

# Estudo comparativo da sulfadiazina de prata com outros materiais para cicatrização e prevenção de infecção em queimaduras: uma revisão sistemática e metanálise

Heloisa Helena Nímia<sup>a</sup>, Viviane Fernandes Carvalho<sup>a</sup>, Cesar Isaac<sup>b</sup>, Francisley Ávila Souza<sup>c</sup>, Rolf Gemperli<sup>b</sup>, André Oliveira Paggiaro<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Guarulhos University, Nursing Post, Graduation Program, Praça Tereza Cristina, 88, Centro, Guarulhos, SP, 07020-071, Brazil

<sup>b</sup> São Paulo University, Plastic Surgery Division, Av. Dr. Arnaldo, 455, Cerqueira César, São Paulo, SP, 01246-903, Brazil

<sup>c</sup> Dentistry College, UNESP, Rua José Bonifácio, 1193, Araçatuba, São Paulo, SP, 16015-050, Brazil

## RESUMO

O objetivo desta revisão sistemática com meta-análise foi comparar o efeito da Sulfadiazina de Prata (SSD) com outros curativos novos, com ou sem prata, na cicatrização e prevenção de infecção em queimaduras. A busca eletrônica foi realizada nas bases de dados eletrônicas Pubmed, ScienceDirect, Lilacs e BVS. Os artigos incluídos foram ensaios clínicos randomizados sobre tratamento de queimaduras com SSD, que avaliaram a cicatrização e infecção de queimaduras em humanos. Os critérios de exclusão incluíram artigos, editoriais e cartas publicadas na forma de resumos, relatos inéditos e séries de casos, estudos transversais, observacionais experimentais e uso de sulfadiazina para outros tipos de feridas. A busca identificou 873 referências e 24 estudos foram incluídos de acordo com os critérios de elegibilidade. Os resultados mostraram uma diferença estatisticamente favorável em relação ao tempo de cicatrização para curativos com prata ( $p < 0,0001$ ; MD 3,83; IC 95% 2,03–5,62) e curativos sem prata ( $p < 0,007$ ; MD 2,9; IC 95% 0,81–5,00) em comparação com SSD. A taxa de infecção não apresentou diferença no grupo tratado com SSD em relação ao grupo tratado com curativos contendo prata ( $p > 0,05$ ). A taxa de infecção foi significativamente maior no grupo SSD em comparação com o grupo tratado com curativos sem prata ( $p < 0,005$ ; MD 25,29% e MD 12,97%). Considerando os ensaios clínicos realizados até o momento, os autores concluíram que curativos novos com e sem prata apresentam melhores resultados do que SSD para cicatrização de feridas, e queimaduras tratadas com curativos sem prata têm menor probabilidade de infecção do que queimaduras com SSD. Não foram observadas diferenças entre o SSD e os novos materiais de prata em relação à prevenção de infecção.

---

### Palavras chave:

Queimaduras  
Sulfadiazina de Prata  
Cicatrização de feridas  
Infecção  
Curativos oclusivos

# Conteúdo do Artigo

---

## Contém

1. Introdução
  2. Método
    - 2.1. Procurar estratégia
    - 2.2. Critérios de inclusão e exclusão
    - 2.3. Seleção de estudos
    - 2.4. Extração de dados
    - 2.5. Avaliação da qualidade dos estudos e risco de viés
    - 2.6. Meta-análise
  3. Resultado
    - 3.1. Caracterização dos estudos incluídos
    - 3.2.
    - 3.3. Avaliação da qualidade dos estudos
    - 3.4. Risco de viés nos estudos incluídos
  4. Meta-análise
    - 4.1. Resultado: cura
    - 4.2. Resultado: infecção
  5. Discussão
  6. Conclusão
  - Conflito de interesses
  - Referências
- 

## 1. Introdução

---

As queimaduras são definidas como lesões teciduais orgânicas resultantes de algum trauma de origem térmica, elétrica, radioativa ou química, promovendo destruição tecidual por desnaturação de proteínas e/ou ionização do conteúdo celular [1].

A definição do melhor tratamento baseia-se na avaliação de múltiplas variáveis, como profundidade, extensão, localização da queimadura, idade do paciente, presença ou não de lesão inalatória, queimadura elétrica, trauma associado e doenças pré-existentes [2]. ]. No tratamento clínico têm sido utilizados agentes tópicos, sendo a maioria deles agentes antimicrobianos [3]. Dentre eles, a Sulfadiazina de Prata (SSD) é frequentemente utilizada por ser de fácil aplicação, baixo custo e indolor. É amplamente utilizado no tratamento de queimaduras de segundo e terceiro grau [4].

Em 2010, o Cochrane Wounds Group publicou uma revisão sistemática enfatizando a falta de evidências dos efeitos dos curativos com prata na prevenção de infecção e cicatrização de feridas em geral, incluindo queimaduras [5]. Com relação às queimaduras, nenhum efeito benéfico do SSD foi demonstrado para a prevenção de infecção de feridas em pacientes com queimaduras de espessura parcial. Hussain e Ferguson apontaram que embora houvesse evidência do efeito antimicrobiano, não havia evidência direta de prevenção da infecção e relataram a ocorrência de atraso no processo de cicatrização [6].

Esses agentes de prata, que são tóxicos para as células bacterianas, também podem afetar as células da própria pele e retardar a cicatrização, e o SSD é conhecido por ser capaz de retardar o crescimento de queratinócitos e fibroblastos [7]. Descobertas recentes indicaram que compostos contendo prata retardam o processo de cicatrização de feridas e que a prata pode ter atividade citotóxica severa em várias células hospedeiras [8]. Como um metal, a prata é relativamente inerte, mas uma vez ionizada por fluidos, torna-se altamente reativa e se liga às proteínas das membranas celulares, levando à

desnaturação e disfunção mitocondrial em um grande número de células, semelhantes aos eventos que ocorrem nas células de microrganismos invasores [7]. Independentemente do veículo de liberação da prata (soluções, cremes, pomadas ou na forma nanocristalina), ela é altamente tóxica tanto para queratinócitos quanto para fibroblastos [7]. Portanto, apesar de o SSD ser utilizado em larga escala pela maioria dos centros de tratamento de queimados, ainda não temos uma resposta definitiva sobre seu efeito na prevenção de infecções e na promoção do processo de cicatrização, em comparação com outros curativos contendo prata ou não.

Diante das informações supracitadas, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão sistemática com metanálise, para comparar o efeito do SSD com outros materiais, com ou sem prata, para o tratamento tópico de doenças de segundo e terceiro grau. queimaduras em relação à cicatrização de feridas e prevenção de infecções.

