



UNIVERSIDADE CATÓLICA PORTUGUESA | INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

**APLICAÇÃO TÓPICA DO MEL NO CONTROLO DA INFEÇÃO EM FERIDAS CRÓNICAS:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa para
obtenção do grau de mestre em
Feridas e Viabilidade Tecidual**

Por

Patrícia Margarida Pedro Figueira

abril, 2014



UNIVERSIDADE CATÓLICA PORTUGUESA | INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

**APLICAÇÃO TÓPICA DO MEL NO CONTROLO DA INFEÇÃO EM FERIDAS CRÓNICAS:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa para
obtenção do grau de mestre em
Feridas e Viabilidade Tecidual**

Por

Patrícia Margarida Pedro Figueira

Sob a orientação de Doutor Mena Martins e Doutor Luís Capelas

abril, 2014

Este documento foi redigido ao abrigo do novo Acordo Ortográfico

A todos aqueles que um dia se cruzarem com estas páginas... que elas sejam para vós
um instrumento profícuo de alcance de saber...

Foi para mim um enorme prazer conseguir alcançar este objetivo...

Obrigado pela coragem e determinação de todos aqueles que estiveram ao meu lado e
que me ajudaram a construir este trabalho...

“Bee Happy”!!!

RESUMO

INTRODUÇÃO: O estudo da aplicação tópica do mel em feridas tem vindo a obter um reconhecimento no campo do controlo da infeção. Considerado um apósito de fácil manuseamento, ao qual se identificam e se consagram propriedades distintas de poder anti-inflamatório e antibacteriano local, com atividade fúngica relatada e com resultados benéficos na redução do odor, da dor e do edema, o mel tem vindo a ser utilizado cada vez mais no tratamento de feridas das mais diversas etiologias.

METODOLOGIA: Revisão sistemática da literatura cujo principal objetivo é avaliar o efeito da aplicação tópica do mel no controlo da infeção em feridas crónicas. A pesquisa efetuada em bases de dados eletrónicas e por busca manual decorreu entre os meses de Fevereiro a Agosto de 2013, revelando uma amostra final de 8 artigos. O controlo da infeção na ferida crónica foi o principal alvo a analisar nos estudos seleccionados e incluídos. A colheita e extracção de dados foram realizadas pela autora e posteriormente verificados, de forma independente, por um colega revisor.

RESULTADOS: Foi possível verificar uma ação positiva do uso do mel no controlo da infeção em feridas crónicas, nomeadamente em úlceras de perna, úlceras de pé diabético, úlceras de pressão e feridas pós-operatórias. A evidência encontrada aponta para uma eficaz redução dos microrganismos patogénicos presentes no leito das feridas, observando-se igualmente uma diminuição do edema, odor e exsudado local, resultando numa melhoria significativa da redução do processo infeccioso instalado.

CONCLUSÃO: A aplicação tópica do mel demonstrou um potencial de actividade positiva no controlo de infeção em feridas crónicas, mas a fraca expressividade dos estudos avaliados não permitiu outro tipo de conclusões, ficando a certeza de que outros estudos e/ou o acesso a outras publicações a decorrer, poderão sedimentar este pressuposto.

Palavras-chave: mel, controlo de infeção e ferida crónica.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The study of topical application of honey on wounds has been gaining recognition in infection control field. Considered a dressing patch of easy handling, with distinct properties of anti-inflammatory , antibacterial and antifungal local activity, honey has been increasingly used in the treatment of wounds due to its beneficial results in reducing odor, pain and edema.

METHODS: Systematic literature review that aims to evaluate the effect of topical application of honey on infection control in chronic wounds. The research conducted in electronic databases and manual search took place between the months of February to August 2013, revealing a final sample of 8 studies. Wound infection control was the primary endpoint. Data collections and analysis were conducted by the author and independently verified by a reviewer colleague.

RESULTS: As main result we observed a positive action of the use of honey in the infection control of chronic wounds, particularly in leg ulcers, diabetic foot ulcers, pressure ulcers and post-operative wounds. This evidence points to an effective reduction of pathogenic microorganisms in the wound bed, observing also a decrease in the swelling, odor and local exudates, resulting in a significant improvement of the reduction in the infectious process installed.

CONCLUSION: Honey dressings demonstrated a potential positive activity in infection control in chronic wounds but the low expression of the evaluated studies did not allow us other considerations. More evidence is needed to guide clinical practice.

Keywords: honey, infection control and chronic wound.

SIGLAS E ABREVIATURAS

APTferidas – Associação Portuguesa de Tratamento de Feridas

CINAHL® – Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature

CRD – Centre for Reviews and Dissemination

EBSCOhost – Elton B. Stephens Company research databases

EGF – Epidermal Growth Factor

EWMA – European Wound Management Association

GAIF – Grupo Associativo de Investigação em Feridas

IL-1 – Interleucina 1

IL-6 – Interleucina 6

IPTB – Índice Pressão Tornozelo-Braço

MEDLINE® – Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

MeSH – Medical Subject Headings

MIC – Minimum Inhibitory Concentration

MRSA – Methicillin-resistant Staphylococcus aureus

NHS – National institute for Health Research

NLM – National Library of Medicine

PDGF – Platelet-Derived Growth Factor

PubMed – Publisher Medline

SILAUHE – Sociedad Ibero-latinoamericana Úlceras y Heridas

TGF α – Transforming Growth Factor α

ÍNDICE

ÍNDICE DE QUADROS	XV
ÍNDICE DE FIGURAS	XVII
INTRODUÇÃO	1
1. REVISÃO DA LITERATURA	5
1.1. A PELE, A FERIDA E A CICATRIZAÇÃO	5
1.1.1. Fases da cicatrização	5
1.1.2. A cicatrização em feridas crónicas	7
1.2. O CONTROLO DA INFEÇÃO EM FERIDAS CRÓNICAS	8
1.2.1. O diagnóstico de infeção em feridas crónicas	10
1.2.2. A gestão da ferida crónica	11
1.3. O MEL.....	13
1.3.1. Principais propriedades do mel.....	14
1.3.1.1. Atividade anti-inflamatória e antibacteriana.....	15
1.3.1.2. Ação desbridante.....	17
1.3.1.3. Estimulação do sistema imunitário	18
1.3.1.4. Ação antioxidante	18
1.3.1.5. Estimulação do crescimento tecidual	19
1.3.1.6. Redução da dor.....	19
1.3.1.7. Redução do odor	20
1.3.2. Vantagens e desvantagens do uso do mel.....	21
2. PROBLEMAS EM ESTUDO	23
3. METODOLOGIA	25
4. RESULTADOS	29
5. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	43
6. CONCLUSÃO	53
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57
APÊNDICES	67
Apêndice 1 – Pedido de solicitação de artigo científico.....	69

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1 - Use of Medihoney as a non-surgical therapy for chronic pressure ulcers in patients with spinal cord injury	31
Quadro 2 - The use of honey in the treatment of infected wounds: case studies	32
Quadro 3 - Healing of an MRSA-colonized, hydroxyurea-induced leg ulcer with honey	34
Quadro 4 - Treatment of an infected venous leg ulcer with honey dressings	35
Quadro 5 - Randomized clinical trial of honey-impregnated dressings for venous leg ulcers	36
Quadro 6 - The role of honey in the management of diabetic foot ulcers	37
Quadro 7 - The use of honey in a recalcitrant wound following surgical treatment of hidradenitis suppurativa.....	38
Quadro 8 - The clinical and cost effectiveness of bee honey dressing in the treatment of diabetic foot ulcers.....	39

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma do estudo	30
---------------------------------------	----

INTRODUÇÃO

Segundo os dados do Relatório Mundial de Saúde de 2008¹¹⁰, um terço da população inquirida aponta como principais preocupações com a saúde, as questões financeiras inerentes e os elevados custos associados a uma doença pessoal.

Recai assim sobre os profissionais de saúde a responsabilidade de oferecerem os melhores conhecimentos e serviços em prol da redução destas inquietações e é nesta constante procura pela melhoria das condições oferecidas, sobretudo para aqueles que padecem de uma doença crónica, que surge por parte das entidades nacionais e mundiais, a necessidade de verem respondidas questões essenciais que poderão definir quais as melhores estratégias a ter em consideração perante determinada doença^{24,46,47,62,63}.

Relativamente à ferida crónica, esta representa um problema de saúde grave que acarreta consigo constrangimentos e limitações para a Pessoa que a comporta^{20,89,110}. A sua expressividade e prevalência aumentam exponencialmente nos dias de hoje, estando estes indicadores associados ao envelhecimento da população e às comorbilidades que este incremento da esperança média de vida acarreta^{58,108,109}. Por sua vez, a perpetuação no tempo da ferida crónica sucede por uma multiplicidade de fatores, sendo o mais comum e principal a sua infeção^{23,36,41,46,49,57}.

Desde os meados do séc. XX que o aumento gradual da resistência dos microrganismos às diversas terapêuticas antibióticas existentes, se destaca como uma das maiores problemáticas no ato de cuidar^{48,62,63,92} e cujos efeitos se refletem não só na saúde global da população, como também, e mais especificamente na dificuldade sentida pelos profissionais de saúde no controlo da infeção em feridas crónicas.

Ao longo dos anos, as investigações efetuadas no âmbito do cuidado em feridas e viabilidade tecidual têm comprovado que uma maior exposição das mesmas ao ar ambiente está associada a uma maior probabilidade de infeção^{20,57,93}. Esta causa-efeito, poderá predispor à cronicidade das lesões e a atrasos significativos no processo normal de cicatrização da ferida crónica, tornando-a para quem a vivencia, num

decurso longo e doloroso^{20,57,59,89}. Por conseguinte, é hoje globalmente aceite que a prevenção, o despiste, a identificação e o tratamento da infeção são parâmetros vitais a ter em conta na avaliação global da Pessoa com ferida crónica, para que o sucesso da cicatrização seja alcançado^{24,32,34,36,109,112}.

Paralelamente, a multiplicidade de oferta de apósitos antimicrobianos desafia o profissional de saúde a compreender as suas características e os seus meios de atuação, o que lhe permite ponderar e basear a sua prestação de cuidados em evidências científicas comprovadas, que suportem a correta utilização dos produtos e salvaguardem a integridade da Pessoa com ferida crónica^{22,46,90,115}.

Com base nestas orientações, pretendo debruçar-me sobre o estudo das características do apósito de mel, cujas indicações apontam para uma ampla capacidade antimicrobiana tópica^{26,70,72,73,76,79,80}, com um largo espectro de atuação^{11,14,15,16,52,87,97}. Esta curiosidade e interesse surgiram pelo meu natural gosto pela investigação e consequente necessidade de ver clarificada a evidência associada ao uso da aplicação tópica do mel em feridas crónicas, particularmente no controlo da infeção.

Deste modo e através de uma revisão sistemática da literatura subordinada ao tema e que intitulo de “*Aplicação tópica do mel no controlo da infeção em feridas crónicas: uma revisão sistemática*”, apresento esta dissertação no âmbito da 4ª. Edição do Mestrado de Feridas e Viabilidade Tecidual da Universidade Católica Portuguesa.

O seu enquadramento teórico será suportado pelas principais referências internacionais nesta área, designadamente o Biólogo Professor Peter Molan⁶⁷⁻⁸² da Universidade de Waikato (responsável pelo Departamento de Investigação de Mel da Nova Zelândia), o documento *Identifying Criteria for Wound Infection*³¹ emanado do painel de consenso da *European Wound Management Association (EWMA)*³⁵ e o conceito de preparação do leito da ferida (T.I.M.E.)³⁴, sendo igualmente complementado pelos diversos conhecimentos e suportes bibliográficos recolhidos na Pós-Graduação em Feridas e Viabilidade Tecidual, já efectuada^{61, 65, 98,105,113,114}.

Quanto à natureza do estudo, a sua organização será estruturada tendo como guia o *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention*¹⁰⁴, estando igualmente apoiada nas orientações do *Systematic Reviews – CRD’s guidance for undertaking reviews in health care*¹⁸.

Relativamente à avaliação metodológica dos estudos que integram esta revisão sistemática da literatura, a mesma terá como suporte o manual *Joanna Briggs Institute Reviewers’ 2011 Edition*⁵⁵.

O estilo de referenciação bibliográfica escolhido foi o de *Vancouver*, elaborado pela *International Committee of Medical Journal Editors*⁵³, com acesso gratuito *on-line* através do endereço http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Os títulos dos jornais e revistas foram abreviados de acordo com o *Index Medicus*⁸⁶, disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog>.

Face à estrutura apresentada, este estudo obedecerá às diretrizes do guia para a organização e apresentação de dissertação de mestrado, facultado pela Universidade Católica Portuguesa.

Todo este processo será pautado pelos princípios éticos subjacentes à sua realização e abraçados pela investigadora com o dever de criar resultados verdadeiros e justos, que espera poderem vir a ser esclarecidos, fundamentados e justificados, com o intuito de poder contribuir para uma melhoria na prestação dos cuidados de saúde à Pessoa com ferida crónica.

1. REVISÃO DA LITERATURA

1.1. A PELE, A FERIDA E A CICATRIZAÇÃO

A pele representa a primeira barreira de proteção do indivíduo para com o exterior e é igualmente a primeira forma de comunicação do mesmo para com o mundo, pelo que a sua correta manutenção é um desafio constante ao longo da vida^{7,96}.

A regulação da temperatura corporal, o equilíbrio entre fluidos e eletrólitos, a proteção contra agentes agressores mecânicos, químicos e patogénicos são outras das funções vitais da pele, contribuindo para isso uma flora comensal estável que possibilita a conservação da integridade cutânea^{7,96}.

O envelhecimento do indivíduo provoca alterações significativas na pele tornando-a mais fina, friável, seca, menos elástica e com uma menor capacidade de regeneração, devido à perda de elastina e colagénio, conduzindo assim a uma cicatrização mais lenta e a uma maior exposição a afeções cutâneas, abrasões e possíveis infeções^{7,96}. Esta perda da espessura subcutânea (gordura) reduz a proteção mecânica, termorreguladora e sensitiva da pele, potenciando lesões externas ambientais e traumáticas^{7,96}.

1.1.1. Fases da cicatrização

Na ocorrência de uma lesão é prioritário que a homeostasia seja alcançada e que os tecidos danificados sejam rapidamente reparados a fim de evitar danos maiores. Este processo, denominado de cicatrização e que medeia o início da lesão e o encerramento/recuperação total da área lesada, caracteriza-se por ser contínuo e dinâmico^{7,20,59,96}.

Adotando os princípios escritos de Jones, Bale e Harding⁵⁷ as fases de cicatrização das feridas são a hemostase, a inflamação, a proliferação e a maturação.

Na hemostase, o organismo responde à lesão tecidular provocando a hemorragia que irá acionar a ativação de plaquetas para a formação do coágulo. Este é um passo

essencial pois concomitantemente à sua formação ocorre também a sua fibrinólise, isto é, a sua dissolução, para que a próxima etapa da cicatrização se inicie^{57,59}.

Na fase inflamatória o fluxo de fluídos ao local da lesão potencia a libertação de neutrófilos e macrófagos, importantes intervenientes na fagocitose (absorção, digestão e destruição) das bactérias e na chamada de fatores de crescimento e citocinas ao leito da ferida, responsáveis pelo início do processo de quimiotaxia (movimentação celular)⁵⁷. As citocinas provêm sobretudo das plaquetas que imediatamente após a ocorrência da lesão libertam fatores de crescimento derivados (PDGF), transformadores (TGF α) e epidermais (EGF) que, ao atuarem no leito da ferida, despertam células alvo da sua constituição – queratinócitos e fibroblastos, responsáveis pela síntese de colagénio e construção do tecido de granulação^{19,57,95}.

Na fase proliferativa inicia-se a formação do novo tecido de granulação (constituído por fibrina, colagénio e elastina) através da ação dos fibroblastos que sintetizam proteínas importantes para o processo de angiogénese – crescimento de novos vasos sanguíneos^{19,57,95}. O balanço entre as concentrações de todas estas células é primordial para que a construção desta nova matriz extracelular flua.

Na fase de maturação dá-se então a contração da lesão com a organização das suas novas estruturas, fixando-se às redes de colagénio existentes, permitindo assim a reepitelização da ferida^{19,57}.

De forma natural, todo este procedimento desenrola-se em aproximadamente 4 semanas, sendo que a fase inflamatória dura entre 4 a 5 dias, a fase proliferativa inicia-se por volta do 5º ou 6º dia e a fase de maturação ocorre entre o 14º e o 21º dia¹⁹.

No seu decurso, a ferida deve encontrar-se completamente encerrada com o tecido de granulação substituído pela derme, no entanto, a regeneração total da pele lesada (que inclui o retorno de todas as suas funcionalidades) poderá demorar cerca de 1 ano⁹⁵.

Independentemente da etiologia e evolução da ferida (aguda ou crónica) as suas fases de cicatrização são transversais.

Todo este processo de cicatrização pode ser efetuado por primeira ou por segunda intenção. Na primeira, a lesão tecidual é encerrada por aproximação dos bordos e sutura, fato que permite a adesão dos mesmos e favorece as ligações cutâneas, resultando numa cicatriz mínima^{57,95}. Na segunda, ocorre uma perda de tecido significativa que impede a aproximação dos bordos, existindo uma exposição prolongada da pele a agentes agressores uma vez que o tecido de granulação vai cobrindo gradualmente a ferida e a contração dos bordos é feita à medida que o tecido se reconstitui, levando a uma cicatriz mais extensa^{57,95}. No decurso da cicatrização por segunda intenção podem ocorrer alterações induzidas externamente na matriz da ferida que limitam, reduzem ou estagnam o processo de regeneração tecidual. Não obstante existem igualmente fatores intrínsecos que podem potenciar o seu atraso, pelo que a ferida passará a ser denominada como crónica, ou seja, qualquer ferida mesmo a de etiologia aguda, poderá evoluir para a cronicidade^{57,95}.

