

# Avaliação da terapia de pressão negativa para pacientes com úlceras de pé diabético: revisão sistemática e meta análise

Si Liu I  
Chao-zhu He I  
Yan-ting Cai I  
Qiu-ping Xing I  
Ying-zhen Guo I  
Zhi-long Chen I  
Ji-liang Su I  
Li-ping Yang<sup>2</sup>  
1Escola de Enfermagem,  
Universidade de Nanchang,  
2Departamento de  
Endocrinologia, Segundo  
Hospital Afiliado da  
Universidade de Nanchang,  
Nanchang, Jiangxi, China

**Objetivos:** O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática atualizada e meta análise para avaliar a eficácia clínica, segurança e custo efetividade da terapia de feridas por pressão negativa (NPWT) no tratamento de úlceras do pé diabético (DFUs). **Métodos:** Pesquisamos os bancos de dados da Biblioteca Cochrane, MEDLINE, EMBASE, Ovid e Medicina Biológica Chinesa até 30 de junho de 2016. Também pesquisamos manualmente os artigos das listas de referência dos artigos recuperados, que usaram o sistema NPWT em estudos de vácuo terapia de fechamento assistido. Os estudos foram identificados e selecionados, e dois revisores independentes extraíram os dados dos estudos. **Resultados:** Um total de onze ensaios clínicos randomizados, que incluíram um total de 1.044 pacientes, foram selecionados de 691 estudos identificados. Em comparação com as trocas de curativo padrão, NPWT teve uma taxa mais alta de cura completa de úlceras (risco relativo, 1,48; intervalo de confiança de 95% [IC]: 1,24-1,76; P, 0,001), tempo de cura mais curto (diferença média, -8,07; 95 % CI: -13,70- -2,45; P = 0,005), maior redução na área da úlcera (diferença média, 12,18; IC 95%: 8,50-15,86; P, 0,00001), maior redução na profundidade da úlcera (diferença média, 40,82; 95 % CI: 35,97-45,67; P, 0,00001), menos amputações (risco relativo, 0,31; IC 95%: 0,15-0,62; P = 0,001), e nenhum efeito na incidência de efeitos adversos relacionados ao tratamento (risco relativo, 1,12 ; IC 95%: 0,66-1,89; P = 0,68). Enquanto isso, muitas análises mostraram que a NPWT foi mais econômica do que as trocas de curativos padrão. **Conclusão:** Esses resultados indicam que a NPWT é eficaz, segura e econômica no tratamento de DFUs. **Palavras-chave:** úlceras de pé diabético, terapia de pressão negativa, fechamento completo da ferida, amputação, meta análise e custo efetividade.

## Introdução

Diabetes mellitus (DM) é uma síndrome caracterizada por hiperglicemia que resulta do comprometimento absoluto ou relativo na secreção de insulina e / ou ação da insulina.<sup>1</sup> Com o desenvolvimento dos padrões de vida das pessoas e mudanças no estilo de vida, a incidência de diabetes tem aumentado. Estima-se que 382 milhões de pessoas tinham DM em 2013; esse número aumentará para 592 milhões em 2035.<sup>2</sup> Os riscos do DM geralmente se apresentam como complicações; As úlceras do pé diabético (DFUs) são consideradas uma das complicações crônicas mais comuns e devastadoras do diabetes, pois contribuem para alta morbidade, altas taxas de hospitalização e alta mortalidade, todas as quais ameaçam seriamente a qualidade de vida dos pacientes com DM. O risco esperado ao longo da vida de um paciente com DM desenvolver úlcera no pé é de 12% a 25%, 3 com uma taxa de recorrência de 50% a 70% nos 5 anos seguintes. Como consequência dos DFUs, um membro inferior é perdido a cada 30 segundos em algum lugar do

Correspondência: Chao-zhu he  
escola de enfermagem,  
universidade de Nanchang, BA  
One Road, Nanchang, Jiangxi,  
330006, China tel +86 791 8636  
2043  
e-mail 1028970010@QQ.com

submit your manuscript | [www.dovepress.com](http://www.dovepress.com)

Dovepress    

<http://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S131193>

Therapeutics and Clinical Risk Management 2017:13 533-544

533



© 2017 Liu et al. This work is published and licensed by Dove Medical Press Limited. The full terms of this license are available at <https://www.dovepress.com/terms.php> and incorporate the Creative Commons Attribution – Non Commercial (unported, v3.0) License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>). By accessing the work you hereby accept the Terms. Non-commercial uses of the work are permitted without any further permission from Dove Medical Press Limited, provided the work is properly attributed. For permission for commercial use of this work, please see paragraphs 4.2 and 5 of our Terms (<https://www.dovepress.com/terms.php>).

mundo, e a probabilidade de perder a outra perna é de 50% após 3 anos. DFUs contribuem com 85% das amputações não traumáticas de membros inferiores e levam a uma taxa de mortalidade de 13% a 17% em pacientes com DM.4,5 Em comparação com pacientes não DFU, os pacientes DFU têm mais dias de hospitalização e mais dias que requerem atendimento domiciliar, visitas ao departamento de emergência e consultas ambulatoriais / consultórios médicos.6 Enquanto isso, o custo do tratamento de DFUs para cura completa e amputação trans-tibial varia de US \$ 3.959 a US \$ 188.645 nos EUA.7 Esses números indicam que DFUs também impõem uma carga substancial aos pagadores públicos e privados.

O padrão de cuidado para DFUs envolve desbridamento, cuidado local da ferida, controle de infecção e descarga de pressão. Vários tratamentos defendidos nos últimos anos incluem curativos avançados para feridas, fatores de crescimento, oxigenoterapia hiperbárica, substitutos de cultura de pele e outras terapias para feridas. A terapia de pressão negativa para feridas (NPWT) é um sistema de terapia adjuvante não invasivo mais recente. Um dispositivo de fechamento assistido a vácuo (VAC) para controlar a pressão subatmosférica ajuda a promover a cicatrização de feridas removendo fluido de feridas abertas, preparando o leito da ferida para o fechamento, reduzindo o edema e promovendo a formação e perfusão do tecido de granulação.8 Algumas evidências clínicas sugeriram que a NPWT é um método eficaz e seguro para promover a cicatrização de feridas do pé diabético, 9,10 mas algumas complicações graves relacionadas à NPWT foram relatadas nos últimos anos.11 Também é importante notar que a NPWT parece ser mais caro do que os métodos convencionais no tratamento de DFUs. Parte da literatura anterior focava em um ou alguns dos vários fatores do NPWT para DFUs, como avaliação da eficácia, segurança e custo efetividade mas quase nunca avaliando todos eles ao mesmo tempo.

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática atualizada e meta-análise para avaliar a eficácia clínica, segurança e custo-efetividade da NPWT no tratamento de DFUs, e fortalecer as evidências para apoiar as recomendações sobre o uso de NPWT em pacientes DFU.

## Métodos

Realizamos uma revisão sistemática, usando a lista de verificação de itens de relatório preferidos para revisões sistemáticas e meta-análises (PRISMA).

### Estratégia de pesquisa

Pesquisamos os bancos de dados da Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, Ovid e Chinese Biological Medicine (até 30 de junho de 2016) para identificar relatórios relevantes de ensaios clínicos randomizados (RCTs) e artigos pesquisados manualmente de listas de referência de artigos recuperados para montar um abrangente coleção de RCTs sobre NPWT no tratamento de DFUs.

Os termos de pesquisa utilizados foram “pé diabético”, “pés diabéticos”, “úlceras no pé, diabético”, “pé, diabético”, “pés, diabético”, “terapia para feridas com pressão negativa”, “terapia para feridas com pressão negativa tortas”, “fechamento assistido por vácuo”, “fechamento assistido por vácuo”, “terapia tópica de pressão negativa”, “curativos de pressão negativa”, “VAC” e “NPWT”(material complementar).