---

## 2. Método

Esta foi uma revisão sistemática com meta-análise, usando a lista de verificação Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) para controle [9].

### 2.1. Procurar estratégia

Para os estudos, foram feitas buscas por artigos publicados e indexados nas bases de dados eletrônicas Pubmed, ScienceDirect, BVS e Lilacs. Uma questão de pesquisa específica foi formulada, com base na população, intervenção, controle e resultados (PICO) [10], servindo para determinar os MeSHs utilizados na busca. Dois desfechos diferentes foram avaliados: cicatrização e prevenção de infecção. Fizemos a seguinte pergunta: “Quais são os efeitos do SSD em comparação com outros materiais, com ou sem prata, no tratamento tópico de segunda e terceira queimaduras de grau em relação à cicatrização de feridas e prevenção de infecções?”

Portanto:

P (população) — Queimaduras

I (intervenção) — Sulfadiazina de Prata

C (controle) — Este item não foi incluído na pesquisa

estratégia para aumentar o número de artigos selecionados.

O (resultado) — Controle de infecção ou cicatrização de feridas

## 2.2. Critérios de inclusão e exclusão

Os seguintes critérios foram estabelecidos para nortear a inclusão dos artigos: os estudos foram ensaios clínicos randomizados (ECR) investigando o tratamento de queimaduras com SSD que avaliaram a cicatrização e infecção de feridas em humanos; artigos completos publicados em periódicos nacionais e internacionais; indexados nas bases de dados eletrônicas Lilacs, ScienceDirect, BVS e Pubmed de 2000 a 2016; e publicados em português, inglês ou espanhol. Foram estabelecidos os seguintes critérios de exclusão: artigos, editoriais e cartas publicadas na forma de resumos, estudos inéditos, relatos de casos, séries de casos, estudos transversais, observacionais, experimentais e em animais. Além disso, excluimos estudos que utilizaram SSD para qualquer outro tipo de ferida ou avaliaram desfechos diferentes daqueles estabelecidos em nosso objetivo.

## 2.3. Seleção de estudos

Primeiramente, 2 revisores independentes, especialistas no tratamento de pacientes com queimaduras, leram os títulos e realizaram uma avaliação de triagem. Considerando os critérios de inclusão e exclusão, esses mesmos indivíduos avaliaram na íntegra os artigos pré-selecionados e determinaram a amostra final. Em caso de discordância sobre algum artigo, um terceiro profissional especialista foi convidado a opinar e resolver a questão.

## 2.4. Extração de dados

Para a extração dos dados, foi elaborado um instrumento de coleta contendo código de identificação, fonte consultada, dados referentes ao periódico (título, revista, ano, volume, número, página, idioma), pesquisador (nome, titulação, local de trabalho), e estudo (tipo, objetivos, amostra, escopo, desenho metodológico, resultado e conclusões). Dados extraídos de ensaios publicados em duplicata foram incluídos apenas uma vez. Os dados foram extraídos por um único revisor e a precisão verificada pelo segundo revisor. Qualquer discrepância foi resolvida por discussão e, se necessário, um terceiro especialista foi consultado.

## 2.5. Avaliação da qualidade dos estudos e risco de viés

A estrutura do artigo foi avaliada com o uso da ferramenta CONSORT, e os critérios do Cochrane Handbook foram usados para fazer julgamentos sobre o risco de viés amostral [11].

Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) foi criado por investigadores e editores na década de 1990 para melhorar a qualidade do relato de ensaios clínicos randomizados. A lista de verificação CONSORT inclui 22 itens que avaliam as 4 etapas de um estudo clínico: título, métodos, resultados e discussão [12].

Os revisores avaliaram os artigos verificando os 22 itens do CONSORT. Cada item recebeu um ponto entre 0 e 1, de acordo com o seguinte critério: quando o estudo não apresentou as informações avaliadas recebeu 0; se apresentou a informação, recebeu 1 ponto. Após a avaliação dos pontos individuais de cada artigo, os pontos foram somados e calculada a média e o desvio padrão de cada artigo e da amostra final em cada subitem.

O risco de viés de cada estudo foi avaliado, usando os critérios descritos no Cochrane Handbook para intervenções de revisões sistemáticas [11]. Essa ferramenta verifica os 6 domínios de risco de viés que podem ocorrer em ensaios clínicos randomizados: seleção, desempenho, detecção, atrito, comunicação e outros vieses.

## 2.6. Meta-análise

Entre os ensaios selecionados para a amostra final, a Sulfadiazina de Prata foi comparada com muitos tipos diferentes de curativos. Assim, foram estabelecidos 2 grupos para agrupar esses curativos para possibilitar a realização da metanálise e foram criados 2 grupos de análises:

- 1) SSD vs curativos com prata.
- 2) SSD vs curativos sem prata.

A meta-análise foi baseada no método de inversão de variância. O número de dias necessários para reepitelização para pacientes usando os curativos sem prata versus SSD e usando curativos com prata versus SSD foram as medidas dos resultados. O resultado contínuo foi avaliado pela diferença média (DM) e pelo desvio padrão (DP) com intervalo de confiança de 95% (IC). Os valores de MD foram considerados significativos quando  $P < 0,05$ . O software Review Manager 5 (Cochrane Group) foi usado para meta-análise.

Para analisar o desfecho da infecção, utilizou-se o teste t de Student para amostras independentes para comparar os valores médios das taxas (porcentagem) de infecção. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos para valores de  $p < 0,05$ . Para analisar esse desfecho, também foram utilizados 2 grupos comparativos: SSD versus curativos com prata e SSD versus curativos sem prata.

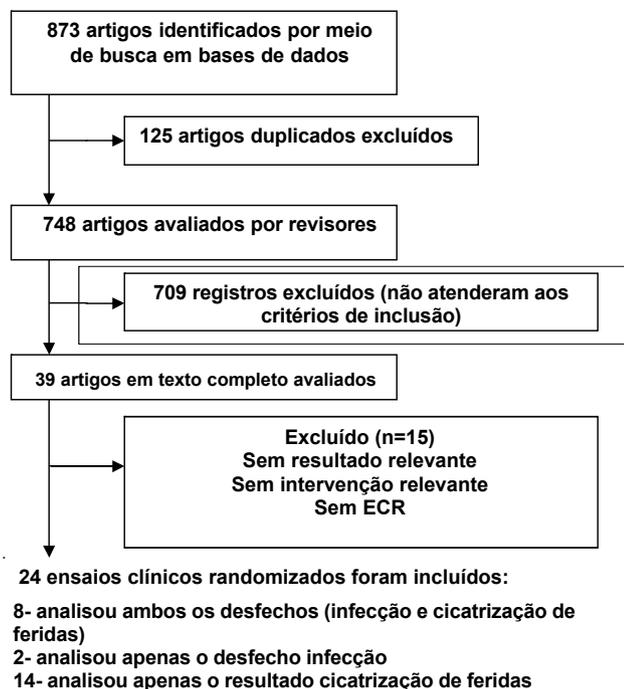
## 3. Resultados

### 3.1. Caracterização dos estudos incluídos

Inicialmente foram encontrados 873 artigos, e após a leitura do título e resumo, restaram apenas 53 estudos. Após avaliação dos textos na íntegra, a amostra foi composta por 24 ensaios clínicos randomizados (Quadro 1).

