

**Benefícios do uso do mel no tratamento do pé diabético: Scoping Review**

**Benefits of using honey to treat diabetic foot: A scoping review**

**Beneficios del uso de miel para tratar el pie diabético: revisión de alcance**

Recebido: 18/05/2020 | Revisado: 31/05/2020 | Aceito: 05/06/2020 | Publicado: 16/06/2020

**Isabel Dutra da Cruz**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2289-4581>

Universidade Federal do Rio do Norte, Brasil

E-mail: [beldutra0105@outlook.com](mailto:beldutra0105@outlook.com)

**Daliane Soares Dantas Monteiro**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2290-0291>

Universidade Federal do Rio do Norte, Brasil

E-mail: [dalianesoares@outlook.com](mailto:dalianesoares@outlook.com)

**Mikael de Araújo Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3010-4105>

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: [mikael-ar16@hotmail.com](mailto:mikael-ar16@hotmail.com)

**Bruno Oliveira Carreiro**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6681-9455>

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: [bocarreiro@yahoo.com.br](mailto:bocarreiro@yahoo.com.br)

**Érico Gurgel Amorim**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3473-2077>

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: [erico\\_gurgel@hotmail.com](mailto:erico_gurgel@hotmail.com)

**Raphael Raniere de Oliveira Costa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2550-4155>

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: [raphaelraniere@hotmail.com](mailto:raphaelraniere@hotmail.com)

## **Resumo**

O pé diabético pode ser compreendido como destruição de tecidos moles, infecção ou ulceração associada a alterações neurológicas e vasculares nos membros inferiores de portadores de diabetes mellitus (DM). É também uma das mais graves, dispendiosas e devastadoras complicações da DM, sendo as úlceras nos pés precursoras, em 85% dos casos, da amputação do membro inferior. Assim, o mel surge como uma alternativa de tratamento, sendo barato, com pouco risco de resistência bacteriana e amplamente disponível, fatores imprescindíveis para a continuidade do tratamento pelos pacientes. Este artigo é uma Scoping Review que pretende descrever as evidências de forma a elucidar os benefícios do mel no tratamento do pé diabético. A pesquisa engloba estudos primários, revisões, metanálises e/ou metassínteses, livros e guidelines, teses e dissertações, publicados em fontes indexadas ou na literatura cinzenta publicados nas bases de dados: Scielo, LILACS, Pubmed, The Cochrane Library, Web of Science, SCOPUS, CINAHL e Academic Search Premier, CAPS, Biblioteca Digital de Teses e Dissertações USP, Busca Integrada USP. Na literatura revisada, foram encontrados 33 diferentes benefícios descritos para o uso do mel. Dentre eles, destacam-se a maior taxa de cicatrização, propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias e desbridantes, entre outras. Portanto, os estudos analisados demonstraram uma grande variedade de benefícios, refletindo a complexidade de ação e a utilidade deste produto.

**Palavras-chave:** Benefícios; Mel; Tratamento e Pé diabético

## **Abstract**

Diabetic foot can be understood as the destruction of soft tissues, and as infections or ulcerations associated with neurological and vascular changes in the lower limbs of patients with Diabetes Mellitus (DM). It is also one of the most severe, costly, and devastating complications of DM, and foot ulcers are precursors of lower limb amputations in 85% of the cases. Thus, honey emerges as an alternative treatment which is economical, presents a low risk of bacterial resistance, and is widely available, indispensable factors for the continuity of treatment by the patients. This article is a scoping review with the objective of describing the evidence to elucidate the benefits of honey in the treatment of diabetic foot. The research includes primary studies, reviews, meta-analyses and/or meta-syntheses, books and guidelines, theses, and dissertations, published in indexed sources or in the gray literature published in the following databases: Scielo, LILACS, Pubmed, The Cochrane Library, Web of Science, SCOPUS, CINAHL, and Academic Search Premier, CAPS, the USP Digital Library of Theses and Dissertations, and the USP Integrated Search Portal. In the literature

reviewed, 33 different benefits have been found which are described for the use of honey. Among these benefits, the higher healing rate and anti-microbial, anti-inflammatory, and debriding properties stand out, among others. Therefore, the analyzed studies showed a wide variety of benefits, which reflects the complexity of the action and the usefulness of this product.

**Keywords:** Benefits; Honey; Treatment and Diabetic Foot

### **Resumen**

El pie diabético puede entenderse como la destrucción de tejidos blandos, infección o ulceración asociadas con cambios neurológicos y vasculares en las extremidades inferiores de pacientes con diabetes mellitus (DM). Es también una de las complicaciones más graves, costosas y devastadoras de la DM, y las úlceras del pie son en el 85% de los casos, precursoras de la amputación de miembros inferiores. Así, la miel surge como un tratamiento alternativo, que es económico, presenta poco riesgo de resistencia bacteriana y se encuentra ampliamente disponible, factores imprescindibles para la continuidad del tratamiento por parte de los pacientes. Este artículo es una revisión de alcance que tiene como objetivo describir la evidencia para dilucidar los beneficios de la miel en el tratamiento del pie diabético. La investigación incluye estudios primarios, revisiones, metanálisis y/o meta-síntesis, libros y guías, tesis y disertaciones, publicados en fuentes indexadas o en la literatura gris publicada en las siguientes bases de datos: Scielo, LILACS, Pubmed, The Cochrane Library, Web of Science, SCOPUS, CINAHL y Academic Search Premier, CAPS, Biblioteca Digital de Tesis y Disertaciones de la USP, y Portal de Búsqueda Integrada de la USP. En la literatura revisada, se han encontrado 33 beneficios diferentes descriptos para el uso de la miel. Entre ellos, se destacan la mayor tasa de curación y propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias y de desbridamiento, entre otras. Por lo tanto, los estudios analizados demostraron una amplia variedad de beneficios, lo que refleja la complejidad de la acción y la utilidad de este producto.

**Palabras clave:** Beneficios; Miel; Tratamiento y Pie diabético

### **1. Introdução**

O Grupo de Trabalho Internacional sobre Pé Diabético (International Working Group on the Diabetic Foot, IWGDF) conceitua pé diabético como destruição de tecidos moles, infecção ou ulceração associado a alterações neurológicas e vários graus de doença arterial

periférica em membros inferiores (Bakker, Apelqvist, Lipsky, Van Netten, & Schaper, 2015). As anormalidades encontradas nessa afecção causam alterações anatômicas e fisiológicas dos pés, ocasionando surgimento de pontos de pressão, ressecamento cutâneo, cicatrização mais lenta e ineficaz. Essas alterações aumentam o risco de úlceras nos pés, podendo evoluir para complicações mais graves, como infecções e amputações (Brasil, 2016).

O pé diabético é uma das mais graves, dispendiosas e devastadoras complicações da diabetes mellitus (DM). Esta condição é secundária às alterações microvasculares da doença, o seu desenvolvimento está diretamente relacionado ao controle glicêmico do paciente e associado a fatores como idade, índice de massa corporal (IMC), duração do diabetes, LDL-C, e pressão arterial sistólica (PAS) (Litwak, 2013). Essa condição aumenta a mortalidade duas vezes quando comparado a diabéticos que não possuem úlceras, além de contar com grande mortalidade após amputação, de 39%-68% em 5 anos (Megalla et al., 2019). Ainda existem as consequências psicossociais, sobretudo em pacientes submetidos a amputações, os quais apresentam baixos scores na avaliação da qualidade de vida, maior severidade nos diagnósticos de depressão e ansiedade comparados a portadores da doença pulmonar obstrutiva crônica ou em hemodiálise e (Monteiro, 2016).

As complicações causadas pelo pé diabético são as principais causas de internações hospitalares, amputação de membros inferiores e mortalidade em pacientes com diabetes em todo o mundo, sendo a ulceração nos pés a principal. Elas são as precursoras em 85% dos casos da amputação do membro inferior. Uma coorte prospectiva de 534 pacientes relatou o histórico de úlcera ou amputação do pé diabético, uso de insulina, sexo masculino, neuropatia distal e deformidade do pé como fatores associados ao aumento do risco de úlcera do pé diabético (Neville, Kayssi, Buescher e Stempel, 2016; Yazdanpanah, 2018).

O processo de cicatrização é essencial para elaborar uma estratégia de intervenção voltada à aceleração do reparo tecidual, a consequente melhoria da úlcera no pé diabético e assim evitar a necessidade de amputação (Weaving & Walker, 2019). Apesar de não existir um tratamento específico, os princípios gerais consistem em um curativo tópico eficaz em manter umidade fisiológica saudável e facilitar o desbridamento autolítico através da atividade de enzimas endógenas, melhorando a formação de tecido granular e aprimorando o gerenciamento de carga bacteriana (Jaffe & Wu, 2019).

Existem diversas opções de coberturas com antimicrobianos tópicos importantes para contenção e prevenção do biofilme, porém apresentam custo elevado (Andrade et al., 2019). Atualmente, ácidos graxos essenciais, como o óleo de girassol, são os mais utilizados nas lesões, devido ao seu baixo custo e ampla disponibilidade no serviço público (Andrade et al.,

2019). Outra opção é utilização de mel, particularmente nos países em desenvolvimento, pois possui um custo com base ambiental, é clinicamente eficaz e seguro (Moghazy et al., 2010). Em razão de suas propriedades antimicrobianas, o mel de abelha se mostra aliado ao tratamento de feridas, como o pé diabético (Labban, 2014).

O mel possui várias propriedades antibacterianas que contribuem para sua capacidade de cicatrização de feridas, como a liberação de peróxido de hidrogênio em quantidade suficiente para auxiliar no desbridamento autolítico de tecido necrótico, sem prejudicar o tecido granular, bem como, acidez e efeito osmótico, que minimizam o crescimento de patógenos. Além disso, estimula a liberação de fatores de crescimento e apresenta ação antioxidante e anti-inflamatória contribuindo para um aumento na taxa de cicatrização (Kateel et al., 2016). Ainda há relatos de utilização do mel em enxertos de pele, feridas traumáticas infectadas, mucosite por radiação, fasciíte necrosante, abscessos e muitos outros tipos de ferida (White, 2005). Dessa forma, a presente revisão visa descrever as evidências de forma a elucidar os benefícios do mel do no tratamento do pé diabético.

