise de estudos de diagnóstico e prognóstico: um tutorial. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v.92, n.3, mar. 2009. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066-782X2009000300013&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2009000300013&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 16 jun. 2015.

STADELMANN, W. K.; DIGENIS, A. G.; TOBIN, G. R. Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. **Am J Surg**, v.176, n.2, A Suppl, p.26S-38S, 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9777970>>. Acesso em: 06 jun. 2015.

STERN, R.; ASARI, A. A.; SUGAHARA, K. N. Hyaluronan fragments: an information-rich system. **Eur J Cell Biol**, v.85, n.8, p.699-715, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16822580>>. Acesso em: 16 jul. 2015.

STERN, R.; MAIBACH, H. I. Hyaluronan in skin: aspects of aging and its pharmacologic modulation. **Clin Dermatol**, v.26, n.2, p.106-22, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18472055>>. Acesso em: 30 jul. 2015.

STRONCEK, J. D.; BELL, N.; REICHERT, W. M. Instructional power point presentations for cutaneous wound healing and tissue response to sutures. **J Biomed Mater Res A**, v.90, n.4, p.1230-1238, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18671272>>. Acesso em: 27 jun. 2015.

STROUP, D. F. et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. **JAMA**, v.283, n.15, p.2008-12, 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10789670>>. Acesso em: 30 jun. 2015.

SUBRAHMANYAM, M. Honey dressing versus boiled potato peel in the treatment of burns: a prospective randomized study. **Burns**, v.22, n.6, p.491-493, 1996. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8884013>>. Acesso em: 03 jul. 2015.

SUN, L. T. et al. Reduction of burn progression with topical delivery of (anti-tumor necrosis factor- $\alpha$ )-hyaluronic acid conjugates. **Wound Repair Regen**, v.20, n.4, p.563-572, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3389270/>>. Acesso em: 30 jul. 2015.

TAZIMA, M. F. G. S.; VICENTE, Y. A. M. V. A.; MORIYA, T. Biologia da ferida e cicatrização. **Medicina**, Ribeirão Preto, v.41, n.3, p.259-64, 2008.

TEZEL, A.; FREDRICKSON, G. H. The science of hyaluronic acid dermal fillers. **J Cosmetic Laser Therapy**, v.10, n.1, p.35-42, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18330796>>. Acesso em: 15 jul. 2015.

THAKUR, R. et al. Practices in Wound Healing Studies of Plants. **Evid Based Complement Alternat Med**. [s.i.], p.1-17, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21716711>>. Acesso em: 15 abr. 2015.

THE COCHRANE COLLABORATION. **Review Manager (RevMan)** [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, 2014.

THOMAS, C. L. (Ed.). **Taber's cyclopedic medical dictionary**. 17<sup>th</sup> ed. New Delhi, India: Jaypee Brothers; 1993.

TIWARI, V. K. Burn wound: How it differs from other wounds? **Indian J Plast Surg**, v.45, n.2, p.364-373, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3495387/>>. Acesso em: 10 set. 2015.

TOOLE, B. P. Hyaluronan in morphogenesis. **J. Intern Med**, v.242, n.1, p.35-40, 1997. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9260564>>. Acesso em: 30 set. 2015.

TOOLE, B. P. Hyaluronan: from extracellular glue to pericellular cue. **Nat Rev Cancer**, v.4, n.7, p.528-539, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15229478>>. Acesso em: 10 set. 2015.

TREDGET, E.; LEVI, B.; DONELAN, M. B. Biology and principles of scar management and burn reconstruction. **Surg Clin North Am**, v.94, n.4, p.793-815, Aug. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25085089>>. Acesso em: 10 maio 2015.

TURNER, N. J. et al. A novel hyaluronan-based biomaterial (Hyaff-11) as a scaffold for endothelial cells in tissue engineered vascular grafts. **Biomaterials**, v.25, n.28, p.5955-5564, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15183610>>. Acesso em: 11 abr. 2015.

TZELLOS, T. G. et al. Extrinsic aging in the human skin is associated with alterations in the expression of hyaluronic acid and its metabolizing enzymes. **Exp Dermatol**, v.18, n.12, p.1028-1035, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19601984>>. Acesso em: 11 out. 2015.

UCCIOLI, L. et al. Two-step autologous grafting using HYAFF scaffolds in treating difficult diabetic foot ulcers: results of a multicenter randomized controlled trial with long-term follow-up. **Int J Low Extrem Wounds**, v.10, n.2, p.80-85, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21693443>>. Acesso em: 01 jul. 2015.

UPADHYAY, N. K. et al. Mechanism of wound-healing activity of hippophaeramnoides L. leaf extract in experimental burns. **Evid Based Complement Alternat Med**, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19946025>>. Acesso em: 01 abr. 2015.

VALE, E. C. S. Primeiro atendimento em queimaduras: a abordagem do dermatologista. **An Bras Dermatol**, v.80, n.1, p.9-19, 2005. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0365-05962005000100003&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962005000100003&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 15 set. 2015.