A cicatrização das feridas desenvolve-se assim através de uma série de processos bioquímicos conjuntos, onde a temperatura, o pH, o estado microbiano da ferida e as características da pele circundante representam aspetos vitais ao seu sucesso. O estado nutricional da Pessoa com ferida, a sua função imunitária, as doenças prévias ou atuais e a medicação habitual utilizada são igualmente fatores interferentes no processo de cicatrização, que muitas vezes atuam como retardadores do mesmo^{19,57,59}.

É por isso vital que todas estas dimensões estejam interligadas e reconhecidas pelos profissionais de saúde, prestadores de cuidados diretos que intervêm nas ações de manipulação e realização de tratamentos direcionados, que se deseja serem o mais adequados e fundamentados cientificamente.

1.1.2. A cicatrização em feridas crónicas

Existem várias definições de ferida crónica e todas elas convergem para um processo de reparação da lesão que não foi efetuado de forma ordenada e atempada, desviando-se da sua sequência de tempo esperada e onde não se conseguiu restabelecer uma integridade anatómica e funcional. Neste estudo optou-se pela definição de Collier¹³ onde ferida crónica é aquela cujo processo de cicatrização está a

falhar ou que está retida em qualquer uma das fases de cicatrização num período de seis ou mais semanas.

O objetivo do tratamento local da ferida crónica concentra-se na remoção/diminuição dos obstáculos à cicatrização, esperando que em conjunto com uma abordagem multifacetada, o processo bioquímico normal se desenrole naturalmente. Este tratamento deverá passar por uma otimização de parâmetros, entre eles, a carga microbiana, a presença de tecido necrosado, a presença de humidade em níveis fisiológicos, o pH e a temperatura, para que se alcance um ambiente local da ferida benéfico e salutar²¹.

Como já foi referido, a fase inflamatória é a resposta inicial do organismo ao agente agressor e é caracterizada por sinais e sintomas de eritema, calor, edema e dor, todos eles considerados como soluções fisiológicas ao evento. Esta fase pode ainda distinguir-se como aguda ou crónica, sendo que nesta última a invasão dos tecidos não é resolvida e persiste no tempo, aumentando assim a concentração de citocinas inflamatórias, induzindo a redução dos fatores de crescimento e levando à paralisação da cicatrização nestas feridas⁵⁷.

Vários autores^{13,19,36,57,59} defendem que a inflamação não resolvida no microambiente das feridas crónicas é a causa principal no seu atraso de cicatrização levando a alterações significativas na matriz tecidual, tais como a baixa da mitose celular, a elevação de citocinas inflamatórias e a concentração exacerbada de metaloproteinases, que por sua vez reduzem as respostas bioquímicas dos fatores de crescimento e conduzem à existência de células senescentes no leito de feridas crónicas, prolongando no tempo e de forma indefinida esta fase.

1.2. O CONTROLO DA INFEÇÃO EM FERIDAS CRÓNICAS

A nossa pele encontra-se em permanente contacto com o mundo exterior e exposta aos mais diferentes microrganismos. O equilíbrio existente entre estes agentes e o hospedeiro resulta numa simbiose natural protetora e benéfica.

A existência de uma ferida permite a entrada de microrganismos em estruturas da pele mais profundas, podendo existir três tipos diferentes de estados microbianos: - a contaminação (presença de microrganismos na ferida sem proliferação dos mesmos), a colonização (presença e proliferação de microrganismos sem reação no hospedeiro) e a infeção (presença, proliferação e resposta imunitária do hospedeiro aos microrganismos)^{41,63}.

A infeção reprime a cicatrização da ferida, podendo ser um grande fator para a sua cronicidade, uma vez que prolonga a sua fase inflamatória e interrompe a fase proliferativa. A presença persistente de microrganismos na ferida aumenta exponencialmente os mediadores inflamatórios (impedindo a capacidade dos fibroblastos produzirem colagénio), causando um ambiente hipóxico promotor de proliferação bacteriana, resultando numa deterioração do leito da ferida, num tecido de granulação friável e sem viabilidade estrutural, facilmente colapsável e inibitório da migração dos bordos da ferida pelo ambiente insípido encontrado^{41,63}.

Reconhecem-se como principais fatores de aumento do risco de infeção, a idade (envelhecimento natural da pele), a obesidade, o estado nutricional, a medicação (terapia corticosteróide e imunossupressora, tratamentos de quimioterapia e radioterapia), o tabagismo (indução da vasoconstrição com redução da atividade dos macrófagos e da epitelização), a diabetes *mellitus* (altos níveis de glicose causados pelo stress do ferimento levam à produção de glucagons, de cortisol e de hormona de crescimento, que por sua vez estimulam a proliferação de bactérias), a dor e o stress (a libertação de adrenalina aumenta a taxa metabólica e dispêndio de energia, amplificando a produção de hormonas suprarrenais que conduzem a uma diminuição da mobilidade dos macrófagos, reduzindo a reação inflamatória) e o sono (a hormona do crescimento é segregada durante o sono e é responsável pela ativação da síntese das proteínas e sua proliferação)^{23,36}.

Todos eles podem coexistir na Pessoa com ferida crónica pelo que o profissional de saúde tem de estar consciente desta multiplicidade de fatores que requerem

constante supervisão e que podem afetar o desenrolar do processo de cicatrização através da diminuição das defesas do hospedeiro.

Por conseguinte, as feridas crónicas caracterizam-se por apresentar diversas topografias (como fístulas, fissuras e tunelizações), que aumentam exponencialmente a possibilidade de proliferação e infeção de tecidos saudáveis pelos microrganismos⁴⁰. Deste modo, a limpeza e desbridamento das feridas crónicas é vital para o sucesso da sua cicatrização, uma vez que a remoção do tecido desvitalizado/morto diminui largamente a fonte de nutrientes para as bactérias, liberta o leito da ferida de carga microbiana e viabiliza os tecidos saudáveis^{41,59,65}.

Constata-se então que o objetivo da prevenção da infeção na ferida crónica é alcançar, o mais rápido possível, a sua cicatrização, mantendo uma oxigenação ótima, um aporte nutricional adequado e um meio húmido necessário à migração celular e epitelização³⁴. Do mesmo modo, o sucesso do controlo da infeção na ferida crónica passa por conseguir a redução da sua carga microbiana através da remoção do tecido não viável ou necrótico, uma vez que esta estrutura condiciona o crescimento tecidular e acarreta em si um potencial destruidor do leito da ferida^{34,41,111}.

Importa distinguir também que a presença de tecido necrótico não é, por si só, revelador de invasão tecidular, uma vez que a infeção tem de ocorrer obrigatoriamente em tecido viável da ferida, ou seja, os microrganismos necessitam de tecido vivo para se reproduzirem e originarem infeção⁴¹.

Torna-se então decisivo para o sucesso da cicatrização da ferida crónica que o profissional de saúde consiga efetuar um diagnóstico correto de infeção, uma vez que a sua perpetuação acarretará um maior sofrimento para a Pessoa com ferida crónica e um dispêndio superior direto nos seus cuidados.

1.2.1. O diagnóstico de infeção em feridas crónicas

O diagnóstico de infeção da ferida resulta da identificação de sinais e sintomas clínicos que refletem as respostas do hospedeiro face à invasão do tecido lesado, sendo eles a

presença de dor, a existência de inflamação das margens da ferida, o edema local, a febre presente (sem outro foco possível de infeção) e o exsudado purulento¹¹¹.

No entanto, face às diversas etiologias das feridas crónicas, a EWMA emitiu um documento de posição onde enumera os principais critérios de infeção (definidos através do método de *Delphi* - painel de peritos na referida área) e cujos resultados definem que a presença de celulite, o exsudado purulento, o odor fétido, a dor, o atraso na cicatrização e a deterioração das características da ferida sejam identificados como válidos na identificação da infeção³¹.

Relativamente à presença de odor fétido, como critério de identificação da infeção na ferida, importa distinguir dois conceitos chave, o odor da ferida vs. o odor sentido na realização do penso (muitas vezes emanado pelas características do apósito utilizado, ou da presença de detritos externos no leito da ferida, consoante a localização da mesma)⁸⁹.

Existem também métodos analíticos e laboratoriais para a identificação da infeção da ferida, sendo os mais comuns, a biópsia tecidual, o fluido aspirado e a zaragatoa, estando descritos por ordem decrescente de sensibilidade, especificidade e precisão de diagnóstico⁴¹. Todos estes procedimentos necessitam obrigatoriamente de seguir alguns critérios rígidos de segurança para que os resultados sejam fidedignos. Desta forma, na biópsia tecidual é imperativo efetuar uma técnica asséptica por pessoas qualificadas, sendo a recolha realizada em tecido viável; no fluido aspirado as feridas têm de apresentar locas e/ou coleções abecedadas para que a quantidade aspirada seja suficiente para análise; na zaragatoa é premissa base efetuar uma lavagem eficaz do leito da ferida com soro fisiológico à temperatura corporal para que o esfregão do cotonete ocorra sem a presença de exsudado e em tecido vivo⁴¹.

1.2.2. A gestão da ferida crónica

Para otimizar e sustentar a abordagem à ferida crónica, o conceito da preparação do leito da ferida como ciência aplicada à prática - definido pelo *International Wound Bed Preparation Advisory Board* - aposta em quatro elementos chave determinados pelo

acrónimo inglês TIME (*Tissue non-viable or deficient, Infection or inflammation, Moisture imbalance, Edge of wound non-advancing or undermined*), cuja tradução se reflete na gestão do tecido não viável ou deficiente, no controlo da infeção, no controlo do exsudado e na estimulação do epitélio das margens da ferida³⁴.

Ao identificar qual a componente afetada, o tratamento poderá ser definido de forma objetiva e rigorosa, mantendo sempre uma permanente monitorização do estado geral da Pessoa com ferida crónica.

As premissas já enumeradas e que fazem parte do esqueleto central do conceito de preparação do leito da ferida devem ser vistas como um todo, ou seja, a gestão do tecido não viável (conseguida pelo desbridamento) não só elimina o tecido morto como também reduz radicalmente a carga bacteriana e celular. De igual modo, um eficaz controlo de exsudado permite uma proteção das margens da ferida, evitando a maceração e estimulando um ambiente húmido saudável para despertar o processo de epitelização da ferida; logo a eficaz correção das anomalias presentes numa ferida crónica contribuirá para um avanço no processo normal de cicatrização^{34,98}.

Ao longo deste processo contínuo de avaliação da ferida crónica subsiste um raciocínio base comum de reestruturação tecidular, conseguido através da manutenção da hidratação dos tecidos e da promoção da viabilidade do leito da ferida, obtido transversalmente pela monitorização dos parâmetros já enumerados e pela escolha do melhor apósito que responda, quer às características da ferida, quer ao critério definido para o nosso principal objectivo.

Desta forma, existem alguns parâmetros chave na avaliação do desempenho dos apósitos utilizados em feridas, sendo eles: - a otimização do ambiente local da ferida (competência de gestão correta do exsudado), a aderência (necessidade em se manter bem acomodado ao local), a maleabilidade (capacidade de se sustentar em determinada região e/ou de se adaptar às diversas configurações da ferida), a capacidade de absorção (redução do extravasamento de exsudado e prevenção da maceração peri-lesional), a hidratação tecidular (capacidade de facilitar o decurso de desbridamento), a promoção do processo de cicatrização natural (dotação de um leito

da ferida adequado ao desenrolar contínuo das fases de cicatrização) e o controlo da infeção e do odor (existência de uma barreira física contra agentes externos, com poder antimicrobiano e de adsorção de odores)^{22,90}.

Por sua vez, estes parâmetros replicam-se nas qualidades ideais de apósitos para uso no controlo da infeção em ferida crónica e que se determinam pela capacidade de isolamento térmico, pela impermeabilização às bactérias, pela promoção de trocas gasosas, pela absorção do exsudado, pela não aderência ao leito da ferida e ainda pela reduzida possibilidade de alergia ou toxicidade, de modo a que conjugados, permitam que a reparação dos tecidos seja efetuada a uma temperatura corporal média, que a prevenção de infeção cruzada seja assegurada, que a remoção de tecidos mortos se processe sem danificar os novos capilares e que seja assegurada a redução dos processos inflamatórios locais que possam interferir com o normal processo de cicatrização das feridas^{90,111}.

Em última análise (e não menos importante) o apósito deve ser igualmente cómodo e agradável para a Pessoa com ferida crónica e de fácil manuseamento para o profissional de saúde³³.

1.3. O MEL

O mel define-se como uma substância líquida viscosa e açucarada produzida pelas abelhas melíferas – *apis mellifera* – a partir do néctar (uma matéria doce, aromatizada e líquida, recolhida das flores). A abelha reúne este néctar (rico em sacarose) no seu aparelho digestivo (moela), onde é processado e decomposto, através da adição de enzimas digestivas, salivares e água, em dois açúcares mais simples, a frutose e a glicose. O mel é então armazenado nos alvéolos dos favos da colmeia até à sua total maturação, sendo composto principalmente por água, açúcares simples, vitaminas e sais minerais como o ferro, o cálcio, o potássio e o fósforo¹⁰.

O uso do mel como poderoso curativo remonta às civilizações egípcias, gregas e romanas que o utilizavam em combinação com outras ervas e plantas medicinais para

o tratamento de feridas, doenças e infeções^{48,56}. A sua primeira referência como penso está inscrita no papiro de *Smith*, o mais antigo tratado médico, cuja datação se situa entre 2600 e 2200 a.C., onde era misturado com argila e linho⁴⁸. Existem ainda menções de Aristóteles e Dioscórides que descreveram o mel como sendo eficaz em feridas profundas e em decomposição^{48,56,116}. Durante séculos este saber tradicional permaneceu no tratamento de feridas e só com o nascimento da medicina moderna e da descoberta dos antibióticos, este conhecimento medicinal foi retirado da prática comum.

Não obstante, as referências do mel face ao seu poder anti-inflamatório sustentaram o seu uso no campo alimentar e tradicional⁹¹ até que, com a crescente resistência aos antibióticos, a sua utilização renasceu, evoluiu e permitiu que a sua aplicação fosse estudada e certificada^{2,29,56,83,101,102,116}.

Atualmente, o Biólogo Professor Peter Molan e a sua equipa, no seu núcleo de investigação da Universidade de Waikato - Nova Zelândia, têm vindo a desenvolver múltiplos estudos *in vitro* e em animais, cujas compilações escritas dão a conhecer a outros investigadores qual o mecanismo preciso da ação do apósito de mel, os seus benefícios, os cuidados a ter no seu uso e quais os campos onde a sua evidência é mais sustentada, razão pela qual o referido biólogo se afirma como o autor escolhido para referenciação neste estudo.

Um grande número de evidências neste campo surgem em feridas agudas, no entanto, os exemplos a seguir referidos e que suportam as premissas chave das características do mel, remetem-se para os resultados em feridas crónicas.

1.3.1. Principais propriedades do mel

Os primeiros resultados perçecionados da eficácia do mel na era moderna estão citados em observações experimentais na Nigéria (1988)⁵, Tailândia (1992)⁵ e França (1993)⁵ onde foi possível verificar a facilidade de remoção do tecido morto (desbridamento), a melhoria na taxa de cicatrização e a rápida limpeza do leito das feridas.

No entanto, o uso do mel em feridas necessitou de ser regulamentado e de obedecer a um processo de esterilização obrigatório, para que existisse uma neutralização dos esporos (unidades de reprodução das plantas) contidos na sua estrutura que, em contacto com a ferida, poderiam desenvolver risco de infeção^{79,80}.

A partir deste princípio, o estudo laboratorial do mel incidiu, numa primeira fase, na identificação das suas sensibilidades, tanto aos diferentes microrganismos patogénicos, como também ao calor e à luz.

Deste modo, foram reconhecidos determinados microrganismos sensíveis ao mel (que segundo Molan se encontram citados no *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*) e dos quais se destacam alguns com potencial infeccioso em feridas, sendo eles: - a *Escherichia coli*, o *Proteus species*, a *Pseudomonas aeruginosa*, a *Salmonella typhimurium*, o *Staphylococcus aureus*, o *Streptococcus pyogenes*, a *Candida albicans* e a *Candida tropicalis*⁷².

Em certas estirpes bacterianas e espécies fúngicas foram ainda desenvolvidos novos estudos que suportam as evidências já encontradas^{11,14,15,16,52,54,87,95}.

Face ao calor, demonstrou-se que a atividade do mel era reduzida para metade quando exposto a temperaturas de 100°C por um período de 15 minutos, no entanto, quando exposto a temperaturas de 40°C não foi demonstrado qualquer tipo de diminuição na sua atividade antibacteriana (estando assim apto para uso em feridas à temperatura corporal média – 37°C)⁷³.

No que diz respeito à sensibilidade do mel à luz, os resultados estão intimamente ligados com a exposição direta ao sol que obviamente pode causar um aumento na sua temperatura e assim levar à deterioração das suas propriedades⁷³.

1.3.1.1. Atividade anti-inflamatória e antibacteriana

Dos múltiplos avanços no estudo das suas características, a capacidade anti-inflamatória resultante da aplicação tópica do mel na ferida foi facilmente identificada, por observação direta, através da redução do edema e do exsudado das feridas,

traduzindo-se numa ação calmante quando aplicado^{72,73}. A drenagem de todo o edema (característico do processo inflamatório das feridas) fornece um meio rico em troca de substâncias como vitaminas e sais minerais, cruciais para o desenrolar do processo de cicatrização, providenciando energia e oxigénio à ferida, facilitando igualmente a mobilização do tecido de epitelização pelo seu leito. A aplicação tópica do mel, através da sua viscosidade e alto teor de água, cria uma barreira protetora à entrada de microrganismos, suprime a ação inflamatória da ferida e possibilita que o processo de fagocitose das bactérias pelos glóbulos brancos se inicie, produzindo assim um efeito de “limpeza natural” da ferida^{71,72,73,79,80,84}.