## **2. Metodologia**

A revisão foi desenvolvida de acordo com Scoping Review, segundo recomendações do Joanna Briggs Institute (JBI), cujo objetivo é fornecer um mapa das evidências disponíveis. Primeiramente, foi elaborado o título da pesquisa com mnemônico “PCC” para População, Conceito e Contexto, aplicado ao estudo: P-pacientes com pé diabético; C-benefícios; C-tratamento com utilização de mel, como um guia para construir um título claro e significativo, seguido pela elucidação do objetivo da revisão e, depois, construção da pergunta norteadora da pesquisa, sendo usada a mesma estratégia "PCC" (Petters et al., 2017). A busca e a seleção dos estudos seguiram a pergunta norteadora “quais benefícios, para o paciente, do uso do mel no tratamento do pé diabético?”.

A estratégia de busca individual segundo Joanna Briggs Institute (JBI) (Peters et al., 2017), foi aplicada nos seguintes bancos de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), National Library of Medicine (PubMed), The Cochrane Library, Web of Science, SCOPUS, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) e Academic Search Premier (via plataforma EBSCO) e Biblioteca Digital de Teses e Dissertações USP, Busca Integrada USP e banco de Teses CAPS considerando elegíveis estudos primários, revisões, metanálises e/ou metassínteses, livros e guidelines, teses e dissertações, publicados em fontes

indexadas ou na literatura cinzenta e nos idiomas português, inglês e espanhol.

Foram utilizado os descritores de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH): honey or mel or miel and pé diabético or diabetic foot/diabetic feet or foot ulcer, diabetic or pie diabético and tratamento/terapêutica or terapêutica or therapeutics or therapy or treatment or therapies or treatments and benefits.

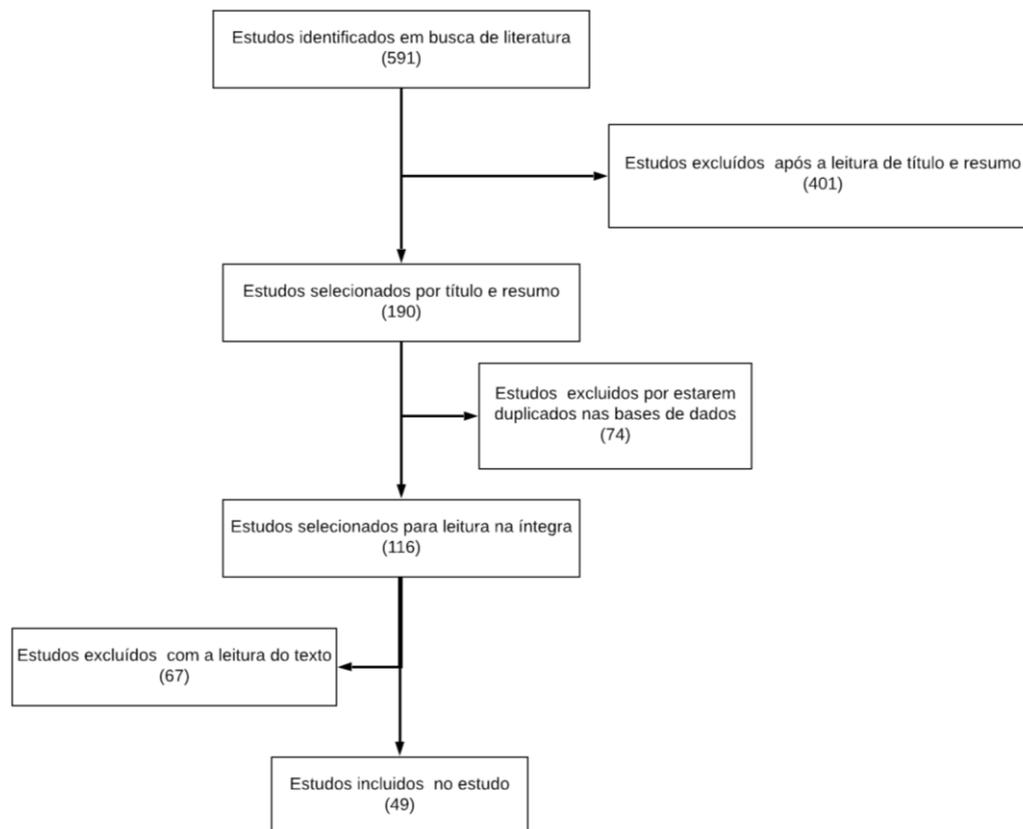
Para seleção dos artigos, foi realizada a leitura criteriosa do título, resumo e, quando esses não foram suficientes, foi realizado a leitura na íntegra do artigo. Na análise de adequação foram definidos os critérios de inclusão e exclusão que foram orientados e direcionados através da pergunta da revisão para seleção de artigos e os tipos de trabalhos incluídos na pesquisa. Depois de selecionados os artigos, foi utilizado um instrumento de extração de dados adaptado Appendix 11. Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual, JBI, 2020. Por último, foi feita a análise dos dados com resumo das evidências em relação ao objetivo da revisão (Peters et al., 2015, 2017, 2020).

A análise dos dados se desenvolveu em consonância ao objetivo do estudo, embasando conclusões crítico-reflexivas e observando quaisquer implicações das descobertas por meio do mapeamento dos dados obtidos, com identificação, caracterização e compilação das evidências que foram apresentadas através de tabelas e gráficos, abordando os tópicos da pesquisa (Nyanchoka et al., 2019).

### **3. Resultados e Discussão**

Foram identificados 591 estudos com potencial para serem incluídos no estudo. Após a realização da leitura dos títulos e resumos, 190 estudos foram selecionados, sendo 74 excluídos por estarem repetidos. Para leitura na íntegra, foram selecionados 116 estudos, 67 excluídos após análise na íntegra e 49 incluídos por responderem à questão da pesquisa.

Figura 1. Diagrama do processo de seleção dos estudos e resultados.



Fonte: Elaborado pelo autor

Os estudos foram realizados entre 2001 e 2019, sendo a maioria (18,2%) publicado no ano de 2018. Os Estados Unidos foi o país com o maior número de estudos (20,4%), seguido por outros nove países, sendo apenas dois provenientes de países desenvolvidos: Reino Unido (10,2%) e Inglaterra (6,1%) e outros sete países eram considerados em desenvolvimento, sendo esses Paquistão (10,2%), Índia (8,2%) e Indonésia (6,1%), Arábia Saudita (4,1%), China (4,1%), Irã (4,1%) e Malásia (4,1%). Catar, Cuba, Colômbia, Egito, Nova Zelândia, Austrália, Itália, México, Bélgica, França e Tailândia totalizaram os 22% restante das publicações. O continente asiático contempla 44,9% das publicações, refletindo o interesse pelo tema nessa região, enquanto o continente europeu possui 22,3% dos estudos, América do Norte 20,4%, América Latina 6%, Oceania 4% e, por último, a África, representada pelo Egito, com 2% das publicações.

A área dos pesquisadores mais referenciados na literatura foi a medicina em conjunto com especialidades médicas, com 53,1% das publicações, seguidos pela colaboração interdisciplinar de pesquisadores, com 22,4%. A área da enfermagem somou 13,7% das publicações, profissionais biomédicos 4,1% e, por fim, pesquisadores das áreas de ciências biológicas, farmácia e nutrição com 2%. O quadro 1 apresenta a caracterização da amostra.

Quadro 1 – Caracterização dos 50 estudos avaliados conforme ano de publicação, autoria,

periódico, país do estudo e área dos pesquisadores.

Estudo/ código	Ano	Autoria	Periódico	País do estudo	Área dos pesquisadores
01	2018	Auguskani, J.	Biomedical Research	Arábia Saudita	Biomedicina
02	2018	Bashir, U., Maqsood, R., & Shabbir, H	Pakistan Armed Forces Medical Journal	Paquistão	Medicina
03	2005	Moore, A., & Mcquay, H.	Pulse clinical	Estados Unidos	Medicina
04	2017	Nwabudike, L., & Maruhash, E.	Wounds International	Inglaterra	Medicina
05	2019	Block, A., & Wu, E.	The Diabetic Foot Journal	Estados Unidos	Interdisciplinar
06	2018	Bishop, A.	The Diabetic Foot Journal	Estados unidos	Enfermagem
07	2015	Wu, L., Norman, G., Dumville, JC., Meara, O., & Bell- syer, S.	The Cochrane database of systematic reviews	Inglaterra	Enfermagem
08	2016	Mohamed, H	Journal of Diabetes and Related Disorders	Catar	Medicina
09	2008	Shukrimi, A., Sulaiman, A., & Halim, A., & Azril A.	Medical Journal of Malaysia	Malásia	Especialidades médicas
10	2015	Imran, M., Hussain, M., & Baig, M.	Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan	Paquistão	Interdisciplinar
11	2017	Kateel, R. et al.	Complementary Therapies in Clinical Practice	Índia	Interdisciplinar
12	2017	Reyes, A., González, T., Clavel, O., Tamayo, Y., & Ramírez Y.	Revista médica Multimed	Cuba.	Interdisciplinar
13	2016	Trujillo, O.,	Revista Uruguay de	Colômbia	Enfermagem

