

## Principais evidências clínicas acerca dos tratamentos tópicos atuais para úlcera venosa de perna: uma revisão sistemática

Key clinical evidence about current topical treatments for venous leg ulcers: a systematic review

Evidencia clínica clave sobre los tratamientos tópicos actuales para las úlceras venosas de la pierna: una revisión sistemática

Recebido: 10/10/2022 | Revisado: 24/10/2022 | Aceitado: 26/10/2022 | Publicado: 31/10/2022

**José William Araújo do Nascimento**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1844-1117>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: [jwan@cin.ufpe.br](mailto:jwan@cin.ufpe.br)

**Nathália Wanderley Costa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9775-1841>

Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil

E-mail: [nathaliawanderley86@gmail.com](mailto:nathaliawanderley86@gmail.com)

**Margarida Skarlatty Xavier Marcelino**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2419-0078>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: [skarlatty.xavier@gmail.com](mailto:skarlatty.xavier@gmail.com)

**Polyana Alves Bernardino**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7268-0549>

Universidade Católica de Pernambuco, Brasil

E-mail: [polyanaalves19@gmail.com](mailto:polyanaalves19@gmail.com)

**Priscila Alves Bernardino**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1677-5527>

Universidade Católica de Pernambuco, Brasil

E-mail: [priscilaalvesb@icloud.com](mailto:priscilaalvesb@icloud.com)

### Resumo

**Objetivo:** Analisar as principais evidências clínicas acerca dos tratamentos tópicos atuais para úlcera venosa de perna. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática realizada por meio do método PRISMA, nas bases de dados eletrônicas PubMed, Scopus e Web of Science, por meio dos seguintes descritores: “venous ulcer”, “topical treatment”, “topical management”, “topical wound care” e “dressing”. Foram incluídos textos completos, disponíveis em português, inglês ou espanhol, publicados entre janeiro de 2018 a julho de 2022. Além destes critérios, foram incluídos apenas estudos que abordavam produtos tópicos de tratamento de feridas para gerenciamento de úlceras venosas de perna. **Resultados:** 12 artigos compuseram a amostra final desse estudo, com maior produção em 2020 (n: 05). Verificou-se uma notável variedade de produtos tópicos para o tratamento de úlceras venosas de perna: aloenxerto de membrana de âmnio/córion humano desidratado, plasma rico em plaquetas autólogo, fatores de crescimento concentrados, tecido adiposo centrifugado, membrana de biopolímero de matriz natural, cobertura de colagenase, papaína 2-4% com bota de Unna, timolol tópico, pomada de iodo cadexômero a 0,9% e ácido hialurônico. **Conclusão:** Diversos produtos tópicos para o tratamento de úlceras venosas de perna foram identificados na literatura científica, apresentando resultados positivos em relação à cicatrização, redução da área da lesão e melhora da dor nos pacientes acometidos.

**Palavras-chave:** Estomaterapia; Terapêutica; Úlcera varicosa.

### Abstract

**Objective:** To analyze the main clinical evidence about current topical treatments for venous leg ulcers. **Methodology:** This is a systematic review carried out using the PRISMA method, in the electronic databases PubMed, Scopus and Web of Science, using the following descriptors: “venous ulcer”, “topical treatment”, “topical management”, “topical wound care” and “dressing”. Full texts, available in Portuguese, English or Spanish, published between January 2018 and July 2022 were included. In addition to these criteria, only studies that addressed topical wound care products for the management of venous leg ulcers were included. **Results:** 12 articles made up the final sample of this study, with the highest production in 2020 (n: 05). A remarkable variety of topical products has been found for the treatment of venous leg ulcers: dehydrated human amnion/chorion membrane allograft, autologous platelet-rich plasma, concentrated growth factors, centrifuged adipose tissue, biopolymer membrane of natural matrix, collagenase coverage, 2-4% papain with Unna's boot, topical timolol, 0.9% cadexomer iodine ointment and hyaluronic acid. **Conclusion:** Several topical products for the treatment of venous leg ulcers were identified in the scientific literature,

showing positive results in relation to healing, reduction of the lesion area and improvement of pain in affected patients.

**Keywords:** Enterostomal therapy; Therapeutics; Varicose ulcer.

### Resumen

**Objetivo:** Analizar las principales evidencias clínicas sobre los tratamientos tópicos actuales para las úlceras venosas de la pierna. **Metodología:** Se trata de una revisión sistemática realizada mediante el método PRISMA, en las bases de datos electrónicas PubMed, Scopus y Web of Science, utilizando los siguientes descriptores: “venous ulcer” “topical treatment”, “topical management”, “topical wound care” y “dressing”. Se incluyeron los textos completos, disponibles en portugués, inglés o español, publicados entre enero de 2018 y julio de 2022. Además de estos criterios, solo se incluyeron estudios que abordaran productos tópicos para el cuidado de heridas para el tratamiento de úlceras venosas de la pierna. **Resultados:** 12 artículos conformaron la muestra final de este estudio, con la mayor producción en 2020 (n: 05). Se ha encontrado una notable variedad de productos tópicos para el tratamiento de las úlceras venosas de la pierna: aloinjerto de membrana de corion/amnios humano deshidratado, plasma autólogo rico en plaquetas, factores de crecimiento concentrados, tejido adiposo centrifugado, membrana de biopolímero de matriz natural, cobertura de colagenasa, papaína al 2-4% con bota de Unna, timolol tópico, pomada de yodo cadexómero al 0,9% y ácido hialurónico. **Conclusión:** Se identificaron en la literatura científica varios productos tópicos para el tratamiento de las úlceras venosas de la pierna, mostrando resultados positivos en relación a la cicatrización, reducción del área lesionada y mejoría del dolor en los pacientes afectados.

**Palabras clave:** Estomaterapia; Terapéutica; Varicose ulcer.

## 1. Introdução

As úlceras venosas de perna (UVP) são indicadores tardios de insuficiência venosa crônica (IVC) e hipertensão venosa. Em condições fisiológicas, a contração dos dois grandes músculos da panturrilha (*M. sóleo* e *M. gastrocnêmio*) e as válvulas intraluminais promovem o fluxo gradual enquanto previnem o refluxo sanguíneo. Porém, quando existe fluxo retrógrado, obstrução ou ambas as situações, a hipertensão venosa crônica resultante é responsável pelas complicações dermatológicas e vasculares que promovem o desenvolvimento de uma UVP (Molnar et al., 2016; Xie et al., 2018; Bonkemeyer Millan et al., 2019).