Como exemplo ao atrás referido, enumero um estudo de caso concretizado por Eddy e Gideonsen²⁸ num paciente com duas úlceras diabéticas sujeitas a múltiplas terapias e que não cicatrizavam há 14 meses (verificando-se a presença de *Staphylococcus aureus* resistente à metilina, *Enterococcus* resistente à vancomicina e de *Pseudomonas* no tecido da ferida), em que o tratamento com o apósito de mel promoveu a granulação das mesmas em 2 semanas e a sua total cicatrização em 6 meses.

Partindo deste princípio, foi também reconhecido o seu potencial de atividade antibacteriana, tendo-se identificado quais os seus principais componentes responsáveis – osmolaridade, acidez e concentrações reguladas de peróxido de hidrogénio^{72,73}.

Relativamente à sua osmolaridade, o alto teor de açúcar presente no mel capta grande parte da água disponível no leito da ferida, impossibilitando assim a sua utilização pelos múltiplos microrganismos e bactérias existentes. A forte interação das moléculas de frutose e glicose com as moléculas de água limita grandemente a sua disponibilidade para com as bactérias, ou seja, esta supressão causa a destruição e morte das mesmas e reduz significativamente a sua proliferação^{70,72,73,79,80}. Por sua vez este efeito osmótico é crucial para criar um ambiente húmido ideal, prevenindo que a ferida seque e que o apósito se torne doloroso quando retirado, protegendo igualmente a nova camada de epitélio construída.

No que respeita à sua acidez, o pH do mel foi avaliado entre 3,2 e 4,5 devido à presença de ácido glucónico, formado pela interação entre a glucose e a enzima glicose oxidase (adicionada pela abelha ao néctar na produção do mel)^{40,70,80}. Estima-se que o pH ótimo para a proliferação bacteriana esteja entre 7,2 e 7,4 pelo que o ambiente ácido do mel torna-se benéfico para o impedimento de crescimento de microrganismos patogénicos^{70,80,100} e no combate aos biofilmes (matrizes poliméricas de comunidades bacterianas existentes no leito de feridas crónicas e que impossibilitam o seu processo de regeneração)⁸⁴. Reconhece-se igualmente que a acidificação das feridas aumenta a sua taxa de cicatrização^{44,45}. Deste modo, a ação do peróxido de hidrogénio com a amónia (resultante da decomposição das bactérias) provoca a acidificação do meio, melhorando a taxa de cicatrização da ferida^{40,70,74,80}.

Comparativamente, as concentrações reguladas de peróxido de hidrogénio surgem da interação da enzima glicose oxidase com o ácido glucónico (quando o mel é diluído no leito da ferida), libertando-o assim lentamente e neutralizando-o com o aumento do exsudado^{70,71,78}. Preconiza-se então que a mudança do apósito de mel, nas primeiras aplicações, seja efetuada nas primeiras 24 a 48 horas, para que mantenha toda a sua eficácia clínica⁷¹. De igual forma, nos estudos efetuados, as concentrações de peróxido de hidrogénio encontradas são em média de 1mmol/L, muito inferiores às utilizadas na água oxigenada como antisséptico (3% - 882mmol/L), pelo que a sua presença torna-se apropriada e não citotóxica, sendo até apontado como o principal fator inibitório da atividade bacteriana^{70,71,80}.

1.3.1.2. Ação desbridante

Através da sua alta osmolaridade, o mel em contato com o leito da ferida tem a capacidade de romper com as ligações do tecido necrótico, amolecendo-o e removendo-o, promovendo desta forma um desbridamento autolítico^{68,79,103}. Este ambiente saturado em açúcar, ativa as proteases do leito da ferida e promove o constante fluxo de limpeza da mesma^{71,80,103}. A chamada de água à ferida cria um interface ótimo fornecendo ingredientes necessários para o seu desenvolvimento; esta

retirada osmótica de líquido previne igualmente a maceração da pele em redor da ferida^{68,79,80,103}.

Num ensaio clínico randomizado efetuado por Gethin e Cowman⁴³ em pacientes com úlcera de perna venosa, cujo objetivo foi determinar a eficácia do mel na redução da percentagem de área de ferida coberta por necrose (utilizando como controlo a aplicação de hidrogel), foi possível determinar um significado estatístico positivo da capacidade desbridante do mel, obtendo-se valores médios de redução de tecido desvitalizado de 67% contra 52,6%. Numa série de casos de estudo realizado por Stephen-Hayes¹⁰² em 20 pacientes com feridas de difícil cicatrização e de várias etiologias, verificou-se que em 16 deles existiu uma melhoria significativa da limpeza da ferida e uma diminuição do exsudado local.

1.3.1.3. Estimulação do sistema imunitário

Para além da atividade antibacteriana do mel, já explicitada anteriormente, existem ainda referências descritas em estudos feitos *in vitro* por Tonks, Cooper e Jones¹⁰⁶ e por Bean⁸ que consolidam a capacidade do mel na instigação das células imunitárias do nosso organismo, tais como os linfócitos B e T, os neutrófilos e os monócitos, capazes de libertar citocinas imprescindíveis à resposta imunitária (TNF- α , IL-1 e IL-6)¹ e com uma ação preponderante no combate à infeção^{71,80}.

Do mesmo modo, o seu alto teor de glucose promove a ativação dos macrófagos, imprescindíveis para a destruição dos tecidos necróticos⁷⁰.

1.3.1.4. Ação antioxidante

Num estudo realizado por Frankel, Robinson e Berenbaum³⁸ em diferentes tipos de méis foi comprovada a sua capacidade de ação profiláctica e antioxidante. Acredita-se que o seu alto potencial anti-inflamatório (já descrito) e a presença de peróxido de hidrogénio na sua constituição são os factores determinantes desta sua propriedade^{70,80}. Um estudo de Hao⁵¹ permitiu ainda identificar com clareza alguns dos compostos fenólicos do mel que detêm um potencial antioxidante.

O mel torna-se assim capaz de prevenir o crescimento bacteriano, neutralizar os detritos provenientes da fagocitose das bactérias e efetuar uma limpeza eficaz dos radicais livres que potenciam a inflamação dos tecidos na ferida^{70,80}.

1.3.1.5. Estimulação do crescimento tecidual

Pelas várias pesquisas conduzidas^{64,71,80}, infere-se também que o mel é capaz de incentivar o desenvolvimento de novos tecidos e vasos, possibilitando a síntese de fibras de colagénio e outros tecidos conectivos que fortalecem as suas uniões com nutrientes e proteínas, intensificando a epitelização da ferida.

Num ensaio clínico randomizado realizado por Robson, Dodd e Thomas⁹⁴ realizado em 105 participantes com feridas em processo de cicatrização por segunda intenção, comparando o uso de mel com um outro tratamento convencional, foram encontrados resultados estatisticamente significativos da eficácia da taxa de cicatrização (46,2% grupo mel vs. 34% grupo convencional) demorando, em média (o grupo em estudo), menos 40 dias de tratamento. Outro estudo realizado por Fox³⁷, cujo objetivo foi compreender de que forma o mel resulta na melhoria de gestão da ferida, o principal e comum achado das várias observações, reportou-se à sua evidente capacidade de estimulação tecidual.

1.3.1.6. Redução da dor

Pela sua constituição e ação anti-inflamatória o mel minimiza a dor local da ferida, uma vez que ao diluir-se impede a adesividade à mesma (tornando-se mais fácil a sua remoção) e ao reduzir o edema instalado, diminui a sensibilidade. Porém existem algumas referências^{67,75,78} a um sensação tipo picada, aquando da primeira aplicação do mel no leito da ferida, mas que os autores defendem como sendo causada pela acidez presente no mel. Esta sensação poderá durar nos primeiros 20 minutos e tende a atenuar com a continuação do tratamento (podendo no entanto depender da sensibilidade de cada Pessoa)⁷⁸.

Um estudo conduzido por Dunford e Hanano²⁵ em pacientes com úlceras de perna que não cicatrizaram após 12 semanas de terapia compressiva, o início do tratamento das

feridas com mel associado à terapia compressiva produziu um significado estatístico de diminuição da dor na escala de *McGill* com pontuações a reduzirem de 1,6 para 1,08 em 12 semanas ($p < 0.02$), de diminuição da dor correlacionada com a redução do tamanho da ferida ($p < 0.05$) e de diminuição da dor relacionada com a taxa de cicatrização ($p < 0.05$).

1.3.1.7. Redução do odor

A união da molécula de amónia (produto resultante da atividade das bactérias) com as moléculas de peróxido de hidrogénio (contidas no mel) restringe a disponibilidade da amónia no leito da ferida, em muito responsável pelo odor fétido⁷⁶; a utilização do ambiente saturado em açúcar pelas bactérias leva à produção de ácido láctico ao invés de componentes sulfúricos, reduzindo assim o odor da ferida⁸⁰.

Num estudo observacional executado por Van der Weyden¹⁰⁸ em pacientes com úlceras de pressão nos tornozelos, altamente exsudativas, dolorosas e com um intenso odor, o tratamento com mel apresentou, ao fim de 13 dias, uma melhoria notória das características da ferida, nomeadamente na diminuição do odor e do exsudado, levando à cicatrização total das lesões em 11 semanas.

Concomitantemente, nos seus estudos, Peter Molan defende que a atividade antibacteriana do mel tem um potencial de variação, isto é, a sua capacidade inibitória oscila perante os diferentes tipos de méis existentes, uma vez que cada mel provém duma área e flora distintas^{72,73,79,80}. Não obstante foi definido um parâmetro de concentração mínima inibitória (MIC) entre 1,8% a 10,8%, ou seja, o mel ainda mantém as suas propriedades mesmo que diluído até nove vezes a sua concentração/volume^{71,76,80}.

Este ponto merece grande atenção nos estudos realizados e a realizar, onde o objetivo de testar a eficácia da aplicação tópica do mel em feridas é o resultado pretendido, pelo que não deve ser descurado na avaliação do investigador.

Outro assunto controverso da aplicação tópica do mel em feridas prende-se com o seu uso em pessoas com feridas de etiologia diabética. Inicialmente, foi apontado que a utilização do mel poderia aumentar exponencialmente os valores de glicémia capilar pela absorção direta dos açúcares, no entanto e conforme descrito anteriormente, o ambiente saturado em açúcar provoca a chamada de água ao leito da ferida para a sua dissolução, ocorrendo apenas uma absorção do mesmo pelos constituintes da ferida e não pela corrente sanguínea^{80,81}. De igual modo, nos estudos executados, não se conseguiu estabelecer uma ligação causa/efeito do uso do produto e do aumento dos valores de glicémia capilares dos participantes, pelo que se recomenda a sua aplicação, bem como a monitorização dos perfis glicémicos (uma vez que estes poderão estar alterados não só pelas próprias características deste tipo de feridas, como também por doenças base, idade, tipo de alimentação e terapêutica direcionada)^{12,27,28,81}.

1.3.2. Vantagens e Desvantagens do uso do mel

As estreitas simbioses dos seus componentes e as suas intrínsecas ligações refletem as propriedades fundamentais da aplicação tópica do mel na ferida que se resumem nas suas principais características.

Como principais benefícios da aplicação tópica de mel na ferida destaca-se a criação de uma barreira protectora do leito da ferida prevenindo as infecções cruzadas, a capacidade de debelar rapidamente as bactérias através do seu efeito osmótico e ambiente ácido, a redução do edema, da dor e do odor, sub-rogando o desbridamento cirúrgico e promovendo a rápida cicatrização (minimizando igualmente os custos inerentes)^{67,69,70,74,76,78}.

Quanto às essenciais implicações da aplicação tópica de mel na ferida, descrevem-se o facto de que o seu uso em forma de gel torna necessária a utilização de um penso secundário que mantenha o produto em contacto total com o leito da ferida; que a mudança do apósito de mel deve ser efetuada nas primeiras aplicações de forma frequente, para que se consigam assegurar as suas corretas concentrações na ferida e que se encontra ainda descrita a existência de uma sensação dolorosa, tipo picada, nos

primeiros minutos após aplicação do apósito, podendo produzir assim algum desconforto e transtorno na Pessoa com ferida crónica^{70,76,77,78}.

Importa ainda referir que o mel é um produto de utilização recente (em comparação com os restantes existentes no mercado), havendo por parte dos investigadores/profissionais de saúde ainda algumas resistências na sua utilização (apesar de já existirem, conforme atrás referido, evidências científicas que consolidem o seu uso e aplicação).

Apesar do reconhecimento da aplicação tópica do mel em feridas como um apósito com capacidade inibitória da proliferação bacteriana e fúngica, os objetivos dos seus principais estudos recaem sobretudo na avaliação do seu potencial de cicatrização, pelo que a finalidade desta revisão sistemática da literatura é então avaliar a sua eficácia no controlo da infeção em feridas crónicas.

2. PROBLEMAS EM ESTUDO

Da ausência de vetores convergentes de evidência clínica sobre a aplicação tópica do mel no controlo da infeção em feridas crónicas, surgiu a necessidade de definir um nível de entendimento e compreensão acerca dos efeitos terapêuticos desta opção de tratamento.

A escolha deste tipo de estudo – revisão sistemática de literatura – apoia-se no atrás descrito e na importância em compilar todos os dados existentes sobre esta temática de um modo rigoroso, obedecendo a critérios, métodos e técnicas pré-definidas. Desta forma, o seu desenho está fundamentado nos manuais *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention*¹⁰⁴ e apoiado no *Systematic Reviews – CRD's guidance for undertaking reviews in health care*¹¹, organizando-se nos seguintes passos: – formulação da pergunta PICO, definição dos critérios de elegibilidade (inclusão e exclusão) dos estudos, construção de uma estratégia de busca, seleção dos estudos e extração de dados com posterior síntese.

No sentido de assegurar as características essenciais a esta investigação, tais como qualidade metodológica e replicabilidade, a construção da pergunta PICO é essencial na estratificação do corpo de trabalho deste estudo, definindo-se como:

- **Formulação da pergunta P I (C) O** em que **P** (população) – pessoas com ferida crónica, **I** (intervenção) – aplicação tópica do mel, **C** (comparações entre resultados de estudos) e **O** (*outcome*) – controlo da infeção.

Colateralmente, na elaboração desta investigação, existem dois pressupostos necessários e obrigatórios a serem cumpridos (que decorrem da formulação da pergunta), sendo eles a definição da questão de investigação e o objetivo do estudo, descritos de seguida:

- **Questão de investigação:** Qual o efeito da aplicação tópica do mel no controlo da infeção em feridas crónicas?

- **Objetivo:** Avaliar o efeito da aplicação tópica do mel no controlo da infeção em feridas crónicas.

Nestas circunstâncias, através da avaliação metodológica de estudos primários (obtidos por estratégias de busca claramente definidas) que contenham as características descritas nos critérios de elegibilidade (a seguir enumerados), este estudo permitirá uma apreciação criteriosa do objetivo a que se propõe.

3. METODOLOGIA

Seguindo os passos anteriormente citados, a seleção das publicações será definida pelos subseqüentes critérios de inclusão e exclusão:

▪ **Crítérios de inclusão**

- estudos em que a população-alvo seja humana e na qual está identificada a existência de uma ferida crónica (conforme definição referida no enquadramento teórico),
- estudos em que a principal intervenção é a aplicação tópica do mel em feridas crónicas,
- estudos que refiram os efeitos da aplicação tópica do mel no controlo da infeção em feridas crónicas.

▪ **Crítérios de exclusão**

- comentários de autor,
- artigos de opinião,
- estudos efetuados ou patrocinados pelas marcas registadas de comercialização do produto, sem que seja assegurada a sua imparcialidade.

Relativamente aos procedimentos utilizados para a colheita de dados existiram dois grandes momentos de pesquisa. O primeiro em bases de dados eletrónicas (através de uso de palavras-chave e descritores) e o segundo em plataformas de dados das universidades, em *sites* eletrónicos nacionais e internacionais reconhecidos no âmbito da Enfermagem e do cuidar em feridas, nos anais e resumos de congressos, nas revistas de renome na área e ainda em revistas não indexadas; assegurando assim um vasto leque de possibilidade de aquisição de estudos a incluir para avaliação e que mais adiante descreverei em pormenor.

Deste modo, a duração da pesquisa em bases de dados eletrónicas compreendeu o período entre os meses de Fevereiro a Maio de 2013, nos idiomas português, inglês, francês e espanhol, sem limitação temporal dos artigos encontrados, uma vez que até esse momento não existia referência e/ou publicação duma revisão sistemática da literatura com o mesmo objetivo que esta.

A pesquisa centrou-se especificamente na base de dados *PubMed* e na plataforma *EBSCOhost* (via site Ordem dos Enfermeiros) com acesso às seguintes bases de dados - *CINAHL® Plus with Full Text; Database of Abstracts of Reviews of Effects; Cochrane Central Register of Controlled Trials; Cochrane Database of Systematic Reviews; Cochrane Methodology Register; Library, Information Science & Technology Abstracts; Nursing & Allied Health Collection: Comprehensive; MedicLatina; Health Technology Assessments* e *NHS Economic Evaluation Database*.

A última entrada realizou-se dia 23 de Maio de 2013 e foram utilizadas as seguintes palavras-chave – *honey, wound infection* e *chronic wound*, tendo sido empregues critérios de seleção semelhantes, consoante os aplicativos disponíveis em cada plataforma.

Deste modo, na base de dados *PubMed* os conceitos foram selecionados por *MeSH terms* e na plataforma *EBSCOhost* os conceitos foram selecionados através da *CINAHL® Headings*. Nesta última foi excluída a base de dados *MEDLINE®* por se encontrar disponível na *PubMed*, evitando assim a sua replicação.