		Catrillón, C., Giraldo, L., Gutiérrez, L., & Sepulveda, S.	Enfermería		
14	2018	Wang, C., Guo, M., Zhang, N., & Wang, G.	Complementary Therapies in Clinical Practice	China	Enfermagem
15	2018	Ritonga, H., & Daulay, M.	Enfermaría Clínica	Indonésia	Enfermagem
16	2014	Mohamed, H., Lenjawi, B., Salma, M., & Abdi, S.	Journal of Tissue Viability	Qatar	Medicina
17	2009	Makhdoom, A., et al.,	Journal of Ayub Medical College	Paquistão	Medicina
18	2008	Eddy, J., Gideonsen, M., & Mack, P.	Wisconsin Medical Journal	Estados Unidos da América	Medicina
19	2014	Surahio, A., Khan, A., Farooq M., & Fatima, I.	Journal of Ayub Medical College	Arábia Saudita	Medicina
20	2010	Moghazy, A. et al.,	Diabetes Research and Clinical Practice	Egito	Medicina
21	2005	Eddy, J., & Gideonsen, M.	The Journal of family practice	Estados Unidos	Medicina
22	2016	Kateel, R., Adhikari, P., Augustine, A., & Ula, S.	Complementary Therapies in Clinical Practice	Índia	Interdisciplinar
23	2008	Molan, C., & Betts, A.	Advances in skin & wound care	Nova Zelândia	Ciências biológicas
24	2019	Zhang, X., Sun, D., & Jiang C.	Journal of Diabetes	Austrália	Interdisciplinar
25	2018	Teobaldi, I. et al.	Endocrinology, diabetes & metabolism	Itália	Medicina

			case reports		
26	2019	Karimi, Z. et al.	Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology	Irã	Medicina
27	2019	Astrada, A., Nakagami, G., Jais, S., & Sanada, H.	JOURNAL OF WOUND CARE	Indonésia	Interdisciplinar
28	2018	Grajales-conesa, J.	Salud pública de méxico	México	Medicina
29	2015	Boateng, J., & Catanzano, O.,	JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES	Inglaterra	Farmácia
30	2012	Jan, W., Shah, H., Khan, M., Fayaz, M., & Ullah, N	Journal of Postgraduate Medical Institute	Paquistão	Medicina
31	2014	Braun, L., Fisk W., Lev- tov, H., Kirsner, R., & Isseroff, R.	American Journal of Clinical Dermatology	Estados Unidos	Medicina
32	2007	Diehr, S., Hamp, A., & Jamieson, B.	The Journal of Family Practice	Estados Unidos	Medicina
33	2014	Barui, A. et al.,	Wound Medicine	Índia	Interdisciplinar
34	2012	Leaper, D. et al.	International Wound Journal	Reino Unido	Interdisciplinar
35	2012	Abad, C., & Safdar, N.	Current Infectious Disease Reports	Estados Unidos	Medicina
36	2014	Labban, L.	Journal of Medical Society	Índia	Nutrição
37	2013	Vandamme, L., Heyneman, A., Hoeksema, H., Verbelen, J., & Monstrey, S.	Burns	Bélgica	Especialidades médicas
38	2019	Tchero, H., Kangambega, P., Fluieraru, S.,	F1000Research	França	Especialidade médicas

		Bekara, F., & Teot, L.			
39	2014	Tian, X et al.,	International Journal of Nursing Sciences	China	Interdisciplinar
40	2011	Evers, L.,	Wounds uk	Reino Unido	Enfermagem.
41	2017	Rahimnejad, M., Derakhshanfar, S. & Zhong, W.	Burns & trauma	Reino Unido	Medicina
42	2007	Cooper, R.	GMS Krankenhaushygiene interdisziplinär	Reino Unido	Biomedicina
43	2005	White, R.	Nursing Standard	Reino Unido	Enfermagem
44	2001	Bowler, P., Duerden, B., & Armstrong, D.	Clinical microbiology reviews	Estados Unidos	Medicina
45	2014	Alam, F., Islam, A., Gan, S., & Khalil, I.	Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine	Malásia	Interdisciplinar
46	2018	Kefani, P., Putra, I., & Roosseno, R.	Medical Journal of Indonesia	Indonésia	Especialidades médicas
47	2018	Orrapin, S., & Rekasem, K.	The International Journal of Lower Extremity Wounds	Tailândia	Especialidade médicas
48	2017	Delshad, E., Tavakkoli-kakhri, M., & Motavasselian, M.	Iranian Red Crescent Medical Journal	Irã	Medicina
49	2009	Lipsky, B., & Hoey, C.	Clinical infectious diseases	Estados Unidos	Medicina

Fonte: Elaborado pelo autor

O quadro 2 apresenta as características gerais dos estudos incluídos. A maioria dos estudos apresentou como metodologia de pesquisa revisão narrativa da literatura (30,6%), relato de caso (20,4%), revisão sistemática (16,3%), ensaio clínico (16,3%), estudo observacional (6,1%), revisão integrativa da literatura (4,1%), estudo quase experimental (4,1%) e, por último, um estudo de análise química (2%).

Quadro 2 – Estudos analisados conforme n amostral, participantes, características das lesões desenho metodológico e tipo de mel/tipo de cobertura utilizada.

Estudo / código	Nº/ Amostra	Participantes	Características das lesões	Desenho metodológico	Tipo de mel utilizado/tipo de cobertura
1	-	-	-	Estudo da análise química do mel	Mel natural
2	95	60 sexo masculino 35 sexo feminino	Úlceras diabéticas do pé, envolvendo pele e subcutânea	Ensaio controlado e randomizado.	Mel esterilizado, foi escorrido sobre a ferida, esponja seca colocado sobre a ferida e enfaixado.
3	1	sexo masculino	As úlceras mediram 8x 5 e 3 x 3cm e foram infectados com MRSA, enterococos resistentes à vancomicina e pseudomonas.	Relato de caso	Mel de supermercado (natural)
4	1	sexo masculino	Grande (aproximadamente 20 x 12 cm), úlcera irregular em forma de L na parte inferior perna anterior e lateral direita, com uma base de granulação, exsudato copioso claro e alguma sujeira	Relato de caso	Mel de grau médico
5	22	Artigos	Úlceras dos pés infectadas e não infectadas	Revisão sistemática	Mel esterilizado
6	-	Artigos	Úlceras de pés diabéticos infectado	Revisão Narrativa	Não especificado

7	13	Artigos	-	Revisão sistemática	Mel de grau médico
8	30	15 sexo masculino 15 sexo feminino	Úlceras que se estendiam até os ossos. O diâmetro das feridas variava de 1 cm a 6,5 cm	Ensaio clínico não randomizado	Mel natural
9	30	15 sexo masculino 15 sexo feminino	Úlceras grau II de Wagner	Ensaio clínico controlado e randomizado	Uma fina camada de mel foi derramada sobre a ferida e a ferida foi então coberta com gaze estéril e enfaixado
10	348	188 sexo masculino 160 sexo feminino	Úlceras grau I e II de Wagner	Ensaio clínico controlado e randomizado	Mel esterilizado
11	-	-	Úlceras de pé diabético contaminadas com 5 cepas de cada uma das seguintes bactérias: Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus e Escherichia coli.	Estudo Observacional	Mel de abelha esterilizado e diluído em várias concentrações (100%, 75%, 50%, 25%).
12	1	sexo feminino	Úlcera de pé diabético grau III de dimensões 13 x 9 x 2,5 cm. Apresenta dor que impossibilita	Relato de Caso	Mel tópico

			caminhar, secreção purulenta e mal odor originada de abscesso.		
13	80	Artigos	Úlceras venosas	Revisão Integrativa	Mel de abelha
14	244	Artigos	Úlceras do Pé Diabético	Revisão Sistemática e Metanálise	Curativo com mel
15	-	sexo masculino e feminino	Úlceras de pé diabético.	Estudo Quase-experimental	“Sialang honey” (mel tópico), gaze e um filme transparente, funcionando como um curativo oclusivo.
16	1	sexo feminino	Úlcera neuropática plantar	Relato de Caso	Mel comercial com cobertura a base de glicerina.
17	12	8 sexo masculino 4 sexo feminino	Úlceras em pé diabético tipos I, II, III e IV de Wagner.	Ensaio Clínico não randomizado	Mel natural
18	-	Artigos	Úlceras de pé diabético	Revisão Narrativa	Mel natural
19	172	102 sexo masculino 70 sexo feminino	Úlceras de pé diabético complicadas e persistentes	Estudo Observacional Prospectivo	Curativo com uma fina camada de mel disponível na localidade
20	30	sexo masculino e feminino	Úlceras de pé diabético com ou sem infecção presente.	Estudo Observacional Prospectivo	Gaze submergida em mel, com posterior retirada de excesso
21	1	sexo masculino	As úlceras mediram 8 x 5 e 3 x 3cm e foram infectados com MRSA, enterococos	Relato de caso	Mel de supermercado (natural)

			resistentes à vancomicina e pseudomonas após grande gasto com outras terapias. Depois de amputação de 3 dedos, o paciente iniciou a terapia das lesões com mel.		
22	15	Artigos	Úlcera no pé diabético tratado com mel.	Revisão sistemática	Mel tópico e combinações de mel com antimicrobianos e hidroalginato
23	83 estudos	Artigos	Muito amplo, analisou até feridas em animais experimentais.	Revisão narrativa	Mel Leptospermum (natural), processado com aquecimento mínimo. Relata também uso de curativo com mel e fibra de alginato.
24	21 estudos	Artigos	Úlcera no pé diabético	Revisão Sistemática e Metanálise	Curativos impregnados com mel.
25	1	sexo masculino	Úlcera crônica posterior do membro inferior direito com exposição do tendão.  Inicialmente, lesão provocada por trauma doméstico, foi ao médico 4 meses depois. Lesão do tamanho de 62 × 51 mm com exposição do tendão, vermelhidão perilesional leve,	Relato de caso	Curativo à base de mel e colágeno (ou seja, 60% de colágeno e 40% de mel) na parte superior do tendão vital e um gel de mel 100% na pele.  Curativos com bálsamo de mel (composto por 50% de mel e 50% de cera de abelha).

			exsudato moderado e infectada por <i>Staphylococcus aureus</i> sensível à meticilina, <i>Klebsiella oxytoca</i> e <i>Morganella morganii</i> .		
26	45	9 sexo masculino 6 sexo feminino	Lesões de pé diabético. Foram graduados no sistema Wagner de classificação e localizavam-se em sola e dedos do pé e no calcanhar.	Ensaio clínico controlado e randomizado.	Mel comercial
27	1	sexo feminino	Úlcera de pé diabético de difícil cicatrização no pé direito, estendendo-se do topo do dedão do pé ao médio-metatarso dorsal.	Relato de caso	Mel natural
28	19	14 sexo masculino 5 sexo feminino	Úlcera de pé diabético e úlceras de pé diabético grau 2 na classificação Wagner	Ensaio clínico controlado e randomizado.	Mel de abelha sem ferrão, espécies nativas de abelhas (natural). E mel de abelha sem ferrão misturado com um tratamento convencional chamado U (colágeno e cloranfenicol).
29	-	Artigos	Úlceras de pé diabético, venosa, arterial e de pressão.	Revisão narrativa.	Mel natural, mel industrializado de alto padrão antibacteriano, mel com própolis.