As UVPs são lesões abertas do membro inferior e representam entre 60 e 80% de todas as ulcerações de perna que ocorrem na presença de doença venosa (Cushman, 2007; Nelson & Adderley, 2016). As taxas de cicatrização são prolongadas, com apenas 60% em média cicatrizadas em 12 semanas e, uma vez curadas, 75% desenvolvem uma recorrência dentro de 3 semanas. Os dados epidemiológicos ainda apontam que pelo menos 60% das UVPs resultam em uma ferida crônica (Frykberg & Bank, 2015).

Um grande estudo da Ásia, Europa Oriental, América Latina e Europa Ocidental evidenciou que 2,21% de 99.359 pacientes com IVC tinham uma UVP ativa ou cicatrizada. As taxas regionais individuais foram relatadas em 1,27%, 2,87%, 3,97% e 1,67%, respectivamente (Vuylsteke et al., 2018). A incidência geral é maior em indivíduos do gênero feminino do que no masculino, embora o número exato seja difícil de estabelecer, pois depende da coorte e do local de estudo (Borges et al., 2017; Berenguer Pérez et al., 2019).

A maioria dos fatores de risco para o desenvolvimento de UVPs são não modificáveis e os pacientes muitas vezes apresentam mais de um fator. Estes envolvem história familiar de IVC, idade avançada, gênero feminino, trombose ou embolia pulmonar prévia, multiparidade, lipodermatoesclerose, doença musculoesquelética e articular (Santler & Goerge, 2017; Bonkemeyer Millan et al., 2019). Fatores de risco modificáveis, como obesidade e sedentarismo, também estão associados à doença venosa (Meulendijks et al., 2020; Rahmani et al., 2020). Traços genéticos também podem ser um fator predisponente adicional, aparentemente apresentando-se como um traço autossômico dominante com penetrância variável (Crawford et al., 2017).

As UVPs ocorrem no estágio mais avançado da doença venosa crônica e suas principais características clínicas incluem: formato da úlcera - irregular, superficial no início e aprofundando-se à medida que evolui, com bordas bem definidas

e comumente com exsudato amarelado; localização da úlcera - porção distal das pernas (área da polaina), principalmente na região do maléolo medial e raramente ocorre na parte superior da panturrilha e nos pés; pele ao redor da úlcera - purpúrica e hiperpigmentada (dermatite ocre); varizes e edema nas pernas podem estar presentes; dor - quando presente, é de intensidade variável e em geral, piora ao final do dia com a posição ortostática e melhora com a elevação do membro (Abbade et al., 2020; Vieira et al., 2021).

A presença de uma UVP tem efeitos negativos substanciais na qualidade de vida relacionada à saúde do paciente. O tratamento dessas lesões é desafiador e demorado (Hopman et al., 2014). O padrão de atendimento para UVPs baseia-se em duas estratégias: terapia de compressão e tratamento direto da ferida. A redução do edema da perna é crucial para a eficácia do fechamento da lesão (Kirsner & Vivas, 2015). Existem inúmeras alternativas conservadoras destinadas a melhorar a hipertensão venosa, como compressão médica, compressão pneumática intermitente (CPI), drenagem linfática manual e terapia por ondas de choque extracorpóreas. A terapia de compressão é a intervenção mais prática, eficaz e econômica para o tratamento de UVPs (Nelson & Adderley, 2016). Isso envolve o uso de vários tipos de meias ou bandagens, que podem ser elásticas, inelásticas, de uma ou várias camadas. Os materiais elásticos proporcionam compressão moldável durante o repouso e a atividade física, ao contrário dos envoltórios inelásticos (Alavi et al., 2016; Lurie et al., 2018).

No entanto, um quarto a um terço das úlceras não cicatriza dentro de 6 a 8 semanas após a terapia inicial, necessitando de uma reavaliação cuidadosa e possíveis cuidados adjuvantes. Isto porque os pacientes que não aderem à compressão terão pelo menos o dobro do tempo de cicatrização e uma taxa de recorrência  $\geq 20$  vezes maior (Kankam et al., 2018). Como adjuvante da terapia de compressão, o tratamento com pentoxifilina ou flavonóides purificados micronizados é uma medida auxiliar eficaz. Estes medicamentos têm sido eficazes na melhora da cicatrização de úlceras e atualmente têm sido recomendados para úlceras grandes e/ou de longa duração (Nair, 2014; O'Donnell et al., 2014).

Porém, destaca-se que a abordagem terapêutica com produtos tópicos em UVPs ainda tem sido um desafio para os profissionais de saúde. Desta forma, este estudo objetivou analisar as principais evidências clínicas acerca dos tratamentos tópicos atuais para úlcera venosa de perna.

## 2. Metodologia

Trata-se de uma revisão sistemática, tipo de estudo responsável por coletar, avaliar criticamente, integrar e apresentar descobertas de vários estudos sobre uma questão de pesquisa ou tópico de interesse, de forma sistemática (Pati & Lorusso, 2018). A pesquisa em questão foi realizada por meio do método *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews e Meta-Analysis* (PRISMA), sendo utilizado o conteúdo dos 27 itens da sua lista de verificação (Page et al., 2021). A seguinte questão norteadora foi delineada: “Quais as principais evidências clínicas acerca dos tratamentos tópicos atuais para úlcera venosa de perna?”

Para a condução do estudo foi tomado como base as seguintes etapas idealizadas por Pati & Lorusso (2018): 1) Definição da questão norteadora e objetivos da pesquisa; 2) Estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão/ amostragem dos estudos; 3) Busca na literatura; 4) Categorização e análise dos estudos; 5) Apresentação e discussão dos resultados da amostra e; 6) Apresentação e síntese do conhecimento.

A investigação dos estudos ocorreu nas bases de dados eletrônicas - *Nacional Institute of Medicine* (NIH-PubMed), *Scopus* e *Web of Science*, no período de agosto a setembro de 2022. As bases de dados foram selecionadas pela sua grande abrangência de estudos. Para as buscas foram utilizados os seguintes descritores extraídos do *Medical Subject Headings* (MeSH): “*venous ulcer*” “*topical treatment*”, “*topical management*”, “*topical wound care*” e “*dressing*”. Foram utilizados os operadores booleanos “AND” e “OR” para o cruzamento dos descritores, com aplicações específicas para cada base de dados, conforme demonstrado no Quadro 1.