### 3.2. Caracterização dos estudos incluídos

Grande parte dos estudos selecionados utilizou o SSD como grupo controle para avaliação de algum outro tipo de curativo, de modo que, no total, foram utilizados 20 tipos diferentes de curativos. Em todos os estudos, a maioria da amostra foi composta por pacientes com queimaduras de segundo grau superficiais ou profundas. Houve predomínio da população adulta, e apenas 5 ensaios foram



Quadro 1 – Fluxograma de seleção dos estudos.

realizado com crianças. Dois estudos avaliaram apenas o desfecho de infecção, 14 estudos apenas o desfecho de cicatrização e oito avaliaram ambos os desfechos.

Na Tabela 1 podem ser observadas as características dos estudos selecionados para a amostra final.

### 3.3. Avaliação da qualidade dos estudos

Quando os estudos foram avaliados pelo CONSORT, os valores referentes ao método (46%) e outros itens de informação (9%) foram os menores valores dos itens verificados. No valor médio final, foram encontrados apenas 52% dos itens verificados nos ensaios clínicos.

Na Tabela 2, analisamos a estrutura dos ensaios clínicos triados segundo o CONSORT.

### 3.4. Risco de viés nos estudos incluídos

Nas Figs. 1 e 2 mostramos um resumo da avaliação do risco de viés com base nos critérios do Cochrane Handbook para intervenções de revisões sistemáticas [9]. Em geral, a qualidade metodológica dos estudos incluídos foi relativamente ruim, embora alguns deles apresentassem baixo risco de viés.

Na avaliação do risco de viés, os critérios Cochrane indicaram alto risco relativo de viés nas questões relacionadas ao cegamento e alocação dos participantes (fig. 2).

## 4. Meta-análise

### 4.1. Resultado: cura

Para realizar a meta-análise, todos os artigos que não apresentaram a média e o desvio padrão do índice de cicatrização de feridas

tempo foram excluídos. Assim, dos 22 artigos iniciais que avaliaram o resultado da cicatrização, apenas 9 puderam ser utilizados na metanálise, 5 nos curativos sem prata (E2, E3, E8, E9 e E14) e 4 nos curativos com prata grupo (E10, E13, E16 e E19).

A análise de efeitos aleatórios mostrou uma diferença estatística favorável para o número de dias de cicatrização para os curativos com prata em comparação com SSD ( $p < 0,0001$ ; MD 3,83; IC 95% 2,03-5,62), conforme mostrado na Fig. 3.

A análise de efeitos aleatórios mostrou uma diferença estatística favorável para o número de dias de cicatrização para os curativos sem prata em comparação com curativos com SSD ( $p < 0,007$ ; MD 2,9; IC 95% 0,81-5,00), conforme mostrado na Fig. 4.

Figs. 3 e 4 representam o gráfico da floresta para apresentação do resultado da meta-análise deste estudo.

### 4.2. Resultado: infecção

O baixo número de artigos que avaliaram infecção e a má qualidade das informações disponíveis foi deletério para a análise estatística desse desfecho. Com relação à taxa de infecção, quando comparamos o SSD com os curativos com prata (E6, E13, E15 e E19) observamos que não houve diferença estatística entre os 2 grupos, com média de amostras de 11,34% e 7,35 %, respectivamente ( $p=0,05$ ). Considerando que, na comparação entre SSD e curativos sem prata (E3, E5, E9, E12, E14 e E21) observamos menor índice de infecção em pacientes que receberam curativos sem prata; esse resultado foi estatisticamente significativo ( $p=0,005$ ) com taxa média de 12,97% de infecção versus 25,29% nos pacientes que receberam SSD.

## 5. Discussão

O grande número de opções terapêuticas para o tratamento tópico de queimaduras, dificulta a decisão dos profissionais de saúde quanto aos melhores procedimentos a serem adotados. Tanto nas lesões de segundo quanto de terceiro grau, o SSD continua sendo o fármaco mais utilizado devido ao seu baixo custo e alta disponibilidade. No entanto, apesar de seu uso consolidado, faltam evidências da eficácia do SSD em comparação com outros novos materiais na prevenção de infecção e no auxílio à reepitelização de feridas [5].

Portanto, o objetivo desta pesquisa foi utilizar os conceitos da prática baseada em evidências, por meio da realização de uma revisão sistemática com meta-análise para tentar eliciar uma comparação entre SSD e novos curativos para tratamento de queimaduras de segundo e terceiro graus para a prevenção de infecção e estimulação da reepitelização.

Inicialmente foram encontrados 873 estudos, porém, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, a amostra ficou restrita a apenas 24 artigos, dos quais 10 analisaram o desfecho de infecção e 22 o desfecho de reepitelização (8 avaliaram os 2 desfechos concomitantemente). Essa pequena amostra indicou que, apesar do grande número de publicações na área, a qualidade dos estudos produzidos foi extremamente baixa, com predomínio de relatos de casos e uma série de casos de baixo impacto, em detrimento de ECRs. Inicialmente, o período de busca seria os últimos dez anos de publicações, mas

Tabela 1 – Caracterização dos estudos incluídos para revisão sistemática, segundo dados de publicação.