### Critério de seleção

Os critérios de inclusão foram os seguintes: 1) RCTs comparando NPWT (VAC) com trocas de curativo padrão em pacientes diabéticos; 2) pacientes diabéticos com úlceras crônicas nos pés e feridas cirúrgicas nos pés; 3) Somente nos idiomas de publicação em inglês e chinês; 4) pacientes diabéticos com úlceras crônicas nos pés e feridas cirúrgicas nos pés, independentemente da patogênese; 5) NPWT, sejam dispositivos modificados ou comerciais de pressão negativa, em comparação com trocas de curativos padrão, como vários curativos avançados e gaze úmida convencional; 6) indicadores finais, em que o desfecho primário é a taxa de cicatrização completa da úlcera e fechamento completo da ferida definido como 100% de reepitelização sem necessidade de drenagem ou curativo, e os desfechos secundários incluíram tempo de cicatrização da úlcera, mudança na úlcera tamanho, formação do tecido de granulação, qualidade de vida, satisfação do paciente, uso de recursos, taxa de amputação e efeitos adversos relacionados ao tratamento (edema, infecção, dor, sangramento). Os critérios de exclusão foram os seguintes: 1) nenhum RCT foi realizado; 2) NPWT (VAC) não foi comparada com trocas de curativos padrão; 3) o estudo não mostrou resultados correspondentes.

### Avaliação da qualidade e coleta de dados

Dois revisores (Si Liu, Chao-zhu He) avaliaram independentemente a qualidade de cada estudo incluído e extraíram os dados relevantes; opiniões divergentes foram resolvidas por meio de discussão ou o julgamento de um terceiro revisor. Os revisores extraíram as seguintes informações de cada RCT incluído: primeiro autor; ano de publicação; desenho e tamanho do estudo; características demográficas dos participantes; tamanho, localização e gravidade da úlcera; implementação específica de medidas de intervenção (configurações de intervenção, tempo de intervenção, a característica do VAC e detalhes do tratamento recebido por cada grupo); e medidas indicadoras finais. Avaliamos a qualidade de cada estudo incluído usando a ferramenta Cochrane Collaboration para avaliar o risco de viés.12 Essa ferramenta abordou seis domínios, incluindo viés de seleção, viés de desempenho, viés de detecção, viés de atrito, viés de relatório e outros vieses.

### Análise estatística

Avaliamos todos os dados usando o software Revman 5.3. Primeiro, realizamos o teste do qui-quadrado para determinar se havia

heterogeneidade entre os estudos. Um resultado de  $P=0.1$ ,  $I^2=50\%$  não indicou heterogeneidade significativa entre os estudos; neste caso, usamos o modelo de efeitos fixos para análise. No entanto, se  $P=0,1$ ,  $I^2 \leq 50\%$  e na ausência de heterogeneidade clínica, escolhemos o modelo de efeitos aleatórios. Se  $P=0,1$  e não formos capazes de julgar a fonte de heterogeneidade, usamos a análise descritiva. Calculamos uma diferença de média ponderada (WMD) e intervalos de confiança de 95% (IC) para variáveis contínuas e calculamos o risco relativo (RR) e IC 95% para variáveis dicotômicas. Consideramos um  $P$  bilateral cujo valor é menor que 0,05 para indicar significância estatística. A análise de sensibilidade foi realizada para redução da área de DFU com base na abordagem leave-one-out.

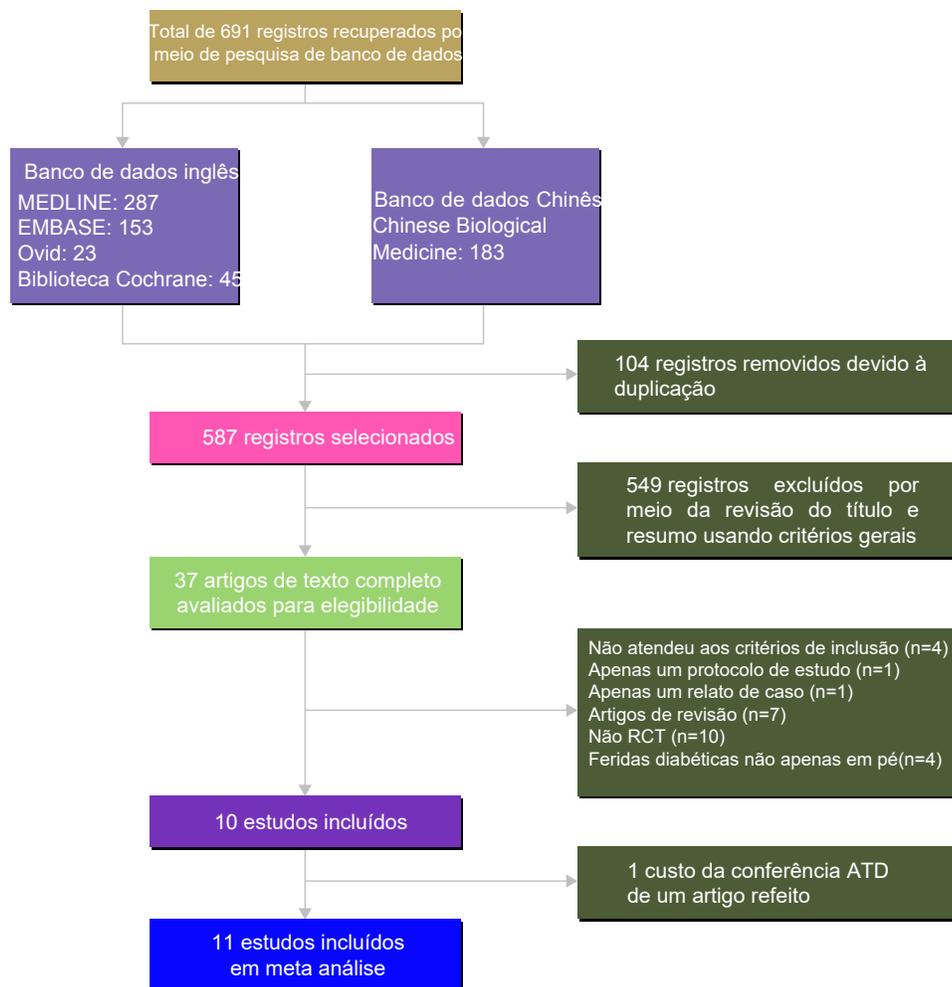
## Resultados

### Características dos estudos e avaliação

Recuperamos 691 registros por meio de pesquisas no banco de dados. Depois de remover as duplicatas, encontramos 587 artigos, 549 dos quais foram excluídos ao revisar o título e o resumo usando critérios, e avaliaram 37 artigos completos para elegibilidade.

Em seguida, excluímos 27 estudos pelos seguintes motivos: não atenderam aos critérios de inclusão ( $n=4$ ); apenas um protocolo de estudo ( $n=1$ ); apenas um relato de caso ( $n=1$ ); eram artigos de revisão ( $n=7$ ); eles não eram um RCT ( $n=10$ ); não descreveram feridas diabéticas apenas no pé ( $n=4$ ). Um artigo foi obtido de uma lista de referência de um registro recuperado. Submetemos os onze artigos resultantes a uma metanálise.<sup>13–23</sup> A Figura 1 mostra o fluxograma específico. Para os motivos da exclusão final de 27 estudos, consulte o material suplementar.

As tabelas 1 e 2 resumem os detalhes dos onze estudos. Os onze RCTs incluíram 1.044 pacientes. O número de pacientes em cada artigo incluído variou de dez a 342, as idades médias variaram de 50,2 a 66,5 e o tempo de intervenção variou de 14 a 112 dias. Avaliamos a qualidade dos RCTs incluídos de acordo com o manual dos revisores da Cochrane.<sup>12</sup> Para os estudos incluídos, sete dos onze artigos publicados<sup>13–15,17,18,22,23</sup> (63,6%) descreveram métodos e processos randomizados específicos;



**Figure 1** Flow diagram for identification of studies for inclusion in meta-analysis. **Abbreviation:** RCT, randomized controlled trial.