VAN BAAR, M. E. et al. Functional outcome after burns: a review. **Burns**, v.32, n.1, p.1-9, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16376020>>. Acesso em: 10 out. 2015.

VAN BEEK, M.; JONES, L.; SHEARDOWN, H. Hyaluronic acid containing hydrogels for the reduction of protein adsorption. **Biomaterials**, v.29, p.780-789, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18023474>>. Acesso em: 30 jul. 2015.

VARELA, M. C. G. et al. Processo de cuidar da criança queimada: vivência de familiares. **Rev Bras Enferm**, v.62, n.5, p.723-728, 2009. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-71672009000500012&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672009000500012&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 16 abr. 2015.

VAZQUEZ, J. R. et al. Outcomes of hyaluronan therapy in diabetic foot wounds. **Diabetes Res Clin Pract**, v.59, n.2, p.123-127, 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12560161>>. Acesso em: 10 set. 2015.

VENTER, T. H. J.; KARPELOWSKY, J. S.; RODE, H. Cooling of the burn wound: the ideal temperature of the coolant. **Burns**, v.33, n.7, p.917-922, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17521815>>. Acesso em: 20 maio 2015.

VENTURINI, D. Osservazioni cliniche sull'impiego dell'acido ialuronico in terapia dermatologica. **G. Ital. Dermatol Venereol**, v.120, v.5-10, 1985.

VERCRUYSSSE, K. P.; PRESTWICH, G. D. Hyaluronate derivatives in drug delivery. **Crit Rev Ther Carrier Syst**, v.15, n.5, p.513-555, 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9822869>>. Acesso em: 26 jul. 2015.

VIANA, G. A. P. et al. Tratamento dos sulcos palpebromalar e nasojugal com ácido hialurônico. **Arq Bras Oftalmol**, v.74, n.1, p.44-47, 2011. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27492011000100010&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492011000100010&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 15 out. 2015.

VOIGT, J.; DRIVER, V. R. Hyaluronic acid derivatives and their healing effect on burns, epithelial surgical wounds, and chronic wounds: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Wound Repair Regen**, v.20, n.3, p.317-31. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22564227>>. Acesso em: 06 jun. 2015.

VOINCHET, V.; VASSEUR, P.; KERN, J. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of acute wounds. **Am J Clin Dermatol**, v.7, n.6, p.353-357, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17173469>>. Acesso em: 26 ago. 2015.

WALDORF, H.; FEWKES, J. Wound healing. **Adv Dermatol**, v.10, p.77-96, 1995. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7794680>>. Acesso em: 12 jun. 2015.

WALKER, E.; HERNANDEZ, A. V.; KATTAN, M. W. Meta-analysis: I its strengths and limitations. **Cleve Clin J Med**, v.75, n.6, p.431-439, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18595551>>. Acesso em: 22 set. 2015.

WALLACE, A. B. The exposure treatment of burns. **Lancet**, v.1, n.6653, p.501-504, 1951. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14805109>>. Acesso em: 12 out. 2015.

WARRINER, R.; BURRELL, R. Infection and the chronic wound: a focus on silver. **Adv Skin Wound Care**, v.18, Suppl 1, p.2-12, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16220035>>. Acesso em: 20 jun. 2015.

WASIAK, J. et al. Dressings for superficial and partial thickness burns. **Cochrane database of systematic reviews**, 2013 (Online). Disponível em: <[http://www.cochrane.org/CD002106/WOUNDS\\_dressings-for-treating-superficial-and-partial-thickness-burns](http://www.cochrane.org/CD002106/WOUNDS_dressings-for-treating-superficial-and-partial-thickness-burns)>. Acesso em: 30 jul. 2015.

WASIAK, J.; CLELAND, H. Minor thermal burns. Clinical Evidence. **BMJ Publishing Group**, 2005. Disponível em: <<http://www.aafp.org/afp/2010/0615/p1437.html>>. Acesso em: 30 jul. 2015.

WEIGEL, P. H.; FULLER, G. M.; LEOEUF, R. D. A model for the role of hyaluronic acid and fibrin in the early events during the inflammatory response and wound healing. **J Theor Biol**, v.119, n.2, p.219-234, 1996. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3736072>>. Acesso em: 13 abr. 2015.

WEINDL, G et al. Hyaluronic acid in the treatment and prevention of skin diseases: molecular biological, pharmaceutical and clinical aspects. **Skin Pharmacol Physiol**, v.17, n.5, p.207-213, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15452406?dopt=Abstract>>. Acesso em: 13 jul. 2015.

WEINSTEIN-OPPENHEIMER, C. R. et al. The effect of an autologous cellular gel-matrix integrated implant system on wound healing. **J Transl Med**, v.8, n.59, 2010. Disponível em: <<http://www.translational-medicine.com/content/8/1/59>>. Acesso em: 17 maio 2015.