Autor do estudo, fonte, ano, país	Amostra	Características da amostra (idade média, sexo, profundidade)	Intervenção	Resultados		
				Infecção (avaliar)	Curando (média de dias/desvio padrão)	
E1	Tang et al. [13], J Trauma Acute Care Surg, 2015, China	153 pacientes	30, ambos, espessura parcial Glenn	Mepilex Ag × SSD	–	87,1/29
E2	et al. [14], Burns, 2014, Ásia	38 pacientes	31,5, ambos, espessura parcial superficial	Petrolatum × SSD	–	85,2/27,8 (rate) 6,2/2,8 7,8/2,1
E3	Muhammad and Naheed [15], J Pak Med Assoc, 2013, Pakistan	50 pacientes	40, ambos, segundo grau	Aloe Vera × SSD	25% 16%	11/4,18 24,24/11,16
E4	Oen et al. [16], Plastic and Reconstructive Surgery, 2012, Holland	179 pacientes	41,6, ambos, espessura parcial	Nitrato de Cerium × SSD	–	11/- 9/-
E5	Ostlie et al. [17], Journal of Pediatric Surgery, 2012,	100 pacientes	9, ambos, espessura parcial	Colagenase × SSD	14% 2%	–
E6	Silverstein et al. [18], Journal of Burn Care & Research, 2011, Estados Unidos	101 pacientes	38,35, ambos, espessura parcial	Silicone Ag × Coverage SSD	12.24% 15.69%	17,11/- 13,44/-
E7	Piatkowski et al. [19], Journal of Burn Care & Research, 2011, Germany	60 pacientes	40,25, ambos, espessura parcial	Bio Celulose × SSD	–	10/- 10/-
E8	Mostaque and Rahman [20], Journal of Burn Care & Research, 2011	102 pacientes	3,82, ambos, segundo grau superficial e profundo	Human Amniotic Membrane × SSD	–	13.33/0.95 14.02/0.96
E9	Malik et al. [21], International Wound Journal, 2010, Pakistan	150 pacientes	28, ambos, espessura parcial	Honey × SSD	8% 38.67%	13.47/4.06 15.62/4.4
E10	Muangman et al. [22], International Grippaudo et al. [23], Asian J Surg., 2010, Italy	70 pacientes 80 pacientes	38,6, ambos, espessura parcial de segundo grau 33,5, ambos, segundo grau	Aquacel Ag × SSD Procutate × SSD	–	10/3 13.7/4.3 11/- 13.5/-
E11	Hosseini et al. [24], Asian J Surg., 2009, Iran	76 pacientes		Xenoderm × SSD	17.9% 40.5%	–
E12	Glat et al. [25], J Burn Care Res, 2009, Pennsylvania	24 crianças	21,9, ambos, espessura parcial	SilvaSorb × SSD	0%	12.42/3.58
E13	Hirsch et al. [26], European Journal of Medical Research, 2008, Germany	40 pacientes	2,74, ambos, espessura parcial	MEBO × SSD	0%	12.75/7.47 24.3/14.3
E14	Caruso et al. [27], Journal of Burn Care & Research, 2006, Pennsylvania	82 pacientes	42,5, ambos, espessura parcial	Aquacel Ag × SSD	0% 7.1% 5.0%	24.8/18.3 31/- 24/-
E15	Koller [28]. Drugs Exptl.Clin. Res. 2004,Slovakia	33 pacientes	26,7, ambos, espessura parcial			
E16	Carneiro et al. [29], Cent Afr J Med, 2002, Tanzania	64 crianças	37.85, ambos, segundo grau superficial	Hyaluronic Acid with Ag × SSD Phenytoin × SSD	–	8.167/2.684 13.067/5.203 -/- <sup>a</sup> -/-
E17	Scott et al. [30], The Journal of Alternative and Complementary Medicine, 2002, Brazil	23 pacientes	2.5, ambos, segundo grau	Propolis × SSD	–	9.09/- 10.96/-
E18	Gracia [31], Burns, 2001, Philippines	59 pacientes	30, – superficial segundo grau	Cerium Nitrate × SSD	3.33% 13.33%	17.2/8.3 25.1/19.4
E19	Lal et al. [32], Shock, 2000, United States	89 pacientes	27, ambos, espessura parcial	MEBO × SSD	–	-/- <sup>a</sup> -/-
E20	Barret et al. [33], Plastic Reconstr. Surgery, 2000, United States	20 pacientes	3.1, ambos, segundo e terceiro grau	Biobrane × SSD	0% 0%	9.7/0.7 16.1/0.6
E21	Kumar et al. [34], ANZ J. Surg, 2004, Australia	33 pacientes	8.5, ambos, espessura parcial superficial	Biobrane × SSD × Transcyte	–	9.5/- 11.2/- 7.5/-
E22	Huang et al. [35], Burns, 2007	98 pacientes	3,60, masculino, segundo grau	Acticoat × SSD	–	12.42/5,4 15.79/5.6
E23	Nasiri et al. [36], Journal of Ethnopharmacology, 2016, Iran	45 pacientes	36,81, predominantemente homem, segundo grau 39,9, ambos, segundo grau	Arnebia ointment × SSD	–	13.9/5.3 17.5/6.9

<sup>a</sup> Nestes ECRs os dados relativos à cicatrização de feridas não foram apresentados em dias de cicatrização, apenas como binários mesmo cicatrizando ou não.

Tabela 2 – Avaliação do consorte.

	Tang et al. [13]	Glenn et al. [14]	Muhamad and Naheed [15]	Oen et al. [16]	Ostlie et al. [17]	Silverstein et al. [18]	Piatkowski et al. [19]	Mostaque and Rahman [20]	Malik et al. [21]	Muangman et al. [22]	Grippaudo et al. [23]	Hosseini et al. [24]	Glat et al. [25]
Titulo	2/2	2/2	1/2	2/2	1/2	2/2	2/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2
Introd.	2/2	2/2	2/2	2/2	1/2	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2
Método	13/17	9/17	6/17	9/17	9/17	7/17	8/17	11/17	5/17	7/17	11/17	6/17	6/17
Resultados	7/10	7/10	4/10	7/10	4/10	9/10	6/10	5/10	6/10	5/10	8/10	6/10	5/10
Discussão	3/3	1/3	3/3	3/3	3/3	0/3	3/3	3/3	1/3	2/3	2/3	1/3	1/3
Outro	0/3	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3	1/3	1/3	1/3	0/3
Total	27/37	22/37	16/37	23/37	18/37	20/37	21/37	23/37	15/37	18/37	25/37	17/37	15/37
Hirsch et al. [26]	Caruso et al. [27]	Koller [28]	Carneiro et al. [29]	Scott et al. [30]	Gracia [31]	Lal et al. [32]	Barret et al. [33]	Kumar et al. [34]	Huang et al. [35]	Nasiri et al. [36]	Average	Standard deviation	% items checked
1/2	2/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	2/2	2/2	2/2	1,37/2	0,48	66%
2/2	2/2	2/2	1/2	1/2	2/2	1/2	1/2	2/2	1/2	2/2	1,75/2	0,43	88%
4/17	11/17	9/17	8/17	6/17	11/17	10/17	8/17	3/17	9/17	10/17	8,16/17	7,07	46%
7/10	8/10	5/10	7/10	4/10	8/10	7/10	7/10	5/10	5/10	7/10	6,23/10	1,44	62%
1/3	3/3	1/3	1/3	2/3	2/3	2/3	2/3	0/3	2/3	2/3	1,83/3	1,01	60%
1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	2/3	2/3	0,41/3	0,46	9%
16/37	26/37	18/37	18/37	14/37	24/37	21/37	19/37	12/37	22/37	26/37	19,95/37	10,66	52%