**Quadro 1** - Estratégias de busca nas bases de dados, 2022.

Base de dados (artigos recuperados)	Estratégia de busca
PubMed (165)	(((((venous ulcer) AND (topical treatment)) OR (topical management)) OR (topical wound care)) AND (dressing))
Scopus (67)	(((((venous ulcer) AND (topical treatment)) OR (topical wound care)) AND (dressing))
Web of Science (98)	(((((venous ulcer) AND (topical wound care)) AND (dressing))

Fonte: Dados obtidos no estudo.

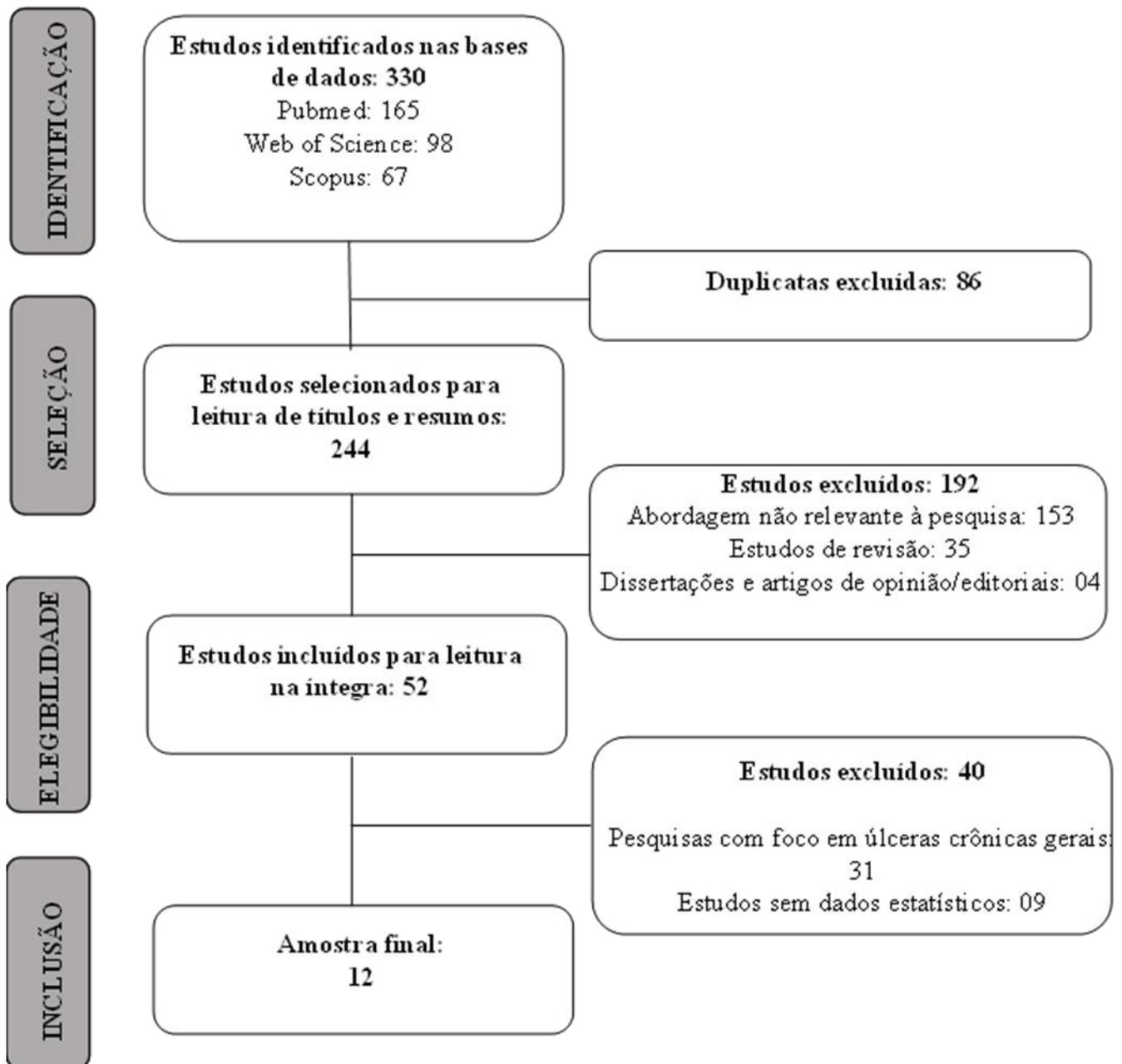
Os artigos selecionados atenderam aos seguintes critérios de inclusão: textos completos, disponíveis em português, inglês ou espanhol, publicados entre janeiro de 2018 a julho de 2022. Além destes critérios, foram incluídos apenas estudos que abordavam produtos tópicos de tratamento de feridas para gerenciamento de UVPs. Por sua vez, foram excluídos artigos sem resultados comprovados por testes estatísticos, estudos duplicados nas bases de dados (duplicatas), estudos de revisão, editoriais, artigos de opinião, dissertações e teses e pesquisas com temática não relevante a questão norteadora da pesquisa.

Os estudos derivados da aplicação das estratégias foram selecionados por revisores independentes e filtrados pela leitura do título e resumo, com o devido registro no formulário de elegibilidade dos estudos. Após confrontação das listas, obteve-se o coeficiente Kappa de 0,78, valor satisfatório que refletiu a objetividade e clareza dos dados a serem coletados (McHugh, 2012). As divergências em relação à inclusão de estudos foram resolvidas em reunião de consenso. Posteriormente, houve a exportação das citações para o gerenciador de referências *EndNote online*.

Para garantir o registro conjunto de informações relevantes ao tema, foi utilizado o instrumento proposto por Nascimento et al. (2021), adaptado para este estudo com as seguintes variáveis: dados de identificação (título, autores, periódico, ano de publicação, país de origem do estudo, fator de impacto segundo o *Journal Citation Reports – JCR*, qualis e base de dados), delineamento metodológico (tipo/abordagem do estudo e nível de evidência), número de participantes dos estudos, idade média dos participantes, produto analisado e principais resultados.