Tabela 1 Características dos participantes nos estudos incluídos

Autor and year	Design Estudos	Tamanho Estudos	Média de idade (anos)	ABI (mmHg)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Duração do DM (anos)	Tamanho da Úlcera (cm <sup>2</sup> ) Local da Úlcera	Gravidade da Úlcera	Duração Úlcera
Armstrong and Lavery, 2005 <sup>13</sup>	RCT	162	57.2±13.4/60.1±12.2	1.1±0.20/1.1±0.19	30.8±7.8/31.4±9.4	Não mencionado	22.3±23.4/19.2±17.6	Amputação de pé em profundidade	Universidade do I.2±3.9/1.8±5.9 Texas grau 2 ou 3
Blume et al, 2008 <sup>14</sup>	RCT	342	58±12/59±12	1.0±0.2/1.0±0.2	kg: 99.2±25.1/93.8±25.6	Não mencionado	13.5±18.2/11.1±2.7	Úlcera do pé dorsal ou plantar	Escala Wagner 198.3±323.5/ grau 2 ou 3 206.03±65.9 days
Karatepe et al, 2011 <sup>15</sup>	RCT	67	68.5±11.1/66.3±12.6	Não ficou claro	kg: 62.8±14.5/62.1±14.4	1.3±9.2/9.3±7.6	35.7±6.4/29.7±5.2	do calcâneo Não mencionado	Não mencionado 11.3±9.2/8.8±7.2. semanas
Eginton et al, 2003 <sup>16</sup>	RCT	10	Not mentioned	Não mencionado	Não mencionado	Não mencionado	Length: 7.7±1.6 cm	Significativamente suave defeito de tecido	Não mencionado ≥ 1 mês
Sun and Sun, 2007 <sup>17</sup>	RCT	38	66.5	0.7 ≤ ABI ≤ 1.2	Não mencionado	Não mencionado	width: 3.5±0.6 cm	Não mencionado	Universidade do ≥ 1 mês Texas grade 2
Sepúlveda et al, 2009 <sup>18</sup>	RCT	24	61.5±10/62.1±8	1.05±0.5/1.16±0.6	28.1±4/26.6±4	Não mencionado	168.0±8/169.6±6	Ferimento de amputação transmetatarsal de dois ou mais dedos contíguos ou do primeiro dedo	Não ficou claro Não ficou claro
Vaidhya et al, 2015 <sup>19</sup>	RCT	60	56.5	Não mencionado	Não mencionado	Não mencionado	Size > 10 cm <sup>2</sup>	Dorso do pé	Não mencionado Não ficou claro
Nain et al, 2011 <sup>20</sup>	RCT	30	61.33±7.63/55.40±11.54	Não mencionado	Não mencionado	Não mencionado	50–200 cm <sup>2</sup>	Não ficou claro	Não mencionado Não ficou claro
Ravari et al, 2013 <sup>21</sup>	RCT	23	Não mencionado	Não mencionado	Não mencionado	Não mencionado	Área da úlcera 39.5/36.9 cm <sup>2</sup>	Pé direito Pé esquerdo	Escala Wagner ≥ 1 mês grade 1 para 4
Sajid et al, 2015 <sup>22</sup>	RCT	278	56.83±11.3/55.88±10.97	Não mencionado	Não mencionado	15.96±5.79/15.65±4.86	Depth: 19/17 cm 15.09±2.8/15.07±2.92	Dedos bilaterais Calcâneo dorsal ou úlcera	A maioria dos pacientes tinha doença de Wagner úlcera de grau 2
McCaillon et al, 2000 <sup>23</sup>	RCT	10	55.4±12.8/50.2±8.7	Não mencionado	Não mencionado	Não mencionado	Não ficou claro	Pé anterior, meio pé	Not clear ≥ 1 mês

**Notes:** Data presented as mean ± standard deviation.

**Abbreviations:** RCT, randomized controlled trial; ABI, ankle brachial index; BMI, body mass index; DM, diabetes mellitus.

Tabela 2 Implementação específica de medidas de intervenção

Autor e ano	Configuração de intervenção	Tamanho (EG/CG)	Tempo de intervenção	Medidas de intervenção	O recurso do VAC	tempo de evolução	Indicadores de resultado	Financiamento
Armstrong and Lavery, 2005 <sup>13</sup>	Realizado em centros acadêmicos e de feridas nos Estados Unidos	77/85	112 days	VAC (KCI) / tratamento padrão para feridas úmidas VAC (KCI) / terapia avançada para feridas úmidas	Sistema VAC; curativos trocados a cada 48 h Pressão negativa variando de 50 a 200 mmHg	Avaliado em 0, 7, 14, 28, 42, 56, 84 e 112 dias examinado semanalmente durante as primeiras 4 semanas, depois a cada duas semanas até o dia 112 ou o fechamento da úlcera	A, B, C, D, E	Sim Fundado por KCI Manufatura Fundado por KCI Manufatura
Blume et al, 2008 <sup>14</sup>	Empreendido nos EUA	169/166	112 days	VAC (sem detalhes) / tratamento convencional de feridas	VAC (sem detalhes)	Pressão negativa contínua de 125 mmHg; curativos trocados três vezes por semana ou mais, se necessário	A, C, D, E	Sim
Karatepe et al, 2011 <sup>15</sup>	Realizado em um hospital turco	30/37	Não mencionado 2 semanas	Tratamento VAC (sem detalhes)	VAC (sem detalhes)	Pressão negativa contínua de 125 mmHg; curativos trocados três vezes por semana ou mais, se necessário	I, J	Não
Eginton et al, 2003 <sup>16</sup>	Realizado em um hospital e centro médico dos EUA	5/5	2 weeks	curativos úmidos convencionais	curativos úmidos convencionais	48 h continuamente e depois de forma intermitente, 5 min ligado e 2 min desligado	K, L	Não
Sun and Sun, 2007 <sup>17</sup>	Realizado no Hospital de Changhai, Segunda Universidade Médica Militar de Libertação do Povo Chinês	19/19	2 weeks	VAC (sem detalhes) / curativos úmidos convencionais	VAC (sem detalhes) / curativos úmidos convencionais	Uma pressão subatmosférica contínua de 100 mmHg até o próximo tratamento	K, L	Sim
Sepúlveda et al, 2009 <sup>18</sup>	Exército realizado na cirurgia vascular Departamento do hospital em Santiago, Chile	12/12	Until the wound reached 90% granulation	VAC (modificação) / curativos padrão	A pressão negativa foi aplicada em uma faixa de 80 a 150 mmHg; a sucção foi aplicada 30 minutos ligada e 30 minutos desligada; curativos trocados a cada 48-72 h	A cada 2 semanas	C, F, G	Sim
Vaidhya et al, 2015 <sup>19</sup>	Empreendido no Departamento de Cirurgia, Hospital Civil, Ahmedabad, Índia	30/30	Until the ulcer bed had healthy granulation tissue and was ready for skin grafting	VAC (modificação) / gaze umedecida com solução salina	curativos trocados a cada 48-72 h	Avaliado semanalmente	A, H, P, Q	Não mencionado
Nain et al, 2011 <sup>20</sup>	Realizado na Dayanand Medical College and Hospital, Ludhiana, Índia	15/15	8 weeks	VAC (modificação) / curativo de gaze umedecido com solução salina convencional	VAC (modificação) / curativo de gaze umedecido com solução salina convencional	A pressão negativa foi aplicada em uma faixa de 50 a 125 mmHg intermitentemente três vezes ao dia; os curativos foram trocados como e quando necessário	A, K	Não
Ravari et al, 2013 <sup>21</sup>	Empreendido no Irã	10/13	2 weeks	Grupo VAC (KCI) / curativo úmido	Pressão aplicada de 125 mmHg; curativos trocados uma vez a cada 3 dias	Avaliado semanalmente	A, K, L, M, N, O	Não

A cada 3 Dias

(Continued)