Para maior abrangência dos conceitos pesquisados foi utilizado o * (asterisco) recomendado pelo *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*¹⁰⁴, como forma de capturar as variações das palavras e assim majorar os termos, possibilitando uma maior compreensão da palavra usada.

Importa ainda referir que por disponibilidade de opção na base de dados *PubMed*, foi possível utilizar um critério de pesquisa avançada, ativando o filtro *humans* (no final da pesquisa) para restringir os artigos a encontrar.

Depois de todas estas variantes estarem refinadas, procedeu-se ao cruzamento das palavras-chave através dos operadores booleanos *or* e *and*, encontrando assim os descritores finais que me levaram aos artigos base para prosseguir com o estudo, enumerados de seguida.

a. Termo de Busca/Descritor – Base de Dados *PubMed*

((((("Honey"[Mesh]) OR (honey)) OR (honey*))) AND (((("Wound Infection"[Mesh:noexp]) OR (wound infections)) OR (wound infections*) OR (wound infection*) OR (wound infection))) AND (((chronic wounds) OR (chronic wounds*) OR (chronic wound*) OR (chronic wound)) Filters: Humans

b. Termo de Busca/Descritor – Plataforma *EBSCOhost* (Bases de Dados *CINAHL® Plus with Full Text; Database of Abstracts of Reviews of Effects; Cochrane Central Register of Controlled Trials; Cochrane Database of Systematic Reviews; Cochrane Methodology Register; Library, Information Science & Technology Abstracts; Nursing & Allied Health Collection: Comprehensive; MedicLatina; Health Technology Assessments e NHS Economic Evaluation Database*)

((MM "Honey") OR "honey") OR honey*) AND ((MM "Wound Infection+") OR "wound infection" OR wounds infections OR wounds infections* OR wound infection OR wound infection* OR wounds infection OR wounds infection*) AND ((MM "Wounds, Chronic") OR "wounds chronic" OR chronic wound OR chronic wound* OR chronic wounds OR chronic wounds*))

No que concerne à busca manual efetuada, a mesma decorreu entre os meses de Julho e Agosto de 2013, sendo abrangidas listagens de Monografias, Dissertações e Teses da Universidade Católica Portuguesa e da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. Esta escolha recaiu na existência de unidades de investigação e desenvolvimento, no reconhecimento social que as mesmas detêm e na qualidade exigida na produção dos estudos.

Foram igualmente consultadas as publicações emanadas de sociedades científicas nacionais e internacionais, reconhecidas na área de investigação e pesquisa em feridas, como: - a EWMA³⁵, a *Sociedad Ibero-latinoamericana Úlceras y Heridas*

(SILAUHE)⁹⁹, a Associação Portuguesa de Tratamento de Feridas (APT Feridas)⁶ e o Grupo Associativo de Investigação em Feridas (GAIF)³⁹; bem como os anais e resumos de congressos disponíveis e subordinados ao tema em estudo, com o intuito de tentar abarcar um maior número de publicações.

Todas as referências bibliográficas das publicações encontradas foram igualmente pesquisadas na procura de potenciais estudos a incluir, a fim de alcançar os resultados finais.

Relativamente ao processamento de dados, este recaiu em dois revisores – investigadora e colega enfermeiro, com o comprometimento de avaliar rigorosamente os resultados existentes, de forma independente e cega, obedecendo aos princípios de verdade e justiça. Deste modo, cada revisor examinou autonomamente os títulos e resumos das publicações encontradas, seguida da leitura total das publicações aceites e passíveis de serem acedidas gratuitamente, selecionando-as tendo por base os critérios de inclusão supracitados.

As divergências emanadas das mesmas publicações foram apreciadas e discutidas de acordo com as premissas metodológicas referenciadas no manual *Joanna Briggs Institute Reviewers' 2011 Edition*⁵⁵, para que desde logo fosse alcançado um consenso firme e sustentado.

A extração dos resultados das publicações incluídas foi efetuada inicialmente pela investigadora, sendo posteriormente revista pelo colega enfermeiro revisor utilizando o *layout* de tabelas do programa *ReviewManager* versão 5.2, sugerido pelo *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention*¹⁰⁴.

4. RESULTADOS

Da estratégia de busca delineada para a pesquisa nas bases de dados eletrónicas (já referida) obteve-se um total de 46 publicações, 27 pertencentes à base de dados *PubMed* e 19 à plataforma *EBSCOhost*, estando essas definidas temporalmente entre Julho de 1992 e Fevereiro de 2013.

Na primeira leitura dos títulos e resumos foram excluídas 23 publicações, sendo que 8 eram duplicações de artigos entre as bases de dados, 3 eram replicações não atualizadas de artigos mais recentes, 5 reportavam o uso de outro produto isolado ou em associação com o mel, 2 eram comentários de autores, 1 avaliava a taxa de cicatrização, 1 estava direcionada para feridas cirúrgicas agudas, 1 referia-se a um estudo *in vitro*, 1 era efetuada por uma marca de produto (sem que existisse referência à imparcialidade nos dados e resultados extraídos) e, por fim, 1 era um artigo de opinião.

Permaneceram então as restantes 23 publicações para leitura completa dos seus textos e avaliação metodológica. Destas foram excluídas um total de 21 publicações, sendo que 10 eram artigos de opinião, 5 referiam-se a comentários de autores, 5 não se enquadravam nos critérios de inclusão definidos (sobretudo pela não definição temporal das feridas em estudo) e 1 não foi possível aceder-lhe de forma gratuita (não se conseguindo ter acesso aos contatos dos autores para efetuar o pedido grátis da publicação).

Encontraram-se então 2 publicações para inclusão nos resultados finais.

Através da busca manual (já anteriormente discriminada) e que decorreu no período entre os meses de Julho a Agosto de 2013, foram ainda incluídas (por obedecerem aos critérios de inclusão definidos) 6 publicações, perfazendo assim um total de 8 publicações que perfizeram a amostra em estudo.

O seguinte esquema sumariza o desenrolar deste processo de pesquisa.

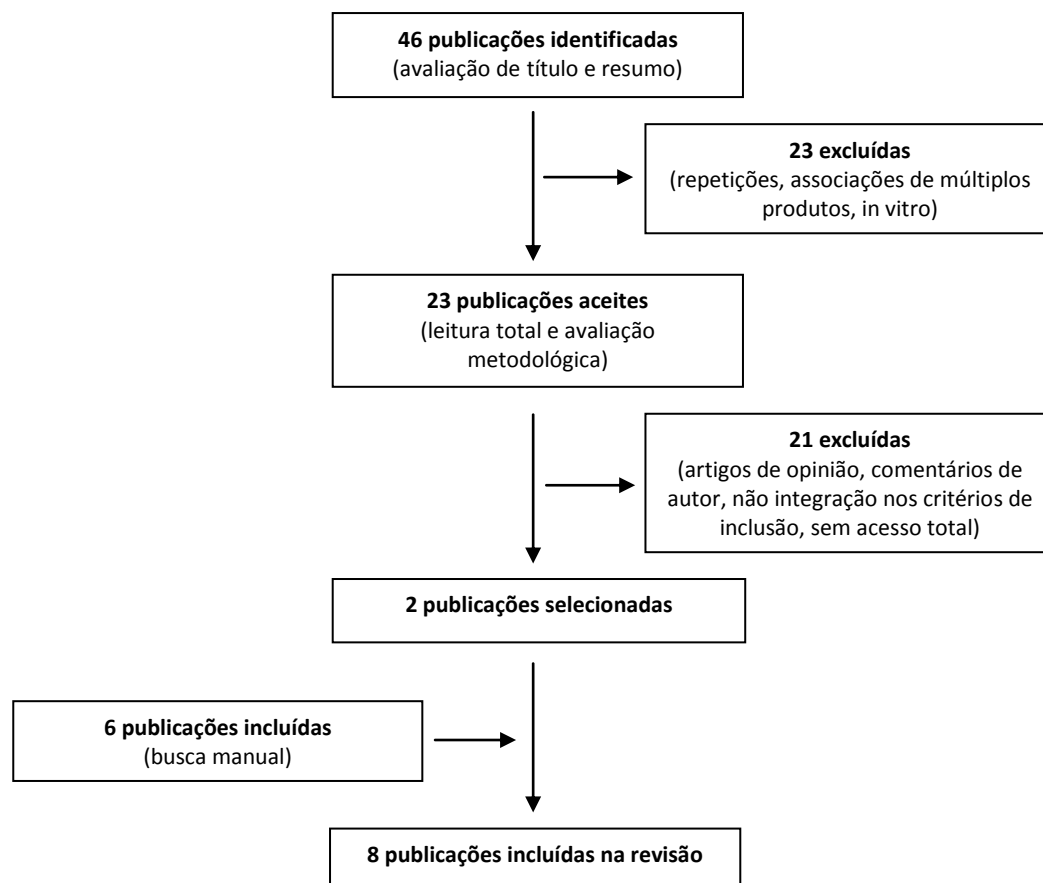


Figura 1 – Fluxograma do estudo

Das 8 publicações incluídas, 1 é um ensaio clínico randomizado, 1 é um caso-controlo, 2 são estudos de série de casos e 4 são estudos de caso.

No que respeita aos locais de estudo, 4 foram realizados em meio hospitalar, 2 em centros/departamentos de saúde e 2 em unidades de pesquisa, no regime de internamento e ambulatório/domicílio.

A média de idades da população dos estudos foi de 66,9 anos (grupo mel) e 68,3 anos (grupo controlo) no ensaio clínico randomizado; no caso-controlo esteve no intervalo entre os 22-100 anos (grupo I) e os 24 e 100 anos (grupo II); nos estudos de série de casos apresentou valores médios de 52,3 anos e 48,7 anos. Por fim, nos estudos de caso as idades foram de 49 e 60 anos, 47 anos, 78 anos e 38 anos.

Relativamente ao tipo de mel usado, 4 publicações utilizaram *Manuka Honey*[®], 2 *Medihoney*[®] e 2 mel comercial embalado.

Os resultados obtidos resumem-se então nos seguintes quadros - organizados tendo por base os *layouts* sugeridos no programa *ReviewManager 5.2* (disponível no site *The Cochrane Collaboration*¹⁰⁴ em (<http://tech.cochrane.org/revman>) e complementados por informações como o título do estudo, a fonte de referência e o(os) autor(es), definindo igualmente a idade e sexo dos participantes e o tipo de ferida estudado, no sentido de clarificar a extração e gestão dos dados.

Importa ainda referir que estão apresentados por ordem aleatória de leitura e de inclusão no estudo.

Quadro 1 - Use of Medihoney as a non-surgical therapy for chronic pressure ulcers in patients with spinal cord injury

Características do estudo incluído	
Método	<p><u>ESTUDO DE SÉRIE DE CASOS</u> (observacional prospetivo)</p> <p>Duração do estudo: Janeiro a Novembro 2008 (é parte integrante de um estudo multicêntrico decorrido entre Março de 2007 e Março de 2009, mas o artigo apenas apresenta os dados de um desses centros).</p>
Participantes	<p>20 participantes adultos com lesão medular e úlceras de pressão crónicas (duração da ferida há mais de 3 meses).</p> <p>Local: Departamento de Paraplegia e Trauma</p> <p>País: Alemanha</p> <p>Critérios de inclusão: Úlceras de pressão crónicas, de qualquer tamanho, profundidade, grau e colonização bacteriana; tratamento prévio com apósitos direcionados e sem sucesso durante pelo menos 12 semanas.</p> <p>Critérios de exclusão: Não relatados</p>
Intervenções	<p>Tratamento com mel (<i>Medihoney</i>[®]) durante 6 semanas, com realização de penso diário, limpeza da ferida com solução de Ringer e desinfeção da pele circundante com antisséptico (<i>Octenisept</i>[®] ou <i>Octeniderm</i>[®]), assegurando ausência de contato destes com a ferida.</p> <p>Feridas documentadas semanalmente por observação direta e fotografadas de três em três semanas.</p> <p>Zaragoas das feridas efetuadas no início do tratamento e diariamente até final da duração do tratamento.</p>
Resultados	<p>Após 1 semana não foram encontradas quaisquer evidências de isolamento bacteriano nas zaragoas executadas, mesmo das feridas infetadas inicialmente com <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina (<i>MRSA</i>).</p>
Notas	<p>5 participantes foram submetidos a desbridamento cirúrgico por necroses extensas secas.</p> <p>Nenhum tratamento antibiótico foi dado simultaneamente para evitar quaisquer influências externas sobre o efeito terapêutico do mel.</p>

Risco de vieses		
Viés	Opinião do autor	Suporte para opinião
Geração de sequência aleatória (viés de seleção)	Alto risco	Comentário: Os participantes foram definidos pelo intervalo de tempo de realização do estudo.
Ocultação da alocação (viés de seleção)	Não aplicável face ao tipo de estudo	-----
Participantes e investigadores cegos para informações que comprometem a avaliação dos estudos (viés de desempenho)	Não aplicável face ao tipo de estudo	-----
Avaliação cega dos resultados (viés de deteção)	Não aplicável face ao tipo de estudo	-----
Dados incompletos sobre os resultados (viés de atrito)	Baixo risco	Comentário: Todos os participantes terminaram o estudo.
Relato de vieses	Risco não definido	Comentário: Não declarado.

Fonte de referência: Spinal Cord. 2012 Fev; 50(2): 165-69.

Este estudo (quadro 1) foi realizado pelos autores Biglari B, Linden PH, Simon A, Aytac S, Gerner HJ, Moghaddam A⁹. Todos os participantes apresentavam uma lesão medular diagnosticada, sendo que 30% tinham tetraplegia e 70% paraplegia. A idade média dos participantes foi de 48,7 anos, compreendida no intervalo entre os 30-79 anos; o género dos participantes foi de 35% mulheres e 65% homens; o tipo de ferida estudado foi úlceras de pressão crónicas em que 25% dos participantes apresentavam uma ferida de categoria IV e 75% de categoria III, estando 45% localizadas na região sagrada, 20% na perna, 10% no calcanhar, 15% no ísquion, 5% na virilha e 5% na coxa. Como outras características, o estudo enumera as principais estirpes bacterianas encontradas (ordem decrescente de prevalência) - *MRSA*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus* e *Providencia stuartii*. Por fim, encontra-se ainda descrito que este estudo teve o apoio financeiro da empresa produtora de *Medihoney*[®], mas que esta não teve qualquer influência na recolha de dados, análise e publicação do estudo.

Quadro 2 - The use of honey in the treatment of infected wounds: case studies

Características do estudo incluído	
Método	<u>ESTUDO DE CASOS</u> Duração do estudo: Caso 1 - 6 meses; Caso 2 - 8 semanas.
Participantes	2 participantes, um com história de úlcera de perna há 25 anos e outro com uma lesão crónica há 5 meses

	<p>após biópsia excisional de nódulo mamário. Local: Hospital Distrital País: Inglaterra Critérios de inclusão: Participantes com diagnóstico de ferida crónica infetada. Critérios de exclusão: Não relatados</p>	
Intervenções	<p>Tratamento com mel (<i>Manuka Honey</i>®) após zaragatoa prévia Caso 1: de dois em dois dias, com limpeza da pele em água tépida, utilização de um apósito secundário não adesivo (<i>N-A Dressing</i>®) e bandagem do membro durante 6 meses. Caso 2: diariamente com apósito secundário de <i>Aquaform</i>® durante 2 semanas, alterado para apósito de <i>Coloplast</i>® para prevenção de reação alérgica local durante mais 1 semana, após a qual se verificou grande sensibilidade aos adesivos aplicados, substituindo-se por <i>Cavilon</i>® durante mais 5 semanas.</p>	
Resultados	<p>Caso 1: Agravamento da infeção comprovada por zaragatoa (presença de <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Pseudomonas</i>) após a 5ª semana de tratamento, associada a estado febril do participante, mas o investigador refere nesta fase um leito da ferida menos exsudativo e um controlo do odor na realização do penso. Caso 2: Melhoria inicial nas primeiras 8 semanas, com diminuição do exsudado, rubor e edema e crescimento de tecido de granulação, após as quais apresentou zaragatoa positiva para <i>Streptococcus grupo B</i> e foram ainda encontradas leveduras.</p>	
Notas	<p>No Caso 1 o participante realizou terapia larvar prévia durante 3 dias e após os 6 meses de tratamento foi submetido a cirurgia vascular continuando com a aplicação de mel durante mais 7 meses até evolução das feridas para a fase de epitelização. No Caso 2 o participante recebeu antibioterapia sistémica direcionada no decorrer do tratamento e foi instruído como efetuar a aplicação tópica de mel. A explicação para o aparecimento de leveduras no leito da ferida foi sugerido pelos autores como uma resposta ao imunocomprometimento da ferida pela irradiação durante 1 ano de radioterapia.</p>	
Risco de vieses		
Viés	Opinião do autor	Suporte para opinião
Geração de sequência aleatória (viés de seleção)	Não aplicável face ao tipo de estudo	-----
Ocultação da alocação (viés de seleção)	Não aplicável face ao tipo de estudo	-----
Participantes e investigadores cegos para informações que comprometem a avaliação dos estudos (viés de desempenho)	Não aplicável face ao tipo de estudo	-----
Avaliação cega dos resultados (viés de deteção)	Não aplicável face ao tipo de estudo	-----
Dados incompletos sobre os resultados (viés de atrito)	Baixo risco	Comentário: Todos os participantes terminaram o estudo.
Relato de vieses	Risco não definido	Comentário: Não declarado.

Fonte de referência: British Journal of Nursing. 2001 Dez; 10 (22Suppl): S13-6, S18, S20.

Este estudo (quadro 2) foi realizado pelo autor Kingsley⁶⁰ e contou com dois participantes, um homem de 60 anos e uma mulher de 49 anos, que apresentavam uma úlcera de origem venosa e uma úlcera pós-cirúrgica, respectivamente.