30	100	63 sexo masculino 37 sexo feminino	Úlcera de pé diabético grau I-IV de Wagner	Estudo quase experimental	Curativos impregnados com mel.
31	34	Artigos	Úlcera de pé diabético	Revisão integrativa	Curativos impregnados com mel
32	-	Artigos	Feridas crônicas.	Revisão narrativa	Mel tópico e curativo impregnado com mel
33	6	sexo feminino e masculino	Úlceras diabéticas no membro inferior (origem traumática) com exsudação de pus, mau cheiro e tecidos necróticos e que não respondem aos antibióticos tópicos convencionais	Ensaio clínico não randomizado	Curativo oclusivo com mel(natural)
34	-	Artigos	-	Revisão narrativa	Curativo à base de gel.
35	-	Artigos	Úlcera de pé diabético	Revisão narrativa	Curativo impregnado com mel
36	-	Artigos	Úlcera de pé diabético	Revisão narrativa	Curativo impregnado com mel
37	55	Artigos	Queimaduras humanas, úlceras e outras feridas.	Revisão sistemática.	Mel (não especifica o tipo ou forma de uso)
38	15	Artigos	Úlcera de pé diabético infectada	Revisão sistemática	Mel (não especifica o tipo ou forma de uso)
39	4.	Artigos	Úlcera de pé diabético em pacientes que não sejam acompanhados por outras patologias, como o último estágio	Revisão sistemática	Curativo impregnado com mel

			do câncer e o tratamento com esteroides.		
40	1	1 sexo feminino	Úlcera diabética infectada: Úlcera por pressão em paciente diabética localizada no calcanhar com sinais de infecção por Pseudomonas aeruginosa, conforme indicado pela cor do exsudato quando a pele foi rompida, apesar do uso de antibióticos orais. Após uma semana de curativo com hidrogel a ferida não parecia estar melhorando e foi usado o curativo com mel.	Relato de caso	Curativo L-Mesitran Tulle
41	-	Artigos	-	Revisão narrativa	Mel (não especifica o tipo ou forma de uso)
42	-	Artigos	-	Revisão narrativa	Mel natural
43	-	Artigos	-	Revisão narrativa	Curativo impregnado com mel ou gel de mel, irá depender do tipo de lesão
44	-	Artigos	-	Revisão narrativa	Mel (não especifica o tipo ou forma de uso)
45	-	Artigos	Úlcera diabética	Revisão narrativa	Mel natural, gel à base de mel
46	2	2 sexo feminino	1: Úlcera no pé diabético tipo Wagner grau III.	Relato de caso	Curativo impregnado de mel

			<p>Descontinuidade do tecido com leito muscular no plantar esquerdo, bordas irregulares e inchaço ao redor da ferida. Nenhum sangramento ativo ou infiltração de exsudato foram observados. Pus e odor foram facilmente detectados. O tamanho da ferida foi de 9 cm x 5 cm x 2,5 cm na plantar e 4 cm x 3 cm x 1,5 cm na parte medial do pé. Havia sensibilidade e sensação nociceptiva na área lesada.</p> <p>2: Na região antebraquial esquerda, foram observadas escaras com bordas irregulares, edema tecidual, pus e mau odor. Não foram encontrados sangramentos ativos nem exsudatos na ferida. O tamanho da ferida foi de 24 cm x 6,5 cm. Havia sensibilidade na ferida.</p>		
47	-	Artigos	Ferida isquêmica	Revisão narrativa	Mel (não especifica o tipo ou forma de uso)
48	1	sexo	Úlceras neuropáticas	Relato de caso	Curativo

		feminino	Wagner grau II posteriores a pequeno acidente de carro. A paciente também se queixou de dor profunda na ferida.		impregnado com mel
49	-	Artigos	-	Revisão narrativa	Mel (não especifica o tipo ou forma de uso).

Fonte: Elaborado pelo autor

Foram identificadas um total de 33 benefícios. A diminuição do tempo de cicatrização/aumento da taxa de cicatrização foi o benefício mais citado (55%). Além disso, a ação anti-inflamatória e ação antibacteriana foram benefícios mencionados com maior frequência. A promoção do desbridamento pelo mel, a ação antimicrobiana, desodorizante, o baixo custo, e a indução da reepitelização também foram encontrados na revisão. O quadro 3 lista os benefícios encontrados e suas respectivas frequências.

Quadro 3– Benefícios descritos, frequência de citações nos artigos analisados e código dos artigos que os citaram.

Benefícios descritos	Fr	Códigos dos artigos que citaram o benefício
Diminui tempo de cicatrização/aumenta taxa de cicatrização	27	10, 12, 13, 14, 16, 17, 20, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 39, 40, 41, 43, 46, 47, 48, 49
Ação anti-inflamatória	21	01, 05, 07, 08, 12, 13, 15, 17, 23, 25, 27, 29, 34, 36, 37, 39, 41, 43, 46, 47, 48
Ação antibacteriana	21	01, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 21, 23, 33, 34, 35, 37, 38, 42, 46, 47, 48, 49
Promove desbridamento	17	05, 06, 13, 14, 15, 23, 29, 34, 36, 37, 39, 40, 41, 43, 45, 46, 47
Ação antimicrobiana	16	01, 02, 05, 06, 07, 11, 19, 20, 25, 29, 36, 39, 41, 43,

		44, 45
Ação desodorizante	13	05, 06, 09, 27, 29, 34, 37, 40, 42, 43, 44, 45, 47
Induz reepitelização	9	01, 13, 25, 39, 40, 41, 43, 46, 47
Baixo custo	8	04, 21, 25, 26, 28, 39, 45, 47
Sem efeitos adversos/segurança	8	04, 22, 30, 34, 39, 40, 47, 49
Promove adequado balanço de umidade	8	15, 29, 33, 34, 39, 40, 43, 47
Ação bacteriostática	6	01, 30, 32, 34, 48, 49
Reduz edema	6	09, 34, 39, 43, 47, 48
Aumenta depuração bacteriana	5	22, 23, 39, 41, 47
Ação antioxidante	5	01, 13, 25, 33, 47
Promove granulação	5	08, 20, 39, 40, 46
Evita desenvolvimento de resistência contra antibióticos tradicionais	5	18, 20, 21, 36, 44
Diminui risco de amputação do membro	5	17, 19, 22, 30, 48
Reduz exsudato	5	34, 39, 40, 43, 47
Promove angiogênese	4	33, 39, 40, 45
Redução de dor na ferida	4	37, 40, 43, 48
Reduz formação de cicatrizes	4	25, 41, 43, 45
Fácil disponibilidade	3	02, 34, 45
Bom custo benefício	3	04, 18, 20
Inibição do biofilme	3	34, 36, 49
Facilidade de uso	3	04, 19, 45
Estimula a atividade imunorregulatória	2	17, 47
Previne formação do biofilme	2	29, 34
Inibe o ambiente hiperglicêmico em feridas diabéticas	1	33
Redução de dor na troca de curativos	1	09
Previne infecção	1	42

Diminui tempo de desbridamento	1	14
Capacidade de iniciar cicatrização em feridas dormentes	1	43
Estimula síntese de colágeno	1	39

Fonte: Elaborado pelo autor

O mel natural de abelha, sem qualquer tipo de procedimento, bem como coberturas impregnadas com mel foram os mais citados na literatura, algumas dessas à base de glicerina, outros curativos apenas com gaze e mel tópico, às vezes envoltos por papel filme para simular um curativo oclusivo. Ainda foram vistos curativos com fibras de alginato ou com gaze mergulhada em mel, usada após retirada do excesso deste. Outro tipo muito comum foi o mel esterilizado ou “mel de grau médico”, que passa por processos que eliminam esporos bacterianos e outros possíveis contaminantes, o qual foi utilizado tanto como agente isolado tópico, quanto associado a coberturas de esponja.

Outros foram mel de abelha esterilizado diluído em diversas concentrações, combinações de mel com antimicrobianos e hidroalginato, curativos à base de mel e colágeno ou bálsamo de mel (composto por 50% de mel e 50% de cera de abelha), mel com própolis, mel de abelha sem ferrão, isoladamente ou com cloranfenicol e colágeno. Por fim, foram citados também o curativo L-Mesitran Tulle (curativo de polietileno com mel estéril em sua composição), gel à base de mel e mel de Manuka (obtido da *Leptospermum scoparium*, planta arbustiva nativa da Nova Zelândia e Austrália), muito conhecido por suas propriedades antimicrobianas, porém, de alto custo.

A partir da análise dos benefícios, a diminuição do tempo de cicatrização / aumento taxa de cicatrização foi o mais referido. O mel de abelha promove a cura, entre outros motivos, pela ação que exerce sobre a divisão celular, síntese e maturação de colágeno, contração e epitelização da ferida e melhora do equilíbrio nutricional. Além disso, sua acidez beneficia a ação antibacteriana dos macrófagos e contribui para cura (Reyes, González, Clavel, Tamayo, & Ramírez, 2017).

Imran, Hussain e Baig (2015) trouxeram uma grande análise do efeito do tratamento de feridas de pé diabético com mel. Trezentos e setenta e cinco pacientes com úlcera diabética grau 1 e 2 de Wagner foram incluídos no estudo. Esses pacientes foram divididos em dois grupos; o grupo A (n = 195) tratado com curativo de mel e o grupo B (n = 180) tratado com curativo e agrupamento salino normal.

O número de feridas incompletamente curadas após 120 dias foi menor no grupo tratado com mel em comparação ao grupo tratado com solução salina: 32 (17,87%) contra 53

(31,36%), respectivamente. As razões desse resultado podem ser a potente atividade anti-inflamatória e antibacteriana e o aumento da liberação do fator de crescimento e dos efeitos desbridantes do mel. E também o aumento do fluxo linfático na ferida, o que é útil para a remoção de toxinas (Imran, Hussain, & Baig, 2015).

Para acelerar a taxa de cicatrização do pé diabético, o mel age através de múltiplos mecanismos, como seu amplo espectro bacteriano que evita infecções, além de ser uma solução hipertônica com pressão osmótica de aproximadamente 105 atmosferas de pressão, impedindo a proliferação bacteriana. Ainda contém peróxido de hidrogênio, essencial para proteger contra infecções e feridas limpas, agilizando efetivamente o processo de cicatrização de feridas (Wang, Guo, Zhang, & Wang, 2018).

Não obstante, o pH baixo pode inibir a atividade da protease, reduzindo assim a destruição da matriz necessária para o reparo do tecido; sua acidez também é um dos mecanismos de prevenção contra infecções. Ademais, um ambiente ácido pode aumentar a liberação de oxigênio da hemoglobina, afetando positivamente o processo de cicatrização de feridas. Além disso, o mel também pode melhorar a mitose dos linfócitos B e linfócitos T e promover a fagocitose dos neutrófilos, aumentando a atividade antibacteriana e melhorando o reparo de feridas (Wang, Guo, Zhang, & Wang, 2018). Ele também fornece oligoelementos essenciais que ajudam no processo de cicatrização (Mohamed, Lenjawwi, Salma, & Abdi, 2014, Eddy, Gideonsen, & Mack, 2008).