Após a aplicação dos filtros de pesquisa nas bases de dados, inicialmente foram encontrados 330 artigos. Os estudos duplicados (86) foram registrados apenas uma vez, totalizando em 244 para leitura dos títulos e resumos. Nesta etapa foram excluídas 153 publicações que não tinham abordagem relevante a temática deste estudo, 35 estudos de revisão e 04 dissertações e artigos de opinião/editoriais. Sendo assim, 52 publicações foram selecionadas para leitura na íntegra, porém 31 foram excluídas por apresentarem produtos tópicos para úlceras crônicas em geral (sem especificar apenas a UVP) e 09 pesquisas foram excluídas por não apresentarem evidências estatísticas em seus resultados. Desta forma, apenas 12 artigos constituíram a amostra final desta revisão sistemática, conforme é apresentado no fluxograma baseado no método PRISMA, apresentado na Figura 1.

**Figura 1** - Fluxograma do processo de seleção do estudo, 2022.



Fonte: Dados obtidos no estudo.

Salienta-se que os artigos incluídos na amostra final foram submetidos a uma análise de seus níveis de evidência, por meio do instrumento de Classificação Hierárquica das Evidências para Avaliação dos Estudos (Stillwell et al., 2010). Segundo esta classificação, os níveis I e II são considerados evidências fortes, III e IV moderadas e V a VII fracas. Destaca-se ainda que este estudo preservou os aspectos éticos de tal forma que todos os autores das publicações analisadas foram referenciados apropriadamente, mediante a Lei de Direitos Autorais nº 9.610 de 19 de Fevereiro de 1998 (Brasil, 1998).

### 3. Resultados

12 artigos compuseram a amostra final deste estudo, onde observa-se por meio do Quadro 2, maior frequência de publicação em 2020 (n: 05) e 2019 (n: 04) e maior produção do continente americano (n: 04), com destaque para os EUA (n:

02) e Brasil (n: 02). Em relação aos Qualis dos periódicos envolvidos nos estudos da amostra, sete estudos são classificados entre A1 a A4 pela CAPES. Quanto ao fator de impacto destes periódicos, o *Cytotherapy* apresentou o JCR mais elevado (6.196). Referente à abordagem dos artigos encontrados, verifica-se que 11 estudos utilizaram o Ensaio Clínico Randomizado, com nível de evidência forte (II), mediante a classificação utilizada para análise. Apenas um estudo utilizou o método caso-controle, com nível de evidência moderado (III).

**Quadro 2** - Caracterização dos artigos da amostra final, 2022.

ID	Autoria/ ano	País	Periódico (Qualis – JCR)	Design do estudo (NE*)	Objetivos
01	Bianchi et al. (2018)	EUA	International Wound Journal (A3 – 3.099)	Ensaio Clínico Randomizado multicêntrico (II)	Avaliar a eficácia do aloenxerto de membrana de âmnio/corion humano desidratado (EpiFix) como adjuvante à terapia de compressão multicamada para o tratamento de UVPs de espessura total que não cicatrizam.
02	Moneib et al. (2018)	Egito	Journal of Cosmetic Dermatology (A4 – 2.189)	Caso-controle (III)	Comparar a eficácia clínica do plasma rico em plaquetas no tratamento de UVPs versus o tratamento convencional.
03	Amato et al. (2019)	Itália	Open Medicine (2.123)	Ensaio Clínico Randomizado multicêntrico (II)	Avaliar os benefícios adicionais dos fatores de crescimento concentrados em relação ao padrão de curativo e seus efeitos na dinâmica do processo de cicatrização.
04	Bianchi et al. (2019)	EUA	International Wound Journal (A3 – 3.099)	Ensaio Clínico Randomizado multicêntrico (II)	Relatar os resultados do estudo por intenção de tratar (ITT) em todos os 128 indivíduos randomizados e avaliar se as análises de dados do ITT e do estudo por protocolo chegam à mesma conclusão de eficácia do EpiFix como tratamento para UVPs.
05	Colenci et al. (2019)	Brasil	European Journal of Dermatology (A4 – 2.805)	Ensaio Clínico Randomizado (II)	Avaliar a eficácia e segurança de biomembranas de celulose em comparação com um curativo de collagenase para o tratamento de UVPs.
06	Zollino et al. (2019)	Itália	Cytotherapy (A2 – 6.196)	Ensaio Clínico Randomizado (II)	Avaliar preliminar e aleatoriamente a eficácia e segurança do uso de tecido adiposo centrifugado no processo de cicatrização de UVPs.
07	Atias et al. (2020)	Israel	Journal of Wound Care (A3 – 2.066)	Ensaio Clínico Randomizado (II)	Avaliar os efeitos terapêuticos da membrana de biopolímero de matriz natural no tratamento de UVPs.
08	Elgarhy et al. (2020)	Egito	Dermatologic Therapy (3.858)	Ensaio Clínico Randomizado (II)	Avaliar a segurança e eficácia do gel de plaquetas tópico versus injeção de plasma rico em plaquetas no tratamento de UVPs.
09	Nunes et al. (2020)	Brasil	Journal of Vascular Nursing (A3)	Ensaio Clínico Randomizado (II)	Comparar a eficácia de 2 pacotes para promover a cicatrização de feridas e alívio da dor em UVPs em um período de acompanhamento de 24 semanas.
10	Rai et al. (2020)	Índia	Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery	Ensaio Clínico Randomizado (II)	Comparar a eficácia do timolol tópico versus solução salina em UVPs e comparar a redução média na área da úlcera ao final de 4 semanas.
11	Raju et al. (2020)	Índia	Wounds: a compendium of clinical research and practice (1.441)	Ensaio Clínico Randomizado multicêntrico (II)	Comparar a segurança e eficácia de duas formulações de cadexomer iodo e cuidados padrão para o tratamento de úlceras crônicas.
12	Mikosinski et al. (2021)	Polônia	Wounds: a compendium of clinical research and practice (1.441)	Ensaio Clínico Randomizado multicêntrico (II)	Comparar a eficácia e segurança da aplicação tópica de um creme de ácido hialurônico versus um comparador neutro no tratamento de indivíduos com úlceras crônicas de origem vascular nas pernas.