Tabela 2 (continuação)

Autor e ano	configuração de intervenção	Tempo de seguimento	Medidas de intervenção	Característica do VAC		Indicadores	Análise	Financiamento
				Tempo de evolução	Resultado			
Sajid et al, 2015 <sup>22</sup>	Realizado no Departamento de Cirurgia, Hospital Militar Combinado / Hospital Militar, Rawalpindi,	2 semanas	VAC (sem detalhes) / terapia avançada para feridas úmidas	Pressão aplicada de 125 mmHg de forma intermitente; curativos trocados uma vez a cada 3 dias	Toda semana	K, L	Não mencionado	Não reportado
McCaillon et al, 2000 <sup>23</sup>	Paquistão Empreendido nos EUA	13 semanas	VAC (modificação) / gaze umedecida com solução salina	Pressão aplicada de 125 mmHg; curativos trocados a cada 48 h		I, K	Não	Não reportado

Notas: A: a taxa de cicatrização da úlcera; B: tempo até a formação do tecido de granulação; C: eventos adversos; D: amputação; E: a taxa de formação de tecido de granulação de 76%–100%; F: taxa de formação de tecido de granulação de 90%; G: tempo para atingir 90% de formação de tecido de granulação; H: tempo para atingir 90% ou mais de 90% da formação do tecido de granulação; I: tempo até a cicatrização da úlcera; J: SF-36; K: redução da área da úlcera; L: redução da profundidade da úlcera; M: amputação maior; N: amputação menor; O: satisfação do paciente; P: número de curativos aplicados; Q: custo total dos curativos.

Abreviaturas: GE / CG, grupo experimental / grupo controle; VAC, fechamento assistido por vácuo; SF-36, questionário curto de saúde com 36 itens; ITT, intenção de tratar.

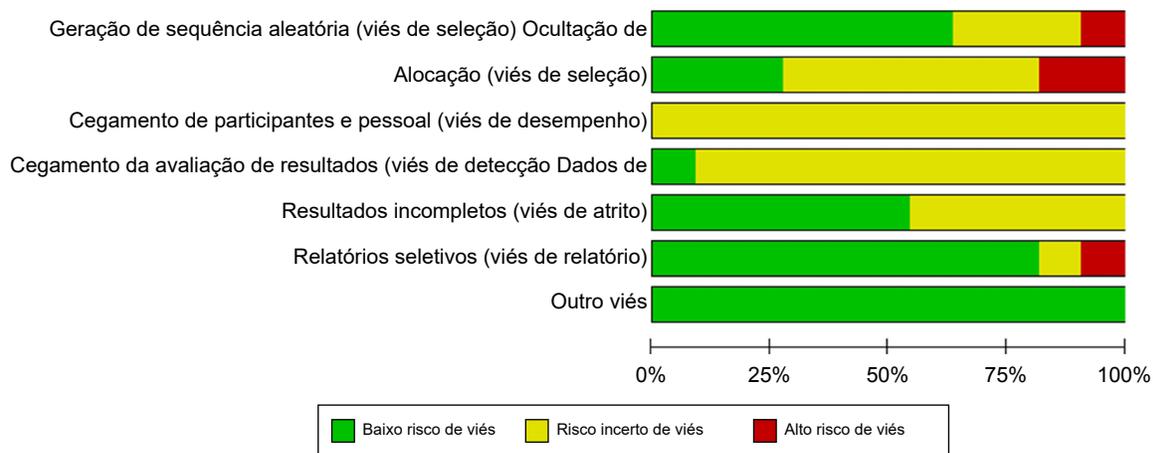
considerou um relatório<sup>21</sup> de alto risco de viés para este domínio devido à randomização com base na data de admissão. Três artigos<sup>13,14,18</sup> (27%) relataram métodos de ocultação de alocação. Dois artigos<sup>17,21</sup> e aplicamos diferentes tratamentos de acordo com a objectividade do número do caso e a data de admissão, portanto, os julgamos como de alto risco de viés para o domínio de ocultação de alocação. Foi difícil realizar um estudo cego de participantes e pessoal em NPWT, mas profissionais de saúde não cegos foram capazes de tomar decisões sobre a cirurgia de fechamento que poderia ter resultado em mais fechamento de ferida ou amputação em um grupo do que no outro,<sup>24</sup> portanto, classificamos o risco de viés nesta parte como pouco claro. Seis artigos<sup>13,14,16,17,21,22</sup> explicou as ferramentas específicas utilizadas para o processamento e análise de imagens e tinha os dados correspondentes; assim, podemos concluir que a avaliação dos resultados foi baseada no método cego. Outros estudos não continham detalhes suficientes para que pudéssemos fazer um julgamento sobre este domínio, portanto, também julgamos seu risco como incerto. Classificamos apenas um estudo<sup>18</sup> como de baixo risco de viés, pois um grupo independente da equipe de pesquisa, mascarou o tratamento designado e avaliou o percentual de formação de tecido de granulação. Cinco artigos<sup>13,17–19,23</sup> forneceu informações sobre a perda de processos e as razões pelas quais os participantes se retiraram; outro artigo também forneceu essa informação, mas o número de casos perdidos dos grupos experimental e de controle não estava claro. Dois artigos<sup>19,20</sup> mostrou alguns resultados que não haviam sido mencionados anteriormente, portanto, considerou-se que havia um risco de viés de publicação. Todos os estudos mostraram que os dados de linha de base do grupo experimental e do grupo de controle eram comparáveis. As Figuras 2 e 3 mostram o risco de viés nos estudos incluídos (detalhes no material complementar).

### A taxa de cura completa dos DFUs

Cinco artigos<sup>13,14,19–21</sup> relataram a taxa de cicatrização completa da úlcera. Ao reunir os dados, não encontramos heterogeneidade significativa entre os cinco estudos ( $Q = 6,31$ , graus de liberdade [df] = 4,  $P = 0,18$ ;  $I^2 = 37\%$ ) (Figura 4); portanto, usamos um modelo de efeitos fixos para a análise. Todos os relatórios mostraram os mesmos resultados, e o RR combinado de 1,48 indicou que a taxa de cicatrização completa da úlcera no grupo NPWT foi significativamente maior do que no grupo controle (IC 95%: 1,24–1,76,  $P = 0,0001$ ).

### É hora de completar a cura DFU

Quatro relatórios<sup>13–15,23</sup> forneceram o tempo para completar a cicatrização do DFU, mas Armstrong e cols.<sup>13</sup> e Blume e cols.<sup>14</sup> ofereceram o tempo estimado para completar a cicatrização da úlcera, então levamos os outros dois resultados para a meta-análise. Os dois estudos mostraram



**Figure 2** Gráfico de risco de viés.

Nota: Revise os julgamentos dos autores sobre cada item de risco de viés apresentado como porcentagens em todos os estudos incluídos.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Armstrong and Lavery <sup>13</sup>	+	+	?	?	+	+	+
Blume et al <sup>14</sup>	+	+	?	?	?	?	+
Eginton et al <sup>16</sup>	?	?	?	?	+	+	+
Karatepe et al <sup>15</sup>	+	?	?	?	?	+	+
McCallon et al <sup>23</sup>	+	?	?	?	+	+	+
Nain et al <sup>20</sup>	?	?	?	?	?	-	+
Ravari et al <sup>21</sup>	-	-	?	?	?	+	+
Sajid et al <sup>22</sup>	+	?	?	?	?	+	+
Sepúlveda et al <sup>18</sup>	+	+	?	+	+	+	+
Sun and Sun <sup>17</sup>	+	-	?	?	+	+	+
Vaidhya et al <sup>19</sup>	?	?	?	?	+	+	+

**Figure 3** Resumo do risco de viés.

Nota: Revise os julgamentos dos autores sobre cada item de risco de viés para cada estudo incluído.

alguma homogeneidade após reunir os dados ( $P = 0,46$ ;  $I2 = 0\%$ ) (Figura 5). O resultado de nossa meta-análise mostrou que o grupo NPWT teve um tempo mais curto para completar a cura de DFUs (diferença média:  $-8,07$ , IC 95%:  $-13,70-2,45$ ,  $P = 0,005$ ) em comparação com as trocas de curativo padrão grupo.