Outras formas de contribuição do mel para o processo de cicatrização são: manutenção da umidade nas feridas, permitindo a migração epidérmica e estimulação de citocinas inflamatórias (por exemplo, TN- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ ) por macrófagos (Eddy, Gideonsen, & Mack, 2008). Também é citado o fator psicológico como uma das formas de ação do mel para diminuição do tempo de cicatrização, visto que é conhecido como remédio sagrado em alguns países, como no Egito (Moghazy et al., 2010).

As baixas taxas de cicatrização observadas em feridas diabéticas podem ser devido à falta de insulina ou à falta de resposta à insulina. Então, afora as formas de contribuição já descritas para cicatrização de feridas pelo mel, ele pode ajudar por ter um efeito mimético à insulina: quando administrado por inalação como aerossol, o mel reduziu significativamente a glicose no sangue aleatória (medida 30 minutos após a inalação) e reduziu significativamente o nível de glicose no sangue em jejum (3 horas após a inalação); a intensidade da hiperglicemia foi diminuída significativamente no teste de tolerância à glicose após a inalação do mel (Molan & Betts, 2008)

O mel fornece melhor reparo de feridas e avanços nos processos de cicatrização também pelo auxílio na degradação do colágeno IV através da estimulação das metaloproteinases da matriz 9 (MMP9) durante a fase de reepitelização da cicatrização de feridas (Rahimnejad, Derakhshanfar & Zhong, 2017).

Como reflexo do aumento da taxa de cicatrização, um outro benefício é relatado: a redução da formação de cicatriz. Esta pode ser explicada por três mecanismos potenciais: produção de ácido hialurônico a partir da glicose suprime a formação de colágenos formadores de fibras; anexação do açúcar ao colágeno altera sua estrutura suprimindo sua atividade e a glicose cria um ambiente na área da ferida que direciona os proteoglicanos que curam feridas para agir sem produção de quantidades excessivas de colágenos (Alam, Islam, Gan, & Khalil, 2014). Em acréscimo, os radicais livres formados por inflamação excessiva ou prolongada em feridas podem estimular os fibroblastos a produzir uma hipertrofia na cicatriz feita de fibras de colágenos, que pode ser reduzida pelo mel.

Estudos experimentais recentes têm mostrado claramente que as propriedades curativas do mel nas feridas incluem a minimização formação de cicatrizes (Teobaldi et al., 2018). Em acréscimo, o mel é mais eficiente em comparação com outros agentes com nanopartículas de prata na redução de formação de cicatrizes (Rahimnrjad, Derakhshanfar & Zhong, 2017).

O segundo benefício mais relatado foi o efeito anti-inflamatório do mel, sendo esse afirmado por 21 dos 49 artigos incluídos. Para Kefani, Putra e Roosseno (2018), o uso do mel foi responsável por uma diminuição dos sinais inflamatórios nas feridas, sendo o principal a redução de tecidos edemaciados no entorno. Um dos prováveis mecanismos pelos quais o mel produz tal ação consiste na presença de metabólitos de óxido nítrico (NO) em sua composição, o qual tem um papel imunorregulador, além de também ser produzido por fluidos corporais (Alam, Islam, Gan, & Khalil, 2014; Tian et al, 2014).

Os compostos fenólicos presentes no mel também são atribuídos à ação anti-inflamatória. Feridas crônicas normalmente têm grande infiltração de neutrófilos, os quais liberam espécies reativas de oxigênio (ERO), levando a reações de oxidação prejudiciais à ferida. O mel tem o potencial de remover os radicais livres a partir de seus antioxidantes, compostos fenólicos, interrompendo tal ciclo inflamatório crônico (Labban, 2014).

Outros componentes antioxidantes do mel, como flavonóides, monofenólicos, polifenóis e vitamina C, alta pressão osmótica, bem como a composição de peróxido de hidrogênio também estejam implicados na ação anti-inflamatória e promotora de desbridamento, discutida adiante (Kefani, Putra, & Roosseno, 2018).

As úlceras de pé diabético são geralmente lesões infectadas por diversas bactérias, sendo as mais prevalentes *E. coli*, *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas* *Staphylococcus albus*, as quais possuem alto índice de resistência na prática clínica (Auguskani, 2018). Foi relatado o uso o mel com sucesso em lesões do pé diabético em um paciente com risco iminente de amputação, sendo observado êxito na utilização clínica para erradicação do *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina (MRSA) de feridas crônicas colonizadas (Cooper, 2007).

Esse benefício do mel possui comprovação *in vitro* e suporte empírico que mostra uma atividade inibitória para cerca de sessenta espécies de bactérias, dentre elas, muitas resistentes a antibióticos convencionais. Com o seu pH baixo (3,5-4,5), o mel inibe o *Staphylococcus aureus*, estimula a ação bactericida dos macrófagos em feridas crônicas e tem efeito hiperosmolar devido ao seu alto teor de açúcar, funcionando para restringir a disponibilidade de água ambiental a bactérias e outros organismos o que leva ruptura celular e morte (Auguskani, 2018).

A promoção de desbridamento, encontrada como 4º benefício mais citado, se deve ao balanço adequado de umidade gerado pelo mel. Esse balanço desencadeia a produção de colagenase e proteases pelos macrófagos, o que é responsável pelo desbridamento e quebra de proteínas que mantêm o tecido morto na ferida. Assim, quando a proteína é dissolvida, o tecido morto se separa e o desbridamento ocorre (Ritonga & Daulay, 2019). Além disso, os componentes antioxidantes do mel também estão implicados nessa ação, como visto anteriormente.

Ainda foi encontrado que o mel contém proteases que induzem desbridamento autolítico, além de seu intenso poder osmolítico, que proporciona a extração da linfa da ferida, ocasionando o ambiente úmido necessário para remover autoliticamente tecidos mortos, danificados ou infectados (Alam, Islam, Gan, & Khalil, 2014, White, 2005). A conversão do plasminogênio inativo na matriz da ferida na forma ativa, plasmina, principal enzima proteolítica envolvida no coágulo sanguíneo, é outra ação do mel que auxilia o desbridamento autolítico (White, 2005).

A utilização de produtos com atividades antimicrobianas são um aspecto do tratamento da úlcera do pé diabético com impacto na alta do paciente, por isso tamanha importância desse benefício do uso do mel (Block & Wu, 2019). A ação antimicrobiana do mel tem mecanismos de ação correlacionados com atividade antibacteriana que fazem com que ele consiga inibir também patógenos fúngicos e protozoários (Cooper, 2007). Tal atividade que o mel possui é chamada "inidina", em que o peróxido de hidrogênio, juntamente

com acidez do mel, confere não só ação antibacteriana, como também contra outros possíveis contaminantes das feridas de pé diabético (Auguskani, 2018).

Além disso, contribuem para esse efeito antimicrobiano do mel propriedades de alta viscosidade, metilglioxal (MGO), o peptídeo antimicrobiano abelha defensina-1 (Bashir; Maqsood, & Shabbir, 2018). Esse efeito antimicrobiano possui maior atividade no mel proveniente de espécies abelhas sem ferrão, como indicada um ensaio clínico randomizado com dezenove pacientes com úlceras de pé diabético (Grajales-conesa et al., 2018).

O produto natural pode ser valioso quando focamos no aumento da depuração bacteriana observado, sendo esse fator particularmente útil para úlceras diabéticas que são difíceis de desbridar, onde a carga bacteriana pode ser um fator prejudicial (Molan & Betts, 2008) e ainda na preparação do leito da ferida, onde ajuda controlar a carga bacteriana (White, 2005).

O mel também pode ser um curativo aceitável para feridas crônicas, pois foi demonstrado repetidamente atividade bacteriostática (Diehr, Hamp, & Jamieson, 2007), mesmo em baixas concentrações, pode impedir o crescimento de vários micro-organismos (Delshad; Tavakkoli-kakhki, & Motavasselian, 2017). Ele é higroscópico, pode desidratar bactérias e seu alto teor de açúcar causa inibição do crescimento bacteriano (Leaper et al., 2012). O mel tem um efeito inibitório em 150 espécies de bactérias, incluindo cepas clínicas de MRSA e VRE, e não há resistência microbiana relatada (Lipsky & Hoey, 2009).

O mel também desempenha um papel importante na prevenção da formação de biofilme (Boateng & Catanzano, 2015). O mel se encontra entre os agentes recomendados para prevenção da constituição do biofilme, assim como prata, PHMB, iodo (Leaper et al., 2012).

A utilidade como desodorizante de feridas foi amplamente relatada, consoante apontado pelo Quadro 3. Um dos meios de atuação do mel na redução do odor é atribuído ao rico suprimento de glicose que é metabolizado por bactérias, em preferência ao tecido necrótico proteico, resultando na produção de ácido lático e não nos compostos fétidos gerados pela degradação de proteínas, como amônia, aminas e enxofre que produzem mal odor (White, 2005; Bowler, Duerden, & Armstrong, 2001, Alam, Islam, Gan, & Khalil, 2014).

Outro mecanismo desodorizante trazido é o efeito antibacteriano do mel contra bactérias anaeróbias envolvidas na geração do mau odor, como *Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp. e *Prevotella* spp. (White, 2005, Alam, Islam, Gan, & Khalil, 2014). Além disso, o desbridamento promovido pelo mel, que envolve a remoção de tecidos

desvitalizados e contaminados das feridas, reduz a carga microbiana e o odor desagradável induzido por bactérias (Bowler, Duerden, & Armstrong, 2001), atuando em conjunto com os demais mecanismos para a desodorização da ferida.

As úlceras de pé diabético são crônicas, exigindo um tratamento por longo período, dispendioso para paciente e para o sistema de saúde que o assiste. Nessa perceptiva, o mel se constitui como uma alternativa de baixo custo de tratamento, que pode ser realizado em casa, que se traduz em economia financeira para o setor hospitalar, custos com atendimento ambulatorial e transporte para o paciente (Nwabudike & Maruhashi, 2017).

O baixo custo benefício do mel se apresenta como alternativa principalmente em países subdesenvolvidos que vem apresentando nos últimos anos o aumento da incidência do DM e suas complicações, como o pé diabético. A utilização de mel no tratamento desta complicação implica redução de custo para sistema de saúde (Moghazyet al., 2010).