Nota: \*NE - Nível de evidência. Fonte: Dados obtidos no estudo.

Por meio do Quadro 3 é possível analisar algumas informações importantes acerca dos estudos realizados. No total, 483 pacientes com UVPs participaram dos estudos em seus respectivos grupos tratamento (intervenção), ao passo que 415 pacientes foram alocados nos grupos controles. Nos grupos tratamentos, a idade média dos pacientes era de 56,4 anos, versus 55,4 anos nos grupos controles. A partir dos estudos analisados verificou-se uma notável variedade de produtos tópicos para o tratamento de UVPs: Aloenxerto de membrana de âmnio/córion humano desidratado (*EpiFix*), plasma rico em plaquetas autólogo, fatores de crescimento concentrados, tecido adiposo centrifugado, membrana de biopolímero de matriz natural,

cobertura de colagenase, papaína 2-4% com bota de Unna, timolol tóxico, pomada de iodo cadexômero a 0,9% e ácido hialurônico. Todos os estudos apresentaram resultados positivos com relação à taxa de cicatrização, redução da área da UVP e melhora da dor em relação aos respectivos grupos controles.

**Quadro 3 - Análise das principais evidências clínicas acerca do uso de produtos tópicos para o tratamento de UVPs, 2022.**

ID	Amostra (idade média)	Produto avaliado	Principais resultados
01	Grupo tratamento: 52 (31,5 anos); Grupo controle: 57 (60 anos)	Grupo tratamento: Aloenxerto de membrana de âmnio/córion humano desidratado (EpiFix); Grupo controle: Cobertura primária - Adaptic Touch e cobertura secundária absorvente de hidropolímero não adesivo Tielle Max.	Os participantes que receberam aplicação semanal de EpiFix e compressão foram significativamente mais propensos a experimentar a cicatrização completa da UVP do que aqueles que receberam tratamento padrão e compressão (60% versus 35% em 12 semanas, $p = 0,0128$ e 71% versus 44% em 16 semanas, $p = 0,0065$ ). A análise de regressão de Cox mostrou que os indivíduos tratados com EpiFix tiveram uma probabilidade significativamente maior de cura completa em 12 semanas (+OR: 2,26, *IC95% 1,25–4,10, $p = 0,01$ ) versus sem EpiFix.
02	Grupo tratamento: 20 (36,4 anos); Grupo controle: 20 (32,5 anos)	Grupo tratamento: Plasma rico em plaquetas autólogo; Grupo controle: Tratamento convencional.	Verificou-se que o plasma rico em plaquetas foi seguro e eficaz para o manejo de UVPs. A proporção média de alteração na área da úlcera em 6 semanas foi a seguinte: $67,6\% \pm 36,6\%$ vs $13,7\% \pm 28,1\%$ ( $p = 0,0001$ ).
03	Grupo tratamento: 53 (62 anos); Grupo controle: 47 (68 anos)	Grupo tratamento: Fatores de crescimento concentrados; Grupo controle: Curativo padrão.	Verificou-se que fatores de crescimento concentrados podem melhorar a cicatrização de UVPs. Observou-se uma redução na área das UVPs $\leq 12$ semanas: 100% vs 71% ( $p = 0,001$ ).
04	Grupo tratamento: 64 (67,5 anos); Grupo controle: 64 (66 anos)	Grupo tratamento: Aloenxerto de membrana de âmnio/córion humano desidratado (EpiFix); Grupo controle: Cobertura primária - Adaptic Touch e cobertura secundária absorvente de hidropolímero não adesivo Tielle Max.	Constatou-se que o EpiFix foi associado à uma cicatrização superior (mais rápida e completa) das UVPs. Incidência de cicatrização em 12 semanas: 50% vs 31% ( $p = 0,0473$ ); incidência de cicatrização em 16 semanas: 59% vs 39% ( $p = 0,0335$ ).
05	Grupo tratamento: 36 (62,2 anos); Grupo controle: 37 (60,3 anos)	Grupo tratamento: Cobertura de colagenase; Grupo controle: Biomembrana de celulose.	Uma diminuição na área da úlcera ocorreu em T90 em ambos os grupos, mas a diferença não foi significativa. A cicatrização completa antes de T90 ocorreu para sete úlceras no grupo colagenase e 12 úlceras no grupo biomembrana, sem diferença significativa. No entanto, a biomembrana promoveu aumento da cicatrização precoce ( $p = 0,02$ ). A melhora da vitalidade no leito e da qualidade de vida foi observada em função do tempo ( $p < 0,01$ ), mas não foi significativa entre os grupos.
06	Grupo tratamento: 08 (74 anos); Grupo controle: 08 (68 anos)	Grupo tratamento: Tecido adiposo centrifugado; Grupo controle: Tratamento padrão.	Foi evidenciado que o tecido adiposo centrifugado pode ser seguro e pode estar associado a uma cicatrização mais rápida das UVPs. O tempo de cicatrização foi significativamente mais rápido com a aplicação de tecido adiposo centrifugado, $17,5 \pm 7,0$ semanas versus $24,5 \pm 4,9$ semanas registradas no grupo controle ( $p < 0,036$ ).
07	Grupo tratamento: 17 (68 anos); Grupo controle: 15 (78 anos)	Grupo tratamento: Membrana de biopolímero de matriz natural; Grupo controle: Tratamento tópico padrão.	Verificou-se que a membrana de biopolímero de matriz natural foi tão seguro e eficaz quanto o tratamento padrão. Quatro semanas após as medições da linha de base, a alteração percentual média na área das UVPs dos pacientes do grupo tratamento foi de 61,6% (*IC95%: 40,3–82,9) em comparação com 84,1% (*IC95%: 56,5–111,7) para pacientes do grupo controle. Os pacientes do grupo tratamento exibiram uma diminuição média de 0,38 (*IC95%: –0,85–1,61) no escore de dor da lesão ao longo de quatro semanas, em comparação com uma diminuição média de 0,13 (*IC95%: –1,32–1,58) para pacientes do grupo controle.
08	Grupo tratamento 1: 20 (43,7 anos); Grupo tratamento 2: 20 (44,3 anos); Grupo controle: 20 (43,5 anos)	Grupo tratamento 1: Gel de plaquetas tópico; Grupo de tratamento 2: Injeção de plasma rico em plaquetas; Grupo controle: Solução salina.	Verificou-se que tanto o gel de plaquetas tópico quanto a injeção de plasma rico em plaquetas foram seguros e eficazes para melhorar a cicatrização de UVPs. Houve melhora significativa no escore da escala de lesão por pressão para cicatrização no grupo I e II em relação ao grupo controle ( $p = 0,001$ ). No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa na melhora entre os grupos I e II ( $p = 0,83$ ). No entanto, o gel de plaquetas tópico foi mais eficaz em diabéticos e o plasma rico em plaquetas foi mais eficaz em úlceras fibrosadas de longa duração.
09	Grupo tratamento: 14 (62 anos);	Grupo controle: Papaína, 2-4%, seguida por bota de Unna; Grupo controle: hidrogel à 2% seguido por	Verificou-se que ambos os tratamentos foram eficazes nas UVPs. Cicatrização da úlcera em 24 semanas: 71,4% vs 64,3% ( $p > 0,05$ ).