WERDIN, F. et al. Evidence-based management strategies for treatment of chronic wounds. **Open Access Journal of Plastic Surgery**, v.9, n.9, p.169-179, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2691645/>>. Acesso em: 27 jun. 2015.

- WEST, D. C. et al. Angiogenesis induced by degradation products of hyaluronic acid. **Science**, v.228, n.4705, p.1324-1326, 1985. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2408340>>. Acesso em: 17 maio 2015.
- WHITNEY, J. D.; WICKLINE, M. M. Treating chronic and acute wounds with warming: review of the science and practice implications. **Journal of Wound Care**, v.30, n.4, p.199-209, 2003. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1071575403002171>>. Acesso em: 10 out. 2015.
- WILLIAMS, F. N. et al. The leading causes of death after burn injury in a single pediatric burn center. **Crit Care**, v.13, n.6, p.R183, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19919684>>. Acesso em: 10 set. 2015.
- WITTE, M. B.; BARBUL, A. General principles of wound healing. **Surg Clin North Am**, v.77, n.3, p.509-528, 1997. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9194878>>. Acesso on 10 jun. 2015.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Burns**. Geneva: Maio de 2012. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs365/en/>>. Acesso em: 18 mar. 2015.
- WU, J. C et al. Full-Thickness Thermal Injury Delays Wound Closure in a Murine Model. **Adv Wound Care (New Rochelle)**, v.4, n.2, p.83-91, Feb. 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4322034/>>. Acesso em: 04 ago. 2015.
- XU, F. et al. The haemocompatibility of polyurethane-hyaluronic acid copolymers. **Biomaterials**, v.29, n.2, p.150-160, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17936354>>. Acesso em: 30 jul. 2015.
- YANG, G. et al. A cross-linked hyaluronan gel accelerates healing of corneal epithelial abrasion and alkali burn injuries in rabbits. **Vet Ophthalmol**, v.13, n.3, p.144-150, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20500713>>. Acesso em: 10 ago. 2015.
- YODA, C. N.; LEONARDI, D. F.; FEIJÓ, R. Queimadura pediátrica: fatores associados às sequelas físicas em crianças queimadas atendidas no Hospital Infantil Joana de Gusmão. **Rev Bras Queimaduras**, v.12, n.2, p.112-117, 2013. Disponível em: <[http://rbqueimaduras.org.br/detalhe\\_artigo.asp?id=155](http://rbqueimaduras.org.br/detalhe_artigo.asp?id=155)>. Acesso em: 10 abr. 2015.
- ZAPATA-SIRVENT, R. L.; HANSBROUGH, J. F. Cytotoxicity to human leukocytes by topical antimicrobial agents used for burn care. **J Burn Care Rehabil**, v.14, n.2, p.132-140, 1993. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8501099>>. Acesso em: 10 maio 2015.
- ZHAO, J. Y. et al. Influence of hyaluronic acid on wound healing using composite porcine acellular dermal matrix grafts and autologous skin in rabbits. **Int Wound J**, v.10, p.562-572, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22682212>>. Acesso em: 15 maio 2015.

## APÊNDICE 1 - MEDICAL SUBJECT HEADINGS

QUADRO 1.A.1 - MEDICAL SUBJECT HEADINGS

MESH	SINÔNIMO	DEFINIÇÃO
Hyaluronic Acid	Hyaluronan Hyaluronate	A natural high-viscositymucopolysaccharide with alternating beta (1-3) glucuronide and beta (1-4) glucosaminidic bonds. It is found in the UMBILICAL CORD, in VITREOUS BODY and in SYNOVIAL FLUID. A high urinary level is found in PROGERIA.
Burns	Burn	Injuries to tissues caused by contact with heat, steam, chemicals (BURNS, CHEMICAL), electricity (BURNS, ELECTRIC), or the like.

FONTE: Medical Subject Headings (MeSH) (2015).

**APÊNDICE 2 - DESCRITORES EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

QUADRO 1.A.2 - DESCRITORES EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

DESCRIPTOR	SINÔNIMO	DEFINIÇÃO
Ácido Hialurônico	Sem sinônimos em Português	Mucopolissacarídeo natural de alta viscosidade com ligações alternantes beta (1-3) glucuronídeo e beta (1-4) glucosaminídicas. Encontrado no cordão umbilical, corpo vítreo e no líquido sinovial.
Queimaduras	Queimadura	Traumatismos aos tecidos causados pelo contato com calor, fumaça, agentes químicos (queimaduras por agentes químicos), eletricidade (queimaduras por corrente elétrica), ou similares.

FONTE: DeCS (2015).