Para Mohamed (2016), o custo de uma única aplicação de mel natural no estudo foi cerca de 10 centavos (nos EUA), representando economia em comparação com produtos avançados para feridas. Além disso, em um estudo de coorte mostrou que o mel natural deve ser parte do arsenal usado no tratamento de feridas agudas ou crônicas gerenciadas na atenção primária devido sua correlação com a redução de custo e outros benefícios. Para Moore e McQuay (2005), é curioso que uma terapia tão simples e barata, com bom custo benefício, seja pouco estudada, dados os dispêndios do problema de saúde representado pelas úlceras de pé diabético e outras feridas.

Ao comparar dois tipos de terapia, também é importante realizar uma análise de custo-efetividade adequada. Embora vários estudos relatem que a aplicação do mel reduz os custos dos cuidados, apenas um ensaio clínico randomizado realmente calculou a relação custo-benefício do mel e a terapia de controle usando a Taxa de Custo-Efetividade Incremental (ICER), e descobriu-se ser mais rentável que a terapia de controle (Vandamme, Heyneman, Hoeksema, Verbelen, & Monstrey, 2013).

O ambiente da ferida com adequado equilíbrio umidade é essencial para estimulação e preparação do leito da ferida. O mel tem na sua composição menos 20% de água e mais 80% de açúcar, auxiliando no tratamento das feridas. Essa composição cria um gradiente osmótico, fornecendo um ambiente com umidade equilibrada (Mohamed et al., 2014). Um ensaio clínico de Barui et al (2014) com seis pacientes analisou as características química e físicas do mel, demonstrando que uma grande quantidade de açúcares, juntamente com uma quantidade mínima de água livre, pode facilitar a retenção ideal de umidade no leito da ferida.

A capacidade do mel de estimular a epitelização, como também granulação, é atribuída à composição de nutrientes como carboidratos (utilizados para migração de células para superfície da ferida e seu posterior fechamento), aminoácidos, vitaminas e minerais, pois a cicatrização é mais rápida se é fornecida uma mistura de nutrientes. Além dos anteriores, o mel fornece glicose para células epiteliais, leucócitos e glicólise. Ademais, seus níveis altos de acidez minimizam os danos causados pela atividade de proteases da matriz celular e aumentam níveis de oxigênio, necessário à síntese de colágeno (Kefani, Putra, & Roosseno, 2018).

A segurança do mel e/ou a ausência de efeitos colaterais é outro aspecto de relevância quanto ao seu uso. Em uma revisão sistemática, encontramos cinco ensaios clínicos randomizados conduzidos sobre úlcera no pé diabético. Um total de 310 pacientes foram incluídos, dos quais 50% dos pacientes foram tratados com mel tópico. Não houve eventos adversos relatados em nenhum dos ensaios clínicos (Kateel et al., 2016).

O maior risco de usar mel em feridas é pela presença de esporos de *Clostridium* ou *Bacillus* no produto natural. Teoricamente, há risco de tais esporos germinarem quando diluídos no exsudato de feridas, entretanto, são muitas as condições impostas por esses microrganismos para isso, estando essas condições ausentes em feridas tratadas com mel. São elas: (1) falta de flora bacteriana competitiva, (2) ambiente com baixa acidez, (3) alto teor de umidade e (4) conteúdo de açúcar menor que 56% (Eddy, Gideonsen, & Mack, 2008).

Embora um dos artigos recomende evitar o uso de mel com esporos viáveis em feridas (Lipsky & Hoey, 2009), o risco parece ser baixo, e, possivelmente, inexistente, fazendo com que a maior parte da literatura revisada reafirme sua segurança para uso nas lesões (Mohamed et al., 2014, Eddy & Gideonsen, 2005; Eddy, Gideonsen, & Mack, 2008). Além disso, mais de 2000 relatos de casos de terapia tópica com mel na literatura médica não produziram um único caso de infecção de ferida causada por esses esporos (Eddy, Gideonsen, & Mack, 2008).

A ação antioxidante do mel está diretamente relacionada a produção de peróxido de hidrogênio que é responsável pela indução da expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) no nível transcricional. Esse fator possui capacidade antioxidante, protegendo o meio local contra o estresse oxidativo (Tian et al., 2014). A atividade antioxidante do mel possivelmente desempenha um papel crucial no controle da produção de radicais livres em feridas diabéticas e a utilização com medicamentos antidiabéticos melhora as defesas antioxidantes e reduz os danos oxidativos que têm impacto na angiogênese (Barui et al., 2014).

O mel funciona ainda mais efetivamente em feridas diabéticas do que em feridas não diabéticas. Além disso, o mel é conhecido como um remédio "tudo em um" para a cicatrização de feridas diabéticas, porque possui atividade antioxidante essencial para promover um ambiente para cicatrização (Alam, Islam, Gan, & Khalil, 2014).

A redução de edema também é um benefício esperado, explicado pela supressão da inflamação, o que reduz a abertura dos vasos sanguíneos, diminuindo o edema e o exsudato. A capacidade higroscópica já citada também contribui para redução do edema e exsudado (Leaper et al., 2012). O benefício de redução do edema ainda é explicado pelo alívio da pressão antes gerada pelo edema, a qual restringe o fluxo sanguíneo e impede a adequada chegada de oxigênio e nutrientes ao tecido lesado (White, 2005). Dessa forma, a redução do edema melhora a microcirculação e reduz danos ao tecido (Leaper et al., 2012).

O curativo L-Mesitran Tulle foi aplicado diretamente sobre a ferida após ser limpo com água da torneira e foi utilizado em uma ferida. No início do tratamento estava sendo produzido um alto nível de exsudato, e após três semanas de utilização o nível de exsudato havia diminuído consideravelmente. Nesse ponto, foi considerado adequado reduzir as trocas de curativos para três ou quatro vezes por semana (Evers, 2011).

A promoção do tecido de granulação pelo mel foi descrita em 5 artigos. Evers (2011) relatou um caso em que esse benefício ocorreu. Não obstante, Kefani, Putra e Roosseno (2018) trouxeram, além do relato de dois casos em que o mel estimulou o tecido de granulação. A capacidade do mel de estimular a granulação e a epitelização no tratamento de feridas crônicas pode ser explicada pela composição de nutrientes: carboidratos, aminoácidos, vitaminas e minerais que foram facilmente metabolizados.

Outro ponto elencado é a utilidade do mel em evitar desenvolvimento de resistência contra antibióticos tradicionais. Com a introdução de novos antimicrobianos na prática clínica, o surgimento de cepas resistentes de bactérias é frequente. A resistência antimicrobiana ameaça aumentar o custo e diminuir os ganhos terapêuticos dos cuidados de saúde. Experimentos em que as bactérias foram expostas a baixas concentrações de mel falharam na seleção de cepas resistentes. Esses experimentos não impedem o surgimento de cepas bacterianas resistentes ao mel no futuro, mas sugerem que a possibilidade é pequena (Labban, 2014). Consonantemente, para Eddy, Gideonsen e Mack (2008) como a atividade antibacteriana do mel é multifatorial, é improvável que as bactérias desenvolvam resistência a ele.

Kateel et al (2016), em uma revisão sistemática, observou que dos 10 estudos observacionais analisados por ele, os quais envolveram 320 pacientes com úlceras de pé

diabético, todos descreveram uma menor taxa de amputação com o uso do mel. Jan et al (2012), em um estudo quase experimental com 100 pacientes, compararam 2 grupos de doentes com úlceras de pé diabético: grupo A, tratado com curativos realizados com mel, e grupo B, o qual utilizava curativos tradicionais realizados com iodo-povidine. O estudo concluiu que os pacientes tratados com mel tiveram maiores taxas de cura (72%, contra 66% do iodo-povidine/grupo B) e menores taxas de amputação (28%, contra 34% do iodo-povidine/grupo B), sendo esse tipo de curativo mais eficaz nesses objetivos.

Barui et al (2014) tentaram esclarecer o potencial pró-angiogênico do mel e seu impacto na cicatrização de feridas em membros inferiores diabéticos através da modulação dos eventos moleculares relacionados à angiogênese. Foi apresentada uma análise no modelo análise da membrana corioalantóica (CAM) in vitro para validação de potencial angiogênico de mel. Além disso, uma regulação positiva de marcadores moleculares primários relacionados à angiogênese, como HIF-1a, VEGFA, VEGFR2.

No estudo, o CAM, que é um modelo confiável estabelecido para avaliar os potenciais pró ou anti-angiogênicos de vários medicamentos/moléculas, foi utilizado como método quantitativo da utilidade do mel. Um lote de ovos fertilizados (n = 60) foi lavado com permanganato de potássio e limpo com álcool a 70% e incubado a 37 ° C com umidade ideal por 48 h. Posteriormente, 2 ml de albumina de ovo foram removidos sem perturbar a gema e novamente incubados por 7 dias a 37 ° C. Os ovos foram divididos em 4 grupos iguais viz. (a) controle positivo (tratado com fator de angiogenina - Angiogenina recombinante humano n° A6955, Sigma Aldrich), (b) controle negativo (tratado com água), (c) mel cru. Discos (1 mm) contendo os agentes terapêuticos foram inseridos no interior do ovo, seguidos por 2 dias de incubação (Barui et al., 2014).

No estudo citado, a vascularização foi notavelmente maior sob tratamento do mel em comparação ao controle negativo. A análise de diferentes parâmetros de angiogênese nos grupos do estudo mostrou que, sob intervenção, a área vascular média sob mel aumentou em 75,54% em relação ao controle negativo e em 15,05% em relação ao controle positivo. O comprimento total do esqueleto do vaso também aumentou duas vezes sob intervenção quando comparado ao controle negativo. Essas características globais são indicativas do aumento do grau de angiogênese sob a intervenção e do potencial vasoproliferativo aumentado geral do mel (Barui et al., 2014).

Além dessa análise quantitativa, também foi descrito que o mel modula as expressões de marcadores relacionados à angiogênese durante a cicatrização de feridas nos membros inferiores. O HIF-1 $\alpha$  desempenha um papel crucial na estimulação de múltiplos fatores de

crescimento angiogênico no ambiente crônico da ferida. Foi demonstrado que a hiperglicemia na ferida diabética, prejudica a estabilidade e função do HIF-1 $\alpha$  (Barui et al., 2014).