	Grupo controle: 14 (64 anos)	membrana de celulose Membracel seguido por bota de Unna.	
10	Grupo tratamento: 10; Grupo controle: 10	Grupo tratamento: Timolol; Grupo controle: Solução salina.	Foi evidenciado que o timolol foi seguro e econômico no tratamento de UVP, onde verificou-se as seguintes taxas de redução de úlcera $\leq 4$ semanas: 86,8% vs 43,8% ( $p = 0,104$ ).
11	Grupo tratamento 1: 41; Grupo tratamento 2: 43; Grupo controle: 40	Grupo tratamento 1: Pomada de iodo cadexômero a 0,9% mais tratamento padrão; Grupo tratamento 2: Pó de iodo cadexômero a 0,9%; Grupo controle: Tratamento padrão.	A porcentagem de redução no tamanho da úlcera desde a linha de base até o desfecho primário de 12 semanas foi significativamente maior com ambas as formulações de pomada de iodo cadexomer ( $94,3\% \pm 10,6\%$ ) e pó ( $90,4\% \pm 14,9\%$ ) em comparação com o tratamento padrão sozinho ( $67,8\% \pm 21,8\%$ ). A porcentagem de pacientes com cicatrização completa da ferida no final das 12 semanas foi significativamente maior em pacientes tratados com ambas as formulações de pomada de iodo cadexomer ( $65,8\%$ ) e pó ( $58,1\%$ ) em comparação com o tratamento padrão sozinho ( $20,0\%$ ).
12	Grupo tratamento: 85 (68,9 anos); Grupo controle: 83 (70 anos)	Grupo tratamento: ácido hialurônico; Grupo controle: creme sem ácido hialurônico.	A proporção de indivíduos com cicatrização completa da úlcera alvo avaliada centralmente que foi confirmada 3 semanas depois foram substancialmente maiores no grupo tratamento ( $31,3\%$ ) do que no grupo controle ( $14,8\%$ ; $p = 0,009$ ).

Nota: \*IC – Intervalo de Confiança; \*OR - *Odds Ratio*; Fonte: Dados obtidos no estudo.

#### 4. Discussão

Este estudo analisou a produção científica a respeito das principais evidências clínicas acerca do tratamento tópico para UVPs, a fim de fomentar uma discussão científica mais abrangente acerca desta problemática. As finalidades da terapêutica tópica de UVPs são reduzir a dor e o desconforto, eliminar a infecção e o biofilme, facilitar e acelerar a cicatrização, diminuir os custos de tratamento com a lesão e melhorar a qualidade de vida dos pacientes acometidos por esse tipo de ferida (Marston et al., 2016).

A UVP é um processo inflamatório crônico com perda de tecido e cicatrização prejudicada resultante da regulação positiva de citocinas e proteases pró-inflamatórias, níveis reduzidos de fatores de crescimento e proliferação e epitelização celular prejudicadas. Neste sentido, é de suma importância reafirmar os princípios básicos do manejo dessas lesões que podem servir de justificativa para considerar o uso de produtos tópicos (Wilcox et al., 2013).

No geral, é necessário salientar que as intervenções diretas nas UVPs envolvem limpeza da lesão, desbridamento, controle de infecção e aplicação de coberturas e substâncias tópicas, como identificado nos resultados as diversas abordagens terapêuticas. A limpeza deve ser realizada com uma substância não tóxica para minimizar os danos ao tecido viável (O'Donnell et al., 2014). O desbridamento pode ser obtido pela remoção cirúrgica de tecido não viável e é altamente recomendado. Anestesia tópica ou injetável pode ser usada para minimizar o desconforto. Coberturas autolíticas, terapia larval e agentes enzimáticos são opções indolores de desbridamento, embora os resultados possam demorar mais (O'Donnell et al., 2014; Singer et al., 2017).

Embora as UVPs sejam frequentemente colonizadas, infecções graves são menos comuns. Se houver suspeita de infecção em uma úlcera dolorosa de início recente com eritema, sensibilidade, calor e sinais sistêmicos, a antibioticoterapia sistêmica deve ser considerada. A cultura de tecidos (em oposição a um swab) deve ser realizada em feridas fétidas, purulentas ou que não cicatrizam para orientar a terapia antimicrobiana (Norman et al., 2018).

As coberturas mantêm a umidade adequada, oferecem proteção física, promovem granulação e reepitelização. Existem numerosos materiais absorventes (por exemplo, alginatos), retentores de umidade (por exemplo, hidrocoloides) e antissépticos (por exemplo, prata) que podem ser aplicados em feridas secas, exsudativas e infectadas, respectivamente. Os tratamentos tópicos são normalmente usados como antissépticos (por exemplo, cadexomer-iodo), antimicrobianos (por exemplo, sulfadiazina de prata) e agentes desbridantes (por exemplo, colagenase, hidrogeis) (Raju et al., 2020).

Ainda à luz dos resultados, verificou-se diversas abordagens terapêuticas tópicas utilizando materiais biotecnológicos.

Destaca-se que avanços recentes na biotecnologia resultaram no desenvolvimento de vários biomateriais para o tratamento de feridas, incluindo bioengenharia de pele cultivada a partir de células de doadores humanos (aloxertos), como identificada nos estudos de Bianchi et al. (2018) e Bianchi et al. (2019).