## APÊNDICE 3 - RELAÇÃO DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS

QUADRO 1.A.3 - RELAÇÃO DE ESTUDOS EXCLUÍDOS E MOTIVO DE EXCLUSÃO

continua

N.º	CÓDIGO	ESTUDO	MOTIVO DA EXCLUSÃO
1	C 11	ALGAWI, K. et al. Randomized clinical trial of topical sodium hyaluronate after excimer laser photorefractive keratectomy. <b>J Refract Surg</b> , v.11, n.1, p.:42-44, Jan./Feb. 1995.	Queimaduras de Córnea.
2	P 01	BAE, S. R. et al. Effects of ultra-high molecular weight poly-gamma-glutamic acid from <i>Bacillus subtilis</i> (chungkookjang) on corneal wound healing. <b>J Microbiol Biotechnol</b> , v.20, n.4, p.803-808, Apr. 2010.	Queimaduras de Córnea.
3	C 09	BEIGH, Z. et al. Role of topical heparine in healing 14of traumatic tympanic membrane perforations. <b>Indian J Otol</b> , v.18, p.143-7, 2012.	Trauma de Membrana Timpânica.
4	C 03	BETTINGER, D. A.; MAST, B.; GORE, D. Hyaluronic acid impedes reepithelialization of skin graft donor sites. <b>J Burn Care Rehabil</b> , v.17, p.302-304, 1996.	ECR/Aplicação de AH na área doadora de enxerto.
5	E 09	BRENES R.A. et al.Initial experience using a hyaluronate-iodine complex for wound healing. <b>American Surgeon</b> , v.77, n.3, p.355-359, 2011.	Estudo Piloto.
6	C 05	CAMPANATI, A. et al. Topical ozonated oil versus hyaluronic gel for the treatment of partial- to full-thickness second-degree burns: A prospective, comparative, single-blind, non-randomised, controlled clinical trial. <b>Burns</b> , v.39, n.6, p.1178-183, Sep. 2013.	ECR Não Randomizado. <sup>(4)</sup>
7	P 07	CHOI, J. A. et al. Impact of $\beta$ -1,3-glucan isolated from <i>Euglena gracilis</i> on corneal epithelial cell migration and on wound healing in a rat alkali burn model. <b>Curr Eye Res</b> , v.38, n.12, p.1207-1213, Dec. 2013.	Estudo experimental/ queimaduras de córnea.
8	P 06	CHOI, J. S. et al. Intra-articular Injection of Hyaluronic Acid to Rehabilitate Post-burn Elbow Contracture. <b>J Korean Burn Soc</b> , v.14, n.2, p.118-121, Dec. 2011.	Injeção Intra-articular.
9	W 03	CHEN, C. P.; HUNG, W.; LIN, S. H. Effectiveness of hyaluronic acid for treating diabetic foot: a systematic review and meta-analysis. <b>Dermatol Therapy</b> , v.27, n.6, p.331-336, 2014.	Revisão Sistemática/ Pé diabético.
10	P 31	CHUNG, J. H. et al. Effect of topically applied Na-hyaluronan on experimental corneal alkali wound healing. <b>Korean J Ophthalmol</b> , v.10, n.2, p.68-75, Dec. 1996.	Queimaduras de Córnea.
11	P 30	CHUNG, J. H. et al. Effect of topical Na-hyaluronan on hemidesmosome formation in n-heptanol-induced corneal injury. <b>Ophthalmic Res</b> , v.30, n.2, p.96-100, 1998.	Queimaduras de Córnea.
12	C 08	DE VRIES, H. J. et al. Reduced wound contraction and scar formation in punch biopsy wounds. Native collagen dermal substitutes. <b>A clinical study.Br J Dermatol</b> ,v.132, n.5, p.690-697, May 1995.	Aplicação de colágeno em matriz dérmica. <sup>(1)</sup>
13	CI 06	FRIEDRICH, E. E. et al. Local Delivery of Antitumor Necrosis Factor-[alpha] Through Conjugation to Hyaluronic Acid: Dosing Strategies and Early Healing Effects in a Rat Burn Model. <b>Journal of Burn Care &amp; Research</b> , v.36, n.2, p.90, 101 Mar./Apr. 2015.	Estudo Experimental.
14	W 04	GRAVANTE, G. et al. Multicenter clinical trial on the performance and tolerability of the Hyaluronic acid-collagenase ointment for the treatment of chronic venous ulcers: a preliminary pilot study. <b>European Review For Medical And Pharmacological Sciences</b> , v.17, n.20, p.2721-2727, 2013.	Aplicação de Ácido Hialurônico em Úlcera Venosa.
15	P 08	HO, W. T. et al. Enhanced corneal wound healing with hyaluronic acid and high-potassium artificial tears. <b>Clin Exp Optim</b> . v.96, n.6, p.536-541, Nov. 2013.	Queimaduras de córneas.
16	P 26	HUBBARD, S. C.; BURNS, J. W. Effects of a hyaluronan-based membrane (Seprafilm) on intraperitoneally disseminated human colon cancer cell growth in a nude mouse model. <b>Dis Colon Rectum</b> , v.45, n.3, p.334-341; Mar. 2002. Discussion 341-4.	Estudo Experimental.
17	P 29	JIA, C.; CHEN, B.; ARNOLD, F. The effect of ultrapure hyaluronic acid with different molecular weights on the healing of porcine full thickness skin wound. <b>Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi</b> , v.12, n.4, p.197-200, Jul. 1998.	Estudo Experimental.
18	P 24	KASHIWA, N. et al. Treatment of full-thickness skin defect with concomitant grafting of 6-fold extended mesh auto-skin and allogeneic cultured dermal substitute. <b>Artif Organs</b> , v.28, n.5, p.444-450, May 2004.	Tratamento de queimaduras com substituto dérmico.