Tian et al (2014) e Alam et al (2014) associam o potencial angiogênico à produção do peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Trazem que o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, produzido mediante diluição do mel pela atividade enzimática das oxidases adicionadas no néctar pelas abelhas, induz a expressão do Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF) no nível transcricional e, conseqüentemente, promove a angiogênese e também estimula a proliferação de fibroblastos.

O mel estimula a imunidade o que aprimora o processo de cicatrização das feridas (Orrapin & Rekasem, 2018). Essa regulação é feita através do estímulo aos monócitos (células MM6) a secretar citocinas, fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e IL-1 e IL-6, que desencadeiam a reação imune à infecção (Rahimnrjad, Derakhshanfar & Zhong, 2017).

Além disso, em concentrações 0,1% o mel pode estimular proliferação de sangue periférico B e T linfócitos e ativar fagócitos de sangue. Na concentração de 1% foi relatado estímulo de monócitos em células de cultura e a liberação de fator de necrose tumoral (TNF), interleucina 1(IL-1) e IL-6 (White, 2005).

Como esperado, a redução da inflamação também causará a diminuição da dor na ferida (White, 2005). Entretanto, o tipo comercial de mel tem uma concentração mais baixa de água (padrão internacional: <23%). Essa baixa concentração de água causa dor na ferida, especialmente após os primeiros 20 a 30 minutos após a aplicação, por isso esse tipo de mel deve ser evitado (Astrada, Nakagami, Jais, & Sanada, 2019).

A literatura médica relata que o mel deve ser aplicado de 1 a 4 vezes ao dia. Os curativos de mel foram projetados para serem trocados com menos frequência, trazendo assim um uso facilitado. Uma quantidade generosa de mel (suficiente para cobrir completamente a ferida com uma camada espessa) é colocada em um curativo de gaze ou antiaderente, que é então diretamente aplicado à úlcera, não requerendo uma técnica complexa para aplicação. A gaze aderente é então usada para embrulhar o curativo (Eddy, Gideonsen, & Mack, 2008).

A aplicação do mel, por ser de fácil uso, pode ser utilizado em casa, não requerendo assistência a nível hospitalar ou ambulatorial (Nwabudike & Maruhashi, 2017). Além disso, o curativo de alginato de mel é especialmente atraente por ser flexível, de aplicação simples, não aderente à superfície da ferida e menos doloroso após a remoção, tornando seu uso facilitado (Alam, Islam, Gan, & Khalil, 2014).

Outros potenciais benefícios a partir do uso do mel em feridas pouco citados na literatura são: inibição do ambiente hiperglicêmico em feridas diabéticas, a partir da modulação de fatores angiogênicos primários, como HIF-1 $\alpha$ , VEGFA, VEGFR2 (Barui et al.,

2014), redução da dor em troca de curativos (Shukrimi, Sulaiman, Halim, & Azril, 2008), prevenção de infecções cruzadas (Cooper, 2007), diminuição do tempo de desbridamento (Wang, Guo, Zhang, & Wang, 2018), capacidade de iniciar cicatrização em feridas dormentes (White, 2005) e estimulação da síntese de colágeno (Tian et al., 2014).

Devido à pequena quantidade de relatos dos benefícios citados no parágrafo anterior, faz-se necessário uma melhor investigação e realização de novos estudos sobre o uso do mel em feridas, possibilitando o fortalecimento científico sobre tais benefícios e ocasionando mudanças nas vias de atendimento, o que poderá resultar em uma melhora nos resultados.

#### **4. Considerações Finais**

Foram identificados 33 diferentes benefícios. Estes englobam aspectos relacionados ao manejo de feridas crônicas e aos fatores que contribuem para acessibilidade do tratamento ao paciente.

O estudo realizado objetivou elucidar os benefícios relatados na literatura sobre a utilização do mel no tratamento do pé diabético. Pelas limitações metodológicas, não se pode fazer maiores inferências e recomendações. Alguns benefícios ainda são pouco estudados e relatados na literatura. Encoraja-se a realização de novos ensaios clínicos e revisões sistemáticas

#### **Referências**

- Abad, C., & Safdar, N. (2012). From ulcer to infection: An update on clinical practice and adjunctive treatments of diabetic foot ulcers. *Current Infectious Disease Reports*, 14(5), 540–550. <https://doi.org/10.1007/s11908-012-0283-3>
- Alam, F., Islam, A., Gan, S. & Khalil, I. (2014). Honey: A Potential Therapeutic Agent for Managing Diabetic Wounds: a potential therapeutic agent for managing diabetic wounds. *Evidence-based Complementary And Alternative Medicine*, 2014(1), 1-16. Retrieved May 06, 2020, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25386217>.
- Andrade, L.L. de, Carvalho, G.C.P., Valentim, F.A.A.A, Siqueira, W.A., Melo, F.M.A.B. & Costa, M.M.L. (2019). Characteristics and treatment of diabetic foot ulcers in an ambulatory care. *Revista Online de Pesquisa: Cuidado é fundamental*, 11(1), 124-128.

Armstrong D.G., Boulton A.J.M. & Bus S.A. (2017). Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *The New England Journal Of Medicine*, 376, 2367-2375. Retrieved May 06, 2020, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28614678>.

Astrada, A., Nakagami, G., Jais, S., & Sanada, H. (2019). Successful treatment of a diabetic foot ulcer with exposed bone using Trigona honey: A case study. *Journal of Wound Care*, 28(12), S4–S8. <https://doi.org/10.12968/jowc.2019.28.Sup12.S4>

Auguskani, J. (2018). A study to assess the chemical composition and antibacterial properties of honey. *Biomedical Research*, 19(29), 3584–3589.

Bakker, K., Apelqvist, J., Lipsky, B., Van Netten, J., & Schaper, N. (2016). The 2015 IWGDF guidance documents on prevention and management of foot problems in diabetes: development of an evidence-based global consensus. : development of an evidence-based global consensus. *Diabetes/Metabolism Research And Reviews*, 32, 2–6.

Barui, A., Banerjee, P., Chaudhary, A., Conjeti, S., Mondal, B., Dey, S., & Chatterjee, J. (2014). Evaluation of angiogenesis in diabetic lower limb wound healing using a natural medicine: A quantitative approach. *Wound Medicine*, 6, 26–33. <https://doi.org/10.1016/j.wndm.2014.09.003>

Bashir, U., Maqsood, R., & Shabbir, H. (2018). No Title. *Pakistan Armed Forces*, 1(68), 34–38.

Bishop, A. (2018). Using antimicrobial dressings to treat infected wounds. *The Diabetic Foot Journal*, 3(21), 168–171.

Block, A., & Wu, E. (2019). Topical Antimicrobial Use in Diabetic Wound Healing. *The Diabetic Foot Journal*, 73–80.

Boateng, J., & Catanzano, O. (2015). Advanced Therapeutic Dressings for Effective Wound Healing - A Review. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 104(11), 3653–3680. <https://doi.org/10.1002/jps.24610>

Bowler, P. G. & Duerden, B. I. & Armstrong, D. G. (2001). Wound Microbiology and Associated Approaches to Wound Management [Eletronic version]. *Clinical Microbiology Reviews*, 14(2), 244-269. Retrieved May 06, 2020, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC88973/>

Brasil, Ministério da Saúde (2016). Manual do pé diabético: estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica. Recuperado em 06 maio, 2020, de [http://www.as.saude.ms.gov.br/wp-content/uploads/2016/06/manual\\_do\\_pe\\_diabetico.pdf](http://www.as.saude.ms.gov.br/wp-content/uploads/2016/06/manual_do_pe_diabetico.pdf).

Braun, L. R., Fisk, W. A., Lev-Tov, H., Kirsner, R. S., & Isseroff, R. R. (2014). Diabetic foot ulcer: An evidence-based treatment update. *American Journal of Clinical Dermatology*, 15(3), 267–281. <https://doi.org/10.1007/s40257-014-0081-9>

Cooper, R. (2007). Honey in wound care: antibacterial properties. *GMS Krankenhaushygiene Interdisziplinär*, 2(2), Doc51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20204083> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2831240>

Delshad, E., Tavakkoli-Kakhki, M. & Motavasselian, M. (2016). Successful Repair of Diabetic Foot Ulcer with Honey-Based Treatment: a case report. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 19(3), 1-4. Retrieved May 06, 2020, from <http://ircmj.com/articles/16926.html>.

Diehr, S., Hamp, A., Jamieson, B., & Mendoza, M. (2007). Clinical inquiries. Do topical antibiotics improve wound healing? *J. Fam. Pract.*, 56(2), 140–144. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L46306097%0AU2%0A-%0AL46306097>

Eddy, J., & Gideonsen, M. (2005). Topical honey for diabetic foot ulcers. *The Journal of Family Practice*, 54(6), 533–536.

Eddy, J., Gideonsen, M., & Mack, P. (2008). Practical considerations of using topical honey for neuropathic diabetic foot ulcers: A review. *Wisconsin Medical Journal*, 107(4), 187–190.

Evers, L. (2011). The use of a new honey dressing on an infected diabetic foot ulcer. *Wounds UK*, 7(4), 128–130.

Grajales-Conesa, J., Ibarias-Toledo, C., Ruíz-Toledo, J., & Sánchez, D. (2018). Mieles de abejas sin aguijón en el tratamiento de úlceras de pie diabético. *Salud Publica de Mexico*, 60(1), 102–104. <https://doi.org/10.21149/8604>

Imran, M., Hussain, M., & Baig, M. (2015). A Randomized, Controlled Clinical Trial of Honey-Impregnated Dressing for Treating Diabetic Foot Ulcer. *Journal Of The College Of Physicians And Surgeons Pakistan*, 10(25), 721–725.

Jaffe L. & Wu S.C. (2019). Dressings, Topical Therapy, and Negative Pressure Wound Therapy. *Clinics In Podiatric Medicine And Surgery*, 36(3), 397-411. Retrieved May 06, 2020, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31079606>.

Jan, W. A., Shah, H., Khan, M., Fayaz, M., & Ullah, N. (2012). Comparison of conventional pyodine dressing with honey dressing for the treatment of diabetic foot ulcers. *Journal of Postgraduate Medical Institute*, 26(4), 402–407.

Karimi, Z., Behnammoghadam, M., Rafiei, H., Abdi, N., Zoladl, M., Talebianpoor, M. S., Arya, A., & Khastavaneh, M. (2019). Impact of olive oil and honey on healing of diabetic foot: A randomized controlled trial. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 12, 347–354. <https://doi.org/10.2147/CCID.S198577>

Kateel, R. et al. (2017). Antibacterial action of Tropical honey on various bacteria obtained from diabetic foot ulcer. *Complementary Therapies In Clinical Practice*, 29(32), 2–13.