	Geração de sequência aleatória (viés de seleção)	Ocultação de alocação (viés de seleção)	Ocultação de participantes e funcionários (viés de desempenho)	Ocultação de avaliação de resultados (viés de detecção)	Dados de resultados incompletos (viés de atrito)	Relatório Seletivo (viés de relatórios)	Outro Viés
Barret 2000	+	?	-	-	-	-	?
Carneiro 2002	?	?	?	+	+	+	-
Caruso 2006	?	?	-	+	-	+	-
Glat 2009	?	?	-	+	-	-	?
Glenn 2014	+	+	+	+	+	+	+
Gracia 2001	?	?	?	+	-	+	-
Grippaudo 2010	+	+	+	+	+	?	+
Hirsch 2008	?	?	-	-	+	+	+
Hosseini 2009	?	?	-	+	+	+	+
Huang 2007	-	-	?	?	+	?	+
Koller 2004	+	+	+	?	+	+	?
Kumar 2004	?	?	-	+	+	+	?
Lal 2000	+	+	-	+	+	+	?
Malik 2010	?	+	?	+	+	+	?
Mostaque 2011	+	+	?	?	+	+	+
Muangman2010	+	?	?	?	+	+	+
Muhammada 2013	+	?	?	+	?	+	?
Nasiri 2016	+	+	+	+	+	+	+
Oen 2012	?	?	?	+	+	+	-
Ostlie 2012	+	+	+	+	+	+	?
Piatkowski 2011	?	?	?	+	+	+	?
Scott 2002	?	+	-	-	+	+	+
Silverstein 2011	+	?	-	+	+	+	-
Tang 2015	+	+	-	+	+	-	-

**Fig. 1 – Resumo da qualidade do risco de viés: julgamento da revisão dos autores sobre cada item de qualidade do risco incluído no estudo.**

a falta de ensaios encorajou os autores deste estudo a prolongar o período de busca (2000-2016) com vistas a obter um número maior de ECRs.

Com relação às características dos estudos clínicos selecionados, pudemos verificar que a maioria destes utilizava pacientes com queimaduras de segundo grau, e apenas 1 estudo também incluiu indivíduos com lesões de terceiro grau. A exclusão dessas queimaduras profundas deveu-se provavelmente ao fato de que a maioria dessas feridas necessitava de enxertos de pele para obter cobertura definitiva [37-39]. A maioria dos estudos foi realizada com adultos jovens de ambos os sexos, embora algumas crianças também tenham sido incluídas.

Em geral, todos os ensaios clínicos compararam o SSD com algum outro produto (20 no total), causando uma grande diversidade de material testado e dificultando a possibilidade de comparação dos resultados. Portanto, com o intuito de permitir a realização de testes estatísticos, dividimos esses tratamentos em 2 grandes grupos de curativos: com e sem prata, comparando os resultados de reepitelização e taxa de infecção desses grupos com os resultados obtidos com SSD.

No entanto, é importante ressaltar que essa divisão foi apenas um dispositivo para possibilitar a realização de testes estatísticos, devido ao grande número de curativos com mecanismos diversos utilizados nos ECRs. No grupo de curativos sem prata, encontramos a presença de curativos com função de cobertura e desbridamento e outros que funcionavam como substitutos da pele. Esses substitutos cutâneos protegiam a ferida, restabelecendo artificialmente a integridade da pele e, conseqüentemente, reduzindo a perda de líquidos e a chance de invasão por microrganismos oportunistas. No grupo de curativos com prata, encontramos novos curativos que associavam hidrofibra com prata que foi liberada de forma controlada no leito da ferida. Também encontramos outros curativos que associavam o SSD a outras substâncias como nitrato de cério ou ácido hialurônico, o que interferia na disponibilidade do SSD no leito da ferida. Assim, os resultados obtidos devem ser analisados com cautela, considerando as variações e dificuldades descritas acima.

A qualidade metodológica dos artigos triados foi avaliada por meio do instrumento CONSORT, e constatamos que as maiores falhas estavam relacionadas aos itens que avaliaram os métodos de pesquisa. Apenas 46% dos itens verificados estavam de acordo com o ideal, deixando de explicar os dados referentes à sequência de alocação, mascaramento, tamanho da amostra e metodologia de randomização. Essas falhas na descrição do método de pesquisa aumentaram a chance de ocorrência de viés. O viés é um processo em qualquer estágio de inferência, com tendência a produzir resultados que se afastam sistematicamente dos valores verdadeiros. É qualquer tendência em uma coleta, análise, interpretação, publicação ou revisão de dados que pode levar a conclusões que podem ser sistematicamente diferentes da verdade.

Ao analisarmos o risco de viés de nossa amostra segundo o Cochrane Handbook para intervenções de revisões sistemáticas [9], observamos que os resultados estavam de acordo com os dados demonstrados na análise CONSORT. As maiores taxas de risco de viés foram encontradas na geração da sequência de randomização (aproximadamente 50% de risco incerto de viés), na ocultação da alocação (62% de risco incerto de viés) e no mascaramento dos participantes (80% de risco alto ou incerto do

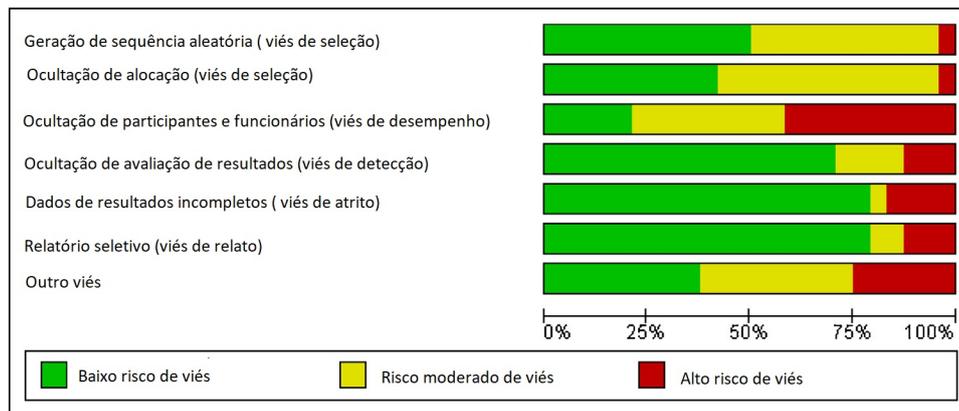


Fig. 2 – Gráfico mostrando a qualidade do risco de viés: julgamento da revisão dos autores sobre cada item presente por meio do percentual de estudos incluídos.