### Mudança no tamanho dos DFUs

Seis artigos<sup>16,17,20-23</sup> descreveram uma redução da área do DFU. Não encontramos heterogeneidade significativa entre os seis relatórios após reunir os dados ( $Q = 8,30$ ,  $df = 5$ ,  $P = 0,14$ ;  $I2 = 40\%$ ) (Figura 6) e, portanto, usamos um modelo de efeitos fixos para a análise. O WMD combinado de  $12,18$  indicou que NPWT reduziu mais eficazmente a área de DFUs do que as trocas de curativo padrão (IC 95%:  $8,50-15,86$ ,  $P, 0,00001$ ).

Três artigos<sup>16,17,21</sup> descreveram a redução da profundidade dos DFUs. Os três estudos mostraram alguma homogeneidade após reunir os dados ( $P = 0,43$ ;  $I2 = 0\%$ ) (Figura 7). O WMD combinado de  $40,82$  indicou que NPWT reduziu significativamente a profundidade dos DFUs em comparação com as trocas de curativo padrão (IC de 95%:  $35,97-45,67$ ,  $P, 0,00001$ ).

### Formação de tecido de granulação

Quatro artigos<sup>13,14,18,19</sup> avaliaram a formação do tecido de granulação, mas os resultados da avaliação não foram unificados; portanto, utilizamos análise descritiva. Armstrong e cols.<sup>13</sup> mostraram que o tempo durante o qual 76% -100% do tecido de granulação formado no grupo NPWT foi menor do que no grupo de troca de curativos úmidos. Sepúlveda e cols.<sup>18</sup> e Vaidhya e cols.<sup>19</sup> forneceram o tempo médio para atingir 90% ou mais de 90% da formação do tecido de granulação da ferida ( $18,8 \pm 6$  dias e  $17,2 \pm 3,55$  dias, respectivamente) no grupo NPWT; ambos os períodos de tempo foram mais curtos do que os tempos correspondentes no grupo de controle.

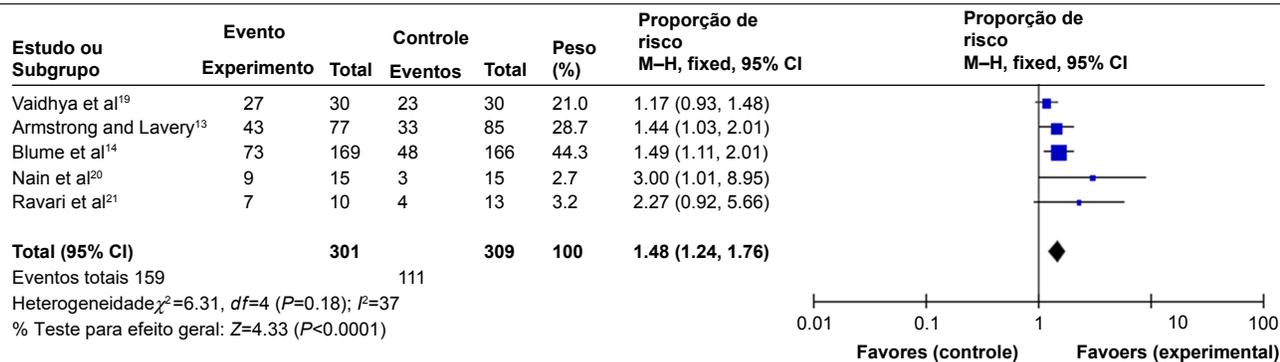


Figura 4 NPWT em comparação com trocas de curativo padrão, resultado 1: a taxa de cura completa de DFU. Abreviações: NPWT, terapia de feridas com pressão negativa; DFU, úlcera do pé diabético; IC, intervalo de confiança; df, graus de liberdade; M – H, Mantel – Haenszel.

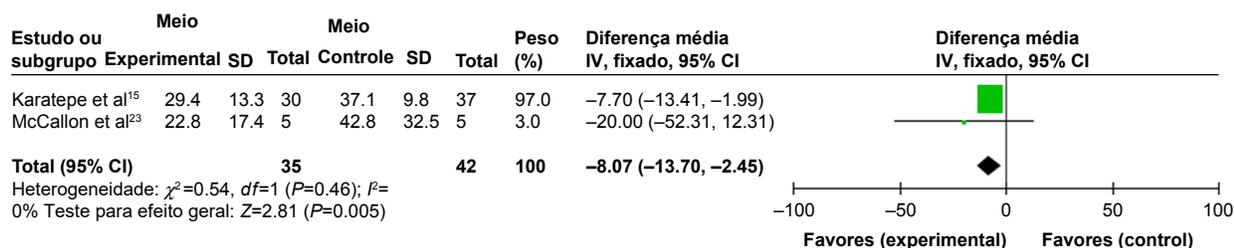


Figura 5 NPWT em comparação com trocas de curativo padrão, resultado 2: tempo para a cura completa de DFUs. Abreviações: NPWT, terapia de feridas com pressão negativa; DFU, úlcera do pé diabético; IC, intervalo de confiança; df, graus de liberdade; DP, desvio padrão; IV, variância inversa.

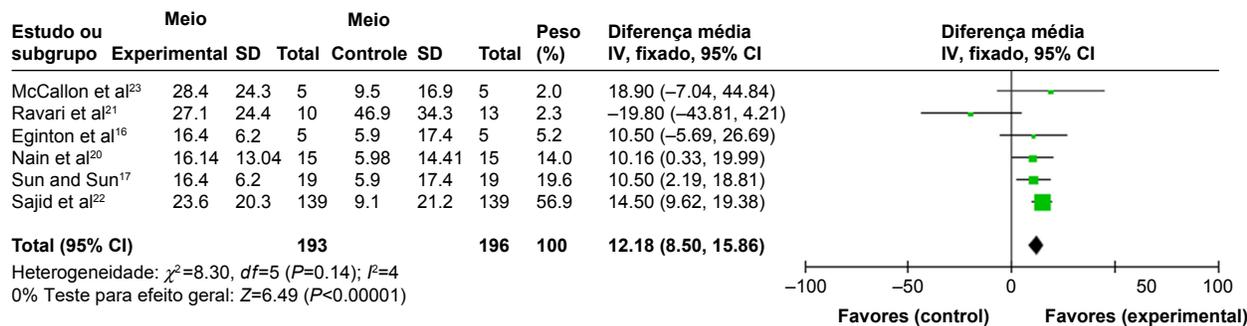


Figura 6 NPWT em comparação com trocas de curativo padrão, resultado 3: redução da área DFU. Abreviações: NPWT, terapia de feridas com pressão negativa; DFU, úlcera do pé diabético; IC, intervalo de confiança; df, graus de liberdade; DP, desvio padrão; IV, variância inversa.

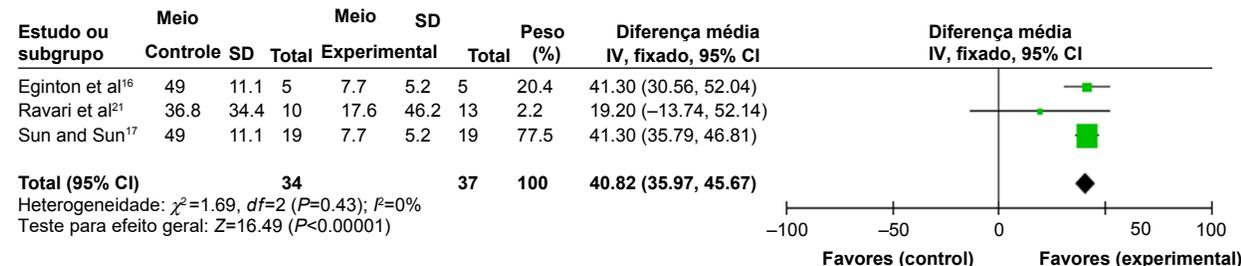


Figura 7 NPWT em comparação com trocas de curativo padrão, resultado 4: redução da profundidade de DFU. Abreviações: NPWT, terapia de feridas com pressão negativa; DFU, úlcera do pé diabético; IC, intervalo de confiança; df, graus de liberdade; DP, desvio padrão; IV, variância inversa.