Kateel, R., Adhikari, P., Augustine, A. J., & Ullal, S. (2016). Topical honey for the treatment of diabetic foot ulcer: A systematic review. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 24, 130–133. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2016.06.003>

Kefani, P., Putra, I. & Roosseno, R. (2018). Honey clinically stimulates granulation and epithelialization in chronic wounds: a report of two cases. *Medical Journal Of Indonesia*,

27(1), 62-68. Retrieved May 06, 2020, from <https://mji.ui.ac.id/journal/index.php/mji/article/view/1457>.

Kolluru, G. K., Bir, S. C., & Kevil, C. G. (2012). Endothelial dysfunction and diabetes: effects on angiogenesis, vascular remodeling, and wound healing. *International journal of vascular medicine*, 2012.

Labban, L. (2014). Honey as a promising treatment for diabetic foot ulcers (DFU). *JMS - Journal of Medical Society*, 28(2), 64–68. <https://doi.org/10.4103/0972-4958.141064>

Leaper, D. J., Schultz, G., Carville, K., Fletcher, J., Swanson, T., & Drake, R. (2012). Extending the TIME concept: What have we learned in the past 10 years? *International Wound Journal*, 9(SUPPL. 2), 1–19. <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2012.01097.x>

Lipsky, B. & Hoey, C. (2009). Topical Antimicrobial Therapy for Treating Chronic Wounds. *Clinical Infectious Diseases*, 49(10), 1541-1549. Retrieved May 06, 2020, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19842981>.

Litwak L., Goh S.Y., Hussein Z., Malek R., Prusty V. & Khamseh M.E. (2013). Prevalence of Diabetes Complications in People With Type 2 Diabetes Mellitus and Its Association With Baseline Characteristics in the Multinational A1chieve Study. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 5(57), 1-10. Retrieved May 06, 2020, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24228724>.

Makhdoom, A., et al. (2009). Management of diabetic foot by natural honey. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC*, 21(1), 103–105.

Megallaa M.H., Ismail A.A., Zeitoun M.H. & Khalifa M.S. (2019). Association of diabetic foot ulcers with chronic vascular diabetic complications in patients with type 2 diabetes. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 13 (2), 1287-1292. Retrieved May 06, 2020, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31336479>.

Moghazy, A. et al. (2010). The clinical and cost effectiveness of bee honey dressing in the treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 89(3), 276–281.

Mohamed, H. (2016). No Title. *Journal Of Diabetes And Related Disorders*, 1(1), 1–7.

Mohamed, H., Lenjawi, B., Salma, M., & Abdi, S. (2014). Honey based therapy for the management of a recalcitrant diabetic foot ulcer. *Journal of Tissue Viability*, 23(1), 29–33.

Molan, P. C., & Betts, J. A. (2008). Using honey to heal diabetic foot ulcers. *Advances in Skin & Wound Care*, 21(7), 313–316. <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000323523.38800.9f>

Monteiro, H. (2016). *Caracterização e Avaliação Psicossocial de Diabéticos Amputados do Concelho do Porto: estudo observacional*. Dissertação de mestrado, Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portuga 56

Moore, A., & Mcquay, H. (2005). Honey for ulcers. *Pulse Clinical*, 52–53.

Neville R.F., Kayssi A., Buescher T. & Stempel M.S. (2016). The Diabetic Foot. *Current Problems In Surgery*, 53(9), 408-437. Retrieved May 06, 2020, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27687301>. 54

Nwabudike, L., & Maruhash, E. (2017). Patient education, self-care and medical grade honey: patient education, self-care and medical grade honey. : Patient education, self-care and medical grade honey. *Wounds International*, 4(8), 40–43.

Nyanchoka L., Tudur-Smith C., Thu V.N., Iversen V., Tricco A.C., & Porcher R. (2019). A scoping review describes methods used to identify, prioritize and display gaps in health research. *Journal Of Clinical Epidemiology*, 109, 99-110. Retrieved May 06, 2020, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30708176>.

Oduwale O., Meremikwu M.M., Oyo-Ita A., Udoh E.E. (2018). Honey for acute cough in children. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*. 2014(4), 1-80. Retrieved May 06, 2020, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25536086>. 58.

Oliveira, A.P. de; Oliveira, B.A. de; Sanches, C.C. (2016). O tratamento do pé diabético realizado pelo sistema único de saúde e a câmara: uma abordagem comparativa. Faculdade Paraense de Ensino, Belém, PA, Brasil.

ORRAPIN, S. & REKASEM, K. (2018). Role of Topical Biological Therapies and Dressings in Healing Ischemic Wounds. *The International Journal Of Lower Extremity Wounds*, 17(4), 236-246. Retrieved May 06, 2020, from <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1534734618815360?journalCode=ijla>.

Peters, M. D. J., Godfrey, C., Mcinerney, P., Baldini S.C., Khalil, H. & Parker, D. (2017). Chapter 11: Scoping Reviews. In: Aromataris, E.; Munn, Z. (Ed.). *Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual*. The Joanna Briggs Institute (JBI), 2017. Retrieved May 06, 2020, from <https://reviewersmanual.joannabriggs.org/>.

Rahimnejad, M., Derakhshanfar, S., & Zhong, W. (2017). Biomaterials and tissue engineering for scar management in wound care. *Burns & Trauma*, 5, 1–9. <https://doi.org/10.1186/s41038-017-0069-9>

Reyes, A., González, T., Clavel, O., Tamayo, Y., & R. Y. (2017). Goodness of laser and honey, associated with Heberprot-P® in diabetic foot. Case presentation. *Revista Médica Multimed*, 5(21), 692–711.

Ritonga, H., & Daulay, M. (2018). Effectiveness of using sialang honey on wound bed preparation in diabetic foot ulcer. *Journal of Tissue Viability*, 29, 88–90.

Shukrimi, A., Sulaiman, A., Halim, A., & A. A. (2008). Comparative Study Between Honey and Povidone Iodine as Dressing Solution for Wagner Type II Diabetic Foot Ulcers. *Medical Journal Of Malaysia*, 63(1), 44–46.

Surahio, A., Khan, A., Farooq M., & Fatima, I. (2014). Role of honey in wound dressing in diabetic foot ulcer. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*, 26(3), 304–306.

Tchero, H., Kangambega, P., Fluieraru, S., Bekara, F., & Teot, L. (2019). Management of infected diabetic wound: A scoping review of guidelines [version 1; peer review: Awaiting peer review]. *F1000Research*, 8, 1–12.

Teobaldi, I., Stoico, V., Perrone, F., Bruti, M., Bonora, E., & Mantovani, A. (2018). Honey dressing on a leg ulcer with tendon exposure in a patient with type 2 diabetes. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports*, 2018(November). <https://doi.org/10.1530/edm-18-0117>

Tian, X., Yi, L. J., Ma, L., Zhang, L., Song, G. M., & Wang, Y. (2014). Effects of honey dressing for the treatment of DFUs: A systematic review. *International Journal of Nursing Sciences*, 1(2), 224–231. <https://doi.org/10.1016/j.ijnss.2014.05.013>

Trujillo, O., Catrillón, C., Giraldo, L., Guitiérrez, L., & Sepulveda, S. (2016). Venosas/From conventional to alternative ways in the management of venous ulcers. *Revista Uruguaya de Enfermería*, 2(11), 90–100.

Vandamme, L., Heyneman, A., Hoeksema, H., Verbelen, J., & Monstrey, S. (2013). Honey in modern wound care: A systematic review. *Burns*, 39(8), 1514–1525. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2013.06.014>

W. J., Vileikyte, L., Boyko, E. J., Armstrong, D. G., & Boulton, A. J. (2018). Current challenges and opportunities in the prevention and management of diabetic foot ulcers. *Diabetes care*, 41(4), 645-652.

Wang, C., Guo, M., Zhang, N., & Wang, G. (2018). Effectiveness of honey dressing in the treatment of diabetic foot ulcers:: a systematic review and meta-analysis,. : A systematic review and meta-analysis. *Complementary Therapies In Clinical Practice*, 34, 123–131.

Weaving, L., & Walker, T. (2019). Accelerated healing: what can we do to achieve optimal healing times?. *Diabetic Foot Journal*, 22(4).

White, R. (2005). The benefits of honey in wound management [Eletronic version]. *Nursing Standard*, 20 (10), 57-64. Retrieved May 06, 2020, from

<https://web.a.ebscohost.com/abstract?direct=true&profile=ehost&scope=site&authtype=crawler&jrnl=00296570&AN=18944037&h=XOVgj5IuxO%2bW1trx1MBjaX277Vg%2fd8PQWBcEu2PC3Jo6tyaFVM11YUN09KaPwxg%2bp3ID3%2fJXefs8R4sVPBcdWw%3d%3d&crl=c&resultNs=AdminWebAuth&resultLocal=ErrCrlNotAuth&crlhashurl=login.aspx%3fdirect%3dtrue%26profile%3dehost%26scope%3dsite%26authtype%3dcrawler%26jrnl%3d00296570%26AN%3d18944037>

Wu, L., Norman, G., Dumville, J.C., Meara, O., & Bell-syer, S. (2015). Dressings for treating foot ulcers in people with diabetes: an overview of systematic reviews. *Dressings for Treating Foot Ulcers in People with Diabetes: An Overview of Systematic Reviews.*, 7, 1–69.

Yasdanpanah, L., Shahbazian, H., Nazari, I., Arti, H.R., Ahmadi, F., Mohammadianinejad, S.E., Cheraghian, B., Hesam, S. (2018). Incidence and Risk Factors of Diabetic Foot Ulcer: A Population-Based Diabetic Foot Cohort (ADFC Study)—Two-Year Follow-Up Study. *International Journal of Endocrinology*, 2018 (39), 1-9. Retrieved May 06, 2020, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29736169>.

Zhang, X., Sun, D., & Jiang, G. C. (2019). Comparative efficacy of nine different dressings in healing diabetic foot ulcer: A Bayesian network analysis. *Journal of Diabetes*, 11(6), 418–426. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12871>

#### **Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito**

Isabel Dutra da Cruz – 25%

Daliane Soares Dantas Monteiro– 20%

Mikael de Araújo Silva– 20%

Bruno Oliveira Carreiro– 10%

Érico Gurgel Amorim– 10%

Raphael Raniere de Oliveira Costa– 15%