QUADRO 1.A.3 - RELAÇÃO DE ESTUDOS EXCLUÍDOS E MOTIVO DE EXCLUSÃO

continuação

N.º	CÓDIGO	ESTUDO	MOTIVO DA EXCLUSÃO
19	P 18	LIU, L. Y. et al. Influence of Aloe polysaccharide on proliferation and hyaluronic acid and hydroxyproline secretion of human fibroblasts in vitro. <b>Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao</b> , v.8, n.3, p.256-262, Mar. 2010.	Estudo <i>in vitro</i> .
20	W 05	LIU, J. et al. Application of Crystalline Cellulose Membrane (Veloderm (R)) on Split-Thickness Skin Graft Donor Sites in Burn or Reconstructive Plastic Surgery Patients. <b>Journal Of Burn Care &amp; Research</b> , v.34, n.3, p.E176-E182, 2013.	Enxerto de pele.
21	P 27	LU, L.; LENG, Y.; CNEN, Y. An experiment study on wound healing with exogenous hyaluronic acid. <b>Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi</b> , v.6, n.1, p.30-33, Jan. 2000.	Estudo experimental.
22	P 19	MATSUMOTO, Y. et al. Development of a wound dressing composed of a hyaluronic acid sponge containing arginine. <b>J Biomater Sci Polym</b> , v.20, n.7-8, p.993-1004, 2009.	Estudo experimental.
23	P 16	MATSUMOTO, Y.; KUROYANAGI, Y. Development of a wound dressing composed of hyaluronic acid sponge containing arginine and epidermal growth factor. <b>J Biomater Sci Polym</b> , v.21, n.6, p.715-726, 2010.	Estudo experimental.
24	CI 07	MERTZ, P. M et al. Effects of an arginine-glycine-aspartic acid peptide-containing artificial matrix on epithelial migration in vitro and experimental second-degree burn wound healing in vivo. <b>Journal of Burn Care &amp; Rehabilitation</b> , v.17, n.3, p.199-206. May/Jun. 1996.	Estudo <i>in vitro/in vivo</i> .
25	CI 04	MOORE, C.; YOUNG, J. Effectiveness of silver in wound care treatment. <b>Physical Therapy Reviews</b> , v.13, n.3, p.201-209, 2011.	Coberturas à base de Prata
26	CI 08	MYERS, S.R et al. A hyaluronic acid membrane delivery system for cultured keratinocytes: clinical "take" rates in the porcine kerato-dermal model. <b>Journal of Burn Care &amp; Rehabilitation</b> , v.18, n.3, p.214-222. May/Jun. 1997.	Estudo Experimental.
27	W 09	OHARA, N. et al. A case of lower-extremity deep burn wounds with periosteal necrosis successfully treated by use of allogeneic cultured dermal substitute. <b>Journal of Artificial Organs</b> , v.13, n.2, p.101-105, 2010.	Relato de caso.
28	P 20	OSTI, E. Skin ph. variations from the acute phase to re-epithelialization in burn patients treated with new materials (burnshield®, semipermeable adhesive film, dermasilk®, and hyalomatrix®). Non-invasive preliminary experimental clinical trial. <b>Ann Burns Fire Disasters</b> , v.30, n.2, p.73-77, Jun. 2008.	Medida de pH pós queimadura.
29	C-04	PALOMBO, M. et al. Our experience in the treatment of burn patient with hyaluronic acid and collagenases. EWMA Conference 2012.	Texto indisponível na íntegra.
30	W 08	PARK, YONG-SOO; JEON, EUN-JU. Intratympanic Steroid Therapy for Sudden Sensorineural Hearing Loss. <b>korean Journal of Audiology</b> , v.15, n.2, p.53-61, 2011.	Tratamento de lesão timpânica.
31	P 11	PHILANDRIANOS, C. et al. Comparison of five dermal substitutes in full-thickness skin wound healing in a porcine model. <b>Burns</b> , v.38, n.6, p.820-829, Sep. 2012.	Estudo experimental.
32	P 13	POTOCKÁ, D.; KEVICKÁ, D.; KOLLER, J. Clinical trial of the temporary biosynthetic dermal skin substitute based on a collagen and hyaluronic acid named Coladerm H/HM, first part. <b>Acta Chir Plast</b> , v.54, n.2, p.31-38, 2012.	Substituto dérmico.
33	W 10	PRICE, R. D. et al. A study to evaluate primary dressings for the application of cultured keratinocytes. <b>British Journal of Plastic Surgery</b> , v.54, n.8, p.687-696, 2001.	Aplicação em matriz dérmica <i>in vitro</i> .
34	C 07	PRICE, R. D. et al. A comparison of tissue-engineered hyaluronic acid dermal matrices in a human wound model. <b>Tissue Eng</b> , v.12, n.10, p.2985-2995, Oct. 2006.	Aplicação em matriz dérmica <i>in vitro</i> . <sup>(2)</sup>
35	P 21	SHU, B. et al. Influence of skin-derived progenitor cell combining with hyaluronic acid on the wound healing of diabetic rat. <b>Zhonghua Shao Shang Za Zhi</b> , v.23, n.1, p.20-24, Feb. 2007.	Estudo experimental.
36	W 11	SOLDATI, D.; RAHM, F.; PASCHE, P. Mucosal wound healing after nasal surgery. A controlled clinical trial on the efficacy of hyaluronic acid containing cream. <b>Drugs Exp Clin Res</b> , v.25, n.6, p.253-261, 1999.	Aplicação de ácido hialurônico pós Rinoplastia. <sup>(2)</sup>
37	C 11	STAWICKI, S. P. et al. Results of a prospective, randomized, controlled study of the use of carboxymethylcellulose sodium hyaluronate adhesion barrier in trauma open abdomens. <b>Surgery</b> , v.156, n.2, p.419-430, Aug. 2014.	Cobertura de AH em Trauma Abdominal. <sup>(1)</sup>
38	CI 05	SUN, L. T. et al. Reduction of burn progression with topical delivery of (antitumor necrosis factor- $\alpha$ )-hyaluronic acid conjugates. <b>Wound Repair &amp; Regeneration</b> , v.20, n.4, p.563-572, Jul./Aug. 2012.	Estudo Experimental.