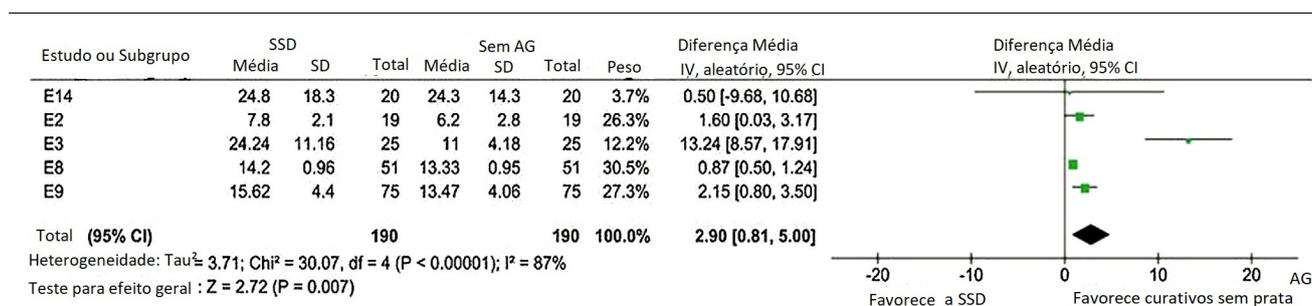


Fig. 3 – Curativos SSD X sem prata.

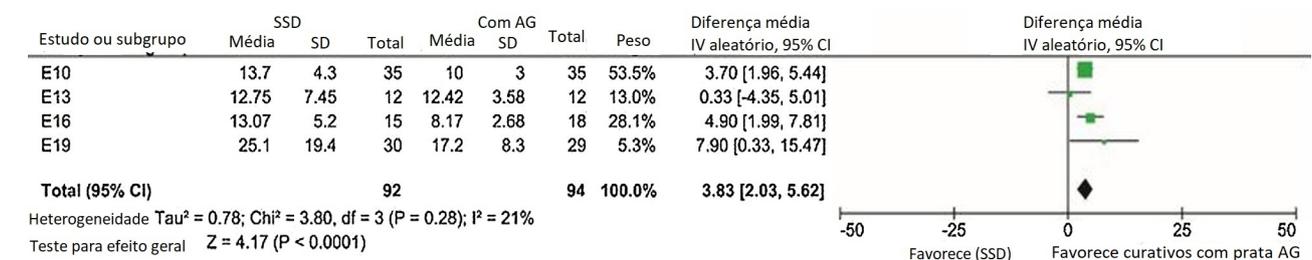


Fig. 4 – Curativos SSD X com prata.

tendência); ou seja, todos os fatores que indicavam falha no planejamento metodológico.

As falhas na geração da sequência aleatória e ocultação da alocação indicaram erros no processo de randomização dos participantes do estudo. Em geral, os estudos apenas citaram que houve randomização, mas não detalharam a forma como o processo foi realizado, gerando dúvida se essa omissão ocorreu por falta de cuidado na redação do artigo ou por falhas na randomização. O ideal seria que os ensaios clínicos utilizassem métodos de randomização computadorizada com mínima intervenção dos pesquisadores para reduzir os riscos de erros [40].

O cegamento foi o fator com maior taxa de risco de viés, pois apenas 18% dos estudos descreveram adequadamente o

medidas de mascaramento de informações dos participantes, entretanto, esse resultado não pode ser considerado surpreendente. Uma grande dificuldade em ensaios clínicos que testam curativos é conseguir o mascaramento completo de quem aplica os curativos e, principalmente, dos pacientes que recebem os produtos. Não importa quanto esforço seja feito para fornecer 2 pomadas ou cremes com a mesma aparência, sempre há algum tipo de diferença mínima na consistência, cor, odor ou outra característica que, ao longo do tempo, permitirá que pacientes e pesquisadores descubram a identidade da droga que estão usando.

Outro aspecto importante observado tanto no CONSORT quanto na avaliação do risco de viés foi o apoio financeiro. Embora quase todos os estudos tenham comparado SSD com produtos comerciais, a maioria dos artigos não citou se

não receberam apoio financeiro para a realização da pesquisa. A ausência desse tipo de informação pode gerar dúvidas quanto à confiabilidade dos dados apresentados no ensaio clínico, bem como possibilitar questionamentos éticos sobre o estudo.

Com relação à metanálise, muitos estudos tiveram que ser excluídos da amostra final por não fornecerem todos os dados (principalmente desvio padrão de reepitelização) para a realização da análise estatística. Esse é outro ponto que merece a atenção dos pesquisadores, a apresentação dos dados estatísticos de um estudo deve ser feita da forma mais completa possível, pois esses dados podem permitir que outros autores respondam a novas questões de pesquisa.

Ao observar o gráfico da Fig. 4, notamos que as feridas tratadas com curativo de prata apresentaram uma reepitelização mais rápida do que as feridas tratadas com SSD. Este fato pode ser explicado pelo veículo utilizado para entregar a prata ao ferimento que faz com que o SSD seja liberado rapidamente e em grande quantidade, levando à rápida perda de íons de prata. Isso causa trauma e desconforto ao paciente, com dor significativa e necessidade de analgesia e anestesia parenteral, que interferem na alimentação, humor e nível geral de atividade; já no curativo com prata, a liberação ocorre mais lentamente e em pequenas quantidades, apresentando menor grau de toxicidade às células da ferida [7,41].

Por outro lado, na Fig. 3, quando comparamos o SSD com curativos sem prata, observamos uma diferença estatística ainda mais favorável para o grupo sem prata; ou seja, feridas com curativos sem prata cicatrizaram em menor espaço de tempo. Esse achado corrobora os de estudos que demonstraram a toxicidade da prata nas células da ferida e o consequente prejuízo à reepitelização das lesões [41-43]. Além disso, vale ressaltar que entre os curativos sem prata, encontramos um ECR que utilizou substituto de pele (membrana amniótica — E8). Esse tipo de material libera fatores de crescimento que estimulam a migração dos queratinócitos, acelerando o processo de reepitelização.

Com relação ao desfecho da infecção, cabe destacar que esta foi uma importante limitação do estudo. Poucos estudos puderam ser selecionados, sendo a maioria de baixa qualidade e os dados apresentados de forma muito sucinta, sem informações muito detalhadas. Portanto, a análise dos resultados desse desfecho deve ser feita com muita cautela, pois os estudos disponíveis na literatura, até o momento, não permitiram uma conclusão definitiva quanto ao efeito do SSD na prevenção de infecções.