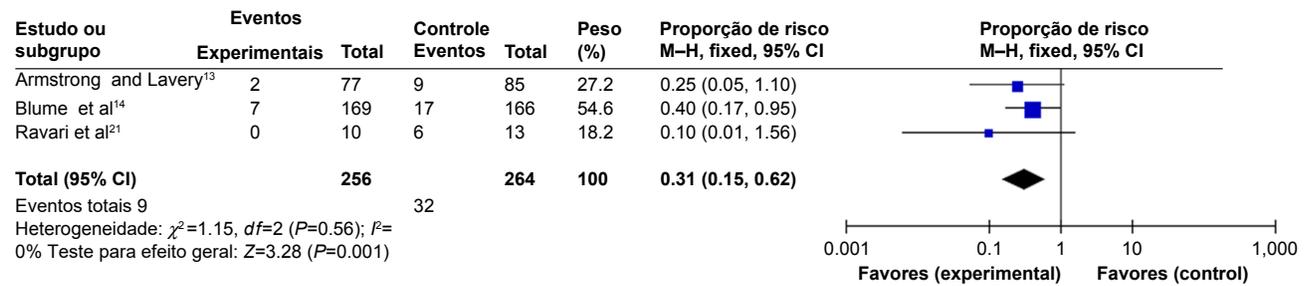


Figura 8 NPWT em comparação com trocas de curativo padrão, resultado 5: amputação.

Abreviações: NPWT, terapia de feridas com pressão negativa; IC, intervalo de confiança; df, graus de liberdade; M – H, Mantel – Haenszel.

## Qualidade de vida

Karatepe e cols.15 fizeram com que os pacientes preenchessem o questionário de pesquisa de saúde curto de 36 itens (SF-36) no início do tratamento e no mês de acompanhamento, para verificar se a qualidade de vida dos pacientes melhorou após o tratamento. O questionário SF-36 incluiu duas seções sobre o estado físico e mental do paciente. Os resultados mostraram que o efeito do tratamento NPWT foi significativamente positivo para a saúde mental ( $P = 0,0287$ ) e física ( $P = 0,004$ ) em comparação com o tratamento usando curativo convencional.

## Uso de recursos

Armstrong e cols.13 relataram um custo total médio por participante de US \$ 26.972 no grupo NPWT, em comparação com US \$ 36.887 no grupo de curativo úmido, sem outras informações fornecidas. Vaidhya e cols.19 relataram que o número médio de curativos necessários para alcançar uma cicatrização satisfatória no grupo NPWT foi de  $7,46 \pm 2,25$ , em comparação com  $69,8 \pm 11,93$  ( $P, 0,001$ ) para o grupo de tratamento convencional. Independentemente do custo do tratamento diário ou da internação hospitalar, o custo médio da NPWT e do curativo convencional foi de US \$ 55 e US \$ 103, respectivamente.

## Amputação

Três relatórios<sup>13,14,21</sup> forneceram informações sobre amputações. Armstrong e cols.13 e Blume e cols.14 analisaram a incidência

de reamputação, Ravari e cols.21 analisaram o número de pacientes que necessitaram de amputações maiores e menores. Não encontramos heterogeneidade entre os três estudos após reunir os dados ( $Q = 1,15$ ,  $df = 2$ ,  $P = 0,56$ ;  $I^2 = 0\%$ ) (Figura 8). O RR combinado de 0,31 indicou que a incidência de amputação no grupo NPWT foi menor do que no grupo de troca de curativo padrão (IC 95%: 0,15-0,62,  $P = 0,001$ ).

## Eventos adversos relacionados ao tratamento

Os eventos DFU adversos relacionados ao tratamento incluem edema, infecção, dor e sangramento. A infecção foi o evento adverso mais comum avaliado em três ECRs.13,14,16 Sepúlveda e cols.18 incluíram dados de sangramento e dor além de infecção. O resultado da meta-análise indicou que os eventos adversos relacionados ao tratamento relacionados ao DFU não mostraram nenhuma diferença significativa entre o grupo NPWT e o grupo de troca de curativo padrão (IC 95%: 0,66-1,89,  $P = 0,68$ ) (Figura 9).

## Análise sensitiva

Em relação à redução da área do DFU, quando removemos um relatório que contribuiu para o resultado final, a direção e a magnitude dos RRs agrupados não variaram substancialmente. Isso indicou uma boa confiabilidade desta meta-análise (IC 95%: 3,53–14,73,  $P = 0,001$ ) (Figura 10).

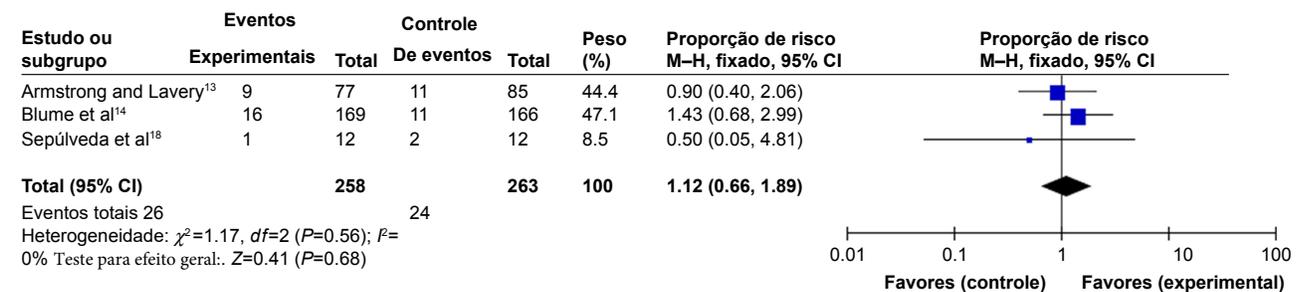


Figura 9 NPWT em comparação com trocas de curativos padrão, resultado 6: eventos adversos relacionados ao tratamento.

Abreviações: NPWT, terapia de feridas com pressão negativa; IC, intervalo de confiança; df, graus de liberdade; M – H, Mantel – Haenszel.

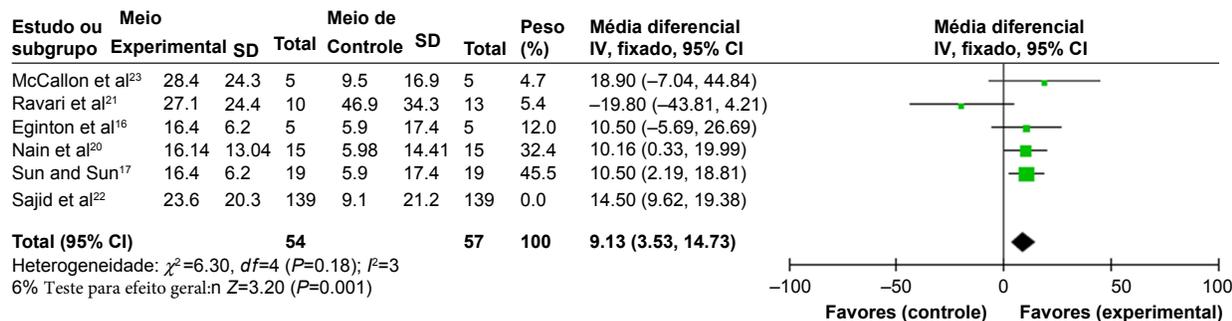


Figura 10 NPWT em comparação com as trocas de curativos padrão, resultado 7: análise de sensibilidade.