Produtos à base de tecidos podem ser úteis para cenários complexos. De acordo com uma revisão sistemática, o enxerto de pele com bicamada cultivada tem maior eficácia do que as coberturas convencionais quando ambos são usados em conjunto com a terapia compressiva. Não há evidências suficientes para determinar se outros substitutos de pele podem efetivamente melhorar a cicatrização de UVPs (Jones et al., 2013).

Diante de todo esse contexto, as UVPs continuam sendo uma necessidade clínica não atendida. Inúmeras diretrizes mostram que não foi alcançado um consenso entre as diferentes especialidades de vários países. Apesar disso, houve algumas tentativas de analisar a qualidade e consistência da literatura publicada. Esses esforços também demonstram que uma abordagem de equipe interprofissional é fundamental para uma avaliação completa e estratégia de tratamento. A prevenção primária é uma estratégia crucial na qual enfermeiros e clínicos gerais devem participar ativamente (Silva et al., 2022).

## 5. Conclusão

Diversos produtos tópicos para o tratamento de UVPs foram identificados na literatura científica, apresentando resultados positivos em relação à cicatrização, redução da área da lesão e melhora da dor nos pacientes acometidos. É necessária a compreensão de que este tipo de tratamento é um coadjuvante que, ao longo dos anos, tornou-se uma prática bastante comum, com fundamentação teórica compreensível, mas pouca evidência clínica. Há uma falta de evidências de pesquisa de alta qualidade relacionadas ao fato de coberturas específicas ou tratamentos tópicos terem um impacto benéfico na cicatrização de UVPs. Isso apesar da existência de um grande número de ensaios relacionados a uma variedade de tratamentos.

## Referências

- Abbade, L.P.F., Frade, M.A.C., Pegas, J.R.P., Dadalti-Granja, P., Garcia, L.C., Bueno Filho, R., et al. (2020). Consensus on the diagnosis and management of chronic leg ulcers - Brazilian Society of Dermatology. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 95(1), 1-18.
- Alavi, A., Sibbald, R.G., Phillips, T.J., Miller, O.F., Margolis, D.J., Marston, W., et al. (2016). What's new: Management of venous leg ulcers: Treating venous leg ulcers. *J Am Acad Dermatol*. 74(4), 643-664.
- Amato, B., Farina, M.A., Campisi, S., Ciliberti, M., Donna, V.D., Florio, A., et al. (2019). CGF treatment of leg ulcers: a randomized controlled trial. *Open Med (Wars)*. 14, 959-967.
- Atias, Z., Pederson, J.M., Mishra, H.K. & Greenberger, S. (2020). The effect of natural matrix biopolymer membrane on hard-to-heal venous leg ulcers: a pilot randomised clinical trial. *J Wound Care*. 29(5), 295-302.
- Berenguer Pérez, M., López-Casanova, P., Sarabia Lavín, R., González de la Torre, H. & Verdú-Soriano, J. (2019). Epidemiology of venous leg ulcers in primary health care: Incidence and prevalence in a health centre-A time series study (2010-2014). *Int Wound J*. 16(1), 256-265.
- Bianchi, C., Cazzell, S., Vayser, D., Reyzelman, A.M., Dosluoglu, H., Tovmassian, G., et al. (2018). A multicentre randomised controlled trial evaluating the efficacy of dehydrated human amnion/chorion membrane (EpiFix®) allograft for the treatment of venous leg ulcers. *Int Wound J*. 15(1), 114-122.
- Bianchi, C., Tettelbach, W., Istwan, N., Hubbs, B., Kot, K., Harris, S., et al. (2019). Variations in study outcomes relative to intention-to-treat and per-protocol data analysis techniques in the evaluation of efficacy for treatment of venous leg ulcers with dehydrated human amnion/chorion membrane allograft. *Int Wound J*. 16(3), 761-767.
- Bonkemeyer Millan, S., Gan, R. & Townsend, P.E. (2019). Venous Ulcers: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 100(5), :298-305.
- Borges, E.L., Santos, C.M. & Soares, M.R. (2017). Modelo ABC para o manejo da úlcera venosa de perna. *Estima*. 15(3), 182-187.
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). (1998). *Lei no 9.610, de 19 de fevereiro de 1998, que altera, atualiza e consolida a legislação sobre direitos autorais e dá outras providências*. Diário Oficial da União. Brasília: Ministério da Saúde. Recuperado de [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/19610.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19610.htm)
- Colenci, R., Miot, H.A., Marques, M.E.A., Schmitt, J.V., Basmaji, P., Jacinto, J.D.S., et al. (2019). Cellulose biomembrane versus collagenase dressing for the treatment of chronic venous ulcers: a randomized, controlled clinical trial. *Eur J Dermatol*. 29, 387-395.
- Crawford, J.M., Lal, B.K., Durán, W.N. & Pappas, P.J. (2017). Pathophysiology of venous ulceration. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 5(4), 596-605.
- Cushman, M. (2007). Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol*. 44(2), 62-69.