Quadro 3 - Healing of an MRSA-colonized, hydroxyurea-induced leg ulcer with honey

Características do estudo incluído		
Método	ESTUDO DE CASO Duração do estudo: 1 mês e 3 semanas.	
Participantes	1 participante com história de úlcera de perna maleolar com duração de 2 meses. Local: Unidade de Pesquisa de Feridas País: Reino Unido Critérios de inclusão: Não aplicável Critérios de exclusão: Não aplicável	
Intervenções	Tratamento prévio com <i>Kaltotat</i> [®] e compressão mínima durante 1 mês sem alterações na avaliação da ferida. Tratamento diário com mel (<i>Manuka Honey</i> [®]) após zaragatoa inicial, seguido de aplicação do apósito secundário (<i>Duoderm</i> [®]) durante 21 dias e sem compressão associada.	
Resultados	Zaragatoa inicial: presença de <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina (MRSA) Zaragatoa 7 dias: redução dos níveis <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina (MRSA) Zaragatoa 14 dias: sem presença de quaisquer bactérias (até final da duração do estudo)	
Notas	O participante foi instruído a renovar a aplicação de mel e do apósito secundário (<i>Duoderm</i> [®]) diariamente após o duche. O participante manteve-se ao longo do estudo sob terapêutica imunossupressora crónica, devido a uma cirurgia de transplantação hepática há 3 anos. A ferida cicatrizou ao fim de 21 dias de tratamento com mel.	
Risco de vieses		
Viés	Opinião do autor	Suporte para opinião
Geração de sequência aleatória (viés de seleção)	Não aplicável face ao tipo de estudo	-----
Ocultação da alocação (viés de seleção)	Não aplicável face ao tipo de estudo	-----
Participantes e investigadores cegos para informações que comprometem a avaliação dos estudos (viés de desempenho)	Não aplicável face ao tipo de estudo	-----
Avaliação cega dos resultados (viés de deteção)	Não aplicável face ao tipo de estudo	-----
Dados incompletos sobre os resultados (viés de atrito)	Baixo risco	Comentário: O participante terminou o estudo.
Relato de vieses	Risco não definido	Comentário: Não declarado.

Fonte de referência: Journal of Dermatological Treatment. 2001 Mar; 12(1): 33-6.

Este estudo (quadro 3) foi realizado pelos autores Natarajan, Williamson, Grey, Hardins e Cooper⁸⁵. A idade do participante era de 47 anos e do sexo feminino.

Quadro 4 - Treatment of an infected venous leg ulcer with honey dressings

Características do estudo incluído		
Método	ESTUDO DE CASO Duração do estudo: 10 dias.	
Participantes	1 participante com história de úlcera de perna bilateral com uma duração de 20 anos. Local: Hospital (Unidade Doenças Infecciosas) País: Reino Unido Critérios de inclusão: Não aplicável Critérios de exclusão: Não aplicável	
Intervenções	Perna Direita: Tratamento com mel (<i>Medihoney</i> [®]) e compressa não adesiva (<i>N-A Dressing</i> [®]), proteção da pele com parafina líquida e bandagem diariamente durante 10 dias. Perna Esquerda: <i>Aquacel</i> [®] e compressas secas, proteção da pele com parafina líquida e bandagem diariamente durante 10 dias.	
Resultados	Zaragatoas iniciais em ambas as pernas com isolamento de <i>Proteus spp</i> e <i>Coliform bacilli</i> Perna Direita: Redução significativa do exsudado esverdeado e odor, apesar do resultado da zaragatoa (ao fim dos 10 dias de tratamento) apresentar <i>Pseudomonas spp</i> , <i>Proteus spp</i> , <i>Coliform bacilli</i> e <i>Enterococcus spp</i> . Perna Esquerda: Aumento copioso do exsudado esverdeado (com repasse contínuo do penso) e manutenção do odor.	
Notas	O participante esteve sob antibioterapia sistémica endovenosa durante 7 dias passando posteriormente para via oral durante mais 10 dias. Os autores defendem que os resultados apresentados na zaragatoa da perna direita poderão ser indicativos de colonização bacteriana uma vez que os sinais clínicos de infeção tinham diminuído. O participante já tinha sido submetido (previamente ao início do estudo) a antibiótico endovenoso e tratamento em ambas as pernas com <i>Inadine</i> [®] (excluído após agravamento do exsudado do leito das feridas).	
Risco de vieses		
Viés	Opinião do autor	Suporte para opinião
Geração de sequência aleatória (viés de seleção)	Não aplicável face ao tipo de estudo	-----
Ocultação da alocação (viés de seleção)	Não aplicável face ao tipo de estudo	-----
Participantes e investigadores cegos para informações que comprometem a avaliação dos estudos (viés de desempenho)	Não aplicável face ao tipo de estudo	-----
Avaliação cega dos resultados (viés de deteção)	Não aplicável face ao tipo de estudo	-----
Dados incompletos sobre os resultados (viés de atrito)	Baixo risco	Comentário: O participante terminou o estudo.

Relato de vieses	Risco não definido	Comentário: Não declarado.
------------------	--------------------	----------------------------

Fonte de referência: British Journal Of Nursing. 2002 Jul 11-24; 11(13): 859-60, 862, 864-66.

Este estudo (quadro 4) foi realizado pelas autoras Alcaraz e Kelly³. A idade do participante era de 78 anos e do sexo masculino.

Quadro 5 - Randomized clinical trial of honey-impregnated dressings for venous leg ulcers

Características do estudo incluído		
Método	ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO Duração do estudo: 1 ano e 4 meses (Maio de 2004 a Setembro de 2005).	
Participantes	368 participantes com úlcera de perna crónica de etiologia venosa ou mista. Local: Serviços de Enfermagem Comunitária País: Nova Zelândia Crítérios de inclusão: Participantes com 18 ou mais anos, com diagnóstico de úlcera de perna venosa (apresentação clínica e índice pressão tornozelo-braço (IPTB) superior a 0,8) ou mista (apresentação clínica e IPTB superior a 0,7), capazes de tolerar terapia compressiva e aptos a dar consentimento informado. Crítérios de exclusão: Participantes com história de diabetes, artrite reumatoide e doença arterial periférica, com alergia ao alginato de cálcio ou ao mel, ou que já tivessem sido submetidos a tratamentos com mel (na úlcera de perna existente).	
Intervenções	Grupo Mel: Tratamento com mel (<i>Manuka Honey</i> ®) seguido de apósito de alginato de cálcio. Grupo Controlo: Tratamento determinado pela enfermeira especialista de cada serviço durante as visitas (de entre os apósitos disponíveis, tais como alginatos, hidrofibras, hidrocolóides, hidrogéis, compressas não aderentes, apósitos de iodo e de prata). Todos os pacientes receberam terapia compressiva e a duração da intervenção foi de 12 semanas, sendo que todo o mel utilizado proveio do mesmo lote.	
Resultados	Incidência Clínica de Infeção Grupo Mel: 32/187 participantes (17,1%); Grupo Controlo: 40/181 participantes (22,1%).	
Notas	Resultados sem diferença estatística significativa.	
Risco de vieses		
Viés	Opinião do autor	Suporte para opinião
Geração de sequência aleatória (viés de seleção)	Baixo risco	Citação: “a sequência de alocação foi estratificada por cada serviço de enfermagem e índice de Margolis”.
Ocultação da alocação (viés de seleção)	Baixo risco	Citação: “os participantes foram aleatoriamente definidos para um dos dois grupos através de uma central de telefones independente”.
Participantes e investigadores cegos para informações que comprometem a avaliação dos estudos (viés de desempenho)	Alto risco	Citação: “estudo aberto multicêntrico” Citação: “a enfermeira investigadora não era cega para a alocação”.

Avaliação cega dos resultados (viés de deteção)	Alto Risco	Citação: “os resultados foram determinados pela enfermeira investigadora”.
Dados incompletos sobre os resultados (viés de atrito)	Baixo risco	Comentário: Todos os participantes terminaram o estudo.
Relato de vieses	Alto risco	Citação: “é possível que o efeito do tratamento estudado possa ter sido diluído uma vez que se permitiu utilizar um vasto leque de apósitos no grupo controlo”.

Fonte de referência: British Journal of Surgery. 2008 Fev; 95(2): 175-182.

Este estudo (quadro 5) foi realizado pelos autores Jull, Walker, Parag, Molan, e Rodgers⁵⁸. A Idade média dos participantes foi de 66,9 anos (grupo mel) e 68,3 anos (grupo controlo), estando o género dos mesmos distribuído por masculino e feminino no rácio de 91:96 (grupo mel) e 89:92 (grupo controlo).

Quadro 6 - The role of honey in the management of diabetic foot ulcers

Características do estudo incluído	
Método	CASO-CONTROLO Duração do estudo: 5 anos.
Participantes	203 participantes com úlceras de pé diabéticas recorrentes. Local: 4 Hospitais Distritais País: Jordânia Crítérios de inclusão: Participantes que eram admitidos com úlceras de pé diabético nos serviços de cirurgia dos 4 hospitais distritais entre 1996 e 2001. Crítérios de exclusão: Não relatados
Intervenções	Desbridamento prévio das feridas em ambos os grupos. Grupo I: Lavagem com iodopovidona e peróxido de hidrogénio (3:1), seguido de compressa embebida no leito da ferida com a mesma solução. Grupo II: Lavagem com solução salina seguido da aplicação de gaze impregnada com mel comercial. Realização de penso 3 x dia em ambos os grupos. Zaragatoas prévias foram efetuadas a todos os participantes de ambos os grupos, isolando sobretudo <i>Pseudomonas</i> e <i>Escherichia coli</i> , passando a semanais até “negativação” dos resultados. Os participantes foram seguidos durante 6 semanas.
Resultados	Grupo I: 38 participantes apresentaram zaragatoa estéril ao fim da primeira semana, 43 ao fim da segunda semana e restantes 19 após seis semanas. Grupo II: 70 participantes apresentaram zaragatoa estéril ao fim da primeira semana, 12 ao fim da segunda semana e restantes 18 após quatro semanas. Do total de participantes, 60 apresentaram nas zaragatoas iniciais isolamento de estirpes multirresistentes a antibióticos e foram divididos igualmente nos dois grupos - ao 17º dia de tratamento 5 participantes do Grupo I exibiram zaragatoa estéril em comparação com 15 do Grupo II.

Notas	10 participantes do Grupo I foram tratados à semelhança do Grupo II , após falha na resposta à ferida face ao primeiro tratamento (sendo que 8 melhoraram significativamente). 3 participantes foram excluídos por morte devido a outras patologias.	
Risco de vieses		
Viés	Opinião do autor	Suporte para opinião
Geração de sequência aleatória (viés de seleção)	Alto risco	Citação: “entre 1996 e 2001, 203 participantes consecutivos com úlceras de pé diabético que foram admitidos nos departamentos cirúrgicos dos 4 hospitais distritais foram tratados usando dois métodos diferentes”.
Ocultação da alocação (viés de seleção)	Alto risco	Citação: “participantes foram alocados aleatoriamente nos dois grupos após consentimento informado ter sido obtido”.
Participantes e investigadores cegos para informações que comprometem a avaliação dos estudos (viés de desempenho)	Risco não definido	Comentário: Não declarado.
Avaliação cega dos resultados (viés de deteção)	Risco não definido	Comentário: Não declarado.
Dados incompletos sobre os resultados (viés de atrito)	Baixo risco	Comentário: Todos os participantes foram seguidos até final do estudo e os que não terminaram o estudo foram excluídos.
Relato de vieses	Risco não definido	Comentário: Não declarado.

Fonte de referência: JRMS. 2004 Dez; 11(2): 20-22.

Este estudo (quadro 6) foi realizado pelo autor Hammouri⁵⁰. O intervalo de idades dos participantes foi de 22-100 anos (grupo I) e 24-100 (grupo II), estando o sexo dos mesmos distribuído por masculino e feminino no rácio de 54:46 (grupo I) e 58:42 (grupo II).

Quadro 7 - The use of honey in a recalcitrant wound following surgical treatment of hidradenitis suppurativa

Características do estudo incluído	
Método	<u>ESTUDO DE CASO</u> Duração do estudo: 8 meses.
Participantes	1 participante com ferida crónica axilar (3 meses) decorrente de procedimento cirúrgico para tratamento de hidrosadenite supurativa. Local: Unidade de Pesquisa de Feridas - Departamento de Cirurgia País: Reino Unido Crítérios de inclusão: Não aplicável Crítérios de exclusão: Não aplicável
Intervenções	Zaragatoa inicial com isolamento de <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina (MRSA). Penso diário após cuidados de higiene com compressa impregnada em mel (<i>Manuka Honey</i> [®]) seguido de

	apósito absorvente (no domicílio). Observações e zaragatoas semanais no local do estudo.	
Resultados	Após a primeira semana não foi detetado crescimento bacteriano na zaragatoa.	
Notas	Instrução ao participante da realização do tratamento. Antibioterapia oral direcionada durante os primeiros 7 dias.	
Risco de vieses		
Viés	Opinião do autor	Suporte para opinião
Geração de sequência aleatória (viés de seleção)	Não aplicável face ao tipo de estudo	-----
Ocultação da alocação (viés de seleção)	Não aplicável face ao tipo de estudo	-----
Participantes e investigadores cegos para informações que comprometem a avaliação dos estudos (viés de desempenho)	Não aplicável face ao tipo de estudo	-----
Avaliação cega dos resultados (viés de deteção)	Não aplicável face ao tipo de estudo	-----
Dados incompletos sobre os resultados (viés de atrito)	Baixo risco	Comentário: O participante terminou o estudo.
Relato de vieses	Risco não definido	Comentário: Não declarado.

Fonte de referência: University of Waikato Database.

Este estudo (quadro 7) foi realizado pelos autores Cooper, Molan, Krishnamoorthy e Harding¹⁷, tendo um participante do sexo feminino com 38 anos de idade.

Quadro 8 - The clinical and cost effectiveness of bee honey dressing in the treatment of diabetic foot ulcers

Características do estudo incluído	
Método	<u>ESTUDO DE SÉRIE DE CASOS</u> Duração: 3 meses.
Participantes	30 participantes com úlcera de pé diabético infectada. Local: Departamento Cirurgia – Hospital Universitário País: Egito Critérios de inclusão: Participantes com duração de úlcera de pé diabético há pelo menos 3 meses. Critérios de exclusão: Participantes a aguardar amputação por compromisso vascular ou toxémia; doentes imunocomprometidos por tratamento de quimioterapia ou esteróides.
Intervenções	Zaragatoas prévias efetuadas a todos os participantes. Antibioterapia combinada durante 5 dias em feridas com sinais de infeção. Em caso de infeção declarada após zaragatoa, a antibioterapia era direcionada à bactéria isolada. Tratamento com compressa embebida em mel (comercial) seguida de ligadura. Feridas lavadas com água tépida. Frequência da realização do penso dependeu da quantidade do exsudado mas era recomendado 1 x dia ou em caso de repasse as vezes que fossem necessárias.
Resultados	Inicialmente todos os participantes demonstraram

	<p>sinais clínicos de infeção.</p> <p>Após o primeiro mês, 27 participantes demonstraram uma melhoria significativa, 2 participantes foram sujeitos a amputação e 1 participante demonstrou sinais inflamatórios persistentes.</p> <p>As observações foram documentadas por fotos e as avaliações das feridas e zangaratoas foram realizadas mensalmente.</p> <p>Nenhuma ferida no final do estudo ficou estéril mas do total dos 7 microorganismos isolados inicialmente, 5 foram erradicados no final do estudo.</p>	
Notas	<p>Microorganismos isolados: <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Staphylococcus epidermidis</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Proteus</i>, <i>Klebsiella spp</i>, <i>Providentia</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i>.</p> <p>Microorganismos não erradicados: <i>Staphylococcus epidermidis</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i>.</p> <p>Apesar da existência de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> em feridas de dois participantes, não foi verificada qualquer manifestação clínica de infeção.</p> <p>Cuidadores e participantes com formação dada pelos investigadores para realização dos tratamentos.</p>	
Risco de vieses		
Viés	Opinião do autor	Suporte para opinião
Geração de sequência aleatória (viés de seleção)	Alto risco	Citação: “participantes selecionados aleatoriamente consoante entrada no Departamento de Cirurgia”.
Ocultação da alocação (viés de seleção)	Alto risco	Citação: “a seleção dos participantes foi feita, alocando aleatoriamente os participantes presentes no Departamento de Cirurgia”.
Participantes e investigadores cegos para informações que comprometem a avaliação dos estudos (viés de desempenho)	Risco não definido	Comentário: Não declarado.
Avaliação cega dos resultados (viés de deteção)	Risco não definido	Comentário: Não declarado.
Dados incompletos sobre os resultados (viés de atrito)	Baixo risco	Comentário: Todos os participantes foram seguidos até final do estudo e os que não terminaram o estudo foram excluídos.
Relato de vieses	Risco não definido	Comentário: Não declarado.

Fonte de referência: Diabetes Research and Clinical Practice. 2010 Set; 89(3): 276-81.

Este estudo (quadro 8) foi realizado pelos autores Moghazy, Shams, Adly, Abbas, El-Badawy, Elsakka et al⁶⁶. A idade média dos participantes foi de 52,3 anos e ficaram distribuídos por género na proporção de 2/3 masculino e 1/3 feminino. Importa ainda salientar que esta publicação foi gentilmente cedida pelo seu principal autor através de pedido efetuado via *e-mail* e cujo esboço pode ser conferido no Apêndice 1 deste trabalho.