QUADRO 1.A.3 - RELAÇÃO DE ESTUDOS EXCLUÍDOS E MOTIVO DE EXCLUSÃO

N.º	CÓDIGO	ESTUDO	MOTIVO DA EXCLUSÃO
39	P 05	TANAKA, M. et al. Effects of plant sterols derived from Aloe vera gel on human dermal fibroblasts in vitro and on skin condition in Japanese women. <b>Clin Cosmet Investig Dermatol</b> , v.20 n.8, n.95-104, Feb. 2015.	Coberturas com outras formulações: Aloe Vera.
40	P 01	VOINCHET, V.; VASSEUR, P.; KERN, J. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of acute wounds. <b>Am J Clin Dermatol</b> , v.7, n.6, p.353-357, 2006.	ECR com diversar etiologias de feridas /Não separou os resultados para queimaduras.
41	P 12	VOIGT, J.; DRIVER, V. R. Hyaluronic acid derivatives and their healing effect on burns, epithelial surgical wounds, and chronic wounds: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <b>Wound Repair Regen</b> , v.20, n.3, p.317-331, May/Jun. 2012.	Revisão Sistemática. <sup>(2)</sup>
42	P 23	WANG, H. J. et al. The application of new biosynthetic artificial skin for long-term temporary wound coverage. <b>Burns</b> , v.31, n.8, p.991-997, Dec. 2005.	Estudo <i>in Vitro</i> .
43	P 25	YAMADA, J. et al. Local suppression of IL-1 by receptor antagonist in the rat model of corneal alkali injury. <b>Exp Eye Res</b> , v.76, n.2, p.161-167, Feb. 2003.	Estudo experimental/ queimaduras de córnea.
44	P 15	YANG, G. et al. A cross-linked hyaluronan gel accelerates healing of corneal epithelial abrasion and alkali burn injuries in rabbits. <b>Vet Ophthalmol</b> , v.13, n.3, p.144-150, May 2010.	Estudo experimental.
45	W 02	YANG, J. W. et al. Effects of topical chondrocyte-derived extracellular matrix treatment on corneal wound healing, following an alkali burn injury. <b>Molecular Medicine Reports</b> , v.11, n.1, p.461-467, 2015.	Queimaduras de cornea.
46	P 14	ZHAO, J. Y. et al. Effects on collagen I and III after transplantation of porcine acellular dermal matrix with hyaluronic acid. <b>Zhonghua Yi Xue Za Zhi</b> , v.17;91, n.18, p.1276-1280, May 2011.	Estudo experimental.
47	P 10	ZHAO, J. Y. et al. Experimental study of hyaluronic acid on the biomechanical compliance of porcine acellular dermal transplantation. <b>Zhonghua Yi Xue Za Zhi</b> , v.29; 92, n.20, p.1428-1430, May 2012.	Estudo experimental.

FONTE: O autor (2015).


- (1) Estudos recuperados em duas bases diferentes.
- (2) Estudos recuperados em três bases diferentes.
- (3) Estudos recuperados em quatro bases diferentes.
- (4) Estudos recuperados em cinco bases diferentes.