Abreviações: NPWT, terapia de feridas com pressão negativa; IC, intervalo de confiança; df, graus de liberdade; DP, desvio padrão; IV, variância inversa.

## Discussão

### Avaliação da eficácia da NPWT

Nesta revisão sistemática e meta-análise, descobrimos que a NPWT facilitou a formação da granulação da ferida e o fechamento completo do DFU, reduziu o tempo de cicatrização do DFU e diminuiu o tamanho do DFU em comparação com as trocas de curativo padrão. Esses resultados foram semelhantes aos resultados de revisões anteriores do sistema.<sup>24,25</sup> No entanto, outra revisão sistemática<sup>26</sup> concluiu que o método de medir e avaliar a redução do tamanho da úlcera e o fechamento completo da ferida pode afetar a confiabilidade dos resultados. Portanto, para medidas de resultados, é importante focar no uso de medidas cegas. A preparação do leito da ferida e a formação do tecido de granulação também são pré-requisitos importantes para a cicatrização de feridas. O Grupo de Resultado do Paciente sugeriu que o desfecho primário apropriado pode não ser a cura DFU, mas, sim, a formação de tecido de granulação percentual.<sup>27</sup> Quatro artigos<sup>13,14,18,19</sup> avaliaram a formação de tecido de granulação, e dois deles usaram 90% ou mais de 90% de formação de tecido de granulação, preparação de reepitelização e enxerto de pele como endpoints. Os resultados da avaliação mostraram que a NPWT pode acelerar a formação da granulação em comparação com as trocas de curativo padrão. Sabe-se que as feridas nos pés secundárias à amputação são mais profundas, com ossos e tendões expostos e infecção pré-existente, e levaria a um atraso na cicatrização da ferida Armstrong e cols.<sup>13</sup> inscreveram 162 pacientes diabéticos com feridas pós-operatórias para receber tratamento NPWT ou tratamento com curativo úmido. A taxa de cicatrização completa de feridas para pacientes que receberam NPWT (56%) foi maior do que para o grupo de curativos úmidos (39%); o tempo médio para atingir 76% -100% do tecido de granulação para pacientes que receberam NPWT (42 dias) foi menor do que para o grupo de controle (84 dias), o que sugeriu que NPWT tinha o potencial de promover a cicatrização de feridas mais complexas e graves e preparar um leito da ferida adequadamente granulada.

### Avaliação da segurança da NPWT

Os eventos DFU adversos relacionados ao tratamento incluem edema, infecção, dor e sangramento. Os resultados da meta-análise mostraram

que a NPWT não aumentou nem diminuiu a incidência de efeitos colaterais relacionados ao tratamento em comparação com o grupo de troca de curativo padrão; que sugeriu que os eventos adversos relacionados à NPWT não eram sérios. No entanto, em 2011, a Food and Drug Administration dos EUA atualizou um relatório sobre complicações graves associadas à NPWT e citou 12 mortes e 174 lesões desde 2007.<sup>11</sup> Ren e Li relataram sepse em um paciente queimado tratado com NPWT.<sup>28</sup> Deve-se observar que aguda hemorragias causaram todas as mortes porque grandes vasos sanguíneos expostos e sangramentos foram ignorados. Enquanto isso, alguns desses eventos adversos graves ocorreram em casa ou em uma instituição de cuidados de longo prazo, onde os pacientes, enfermeiras, e os prestadores de cuidados domiciliares podem não ter recebido treinamento adequado para realizar a NPWT de maneira adequada. Nos onze RCTs que incluímos em nossa meta-análise, os ambientes de intervenção foram hospitais ou centros de feridas onde os profissionais estão familiarizados com as indicações de NPWT e aderem às diretrizes de tratamento.<sup>29</sup> Pode ser por isso que complicações graves não ocorreram nos estudos que revisamos em nossa meta-análise. DFUs são uma das principais causas de amputação não traumática do pé; Armstrong e cols.<sup>13</sup> relataram que o número de pacientes que receberam tratamento com NPWT teve um quarto menos probabilidade de necessitar de reamputação em comparação com os controles. O resultado de nossa meta-análise também indicou que a NPWT poderia reduzir efetivamente a ocorrência de amputação. A taxa de amputação diminuiu no grupo de tratamento NPWT e é atribuída à remoção mais rápida de material infeccioso, melhor preparação do leito granulada da ferida e cicatrização mais rápida.

### Avaliação da relação custo-benefício da NPWT

Uma análise retrospectiva post hoc indicou que para pacientes com DFUs que alcançaram o fechamento completo da ferida, o custo médio por 1 cm<sup>2</sup> de fechamento foi de US \$ 1.227 com NPWT e US \$ 1.695 com terapia avançada de ferida úmida, que mostrou maior custo-efetividade no grupo NPWT para tratamento de feridas recalcitrantes.<sup>30</sup> Duas análises<sup>31,32</sup> baseadas em modelos econômicos também concluíram que, em comparação com pacientes

tratados com cuidados avançados de feridas, os pacientes tratados com terapia VAC aumentaram os anos de vida ajustados pela qualidade e uma taxa de cura mais alta a um custo menor. Vaidhya e cols.<sup>19</sup> concluíram que os curativos médios e o custo total dos curativos necessários para alcançar uma cicatrização satisfatória no grupo NPWT foram menores do que no grupo de trocas de curativos convencionais. No entanto, neste RCT, o VAC foi modificado para o kit de terapia KCI VAC padrão, portanto, RCTs subsequentes são necessários para avaliar o custo da NPWT VAC comercial para o tratamento de DFUs. Além disso, considerando a situação real dos recursos médicos disponíveis nos países em desenvolvimento, um dispositivo de NPWT modificado pode ser uma direção de pesquisa futura para experimentos de NPWT em locais com poucos recursos.

#### Avaliação de outros aspectos da NPWT

Um RCT<sup>17</sup> avaliou a qualidade de vida usando o questionário SF-36, que sugeriu que a NPWT melhorou notavelmente a qualidade de vida dos pacientes DFU. Outro ECR, no qual nenhuma amputação foi realizada, <sup>21</sup> avaliou a satisfação do paciente por essa medida, indicando que os pacientes no grupo NPWT estavam mais satisfeitos. No entanto, preferiríamos pesquisar os pacientes em vez de confiar em um resultado secundário para avaliar a satisfação do paciente.

#### Limitações

A partir dos detalhes dos estudos incluídos, informações importantes não estavam totalmente disponíveis. Apenas quatro artigos<sup>13,14,17,18</sup> ofereceram dados relacionados ao índice tornozelo-braquial (ITB), embora a medida do ITB seja um método simples e eficaz de julgar a doença vascular dos membros inferiores para determinar se a amputação é necessária.<sup>33</sup> Dois estudos<sup>15, 22</sup> forneceram a duração do DM, o que poderia influenciar a neuropatia periférica levando à formação de DFUs.<sup>34</sup> Foi relatado que a massa corporal estava significativamente associada à pressão nos modelos medianos do pé.<sup>35</sup> Dois artigos calcularam o peso médio e outros dois calcularam índice de massa corporal, enquanto nenhum detalhe relevante sobre a pressão local no pé foi fornecido nos sete estudos restantes. A randomização estratificada não foi realizada para a gravidade dos DFUs, portanto, as características dos pacientes em cada grupo não foram balanceadas. Enquanto isso, havia muitos outros fatores de influência, incluindo tamanhos de amostra relativamente pequenos, descrição insuficiente de detalhes metodológicos, tempo de acompanhamento inadequado e assim por diante, o que pode resultar em heterogeneidade clínica. Finalmente, porque recuperamos apenas literatura publicada, a coleção de documentos pode estar incompleta.

#### Conclusão

Esta meta-análise de onze RCTs estende o suporte para o uso de NPWT no tratamento de DFUs e pós-operatório

feridas em pacientes diabéticos. Pesquisa adicional robusta de RCT é necessária para solidificar o suporte para o tratamento.