Como nota final do atrás descrito, de salientar ainda que face aos potenciais vieses dos estudos avaliados, confirmou-se um alto risco de geração de sequência aleatória (viés de seleção) dada a sua natureza (maioritariamente estudos de séries de caso e estudos de caso), com exceção do ensaio clínico randomizado que apresentou um baixo risco. Ainda assim, neste estudo, existiu um alto risco de viés de desempenho uma vez que a avaliação dos participantes não foi cega, sendo igualmente enumerado (pelos autores) que face à grande heterogeneidade de tratamentos no grupo controlo, os resultados do grupo mel poderão ter sido subvalorizados.

Destaca-se também o facto de que em todos os estudos existe referência do número total de participantes que o completaram, quais aqueles que não o fizeram e porquê (baixo risco de viés de atrito). Por fim e de um modo geral, não existiram nos estudos informações suficientemente detalhadas (risco não definido) para permitir definir e/ou avaliar outro tipo de vieses.

5. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Dada a grande heterogeneidade da amostra em estudo e a diversidade de dados encontrados, o cruzamento de resultados não foi permitido. A dificuldade de comparações entre si impossibilitou a progressão para uma revisão sistemática da literatura com metanálise, tendo-se então efetuado uma sumarização narrativa dos dados para posterior discussão. Deste modo, optou-se pela sua estratificação consoante o tipo de feridas crónicas avaliadas/investigadas, dividindo igualmente os resultados de cada estudo de caso em particular, conforme a seguinte apresentação.

▪ Úlcera de Perna

Das quatro publicações incluídas neste grupo de lesões, 1 reporta-se a um ensaio clínico randomizado (quadro 5) e as outras 3 a estudos de caso (quadro 2 - caso 1, quadro 3 e quadro 4, respectivamente). Nas três primeiras foi utilizado o mel *Manuka Honey*[®] e na última o mel *Medihoney*[®].

Relativamente ao primeiro estudo, não foi encontrada diferença estatística significativa nos resultados de diagnóstico de infeção, ou seja, apesar do número de participantes com infeção ter sido menor no grupo mel (32/187 participantes – 17,1%) em comparação com o grupo controlo (40/181 participantes – 22,1%), os autores encontraram um valor de $p=0,228$. Admitido pelos mesmos um valor de $p<0,050$ como significativo para testar o efeito da aplicação tópica do mel nestas feridas, compreende-se que o valor encontrado não permite comprovar a eficácia do mel testado. Parafraseando, se $p<0,050$ exprime uma probabilidade de 5% de hipóteses de erro *versus* 95% de hipóteses de certezas, $p=0,228$ manifesta uma probabilidade de aproximadamente 23% de hipóteses de erro *versus* 87% de hipóteses de certezas, valores que ficam aquém da significância estatística pretendida.

Nos restantes estudos de caso, o primeiro (quadro 2 - caso 1) demonstra um agravamento nos resultados da zaragatoa ao fim de dois dias, apesar de localmente a ferida apresentar-se menos exsudativa e com menos odor aquando da realização do tratamento. Este achado microbiológico foi justificado, pelos próprios autores do

estudo, pela eventual contaminação do penso por parte do participante apesar de ter sido realizada instrução prévia sobre o método de realização do tratamento (informação esta descrita na publicação).

No segundo estudo de caso (quadro 3) confirmou-se um efeito positivo da aplicação tópica do mel, levando à negatização da bactéria *MRSA* comprovada por zaragatoa ao fim de 14 dias de tratamento (não se verificando nova positividade para qualquer agente infeccioso no decorrer dos 21 dias de intervenção), conduzindo inclusive à total cicatrização da ferida.

Por fim, no terceiro e último estudo de caso (quadro 4), verificou-se uma redução significativa dos sinais de infeção da ferida, nomeadamente na diminuição do odor e exsudado purulento, mas a expressão dos resultados das zaragatoas realizadas levou apenas à confirmação da redução de um grupo de bactérias isoladas (*Haemolitic streptococci*) ao fim de 10 dias de intervenção, que os autores defendem como um provável caso de colonização bacteriana da ferida.

As propriedades do mel na redução do odor e no controlo do exsudado em feridas crónicas foram as mais evidenciadas nestes resultados, encontrando expressão significativa nas referências teóricas aludidas, nomeadamente nos estudos de Van der Weyden¹⁰⁸ e Molan⁷⁵. De igual forma a atividade anti-inflamatória e antibacteriana ficou demonstrada pela redução do número de microrganismos isolados laboratorialmente. Destaca-se a alta sensibilidade da bactéria *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (*MRSA*) face à aplicação tópica do mel, fato comprovado em investigações *in vitro* realizadas por Cooper, Molan e Harding¹⁶, bem como por Henriques, Jenkins, Burton e Cooper⁵² e ainda por Blaser, Santos, Bode, Vetter e Simon¹¹.

Aplicabilidade dos resultados: O ensaio clínico randomizado demonstra um patamar de entendimento e evidência elevado, pelo que ficou demonstrado cientificamente não existir uma melhoria estatística significativa em termos de controlo de infeção com o uso de mel no tratamento de úlceras de perna de etiologia venosa ou mista. No entanto, os autores deste estudo relatam que a ação do mel pode ter sido menos

expressiva uma vez que no grupo controlo foram utilizados diversos tipos de apósitos, fato que poderá ter dissolvido o real efeito do mel aplicado (viés relatado e evidenciado na publicação).

▪ **Úlcera de Pé Diabético**

Nos dois estudos incluídos que abordam esta ferida (caso-controle e estudo de série de casos – quadro 6 e 8, respectivamente) os resultados evidenciaram um bom controlo da infeção através da aplicação tópica do mel (em ambos os casos do tipo comercial).

No primeiro estudo, constatou-se que 70 dos 100 participantes do grupo mel apresentaram zaragatoa estéril ao fim da primeira semana de tratamento, face aos 38 dos 100 participantes do grupo controlo (iodopovidona associada a água oxigenada), sendo que no grupo mel ao fim da quarta semana todas as feridas exibiram resultados de zaragatoa estéreis ao contrário das seis semanas necessárias para o grupo controlo. De salientar que dos 200 participantes neste estudo, 60 apresentavam inicialmente estirpes multirresistentes nas zaragatoas (e foram por isso divididos igualmente em ambos os grupos para posterior comparação), resultando ao fim do 17º dia, culturas estéreis de zaragatoas em 15 participantes no grupo mel face a apenas 5 participantes no grupo controlo.

No segundo estudo, com uma amostra de 30 participantes, verificou-se a redução dos sinais de infeção em 27 participantes ao fim do primeiro mês de tratamento, mas no final do estudo (três meses) nenhuma das feridas apresentou zaragatoa estéril. No entanto foi possível erradicar 5 dos 7 microrganismos isolados nas zaragatoas iniciais. De salientar ainda que todos os participantes com ferida infetada (comprovada por zaragatoa) receberam antibioterapia direcionada/combinada durante 5 dias.

Os resultados positivos corroboram as qualidades do mel como sendo um apósito com um potencial anti-inflamatório, antibacteriano e antioxidante, com capacidades comprovadas na estimulação do sistema imunitário e do crescimento tecidual. Estes achados encontram sustentação noutras investigações realizadas neste grupo de

feridas, tais como nos estudos conduzidos por Eddy, Gideonsen e Mack²⁷, Molan e Betts⁸¹ e por Candeias e Cardoso¹².

Do mesmo modo, salienta-se que no primeiro estudo foi possível verificar uma melhoria significativa do número de participantes que apresentaram zaragatoa estéril no grupo mel, inferindo-se então um efeito benéfico na redução da contagem de bactérias da estirpe *Pseudomonas*, que encontra igualmente apoio teórico nos estudos realizados por Cooper e Molan¹⁴, Shenoy, Ballal, Shivananda e Bairy⁹⁷. Uma vez mais a superioridade da aplicação tópica do mel foi demonstrada na negatificação da estirpe *Staphylococcus aureus*, conforme os estudos já mencionados anteriormente e realizados por Cooper, Molan e Harding¹⁶, bem como por Henriques, Jenkins, Burton e Cooper⁵².

Torna-se necessário salientar que o uso do mel comercial em estudos futuros deve ser repensado e seriamente reservado, não só pela necessidade de saber qual o seu fator inibitório de concentração (uma vez que estudos de Allen, Molan e Reid⁴ comprovam a sua variabilidade consoante o tipo de floração predominante), mas também porque a sua não esterilização faz com que na sua composição existam esporos (unidades de reprodução das plantas) que em ambientes favoráveis poderão germinar e causar lesões/doenças potencialmente fatais. Não obstante, a viabilidade e fiabilidade deste estudo não estão afetadas (conforme avaliação do risco de vieses realizada), mas face a este aspeto particular, considero que esta informação seja aqui disponibilizada e debatida.

Aplicabilidade dos resultados: Através dos resultados emanados do estudo de caso-controle podemos considerar, pela sua natureza, a existência de achados expressivos do efeito positivo da aplicação tópica do mel em feridas crónicas desta etiologia, estando esta afirmação sustentada num nível de evidência mais elevado face ao estudo de série de casos. Com estes achados, a generalização dos resultados não se torna possível uma vez que se trata de um número reduzido de participantes, traduzindo-se num significado pouco representativo da população, pelo que novos ensaios devem ser conduzidos neste âmbito.

▪ **Úlceras de Pressão**

Na publicação avaliada - estudo de série de casos (quadro 1), ficou demonstrado através de resultados de zaragoas realizadas em dois momentos (antes da intervenção e após uma semana de tratamento), que das feridas infetadas inicialmente (incluindo com a estirpe de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA)) todas se encontraram estéreis, tendo sido utilizada a aplicação tópica diária de mel (*Medihoney*®) após a limpeza do leito da ferida com solução de Ringer e desinfeção da pele circundante com antisséptico.

Importa ainda salientar que nenhum antibiótico foi administrado no decorrer do estudo, evitando assim quaisquer influências à intervenção a ser testada. No entanto 5 dos 20 participantes necessitaram de desbridamento cirúrgico prévio ao tratamento por existência de necroses secas extensas.

Neste estudo é ainda importante referir que o uso do agente de limpeza referido (solução de Ringer) deve ser ponderado, uma vez que existem no mercado apósitos impregnados com solução de Ringer com indicação de uso para feridas na regulação e controlo do exsudado. Apesar de neste caso específico estar apenas descrito o seu uso na limpeza da ferida, os seus resíduos podem permanecer no leito da ferida e ter alguma interferência nos resultados.

Não obstante, os dados obtidos permitem destacar a ação anti-inflamatória, antibacteriana e antioxidante do uso tópico do mel no leito da ferida, que encontram suporte nas pesquisas de Ülkü e Ismet¹⁰⁷, bem como de Van der Weyden¹⁰⁸.

Aplicabilidade dos resultados: Face aos resultados encontrados, o efeito do mel neste tipo de feridas não pode assim ser determinado dada à pequena amostra de participantes do estudo. No entanto a sua expressão foi positiva, justificando-se a realização de futuros estudos neste domínio.

▪ **Úlceras Pós-Operatórias**

Face a este tipo de feridas e dos dois casos incluídos - uma lesão crónica há 5 meses após biopsia excisional de nódulo mamário (quadro 2, caso 2) e uma lesão evolutiva de 3 meses (decorrente de procedimento cirúrgico na região axilar para controlo de hidrosadenite supurativa) (quadro 7) - utilizando o mel *Manuka Honey*[®], discutem-se os seguintes resultados.

Relativamente ao primeiro caso, ao qual foi fornecida antibioterapia sistémica, verificou-se inicialmente uma redução dos sinais inflamatórios locais. No entanto e após 3 semanas de tratamento ocorreu uma reação alérgica localizada, estando associada (segundo os autores) ao apósito secundário protetor utilizado e à grande probabilidade do participante em desenvolver alergias. Não obstante o tratamento com o apósito de mel (enquanto agente antimicrobiano tópico local) foi mantido com sucesso até realização de cirurgia plástica reconstrutiva (5 semanas depois).

No que diz respeito ao segundo caso, foi comprovado por zaragatoa a não existência de crescimento bacteriano após a primeira semana de tratamento (estando concomitantemente o participante sob antibioterapia dirigida nos primeiros 7 dias), tendo-se conseguido a cicatrização da ferida ao fim de 8 meses de acompanhamento, sem novo surgimento de infeção.

Através destes resultados verifica-se, uma vez mais, a capacidade antibacteriana local da aplicação do mel na ferida crónica, com relevante estimulação do sistema imunitário e do crescimento tecidual *in loco*, permitindo um controlo infeccioso do leito da lesão, refletindo-se numa reativação do processo de cicatrização das feridas. Estes aspetos encontram evidência documentada nos estudos de Abuharfeil, Al-Oran e Abo-Shehada¹, de Gethin e Cowman⁴² e de Tonks, Cooper Jones, Blair e Parton¹⁰⁶. Realça-se também a competência de atuação do mel face à estirpe de *MRSA*, já reconhecida por Blaser, Santos, Bode, Vetter e Simon¹¹.

Aplicabilidade dos resultados: Apesar dos resultados terem sido favoráveis, a sua expressão é muito específica para os casos referidos possuindo assim uma evidência científica muito reduzida.

Existem ainda outros aspetos particulares a serem discutidos face à amostra de publicações incluídas, os quais passo a enumerar:

- a. Apesar do método de zaragatoa não ser o mais recomendado pela literatura atual, ainda é aquele que não só está mais acessível aos profissionais de saúde, como também não apresenta custos tão acrescidos face a outras técnicas, sendo que (quando bem interpretado) providencia um resultado fiável na avaliação total da Pessoa com ferida crónica. De igual modo, é uma boa opção para inclusão na investigação realizada neste âmbito, uma vez que uniformiza os cuidados das intervenções, conferindo-lhe maior suporte avaliativo, não se constituindo tão ambíguo quanto à observação direta dos sinais de infeção (apesar de estes estarem bem documentados, avaliados e estratificados).
- b. Num total de 3, das 8 publicações incluídas, foram os próprios participantes ou cuidadores informais que (após formação prévia referida pelos autores dos estudos) realizaram as intervenções definidas nas mesmas. Este fato poderá ter levado a dados menos satisfatórios no controlo de infeção, isto porque, não existem (nas publicações) referências ao tipo de informação/ensino fornecida aos participantes para poderem ser eles mesmos a realizar os tratamentos. Esta manipulação não controlada pelo investigador poderá ter comprometido o sucesso de cada intervenção. Como possível explicação desta opção (por parte dos investigadores) em colocar os próprios participantes a efetuar a intervenção, é plausível considerar o elevado custo que teriam em obter profissionais com formação na área e/ou as eventuais dificuldades económicas dos participantes em se deslocarem aos locais onde os referidos estudos tiveram lugar.

- c.** Em 4, das 8 publicações incluídas, verificou-se a necessidade de aporte antibiótico concomitantemente com a aplicação tópica do mel, pelo que o seu efeito não pode ser dissociado deste aspeto. No entanto, houve uma demonstração local nas feridas de uma redução dos sinais clínicos de infeção, nomeadamente ao nível da diminuição do edema, odor e exsudado, sendo igualmente constatado um decréscimo da dor na realização das intervenções.
- d.** Da amostra total de estudos encontraram-se dados claros entre a diferença na negatificação bacteriana aquando da aplicação tópica do apósito de mel no leito da ferida, (já sustentada por estudos de Cooper, Lindsay e Molan¹⁵ e de Okhiria, Henriques, Burton, Peters e Cooper⁸⁷), bem como a capacidade de estimular o processo de cicatrização, através da ativação tecidual e do fornecimento de nutrientes essenciais que potenciam o crescimento de tecido conectivo (aspeto já comprovado por estudos de Abuharfeil, Al-Oran e Abo-Shehada¹, Gethin e Cowman⁴²).
- e.** A propriedade desbridante da aplicação tópica do mel tornou-se difícil de comprovar uma vez que, nos estudos avaliados, não estão declaradas as percentagens de áreas de ferida com tecidos necróticos ou desvitalizados. Não obstante, verifica-se que em todos os resultados foi enumerada a clara capacidade de limpeza do leito da ferida e a melhoria no controlo do exsudado local, que se repercutiram na redução das suas dimensões, na não evidência de regressão das características da ferida e/ou até na sua total cicatrização.
- f.** Outro aspeto referido pelos estudos foi a facilidade da remoção dos vestígios de mel do leito da ferida aquando da mudança do penso, minimizando assim o desconforto e a dor.
- g.** Destaca-se que nenhuma das publicações enumerou quaisquer efeitos adversos da aplicação tópica do mel no que diz respeito a alterações dos perfis glicémicos, mesmo naqueles estudos cuja população-alvo foram participantes com úlcera de pé diabético – questão que nos dias de hoje ainda suscita

dúvidas e despoleta controvérsia e que, uma vez mais, não encontra nestes achados qualquer fundamentação.

As publicações avaliadas reafirmam as propriedades principais atribuídas ao uso do apósito de mel no leito da ferida crónica, destacando-se a sua capacidade na diminuição da carga microbiana e na redução do odor e do edema, tornando-o assim capaz de induzir um efeito positivo no controlo da infeção local. Estes achados encontram-se demonstrados e sustentados, quer pelos resultados obtidos, quer pela sua discussão, permitindo assim fundamentar de modo científico a sua utilização e aplicabilidade nas diversas etiologias de feridas crónicas.

Apesar de não ter sido possível progredir para uma fase de metanálise, esta revisão sistemática da literatura poderá classificar-se num nível de evidência 3a- (heterogeneidade problemática), segundo o *Centre for Evidence-Based Medicine – Oxford*³⁰, conseguindo demonstrar, dentro das suas limitações, o estado atual de conhecimento sobre a aplicação tópica de mel no controlo da infeção em feridas crónicas.

6. CONCLUSÃO

A realização deste estudo permitiu definir um novo patamar de evidência acerca da temática abordada, levando assim à consecução do objetivo definido e obedecendo a critérios específicos que possibilitaram a clarificação do conceito de aplicação tópica do mel no controlo da infeção em ferida crónica.