- Elgarhy, L.H., El-Ashmawy, A.A., Bedeer, A.E. & Al-Bahnasy, A.M. (2020). Evaluation of safety and efficacy of autologous topical platelet gel vs platelet rich plasma injection in the treatment of venous leg ulcers: a randomized case control study. *Dermatol Ther.* 33(6), e13897.
- Frykberg, R.G. & Banks, J. (2015). Challenges in the treatment of chronic wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 4(9), 560-582.
- Hopman, W.M., Van Den Kerkhof, E.G., Carley, M.E., Kuhnke, J.L. & Harrison, M.B. (2014). Factors associated with health-related quality of life in chronic leg ulceration. *Qual Life Res.* 23, 1833-1840.
- Jones, J.E., Nelson, E.A. & Al-Hity, A. (2013). Skin grafting for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 1, CD001737.
- Kankam, H.K.N., Lim, C.S., Fiorentino, F., Davies, A.H. & Gohel, M.S. (2018). A summation analysis of compliance and complications of compression hosiery for patients with chronic venous disease or post-thrombotic syndrome. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 55, 406-416.
- Kirsner, R.S. & Vivas, A.C. (2015). Lower-extremity ulcers: diagnosis and management. *Br J Dermatol.* 173(2), 379-390.
- Lurie, F., Bittar, S. & Kasper, G. (2018). Optimal Compression Therapy and Wound Care for Venous Ulcers. *Surg Clin North Am.* 98(2), 349-360.
- Marston, W., Tang, J., Kirsner, R.S. & Ennis, W. (2016). Wound healing society 2015 update on guidelines for venous ulcers. *Wound Rep Reg.* 24, 136-144.
- McHugh, M.L. (2012). Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochemia Medica.* 22(3), 276-282.
- Meulendijks, A.M., Franssen, W.M.A., Schoonhoven, L. & Neumann, H.A.M. (2020). A scoping review on Chronic Venous Disease and the development of a Venous Leg Ulcer: The role of obesity and mobility. *J Tissue Viability.* 29(3), 190-196.
- Mikosinki, J., Di Landro, A., Kasztalska-Kazmierczak, K., Soriano, E., Caverzasio, C., Binelli, D., et al. (2021). Efficacy and Safety of a Hyaluronic Acid-Containing Cream in the Treatment of Chronic, Venous, or Mixed-Origin Leg Ulcers: A Prospective, Multicenter Randomized Controlled Trial. *Wounds.* 33(11), 285-289.
- Molnar, J.A., Vlad, L.G. & Gumus, T. (2016). Nutrition and Chronic Wounds: Improving Clinical Outcomes. *Plast Reconstr Surg.* 138(3 Suppl), 71S-81S.
- Moneib, H.A., Youssef, S.S., Aly, D.G., Rizk, M.A., & Abdelhakeem, Y.I. (2018). Autologous platelet-rich plasma versus conventional therapy for the treatment of chronic venous leg ulcers: a comparative study. *J Cosmet Dermatol.* 17(3), 495-501.
- Nair, B. (2014). Venous leg ulcer: Systemic therapy. *Indian Dermatol Online J.* 5(3), 374-377.
- Nascimento, J.W.A., Santos, R.S., Santos, T.M.R., Silva, A.L.B., Rodrigues, L.D.C., Silva, V.W., et al. (2021). Complications associated with intimate partner violence in pregnant women: a systematic review. *Int. J. Dev. Res.* 11(7), 48924-48928.
- Nelson, E.A. & Adderley, U. (2016). Venous leg ulcers. *BMJ Clin Evid.* 2016, 1902.
- Norman, G., Westby, M.J., Rithalia, A.D., Stubbs, N., Soares, M.O. & Dumville, J.C. (2018). Dressings and topical agents for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 6, CD012583.
- Nunes, C.A.B., Melo, P.G., Malaquias, S.G., Amaral, K.V.A., Alves, G.R., Meira, A.A., et al. (2020). Effectiveness of two bundles in venous leg ulcer healing: a randomized controlled trial. *J Vasc Nurs.* 37(4), 232-245.
- O'Donnell, T.F., Passman, M.A., Marston, W.A., Ennis, W.J., Dalsing, M., Kistner, R.L., et al. (2014). Management of venous leg ulcers: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery® and the American Venous Forum. *J Vasc Surg.* 60, 3S-59S.
- Page, M.J., McKenzie, J.E., Bossuyt, P.M., Boutron, I., Hoffmann, T.C., Mulrow, C.D., et al. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 372:n71.
- Pati, D. & Lorusso, L.N. (2018). How to Write a Systematic Review of the Literature. *HERD.* 11(1), 15-30.
- Rahmani, J., Haghighian Roudsari, A., Bawadi, H., Thompson, J., Khalooei Fard, R., Clark, C., et al. (2020). Relationship between body mass index, risk of venous thromboembolism and pulmonary embolism: A systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies among four million participants. *Thromb Res.* 192, 64-72.
- Rai, A.K., Janani, K. & Rai, R. (2020). Efficacy of topical timolol versus saline in chronic venous ulcers: a randomized controlled trial. *J Cutan Aesthet Surg.* 13(1), 18-23.
- Raju, R., Kethavath, S.N., Sangavarapu, S.M. & Kanjarla, P. (2020). Efficacy of cadexomer iodine in the treatment of chronic ulcers: a randomized, multicenter, controlled trial. *Wounds.* 31(3), 85-90.
- Santler, B. & Goerge, T. (2017). Chronic venous insufficiency - a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges.* 15(5), 538-556.
- Silva, J.M.S., Silva, M.G.S., Araújo, P.D.S., Araújo, P.R.S., Lima, A.G.T. & Cordeiro, J.K.R. (2022). Manejo de úlcera venosa no Serviço de Atenção Domiciliar: relato de experiência. *Research, Society and Development.* 11(9), e5311931399.
- Singer, A.J., Tassiopoulos, A. & Kirsner, R.S. (2017). Evaluation and Management of Lower-Extremity Ulcers. *N Engl J Med.* 377(16), 1559-1567.
- Stillwell, S., Fineout-Overholt, E., Melnyk, B.M. & Williamson, K.M. (2010). Evidence-based practice: step by step. *Am J Nurs.* 110(5), 41-47.

- Vieira, M.I.S., Beheregaray, F., Nunes, M.R. & Silva, K.S. (2021). Cuidados de enfermagem ao paciente com úlcera venosa: revisão integrativa. *Research, Society and Development*. 10(10), e455101019179.
- Vuyksteke, M.E., Colman, R., Thomis, S., Guillaume, G., Van Quickenborne, D. & Staelens, I. (2018). An Epidemiological Survey of Venous Disease Among General Practitioner Attendees in Different Geographical Regions on the Globe: The Final Results of the Vein Consult Program. *Angiology*. 69(9), 779-785.
- Xie, T., Ye, J., Rerkasem, K. & Mani, R. (2018). The venous ulcer continues to be a clinical challenge: an update. *Burns Trauma*. 6, 18.
- Wilcox, J.R., Carter, M.J. & Covington, S. (2013). Frequency of debridements and time to heal: a retrospective cohort study of 312 744 wounds. *JAMA Dermatol*. 149, 1050-1058.
- Zollino, I., Campioni, D., Sibilla, M.G., Tessari, M., Malagoni, A.M. & Zamboni, P. (2019). A phase II randomized clinical trial for the treatment of recalcitrant chronic leg ulcers using centrifuged adipose tissue containing progenitor cells. *Cytotherapy*. 21(2), 200-211.