#### Reconhecimento

Os autores gostariam de agradecer a Ming Huang pela orientação em termos de redação e submissão do artigo.

#### Divulgação

Os autores não relatam conflitos de interesse neste trabalho.

## Referências

1. Heublein H, Bader A, Giri S. Preclinical and clinical evidence for stem cell therapies as treatment for diabetic wounds. *Drug Discov Today*. 2015;20(6):703–717.
2. Toosizadeh N, Mohler J, Armstrong DG, Talal TK, Najafi B. The influence of diabetic peripheral neuropathy on local postural muscle and central sensory feedback balance control. *PLoS One*. 2015; 10(8):e0135255.
3. Boulton AJ. The diabetic foot. *Medicine*. 2010;38(12):644–648.
4. Setacci F, Sirignano P, De Donato G, et al. Primary amputation: is there still a place for it. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2012;53(1):53–59.
5. Kvitkina T, Narres M, Claessen H, et al. Incidence of lower extremity amputation in the diabetic compared to the non-diabetic population: a systematic review protocol. *Syst Rev*. 2015;4:74.
6. Rice JB, Desai U, Cummings AK, Birnbaum HG, Skornicki M, Parsons NB. Burden of diabetic foot ulcers for medicare and private insurers. *Diabetes Care*. 2014;37(3):651–658.
7. Cavanagh P, Attinger C, Abbas Z, Bal A, Rojas N, Xu ZR. Cost of treating diabetic foot ulcers in five different countries. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28 (Suppl 1):S107–S111.
8. Söylemez MS, Özkan K, Kılıç B, Erinc S. Intermittent negative pressure wound therapy with instillation for the treatment of persistent periprosthetic hip infections: a report of two cases. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:161–166.
9. Vassallo IM, Formosa C. Comparing calcium alginate dressings to vacuum-assisted closure: a clinical trial. *Wounds*. 2015;27(7): 180–190.
10. Mody GN, Nirmal IA, Duraisamy S, Perakath B. A blinded, prospective, randomized controlled trial of topical negative pressure wound closure in India. *Ostomy Wound Manage*. 2008;54(12):36–46.
11. Safety Communications-UPDATE on serious complications associated with negative pressure wound therapy systems: FDA safety communication; 2011. Available from: <https://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm244211.htm>. Accessed April 7, 2017.
12. Higgins JP, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 5.1.0. The Cochrane Collaboration; 2011.
13. Armstrong DG, Lavery LA; Diabetic Foot Study Consortium. Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9498): 1704–1710.
14. Blume PA, Walters J, Payne W, Ayala J, Lantis J. Comparison of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure with advanced moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2008; 31(4):631–636.
15. Karatepe O, Eken I, Acet E, et al. Vacuum assisted closure improves the quality of life in patients with diabetic foot. *Acta Chir Belg*. 2011;111(5):298–302.
16. Eginton MT, Brown KR, Seabrook GR, Towne JB, Cambria RA. A prospective randomized evaluation of negative-pressure wound dressings for diabetic foot wounds. *Ann Vasc Surg*. 2003;17(6):645–649.
17. Sun JW, Sun JH. Vacuum assisted closure technique for repairing diabetic foot ulcers: analysis of variance by using a randomized and double-stage crossover design. *J Clin Rehab Tissue Eng Res*. 2007;11(44): 8908–8911.

18. Sepúlveda G, Espíndola M, Maureira M, et al. Curación asistida por presión negativa comparada con curación convencional en el tratamiento del pie diabético amputado. Ensayo clínico aleatorio. [Negative-pressure wound therapy versus standard wound dressing in the treatment of diabetic foot amputation. A randomised controlled trial]. *Cir Esp*. 2009;86(3):171–177. Spanish.
19. Vaidhya N, Panchal A, Anchalía MM. A new cost-effective method of NPWT in diabetic foot wound. *Indian J Surg*. 2015;77 (Suppl 2): 525–529.
20. Nain PS, Uppal SK, Garg R, Bajaj K, Garq S. Role of negative pressure wound therapy in healing of diabetic foot ulcers. *J Surg Tech Case Rep*. 2011;3(1):17–22.
21. Ravari H, Modaghegh MH, Kazemzadeh GH, et al. Comparison of vacuum-assisted closure and moist wound dressing in the treatment of diabetic foot ulcers. *J Cutan Aesthet Surg*. 2013;6(1):17–20.
22. Sajid MT, Mustafa Qu, Shaheen N, Hussain SM, Shukr I, Ahmed M. Comparison of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure with advanced moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2015;25(11): 789–793.
23. McCallon SK, Knight CA, Valiulus JP, Cunningham MW, McCulloch JM, Farinas LP. Vacuum-assisted closure versus saline-moistened gauze in the healing of postoperative diabetic foot wounds. *Ostomy Wound Manage*. 2000;46(8):28–32, 34.
24. Dumville JC, Hinchliffe RJ, Cullum N, et al. Negative pressure wound therapy for treating foot wounds in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10(10):CD010318.
25. Zhang J, Hu ZC, Chen D, Guo D, Zhu JY, Tang B. Effectiveness and safety of negative-pressure wound therapy for diabetic foot ulcers: a meta-analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2014;134(1):141–151.
26. Peinemann F, Sauerland S. Negative-pressure wound therapy: systematic review of randomized controlled trials. *Dtsch Arztebl Int*. 2011; 108(22):381–389.
27. Gottrup F, Apelqvist J, Price P; European Wound Management Association Patient Outcome Group. Outcomes in controlled and comparative studies on non-healing wounds: recommendations to improve the quality of evidence in wound management. *J Wound Care*. 2010; 19(6):237–268.
28. Ren H, Li Y. Severe complications after negative pressure wound therapy in burned wounds: two case reports. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10:513–516.
29. Schintler MV. Negative pressure therapy: theory and practice. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28 Suppl 1:72–77.
30. Driver VR, Blume PA. Evaluation of wound care and health-care use costs in patients with diabetic foot ulcers treated with negative pressure wound therapy versus advanced moist wound therapy. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2014;104(2):147–153.
31. Flack S, Apelqvist J, Keith M, Trueman P, Williams D. An economic evaluation of VAC therapy compared with wound dressings in the treatment of diabetic foot ulcers. *J Wound Care*. 2008;17(2):71–78.
32. Whitehead SJ, Forestbendien VL, Richard JL, Halimi S, Van GH, Trueman P. Economic evaluation of Vacuum Assisted Closure® therapy for the treatment of diabetic foot ulcers in France. *Int Wound J*. 2011;8(1):22–32.
33. Al-Rubeaan K, Al Derwish M, Ouizi S, et al. Diabetic foot complications and their risk factors from a large retrospective cohort study. *PLoS One*. 2015;10(5):e0124446.
34. Alavi A, Sibbald RG, Mayer D, et al. Diabetic foot ulcers: Part I. Pathophysiology and prevention. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(1): 1.e1–e18.
35. Barn R, Waaijman R, Nollet F, Woodburn J, Bus SA. Predictors of barefoot plantar pressure during walking in patients with diabetes, peripheral neuropathy and a history of ulceration. *PLoS One*. 2015; 10(2):e0117443.

Terapêutica e gestão de risco clínico  
Publique seu trabalho neste jornal

Dovepress

Therapeutics and Clinical Risk Management é uma publicação internacional revisada por pares de terapêutica clínica e gestão de risco, com foco em relatórios concisos e rápidos de estudos clínicos em todas as áreas terapêuticas, resultados, segurança e programas para o uso eficaz, seguro e sustentado de medicamentos. Este periódico está indexado no PubMed Central, CAS,

Submit your manuscript here: <http://www.dovepress.com/therapeutics-and-clinical-risk-management-journal>

EMBase, Scopus e as bases de dados bibliográficas da Elsevier. O sistema de gerenciamento de manuscritos é totalmente online e inclui um sistema de revisão por pares muito rápido e justo, que é fácil de usar. Visite <http://www.dovepress.com/testimonials.php> para ler citações reais de autores publicados.