## APÊNDICE 4 - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS


 <p><b>UFPR</b> UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ</p>	<p><b>EFETIVIDADE DO ÁCIDO HIALURÔNICO NA TERAPIA TÓPICA DE QUEIMADURAS DE ESPESSURA PARCIAL E/OU ESPESSURA PARCIAL PROFUNDA: REVISÃO SISTEMÁTICA</b></p>		
<b>IDENTIFICAÇÃO</b>			
Título			
Autores			
Autor Correspondente			
Revista/Periódico			
Ano/País	Vol.	N.º	p.
<b>CARACTERÍSTICA DO ESTUDO</b>			
<b>Risco de Viés</b>	<b>Julgamento</b>	<b>Suporte de Julgamento</b>	
1. Geração de sequência de alocação (viés de seleção)			
2. Ocultação de alocação (viés de seleção)			
3. Cegamento de participantes e profissionais (viés de performance) Todos os resultados			
4. Cegamento de avaliação de resultados (detecção de viés)			
5. Dados de resultados incompletos (viés de desfecho) Todos os resultados			
6. Relatórios selecionados (viés de relatório)			
<b>CRITÉRIOS DE INCLUSÃO</b>			
Critérios de Inclusão:			
Tipo de intervenção:			
Tipo de comparação:			
Tipo de desfecho:			
<b>CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES</b>			
<b>INTERVENÇÃO</b>		<b>CONTROLE</b>	
OBSERVADO (n)	TOTAL (N)	OBSERVADO (n)	TOTAL (N)
Intervenção:		Intervenção:	
Tempo de Seguimento:		Tempo de Seguimento:	
Desfecho:		Desfecho:	
<input type="checkbox"/> Cicatrização Completa <input type="checkbox"/> Cicatrização Parcial <input type="checkbox"/> Redução de Cicatriz Hipertrófica		<input type="checkbox"/> Cicatrização Completa <input type="checkbox"/> Cicatrização Parcial <input type="checkbox"/> Redução de Cicatriz Hipertrófica	
Eventos Adversos		Eventos Adversos	
<input type="checkbox"/> Dor <input type="checkbox"/> Infecção <input type="checkbox"/> Outros		<input type="checkbox"/> Dor <input type="checkbox"/> Infecção <input type="checkbox"/> Outros	
<b>ASPECTOS ÉTICOS/FINANCIAMENTO:</b>			

FONTE: O autor (2015).

## APÊNDICE 5 - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS - KOLLER (2004)

		<b>EFETIVIDADE DO ÁCIDO HIALURÔNICO NA TERAPIA TÓPICA DE QUEIMADURAS DE ESPESSURA PARCIAL E/OU ESPESSURA PARCIAL PROFUNDA: REVISÃO SISTEMÁTICA</b>	
<b>IDENTIFICAÇÃO</b>			
Título	Topical treatment of partial thickness burns by silver sulfadiazine with the addition hyaluronic acid compared to silver sulfadiazine alone. A double blind clinical study.		
Autores	Koller J		
Autor Correspondente	Ján Koller		
Revista/Periódico	Drugs Exp Clin Res		
Ano/País 2004/Eslováquia	Vol. 30	N.º 5-6	p.183-190
<b>CARACTERÍSTICA DO ESTUDO</b>			
<b>Risco de Viés</b>	<b>Julgamento</b>	<b>Suporte de Julgamento</b>	
1. Geração de sequência de alocação (viés de seleção)	Lista de Randomização gerada por computador	Baixo Risco de Viés	
2. Ocultação de alocação (viés de seleção)	Pacientes com características clínicas similares	Baixo Risco de Viés	
3. Cegamento de participantes e profissionais (viés dedesempenho). Todos os resultados	Produto e placebo com a mesma aparência, consistência e cor, em embalagens sem identificação.	Baixo Risco de Viés	
4. Cegamento de avaliação de resultados (detecção de viés)	Dados analisados por organização independente.	Baixo Risco de Viés	
5. Dados de resultados incompletos (viés deatrito) Todos os resultados	Dados completos, com avaliação dos participantes e dos investigadores.	Baixo Risco de Viés	
6. Relatórios selecionados (viés de relatório)	Não houve exclusão de informações	Baixo Risco de Viés	
<b>CRITÉRIOS DE INCLUSÃO</b>			
Critérios de Inclusão: Pacientes de ambos os sexos com idades entre 18 e 80 anos, que sofreram queimaduras de espessura parcial e/ou parcial profunda, com superfície de área corporal queimada superior a 5%. Sem alterações laboratoriais ou fisiológicas, à exceção daquelas causadas por queimadura.			
Tipo de intervenção: Creme de Ácido Hialurônico 0,2% e Sulfadiazina de Prata 1% 5g/cm <sup>2</sup>			
Tipo de comparação: Sulfadiazina de Prata 1% 5g/cm <sup>2</sup>			
Tipo de desfecho: Cicatrização Completa			
<b>CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES</b>			
<b>INTERVENÇÃO</b>		<b>CONTROLE</b>	
OBSERVADO (n) 18	TOTAL (N) 33	OBSERVADO (n) 15	TOTAL (N) 33
Intervenção:		Intervenção:	
Tempo de Seguimento: 28 dias (21 dias)		Tempo de Seguimento: 28 dias (21 dias)	
Desfecho: ( X ) Cicatrização Completa ( ) Cicatrização Parcial ( ) Redução de Cicatriz Hipertrófica		Desfecho: ( X ) Cicatrização Completa ( ) Cicatrização Parcial ( ) Redução de Cicatriz Hipertrófica	
Eventos Adversos ( ) Dor ( ) Infecção ( ) Outros		Eventos Adversos ( ) Dor ( X ) Infecção ( ) Outros	
ASPECTOS ÉTICOS: O estudo foi iniciado após o Comitê de Ética local aprová-lo incondicionalmente. Antes de entrar no estudo, cada paciente foi devidamente informado pelo investigador sobre a natureza integral e finalidade do estudo, incluindo possíveis riscos e efeitos colaterais e teve que dar seu consentimento por escrito para participação.			
FINANCIAMENTO:			