Somente na comparação entre SSD e curativos sem prata foi possível obter resultados com significância estatística, mostrando menor índice de infecção no grupo que recebeu curativos sem prata. Inúmeros estudos clínicos têm demonstrado os efeitos positivos da prata como bactericida, porém, nos resultados compilados dos ensaios clínicos que avaliam o tratamento de queimaduras, não foi possível comprovar sua capacidade de prevenir a infecção. Este achado pareceu estar em contraste marcante com os resultados encontrados nos ECRs sobre a prevenção da infecção. O resultado superior dos curativos sem prata talvez se deva ao fato de esses curativos acelerarem a reepitelização, reduzirem o tempo de permanência da ferida aberta e, conseqüentemente, diminuírem o tempo de invasão bacteriana. Outro possível fator de confusão foi a presença de substitutos de pele no grupo de curativos sem prata.

A função primordial desses biomateriais consistem em substituir a barreira protetora da pele e evitar a invasão da ferida por bactérias. Um dos estudos (E12), que avaliou o desfecho da infecção, utilizou o Xenoderm, um substituto de pele preparado a partir de fonte suína.

Uma importante limitação deste estudo é o baixo número de ensaios clínicos randomizados (n=8) que avaliam ambos os desfechos simultaneamente, fator que prejudica o poder das conclusões. Os outros 16 ensaios clínicos selecionados avaliaram apenas um desfecho, perdendo a oportunidade de avaliar ambos os desfechos no mesmo grupo de pacientes.

Na prática clínica, observamos o uso consolidado do SSD como agente antimicrobiano no controle de infecções em queimaduras; é o tratamento de escolha na maioria dos centros de tratamento de queimados. No entanto, neste estudo, a metanálise mostrou que quando o SSD foi comparado com outros tipos de curativos, prejudicou o processo de reepitelização. Portanto, o uso generalizado do SSD merece ser questionado pelos profissionais de saúde, pela probabilidade de não ser a melhor opção terapêutica disponível para o tratamento de queimaduras.

---

## 6. Conclusão

Os autores concluíram que existem novos curativos (com ou sem prata) que apresentam melhores resultados do que o SSD no resultado da cicatrização da ferida, reduzindo o tempo necessário para restaurar as lesões da queimadura. Há necessidade imediata de realização de ECRs com qualidade metodológica adequada e alto poder estatístico para investigar a eficácia dos curativos SSD e prata na prevenção de infecção em pacientes com queimaduras.

---

## Conflito de interesses

Nenhum dos autores deve divulgar qualquer conflito de interesse.

---

## REFERÊNCIAS

- [1] Hettiaratchy S, Dziewuski P. Pathophysiology and types of burns. *BMJ* 2004;328(June (74530)):1427-9, doi:<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.328.7453.1427>.
- [2] Saffle JR, Davis B, Williams P. Recent outcomes in the treatment of burn injury in the United States: a report from the American burn association patient registry. *J Burn Care Rehabil* 1995;16(3 Pt 1):219-32.
- [3] Greenhalgh DG. Topical antimicrobial agentes for burn wounds. *Clin Plast Surg* 2009;36(October (4)):597-606, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.cps.2009.05.011>.
- [4] Fox Jr. CL. Pharmacology and clinical use of silver sulfadiazine and related topical antimicrobial agentes. *Pahlavi Med J* 1977;8(January (1)):45-64.
- [5] Storm-Versloot MN, Vos CG, Ubbink DT, Vermeulen H. Topical silver for preventing wound infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;17(March (3)):CD006478, doi:<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006478>.
- [6] Hussain S, Ferguson C. Best evidence topic report: silver sulphadiazine cream in burns. *Emerg Med J* 2006;23(December 12):929-32.
- [7] Hajská M, Slobodniková L, Hupková H, Koller J. In vitro efficacy of various topical antimicrobial agents in different time