Como principal conclusão do trabalho executado refiro com satisfação a capacidade de ter conseguido responder à questão de investigação efetuada, que permitiu o enquadramento de todo este estudo. Por conseguinte, pode ser declarado que o efeito da aplicação tópica do mel no controlo da infeção em ferida crónica é potencialmente positivo, resultado este sustentado pelos dados apresentados nos estudos avaliados. No entanto, e à luz dos achados discutidos, não é possível inferir outro tipo de conclusão devido à fraca expressividade científica dos estudos que constituíram este trabalho. Este aspeto deve-se sobretudo à incapacidade de aquisição da totalidade dos estudos encontrados, quer pela impossibilidade de acesso gratuito aos mesmos, quer pela não disponibilidade do seu fornecimento (mesmo após os pedidos efetuados via e-mail aos referidos autores).

Relativamente às principais implicações para a prática de cuidados de saúde, saliento que a aplicação tópica do mel demonstrou ter um sólido potencial para poder afetar diretamente a carga microbiana da ferida crónica, sendo igualmente capaz de efetuar uma gestão eficaz no controlo do exsudado, do odor e da dor, repercutindo-se num leito de ferida mais saudável e apto à possível regeneração, espelhando-se numa melhoria da qualidade de vida para a Pessoa com ferida crónica, nomeadamente na expressividade que a ferida pode ter na execução das suas actividades de vida diárias.

Igualmente, nos estudos realizados encontrou-se um achado comum a todos eles, que diz respeito ao fato de que o uso do mel no controlo da infeção parece ter uma clara superioridade face aos outros apósitos testados. Não obstante, é impossível aferir ou extrapolar este evento (com os dados adquiridos neste trabalho), para que se torne numa evidência significativa passível de generalização.

No que diz respeito às principais implicações para a investigação, descrevo a necessidade de novos estudos serem conduzidos neste sentido para que seja possível comprovar a capacidade descrita na literatura do apósito de mel como um agente antimicrobiano de largo espectro de acção e com capacidades descritas na redução da infecção. Permito-me recomendar que nos futuros estudos se encontre bem definido o conceito de duração da ferida (para categorização como crónica).

Descrevo ainda como principal limitação deste trabalho o facto de ser composto sobretudo por estudos de baixa evidência científica e sem objetivos comuns entre eles para que possam ser comparados, não permitindo assim progredir para uma meta-análise e generalização dos resultados.

Saliento como principal preocupação ao longo da construção deste trabalho, por parte da investigadora e colega revisor, a avaliação sem prejuízo e com rigor científico dos estudos a incluir, evitando falhas quer de leitura das publicações, quer de entendimento das mesmas ou até de indução de resultados que delas não constassem.

Sugiro também que para futuros estudos seja realizada uma revisão sistemática da literatura onde se avalie a eficácia de duas propriedades particulares: - a redução da dor e do odor através da aplicação do mel em feridas agudas e crónicas, visto estes terem sido denominadores comuns de expressão positiva apresentados em todos os resultados encontrados. Da mesma forma o desenho deste trabalho poderia ser replicado e testado em feridas agudas.

Toda a experiência de produção deste trabalho, vivida com intensidade pela investigadora, foi deveras salutar e enriqueceu não só o seu conhecimento científico, profissional, linguístico e escrito, como também influencia e continuará a influenciar toda a sua ação direta de prestação de cuidados.

A organização e estratificação do seu pensamento e da sua avaliação da Pessoa com ferida crónica está agora mais definida, consolidada e fortalecida.

A aquisição de novos saberes constituiu, permanece e contribuirá para o seu crescimento profissional e fomentará a divulgação aos seus pares dos resultados adquiridos ao longo da concretização deste estudo científico.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abuharfeil N, Al-Oran R, Abo-Shehada M. The effect of bee honey on the proliferative activity of human B-and T-Lymphocytes and the activity of phagocytes. *Food and Agricultural Immunology*. 1999; 11(2): 169-77. doi: 10.1080/09540109999843.
2. Ahmed AK, Hoekstra MJ, Hage JJ, Karim RB. Honey-medicated dressing: transformation of an ancient remedy into modern therapy. *Ann Plast Surg*. 2003 Feb; 50(2): 143-7. PubMed PMID: 12567050.
3. Alcaraz A, Kelly J. Treatment of an infected venous leg ulcer with honey dressings. *Br J Nurs*. 2002 Jul 11-24; 11(13): 859-60, 862, 864-6. PubMed PMID: 12131839.
4. Allen KL, Molan PC, Reid GM. The variability of the antibacterial activity of honey. Apimondia Foundation. *Apiacta* [Internet]. 1991 [acedido 2013 Mar 03]; 4: [cerca de 8p.]. Disponível em: http://www.apimondiafoundation.org/cgi-bin/index.cgi?sid=&zone=cms&action=search&categ_id=185&search_ordine=descriere
5. Al-Waili N, Salom K, Al-Ghamdi A. Honey for wound healing, ulcers and burns; data supporting its use in clinical practice. *The Scientific World Journal*. 2011 Jan; 11: 766-87. PMID: 21479349.
6. APTFeridas.org [Internet]. Associação Portuguesa de Tratamento de Feridas. [atualizado 2013; acedido 2013 Jul 22]. Disponível em: <http://www.aptferidas.com>
7. Baranoski S, Ayello E. Pele: um órgão essencial. Em: *O Essencial sobre o tratamento de feridas. Princípios práticos*. 1 ed. Lisboa: Lusodidacta; 2006. p.55-70.
8. Bean A. Investigating the anti-inflammatory activity of honey [Internet]. New Zealand: University of Waikato; 2012 [acedido 2013 Jan 23]. Disponível em: <http://researchcommons.waikato.ac.nz/handle/10289/6218>
9. Biglari B, Linden PH, Simon A, Aytac S, Gerner HJ, Moghaddam A. Use of Medihoney as a non-surgical therapy for chronic pressure ulcers in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2012 Feb; 50(2): 165-9. doi: 10.1038/sc.2011.87. PMID: 21931331.
10. Biri M, Albert JMA. *Moderna criação das abelhas*. Barcelona: Editorial De Vecchi; 1979.
11. Blaser G, Santos K, Bode U, Vetter H, Simon A. Effect of medical honey on wounds colonised or infected with MRSA. *Journal of Wound Care* [Internet]. 2007 Ago 01 [acedido 2013 Ago 10]; 16(8): [cerca de 1p.]. Disponível em: <http://www.journalofwoundcare.com/cgi-bin/go.pl/library/abstract.html?uid=27851>

12. Candeias N, Cardoso M. Management of diabetic foot ulceration with honey. Wound UK [Internet]. 2011 [acedido 2013 Jun 07]; 7(3): [cerca de 3p.]. Disponível em: <http://www.wounds-uk.com/journal-articles/management-of-diabetic-foot-ulceration-with-honey>
13. Collier M. Understanding wound inflammation. Nursing Times [Internet]. 2003 Jun [acedido 2013 Jan 10]; 99(25); [cerca de 1p.]. Disponível em: <http://www.nursingtimes.net/home/clinical-zones/wound-care/understanding-wound-inflammation/205361.article>
14. Cooper R, Molan P. The use of honey as an antiseptic in managing *Pseudomonas* infection. J Wound Care. 1999 Abr; 8(4): 161-4. PubMed PMID: 10455629.
15. Cooper RA, Lindsay E, Molan PC. Testing the susceptibility to manuka honey of streptococci isolated from wound swabs. Journal of ApiProduct & ApiMedical Science [Internet]. 2009 Fev [acedido 2013 Jan 23]; 3(3): [cerca de 6p.]. Disponível em: <http://www.ibra.org.uk/articles/susceptibility-of-streptococci-to-manuka-honey>
16. Cooper RA, Molan PC, Harding KG. Antibacterial activity of honey against strains of *Staphylococcus Aureus* from infected wounds. J R Soc Med. 1999 Jun; 92(6): 283-5. PubMed Central PMCID: PMC1297205.
17. Cooper RA, Molan PC, Krishnamoorthy L, Harding KG. The use of honey in healing a recalcitrant wound following surgical treatment of hidradenitis suppurativa. The University of Waikato [Internet]. 2001 [acedido 2013 Jul 31]. Disponível em: <http://researchcommons.waikato.ac.nz/handle/10289/2147>
18. CRD, University of York [Internet]. Systematic Reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care. National Institute for Health Research [atualizado 2014 Mar 26; acedido 2013 Jan 17]. Disponível em: http://www.york.ac.uk/inst/crd/index_guidance.htm
19. Dealey C. Fisiologia da cicatrização de feridas. Em: Tratamento de feridas. Um guia para enfermagem. 1 ed. Lisboa: Climepsi Editores; 2006. p.19-30.
20. Dealey C. O tratamento de doentes com feridas crónicas. Em: Tratamento de feridas. Um guia para enfermagem. 1 ed. Lisboa: Climepsi Editores; 2006. p.139-196.
21. Dealey C. Princípios gerais do tratamento de feridas. Em: Tratamento de feridas. Um guia para enfermagem. 1 ed. Lisboa: Climepsi Editores; 2006. p.75-99.
22. Dealey C. Produtos para o tratamento de feridas. Em: Tratamento de feridas. Um guia para enfermagem. 1 ed. Lisboa: Climepsi Editores; 2006. p.101-38.
23. Dealey C. Tratamento de doentes com feridas. Em: Tratamento de feridas. Um guia para enfermagem. 1 ed. Lisboa: Climepsi Editores; 2006. p.31-74.
24. DGS.pt [Internet]. Orientação para a Prevenção da Infeção na Ferida Crónica. Portugal: Orientação nº019/2013 de 23/12/2013 da Direção Geral de Saúde

- [atualizado 2014; acessido 2014 Jan 20]: [cerca de 10p.]. Disponível em: <http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0192013-de-23122013.aspx>
25. Dunford CE, Hanano R. Acceptability to patients of a honey dressing for non-healing venous leg ulcer. J Wound Care [Internet]. 2004 Mai [acesso 2013 Jun 10]; 13(5): [cerca de 5p.]. Disponível em: http://www.journalofwoundcare.com/cgi-bin/go.pl/library/article.cgi?uid=26614;article=JWC_13_5_193_197
 26. Dustman JH. Antibacterial effect of honey. Apimondia Foundation. Apiacta [Internet]. 1979 [acesso 2013 Mar 03]; 1: [cerca de 4p.]. Disponível em: http://www.apimondiafoundation.org/cgi-bin/index.cgi?sid=&zone=cms&action=search&categ_id=135&search_ordine=descriere
 27. Eddy JJ, Gideonsen MD, Mack GP. Practical considerations of using topical honey for neuropathic diabetic foot ulcers: a review. WMJ. 2008 Jul; 107(4): 187-90. PubMed PMID: 18702435.
 28. Eddy JJ, Gideonsen MD. Topical honey for diabetic foot ulcers. J Fam Pract [Internet]. 2005 Jun [acesso 2013 Fev 12]; 54(06): [cerca de 3p.]. Disponível em: [http://www.ifponline.com/index.php?id=22143&tx_ttnews\[tt_news\]=179032](http://www.ifponline.com/index.php?id=22143&tx_ttnews[tt_news]=179032)
 29. Efem SEE. Clinical observations on the wound healing properties of honey. Brit J Surg. 1988 Jul; 75(7): 679-81. PubMed PMID: 3416123.
 30. Essential Evidence Plus.com [Internet]. John Wiley & Sons, Inc. [atualizado 2014; acessido Dez 03]. Disponível em: https://www.essentialevidenceplus.com/product/ebm_loe.cfm?show=oxford
 31. European Wound Management Association (EWMA) [Internet]. Position Document: Identifying criteria for wound infection. London MEP Ltd. 2005 [atualizado 2014; acessido 2012 Dez 03]. Disponível em: <http://ewma.org/english/publications/position-documents/all-documents.html#c322>
 32. European Wound Management Association (EWMA) [Internet]. Position Document: Management of wound infection. London MEP Ltd. 2006 [atualizado 2014; acessido 2012 Dez 03]. Disponível em: <http://ewma.org/english/publications/position-documents/all-documents.html#c322>
 33. European Wound Management Association (EWMA) [Internet]. Position Document: Pain at wound dressing changes. London MEP Ltd. 2002 [atualizado 2014; acessido 2012 Dez 03]. Disponível em: <http://ewma.org/english/publications/position-documents/all-documents.html#c322>
 34. European Wound Management Association (EWMA) [Internet]. Position Document: Wound bed preparation in practice. London MEP Ltd. 2004

- [atualizado 2014; acedido 2012 Dez 03]. Disponível em: <http://ewma.org/english/publications/position-documents/all-documents.html#c322>
35. EWMA.org [Internet]. European Wound Management Association. [atualizado 2014; acedido 2013 Jan 21]. Disponível em: <http://www.ewma.org/english.html>
 36. Fonder MA, Lazarus GS, Cowman DA, Aronson-Cook B, Kohli AR, Mamelak AJ. Treating the chronic wound: A practical approach to the care of nonhealing wounds and wound care dressings. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Feb; 58(2): 185-206. doi: 10.1016/j.jaad.2007.08.048. PubMed PMID: 18222318.
 37. Fox C. Honey as a dressing for chronic wounds in adults. *Br J Community Nurs*. 2002 Oct; 7(10): 530-4. PubMed PMID: 12399705.
 38. Frankel S, Robinson GE, Berenbaum MR. Antioxidant capacity and correlated characteristic of 14 unifloral honeys. *J Apicult Res* [Internet]. 1998 Jan [acedido 2013 Fev 03]; 37(1): [cerca de 1p.]. Disponível em: <http://www.ibra.org.uk/articles/Antioxidant-capacity-and-correlated-characteristic-of-14-unifloral-honeys>
 39. GAIF.net [Internet]. Grupo Associativo de Investigação em Feridas. [atualizado 2014; acedido 2013 Jul 21]. Disponível em: <http://www.gaif.net>
 40. Gamelas C, Oliveira I, Galvão M. pH no control do microambiente das feridas crónicas. *Revista Sinais Vitais*. 2010 Dez; 93: 55-61.
 41. Gardner SE, Frantz RA. Carga bacteriana da ferida. Em: Baranoski S, Ayello E. O Essencial sobre o tratamento de feridas. Princípios práticos. 1 ed. Lisboa: Lusodidacta; 2006. p.105-34.
 42. Gethin G, Cowman S. Changes in MMP-2 & MMP-9 activity; surface pH and size of chronic wounds when Manuka Honey dressings used. Em: EWMA Conference Abstracts. 2008 Mai 14-16; Lisboa, Portugal. Disponível em: <http://ewma.org/english/ewma-conferences/conference-abstracts/2008/2008-oral-abstracts.html?key=1-1>
 43. Gethin G, Cowman S. Manuka honey vs. hydrogel – a prospective, open label, multicenter, randomized controlled trial to compare desloughing efficacy and healing outcomes in venous ulcers. *J Clin Nur*. 2009 Fev; 18(3): 466-74. doi: 10.1111/j.1365-2702.2008.02558.x.
 44. Gethin G. The significance on surface pH in chronic wounds. *Wounds UK* [Internet]. 2007 [acedido 2013 Jan 14]; 3(3): [cerca de 5p.]. Disponível em: <http://www.woundsinternational.com/practice-development/the-significance-of-surface-ph-in-chronic-wounds>
 45. Gethin GT, Cowman S, Conroy R. The impact of manuka honey dressings on the surface pH of chronic wounds. *International Wound Journal*. 2008 Mai; 5(2): 185-94. doi: 10.1111/j.1742-481X.2007.00424.x.
 46. Gottrup F, Apelqvist J, Bjansholt T, Cooper R, Moore Z, Peters EJG, et al. EWMA Document: Antimicrobials and Non-healing Wounds—Evidence, Controversies

- and Suggestions. J Wound Care [Internet]. 2013 [acedido 2013 Jul 15]; 22 (5 Suppl): [cerca de 92p.]. Disponível em: http://www.journalofwoundcare.com/cgi-bin/go.pl/library/contents.html?uid=4833;journal_uid=38
47. Gottrup F, Apelqvist J, Price P. EWMA POG Document on evidence and outcome: Outcomes in controlled and comparative studies on non-healing wounds: recommendations to improve the quality of evidence in wound management. EWMA Publications [Internet]. 2010 Jun [acedido 2013 Mar 03]; 19(6): [cerca de 26p.]. Disponível em: <http://ewma.org/english/publications.html>
48. Gottrup F, Leaper D. Wound healing: Historical Aspects. EWMA Journal [Internet]. Outono 2004 [acedido Fev 22]; 4(2): [cerca de 6p.]. Disponível em: <http://ewma.org/english/publications/ewma-journal/latest-issues.html>
49. Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. J Dent Res. 2010 Mar; 89(3): 219-29. Epub 2010 Feb 5. doi: 10.1177/0022034509359125. PubMed PMID: 20139336; PubMed Central PMCID: PMC2903966.
50. Hammouri SK. The role of honey in the management of diabetic foot ulcers. JRMS [Internet]. 2004 Dez [acedido 2013 Jul 07]; 11(2): [cerca de 3p.]. Disponível em: http://scholar.google.pt/scholar?q=the+role+of+honey+in+the+management+of+diabetic+foot+ulcers&hl=pt-PT&as_sdt=0&as_vis=1&oi=scholar&sa=X&ei=g2E4U4LNF8TR7AaMoIHACw&ved=0CCoQgQMwAA
51. Hao W. The study of the antioxidant activity of phenolic components of manuka honey [Internet]. New Zealand: University of Waikato; 2012 [acedido 2013 Jan 23]. Disponível em: <http://researchcommons.waikato.ac.nz/handle/10289/5696>
52. Henriques AF, Jenkins RE, Burton NF, Cooper RA. The intracellular effects of manuka honey on *Staphylococcus aureus*. Eur J Clin Microbiol [Internet]. 2010 Jan [citado 2013 Mai 3];29(1): [cerca de 1p.]. Disponível em: <http://link.springer.com/article/10.1007/s10096-009-0817-2>
53. ICMJE.org [Internet]. International Committee of Medical Journal Editors. [atualizado 2014; acedido 2014 Mar 19]. Disponível em: <http://www.icmje.org/about-icmje/faqs/icmje-recommendations/>
54. Jenkins R. A Laboratory Survey of the Antimicrobial Properties of Honey Containing-Dressings. EWMA Journal [Internet]. 2008 Out [acedido 2013 Abr 19];8(3): [cerca de 5p.]. Disponível em: <http://ewma.org/english/publications/ewma-journal/latest-issues.html>
55. Joanna Briggs.org [Internet] Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual: 2011 Edition. The Joanna Briggs Institute; 2011. Disponível em: <http://www.joannabriggs.org/SUMARI>