## APÊNDICE 6 - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS - OSTAGLIOLA E AGROSI (2005)

		<b>EFETIVIDADE DO ÁCIDO HIALURÔNICO NA TERAPIA TÓPICA DE QUEIMADURAS DE ESPESSURA PARCIAL E/OU ESPESSURA PARCIAL PROFUNDA: REVISÃO SISTEMÁTICA</b>	
<b>IDENTIFICAÇÃO</b>			
Título		Second-degree burns: a comparative, multicenter, randomized trial of hyaluronic acid plus silver sulfadiazine vs. silver sulfadiazine alone.	
Autores		Costagliola, M.; Agrosi, M.	
Autor Correspondente		Mirella Agrosi	
Revista/Periódico		Curr Med Res Opin.	
Ano/País 2005/França		Vol.21	N.º 8 p.1235-1240
<b>CARACTERÍSTICA DO ESTUDO</b>			
<b>Risco de Viés</b>		<b>Julgamento</b>	<b>Suporte de Julgamento</b>
1. Geração de sequência de alocação (viés de seleção)		Lista de Randomização gerada por computador	Baixo Risco de Viés
2. Ocultação de alocação (viés de seleção)		Sujeitos com características clínicas e das lesões similares	Baixo Risco de Viés
3. Cegamento de participantes e profissionais (viés de desempenho) Todos os resultados.		Ambos produtos foram acondicionados em embalagem sem identificação e apresentavam cor, aparência e consistência idênticas.	Baixo Risco de Viés
4. Cegamento de avaliação de resultados (detecção de viés)		Não descreve nos resultados.	Risco não está claro
5. Dados de resultados incompletos (viés de atrito) Todos os resultados		Resultados completos	Baixo Risco de Viés
6. Relatórios selecionados (viés de relatório)		Não houve seleção de informações	Baixo Risco de Viés
<b>CRITÉRIOS DE INCLUSÃO</b>			
Critérios de Inclusão: Pacientes de ambos os sexos com idades entre 18 e 75 anos, que sofreram queimaduras de espessura parcial e/ou parcial profunda em tronco ou membros, com SCQ que não excedesse cinco por cento do corpo, que iniciaram tratamento em até 48 horas após a lesão. Sem alterações laboratoriais ou fisiológicas, à exceção daquelas causadas por queimadura.			
Tipo de intervenção: Creme de Ácido Hialurônico 0,2% e Sulfadiazina de Prata 1% 5g/cm <sup>2</sup>			
Tipo de comparação: Sulfadiazina de Prata 1%			
Tipo de desfecho: Cicatrização completa			
<b>CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES</b>			
<b>INTERVENÇÃO</b>		<b>CONTROLE</b>	
OBSERVADO (n) 56	TOTAL (N) 110	OBSERVADO (n) 54 + 1 Perda de Segmento	TOTAL (N) 110
Intervenção:		Intervenção:	
Tempo de Seguimento: 28 dias		Tempo de Seguimento: 28 dias	
Desfecho:		Desfecho:	
( X ) Cicatrização Completa ( ) Cicatrização Parcial ( ) Redução de Cicatriz Hipertrófica		( X ) Cicatrização Completa ( ) Cicatrização Parcial ( ) Redução de Cicatriz Hipertrófica ( X ) Redução de Edema	
Eventos Adversos ( ) Dor ( ) Infecção ( ) Outros		Eventos Adversos ( ) Dor ( ) Infecção ( X ) Cefaleia e febre	
ASPECTOS ÉTICOS: Foi obtido consentimento escrito dos sujeitos. O estudo respeitou a Declaração de Helsinki e os princípios gerais das Boas Práticas Clínicas em Ensaios Clínicos. FINANCIAMENTO: Apoio fornecido pela Fidia Farmaceutici.			