- periods from contamination to application against 6 multidrug-resistant bacterial strains isolated from burn patients. *Burns* 2014;40:713-8.
- [8] Kempf M, Kimble RM, Cuttle L. Cytotoxicity testing of burn wound dressings, ointments and creams: a method using polycarbonate cell culture inserts on a cell culture system. *Burns* 2011;37:994-1000.
  - [9] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6(7): e1000097, doi:<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed1000097>.
  - [10] Agoritsas T, Merglen A, Courvoisier DS, Comberure C, Garin N, Perrier A, et al. Sensitivity and predictive value of 15 Pubmed search strategies to answer clinical questions rated against full systematic reviews. *J Med Internet Res* 2012;14 (June (3)):e85, doi:<http://dx.doi.org/10.2196/jmir.2021>.
  - [11] Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0 (updated March 2008). The Cochrane Collaboration; 2011.
  - [12] Campbell MK, Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG. Consort 2010 statement: extension to cluster randomized trials. *BMJ* 2012;345: . <http://doi.org/bmj.e5661>.
  - [13] Tang H, Xiaodong C, Jin L, Hongyan Q, Zhao FX. An open, parallel, randomized, comparative, multicenter investigation evaluating the efficacy and tolerability of Mepilex Ag versus silver sulfadiazine in the treatment of deep partial-thickness burn injuries. *J Trauma Acute Care Surg* 2015;78(5):1000-7.
  - [14] Glenn ASG, Kathrina VBA, Andre PT, Lapitan MCM, Brian SB. Topical petrolatum gel alone versus topical silver sulfadiazine with standard gauze dressings for the treatment of superficial partial thickness burns in adults: a randomized controlled trial. *Burns* 2014;40:1267-73.
  - [15] Muhammad NS, Naheed A. Effectiveness of aloe vera gel compared with 1% silver sulphadiazine cream as burn wound dressing in second degree burns. *J Pak Med Assoc* 2013;63 (2):225-30.
  - [16] Oen IMM, Baar MEV, Middelkoop E, Nieuwenhuis MK. Effectiveness of cerium nitrate-silver sulfadiazine in the treatment of facial burns: a multicenter, randomized, controlled trial. *Plast Reconstr Surg* 2012;130(2):274-83.
  - [17] Ostlie DJ, Juang D, Aguayo P, Pettiford-Cunningham JP, Erkmann EA, Rash DE, et al. Topical silver sulfadiazine vs collagenase ointment for the treatment of partial thickness burns in children: a prospective randomized trial. *J Pediatr Surg* 2012;47:1204-7.
  - [18] Silverstein P, Heimbach D, Meites H, Latenser B, Mozingo D, Mullins F, et al. An open, parallel, randomized comparative, multicenter study to evaluate the cost-effectiveness, performance, tolerance, and safety of a silver-containing soft silicone foam dressing (intervention) vs silver sulfadiazine cream. *J Burn Care Res* 2011;617-26.
  - [19] Piatkowski A, Drummer N, Andriessen A, Ulrich D, Pallua N. Randomized controlled single center study comparing a polyhexanide containing bio-cellulose dressing with silver sulfadiazine cream in partial-thickness dermal burns. *Burns* 2011;37:800-4.
  - [20] Mostaque AAK, Rahman KBMA. Comparisons of the effects of biological membrane (amnio) and silver sulfadiazine in the management of burn wounds in children. *J Burn Care Res* 2011;32(2):200-9.
  - [21] Malik KI, Malik MAN, Aslam A. Honey compared with silver sulphadiazine in the treatment of superficial partial-thickness burns. *Int Wound J* 2010;7(5):413-7.
  - [22] Muangman S, Pornprom M, Chanin P, Supaporn O. A prospective, randomized trial of silver containing hydrofiber dressing versus 1% silver sulfadiazine for the treatment of partial thickness burns. *Int Wound J* 2010;7(4):271-6.
  - [23] Grippaudo FR, Carini L, Baldini R. ProcutaseW versus 1% silver sulphadiazine in the treatment of minor burns. *Burns* 2010;36:871-5.
  - [24] Hosseini SN, Karimian A, Mousavinasab SN, Rahmanpour H, Yamini M, Zahmatkesh SH. Xenoderm versus 1% silver sulfadiazine in partial-thickness burns. *Asian J Surg* 2009;32 (4):234-9.
  - [25] Glat PM, Kubat WD, Hsu JF, Copty T, Burkey BA, Davis W, et al. Randomized clinical study of Silvasorb<sup>®</sup> gel in comparison to Silvadene<sup>®</sup> silver sulfadiazine cream in the management of partial-thickness burns. *J Burn Care Res* 2009;30:262-267.
  - [26] Hirsch T, Ashkar W, Schumacher O, Steinstraesser L, Ingianni G, Cedidi C. Moist exposed burn ointment (mebo) in partial thickness burns a randomized, comparative open mono-center study on the efficacy of dermaheal (mebo) ointment on thermal 2nd degree burns compared to conventional therapy. *Eur J Med Res* 2008;13:505-10.
  - [27] Caruso DM, Foster KN, Blome-Eberwein SA, Twomey JA, Herndon DN, Luteran A. Randomized clinical study of hydrofiber dressing with silver or silver sulfadiazine in the management of partial-thickness burns. *J Burn Care Res* 2006;27:298-309.
  - [28] Koller J. Topical treatment of partial thickness burns by silver sulfadiazine plus hyaluronic acid compared to silver sulfadiazine alone: a double-blind, clinical study. *Drugs Exp Clin Res* 2004;5(6):183-90.
  - [29] Carneiro PMR, Rwanyuma LRJ, Mkony CA. A comparison of topical phenytoin with silver in the treatment of superficial dermal burnwounds. *Cent Afr J Med* 2002;48(9):105-8.
  - [30] Scott RG, Piccolo N, Piccolo MT, Piccolo MS, Hegggers JP. Comparison of propolis skin cream to silver sulfadiazine: a naturopathic alternative to antibiotics in treatment of minor burns. *J Altern Complement Med* 2002;8(1):77-83.
  - [31] Gracia CG. An open study comparing topical silver sulfadiazine and topical silver sulfadiazine-cerium nitrate in the treatment of moderate and severe burns. *Burns* 2001;67-74.
  - [32] Lal S, Barrow RE, Wolf SE, Chinkes DL, Hart DW, Hegggers JP, et al. Biobrane improves wound healing in burned children without increased risk of infection. *Shock* 2000;14(3):314-9.
  - [33] Barret JP, Dziejwski FRCS, Ramzy PI, Wolf SE, Desai MH, Herndon DN. Biobrane versus 1% silver sulfadiazine in second-degree pediatric burns. *Plast Reconstr Surg* 2000;105 (1):62-5.
  - [34] Kumar JR, Kimble RM, Boots R, Pegg SP. Treatment of partial-thickness burns: a prospective, randomized trial using transcyte. *ANZ J Surg* 2004;74:622-6.
  - [35] Huang Y, Xiaolu Li, Zhenjiang L, Guoan Z, Qun L, Tang J, et al. A randomized comparative trial between acticoat and SD-Ag in the treatment of residual burn wounds, including safety analysis. *Burns* 2007;33:161-6, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2006.06.020>.
  - [36] Nasiri E, Hosseinimehr S, Hosseinzadeh A, Azadbakht M, Akbari J, Azadbakht M. The effects of *Arnebia euchroma* ointment on second-degree burn wounds: a randomized clinical trial. *J Ethnopharmacol* 2016;189:107-16, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2016.05.029>.
  - [37] Peden M, Oyegbite K, Ozanne-Smith J, Hyder AA, Branche C, Rahman AKMF, et al. *Burn. World report on child injury prevention*. Geneva: World Health Organization; 2008. p. 79-94.
  - [38] Garcia AP, Pollo V, Souza JA, Araujo EJ, Feijó R, Pereima MJL. Análise do método clínico no diagnóstico diferencial entre queimaduras de espessura parcial e total. *Rev Bras Queimaduras* 2011;10(2):42-9.
  - [39] Forjuoh SN. Burns in low- and middle-income countries: a review of available literature on descriptive epidemiology, risk factors, treatment, and prevention. *Burns* 2006;32(5):529-37.

- [40] Carvalho AP, Silva V, Grande AJ. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Diagn Tratamento* 2013;18(1):38-44.
- [41] Kempf M, Kimble RM, Cuttle L. Cytotoxicity testing of burn wound dressings, ointments and creams: a method using polycarbonate cell culture inserts on a cell culture system. *Burns* 2011;37:994-1000.
- [42] Holmes AM, Lim J, Studier H, Roberts MS. Varying the morphology of silver nanoparticles results in differential toxicity against micro-organisms, HaCaT keratinocytes and affects skin deposition. *Nanotoxicology* 2016;10(December (10)):1503-14.
- [43] Galandáková A, Franková J, Ambrožová N, Habartová K, Pivodová V, Zálešák B, et al. Effects of silver nanoparticles on human dermal fibroblasts and epidermal keratinocytes. *Hum Exp Toxicol* 2016;35(September (9)):946-57, doi:<http://dx.doi.org/10.1177/0960327115611969>.