56. Jones R. Honey and healing through the ages. Journal of ApiProduct and ApiMedical Science [Internet]. 2009 [acedido 2013 Mai 07]; 1(1): [cerca de 4p.]. Disponível em: <http://www.ibra.org.uk/articles/Prologue-Honey-and-healing-through-the-ages>
57. Jones V, Bale S, Harding K. Cicatrização de feridas agudas e crónicas. Em: Baranoski S, Ayello E. O Essencial sobre o tratamento de feridas. Princípios práticos. 1 ed. Lisboa: Lusodidacta; 2006. p.71-90.
58. Jull A, Walker N, Parag V, Molan P, Rodgers A. Randomized clinical trial of honey impregnated dressings for venous leg ulcers. Brit J Surg. 2008 Fev; 95(2): 175-82. doi: 10.1002/bjs.6059. PMID: 18161896
59. Justiniano A. Feridas crónicas – Fisiopatologia e tratamento. Cadernos de Saúde [Internet]. 2010 [acedido 2012 Dez 02]; 3: [cerca de 6p.]. Disponível em: http://www.cadernosdesaude.org/menu/arquivo_especiais.html
60. Kingsley A. The use of honey in the treatment of infected wounds: case studies. Br J Nurs. 2001 Dez; 10(22 Suppl): S13-6, S18, S20. PubMed PMID: 11842467
61. Landis SJ. Chronic Wound Infection and Antimicrobial Use. Adv Skin Wound Care [Internet]. 2008 Nov [acedido 2012 Jan 17]; 21(11): [cerca de 10p.]. Disponível em: http://www.nursingcenter.com/Inc/JournalIssue?Journal_ID=54015&issue_ID=825211
62. Lecour H. Infeção em cuidados de saúde – Perspetiva atual. Cadernos de Saúde [Internet]. 2010 [acedido 2012 Dez 02]; 3: [cerca de 7p.]. Disponível em: http://www.cadernosdesaude.org/menu/arquivo_especiais.html
63. Lito LM. Epidemiologia da infeção hospitalar. Cadernos de Saúde [Internet]. 2010 [acedido 2012 Dez 02]; 3: [cerca de 7p.]. Disponível em: http://www.cadernosdesaude.org/menu/arquivo_especiais.html
64. Lund-Nielsen B, Adamsen L, Kolmos HJ, Rørth M, Tolver A, Gottrup F. The effect of honey-coated bandages compared with silver-coated bandages on treatment of malignant wounds-a randomized study. Wound Repair Regen. 2011 Nov; 19(6): 664-70. doi: 10.1111/j.1524-475X.2011.00735.x. Epub 2011 Oct 13. PubMed PMID: 22092836.
65. Martín JLR, Martín-Sánchez E, Torralba E, Díaz Domínguez E, Lurueña-Segovia S, Alonso Moreno FJ. Curso de introducción a la investigación clínica. Capítulo 9: Investigación secundaria: la revisión sistemática y el metaanálisis. SEMERGEN [Internet]. 2008 [acedido 2012 Nov 20]; 34(1): [cerca de 6p.]. Disponível em: <http://zl.elsevier.es/es/revista/semergen-medicina-familia-40/curso-introduccion-investigacion-clinica-capitulo-9-investigacion-13115178-formacion-continuada-2008>
66. Moghazy AM, Shams ME, Adly OA, Abbas AH, El-Badawy MA, Elsakka DM, et al. The clinical and cost effectiveness of bee honey dressing in the treatment of diabetic foot ulcers. Diabetes Res Clin Pr. 2010 Set; 89(3): 276-81. pii: S0168-8227(10)00256-1. PubMed PMID: 20646771

67. Molan P, Betts J. Clinical usage of honey as a wound dressing: an update. The University of Waikato [Internet]. 2004 [acedido 2013 Jan 31]. Disponível em: <http://researchcommons.waikato.ac.nz/handle/10289/2044>
68. Molan P. Debridement of wounds with honey. The University of Waikato [Internet]. 2009 [acedido 2013 Jan 31]. Disponível em: <http://researchcommons.waikato.ac.nz/handle/10289/6252>
69. Molan P. Honey anti-inflammatory factor identified. The University of Waikato [Internet]. 2012 [acedido 2013 Jan 31]. Disponível em: <http://researchcommons.waikato.ac.nz/handle/10289/6661>
70. Molan P. Honey: antimicrobial actions and role in disease management. The University of Waikato [Internet]. 2009 [acedido 2013 Jan 31]. Disponível em: <http://researchcommons.waikato.ac.nz/handle/10289/6096>
71. Molan P. Re-introductiong honey in the management of wounds and ulcers – theory and practice. The University of Waikato [Internet]. 2002 [acedido 2013 Jan 31]. Disponível em: <http://researchcommons.waikato.ac.nz/handle/10289/203>
72. Molan P. The antibacterial activity of honey: 1. The nature of the antibacterial activity. The University of Waikato [Internet]. 1992 [acedido 2013 Jan 31]. Disponível em: <http://researchcommons.waikato.ac.nz/handle/10289/2094>
73. Molan P. The antibacterial activity of honey: 2. Variation in the potency of the antibacterial activity. The University of Waikato [Internet]. 1992 [acedido 2013 Jan 31]. Disponível em: <http://researchcommons.waikato.ac.nz/handle/10289/2140>
74. Molan P. The evidence and the rationale for the use of honey as a wound dressing. The University of Waikato [Internet]. 2011 [acedido 2013 Jan 31]. Disponível em: <http://researchcommons.waikato.ac.nz/handle/10289/6095>
75. Molan P. The evidence supporting the use of honey as a wound dressing. The University of Waikato [Internet]. 2006 [acedido 2013 Jan 31]. Disponível em: <http://researchcommons.waikato.ac.nz/handle/10289/229>
76. Molan P. The role of honey in the management of wounds. The University of Waikato [Internet]. 1999 [acedido 2013 Jan 31]. Disponível em: <http://researchcommons.waikato.ac.nz/handle/10289/2041>
77. Molan P. The use of manuka honey to promote wound healing. The University of Waikato [Internet]. 2013 [acedido 2013 Mai 31]. Disponível em: <http://researchcommons.waikato.ac.nz/handle/10289/7459>
78. Molan P. Using honey in wound care. The University of Waikato [Internet]. 2006 [acedido 2013 Jan 31]. Disponível em: <http://researchcommons.waikato.ac.nz/handle/10289/2030>
79. Molan P. Why honey is effective as a medicine. 1. Its use in modern medicine. The University of Waikato [Internet]. 1999 [acedido 2013 Jan 31]. Disponível em: <http://researchcommons.waikato.ac.nz/handle/10289/2059>

80. Molan P. Why honey is effective as a medicine. 2. The scientific explanation of its effects. The University of Waikato [Internet]. 2001 [acedido 2013 Jan 31]. Disponível em: <http://researchcommons.waikato.ac.nz/handle/10289/2060>
81. Molan P., Betts J. Using honey to heal diabetic foot ulcers. The University of Waikato [Internet]. 2008 [acedido 2013 Jan 31]. Disponível em: <http://researchcommons.waikato.ac.nz/handle/10289/2208>
82. Molan PC. Potencial of honey in the treatment of wounds and burns. *Am J Clin Dermatol*. 2001; 2(1): 13-9. PMID: 11702616
83. Moore AO, Smith LA, Campbell F, Seers K, McQuay HJ, Moore RA. Systematic review of the use of honey as a wound dressing. *BMC Complement Altern Med*. 2001; 1: 2. doi: 10.1186/1472-6882-1-2. PubMed Central PMCID: PMC32305.
84. Mota MC, Melo SC, Costa TP. Estratégias de gestão de biofilmes em feridas crónicas: uma revisão da literatura. *Journal of Tissue Regeneration & Healing* [Internet]. Outubro-Março 2012 [acedido 2013 Fev 21]; 1: [cerca de 9p.]. Disponível em http://www.trh-journal.com/home_page/revista-atual/
85. Natarajan S, Williamson D, Grey J, Harding KG, Cooper RA. Healing of an MRSA-colonized, hydroxyurea-induced leg ulcer with honey. *J Dermatolog Treat*. 2001 Mar; 12(1): 33-6. PubMed PMID: 12171686.
86. NLM.org [Internet]. National Library of Medicine. [atualizado 2014; acedido 2014 Mar 19]. Disponível em: <https://www.nlm.nih.gov>
87. Okhiria O A, Henriques A F M, Burton N F, Peters A, Cooper R A. Honey modulates biofilms of *Pseudomonas aeruginosa* in a time and dose dependent manner. *Journal of ApiProduct & ApiMedical Science* [Internet]. 2009 Fev [acedido 2013 Abr 24]; 1(1): [cerca de 4p.]. Disponível em: <http://www.ibra.org.uk/articles/Honey-modulates-biofilms-of-Pseudomonas-aeruginosa>
88. Olaitan PB, Adeleke OE, Ola IO. Honey: a reservoir for microorganisms and an inhibitory agent for microbes. *Afr Health Sci*. 2007 Set; 7(3): 159-65. PubMed PMID: 18052870. PubMed Central PMCID: PMC2269714.
89. Oliveira NMSS. Qualidade de vida do utente com ferida crónica. *Revista Sinais Vitais*. 2007 Mai; 72:35-8.
90. Ovington L. Tratamento de feridas: agentes de limpeza e pensos. Em: Morison MJ. *Prevenção e tratamento de úlceras de pressão*. 1 ed. Lisboa: Lusociência; 2004. p.145-65.
91. Paixão VC. Aplicações correntes do mel. Em: *O Mel - Produção, Tecnologia, Comercialização*. 2.ed. Lisboa: Clássica Editora; 1996. p.128-43.
92. Papi M. Wound healing and fine art: What is possible to learn? *EWMA Journal* [Internet]. Outono 2004; 4(2): [cerca de 4p.]. Disponível em: <http://ewma.org/english/publications/ewma-journal/latest-issues.html>
93. Pina E. A relevância clínica da microbiologia nas feridas crónicas. *GAIF Artigos Revisão* [Internet]. [acedido 2013 Mar 01]; [cerca de 10p.]. Disponível em:

<http://www.gaif.net/content/relev-ncia-cl-nica-da-microbiologia-nas-feridas-cr-nicas>

94. Robson V, Dodd S, Thomas S. Standardized antibacterial honey (Medihoney) with standard therapy in wound care: randomized clinical trial. *J Adv Nurs*. 2009 Mar; 65(3): 565-75. doi: 10.1111/j.1365-2648.2008.04923.x. PubMed Central PMID: 19222654.
95. Seeley R, Stephens T, Tate P. Histologia: O estudo dos tecidos. Em: *Anatomia e Fisiologia*. 1 ed. Lisboa: Lusociência; 1997. p.116-49.
96. Seeley R, Stephens T, Tate P. Sistema tegumentar. Em: *Anatomia e Fisiologia*. 1 ed. Lisboa: Lusociência; 1997. p.154-74.
97. Shenoy VP, Ballal M, Shivananda PG, Bairy I. Honey as an Antimicrobial Agent against *Pseudomonas Aeruginosa* isolated from infected wounds. *J Glob Infect Dis*. 2012 Abr-Jun; 4(2): 102-05. doi: 10.4103/0974-77X.96770. PMCID: PMC3385198.
98. Sibbald RG, Goodman L, Woo KY, Krasner DL, Smart H, Tariq G, et al. Special considerations in wound bed preparation 2011: an update' . *Adv Skin Wound Care*. 2011 Sep; 24(9):415-36; quiz 437-8. doi: 10.1097/01.ASW.0000405216.27050.97. PubMed PMID: 21860264.
99. SILAUHE. org [Internet]. Sociedad Ibero-latinoamericana Úlceras y Heridas. [atualizado 2014; acedido 2013 Jul 21]. Disponível em: <http://silauhe.org/es/multilang/pt/?file=kop1.php>
100. Simon A, Traynor K, Santos K, Blaser G, Bode U, Molan P. Medical honey for wound care – still the latest resort? The University of Waikato [acedido 2013 Jan 31]. Disponível em: <http://researchcommons.waikato.ac.nz/handle/10289/5363>
101. Song JJ, Salcido R. Use of honey in wound care an update. *Adv Skin Wound Care*. 2011 Jan; 24(1): 40-4. doi:10.1097/01.ASW.0000392731.34723.06. PubMed PMID 21150765.
102. Stephen-Haynes J. Evaluation of honey-impregnated tulle dressing in primary care. *Br J Community Nurs*. 2004 Jun; Suppl: S21-7. Pub Med PMID: 15269653.
103. Strohal R, Apelqvist J, Dissemond J, O'Brien JJ, Piaggese A, Rimdeika R, et al. EWMA Document: Debridement. EWMA Publications [Internet]. 2013 [acedido 2013 Fev 08]; 22(Suppl.1): [cerca de 52p.]. Disponível em: <http://ewma.org/english/publications.html>
104. The Cochrane Collaboration [Internet]. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0. [atualizado 2014; acedido 2012 Dez 05]. Disponível em: <http://www.cochrane.org/handbook>
105. Timmons J, Bell A. Wound infection. *Primary Health Care* [Internet]. 2000 Mar [acedido 2013 Fev 03]: 10(2); [cerca de 7p.]. Disponível em: <http://rcnpublishing.com/toc/phc/10/2>

106. Tonks AJ, Cooper RA, Jones KP, Blair S, Parton J. Honey stimulates inflammatory cytokine production from monocytes. *Cytokine* [Internet]. 2003 Mar 7; 21(5): 242-7. PubMed PMID: 12824009.
107. Ülkü GY, Ismet E. Effectiveness of a honey dressing for healing pressure ulcers. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2007 Mar-Apr; 34(2): 184-90. doi: 10.1097/01.WON.0000264833.11108.35. PubMed PMID: 17413836.
108. Van der Weyden EA. The use of honey for the treatment of two patients with pressure ulcers. *Br J Community Nurs*. 2003 Dec; 8(12): S14-20. PubMed PMID: 14700007.
109. Werdin F, Tennenhaus M, Schaller HE, Rennekampff HO. Evidence-based Management Strategies for Treatment of Chronic Wounds. *Eplasty*. 2009 Jun 4; 9: e19. PubMed PMCID: PMC2691645.
110. WHO.int [Internet]. Relatório Mundial de Saúde 2008: Cuidados de Saúde Primários - Agora mais do que nunca. World Health Organization [atualizado 2014; acessado 2014 Fev 7]. Disponível em: <http://www.who.int/eportuguese/publications/pt/>
111. Wilson J. Prevenir infecções nas feridas. Em: *Controlo de infeção na prática clínica*. 2 ed. Lisboa: Lusociência; 2003. p.209-29.
112. World Union of Wound Healing Societies (WUWHS) [Internet]. Principles of best practice: Diagnostics and wounds. A consensus document. London MEP Ltd. 2008 [atualizado 2014; acessado 2013 Jan 23]. Disponível em: <http://www.woundsinternational.com/clinical-guidelines/diagnostics-and-wounds-a-consensus-document>
113. World Union of Wound Healing Societies (WUWHS) [Internet]. Principles of best practice: Wound exudate and the role of dressings. A consensus document. London: MEP Ltd. 2007 [atualizado 2014; acessado 2013 Jan 23]. Disponível em: <http://www.woundsinternational.com/clinical-guidelines/wound-exudate-and-the-role-of-dressings-a-consensus-document>
114. World Union of Wound Healing Societies (WUWHS) [Internet]. Principles of best practice: Wound infection in clinical practice. An international consensus. London MEP Ltd. 2008 [atualizado 2014; acessado 2013 Fev 23]. Disponível em: <http://www.woundsinternational.com/clinical-guidelines/wound-infection-in-clinical-practice-an-international-consensus>
115. World Union of Wound Healing Societies (WUWHS) [Internet]. Wounds UK Best Practice Statement. The use of tropical antimicrobial agents in wound management. London MEP Ltd. 2013 [atualizado 2014; acessado 2013 Set 27]. Disponível em: <http://www.woundsinternational.com/clinical-guidelines/best-practice-statement-the-use-of-topical-antimicrobial-agents-in-wound-management>
116. Zumla A, Lulat A. Honey – a remedy rediscovered. *J R Soc Med*. Julho 1989; 82(7): 384-85. PubMed PMID: 2685300. PubMed Central PMCID: PMC1292.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 - PEDIDO DE SOLICITAÇÃO DE ARTIGO CIENTÍFICO

REQUEST FOR ARTICLE

Hi,

My name is Patrícia Figueira

I am a Masters Student of Wounds and Tissue Viability in Catholic University of Portugal.

I am doing my thesis, a systematic review of literature by the theme of topical application of honey in the infection control in chronic wounds.

I hereby request the availability for you to send me your article "The clinical and cost effectiveness of bee honey dressing in the treatment of diabetic foot ulcers" so that I can continue with my study.

Thank you for your time and attention

Sincerely

