



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA – UNB
CAMPUS GAMA – FCTE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA

**EFICIÊNCIA ECONÔMICA DE CURATIVOS E DA FOTOTERAPIA PARA O TRATAMENTO
DE ÚLCERAS DO PÉ DIABÉTICO.**

RONALDO GONÇALVES ABREU

ORIENTADORA: DR^a. MARCELLA LEMOS BRETAS CARNEIRO



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA – UNB
FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS EM ENGENHARIA – FCTE



**EFICIÊNCIA ECONÔMICA DE CURATIVOS E DA FOTOTERAPIA PARA O TRATAMENTO DE
ÚLCERAS DO PÉ DIABÉTICO.**

RONALDO GONÇALVES ABREU

ORIENTADORA: DR^a. MARCELLA LEMOS BRETTAS CARNEIRO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM
ENGENHARIA BIOMÉDICA

206A/2025

BRASÍLIA/DF, AGOSTO DE 2025

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - UNB
FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS EM ENGENHARIA – FCTE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO

**EFICIÊNCIA ECONÔMICA DE CURATIVOS E DA FOTOTERAPIA PARA O TRATAMENTO DE
ÚLCERAS DO PÉ DIABÉTICO.**

RONALDO GONÇALVES ABREU

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO SUBMETIDA AO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA DA UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA, COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM ENGENHARIA BIOMÉDICA

APROVADA POR:

DR^a. MARCELLA LEMOS BRETTAS CARNEIRO.

(ORIENTADORA)

DR^a. GLÉCIA VIRGOLINO DA SILVA LUZ.

(EXAMINADORA INTERNA À UNB)

DR. MAURÍCIO DE OLIVEIRA CHAVES.

(EXAMINADOR EXTERNO À UNB)

DR^a. PATRÍCIA OLIVEIRA DE ANDRADE.

(EXAMINADORA EXTERNA À UNB, SUPLENTE)

BRASÍLIA/DF, AGOSTO DE 2025

FICHA CATALOGRÁFICA

ABREU, RONALDO GONÇALVES

Eficiência econômica de curativos e da fototerapia para o tratamento de Úlceras do Pé Diabético. / Ronaldo Gonçalves Abreu; Orientadora Dr^a Marcella Lemos Brettas Carneiro. – Brasília, 2025. 100p.

Dissertação de Mestrado em Engenharia Biomédica. -- Universidade de Brasília, Faculdade de Ciências e Tecnologias em Engenharia – FCTE/UnB Gama, Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica, 2025.

- | | |
|------------------------|---------------------------------|
| 1. Curativos | 2. Fototerapia |
| 3. Avaliação Econômica | 4. Úlcera do Pé Diabético (UPD) |

I. Lemos Brettas Carneiro, II. Título
Marcella, orient.

REFERÊNCIA

Abreu, Ronaldo Gonçalves (2025). Eficiência econômica de curativos e da fototerapia para o tratamento de Úlceras do Pé Diabético. Dissertação de mestrado em Engenharia Biomédica, Publicação 206A/2025, Programa de Pós-Graduação, Faculdade UnB Gama, Universidade de Brasília, Brasília, DF, 100p.

CESSÃO DE DIREITOS

Autor: Ronaldo Gonçalves Abreu.

Título: Eficiência econômica de curativos e da fototerapia para o tratamento de Úlceras do Pé Diabético.

Grau: Mestre.

Ano: 2025.

É concedida à Universidade de Brasília permissão para reproduzir cópias desta dissertação de mestrado e para emprestar ou vender essas cópias somente para propósitos acadêmicos e científicos. O autor reserva outros direitos de publicação e nenhuma parte desta dissertação de mestrado pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor.

232101081@aluno.unb.br

Brasília, DF – Brasil

RESUMO

Introdução: A úlcera do pé diabético (UPD) é uma das complicações mais graves do diabetes mellitus, associada à alta morbimortalidade, risco de amputações e elevados custos diretos e indiretos para os sistemas de saúde e sociedade. Diante da complexidade etiológica da UPD e dos desafios terapêuticos envolvidos, é fundamental identificar a intercessão mais apropriada – entre curativos ou fototerapia – e avaliar sua eficiência econômica para otimização da alocação de recursos nos sistemas de saúde. Assim, este estudo teve como objetivo realizar uma análise da eficiência econômica dos principais curativos e fototerapia utilizados no tratamento de UPD. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, baseada nas diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde do Brasil, com foco na análise de custos diretos e totais associados às intervenções cicatrizantes de UPD. **Resultados e Discussão:** Após triagem de 1.520 estudos, seis estudos atenderam aos critérios de inclusão e foram analisados quanto aos métodos, desfechos e modelagens econômicas. O intervalo de publicação observado foi de 2016 a 2024, com uma heterogeneidade dos países envolvidos e do horizonte temporal entre 8 e 40 anos. A maioria dos estudos (4, cerca de 66,67%) utilizou o Modelo de Markov, seguido por 1 ($\cong 16,66\%$) estudo usando Análise de Sensibilidade Probabilística e 1 ($\cong 16,66\%$) estudo que não utilizou modelagem econômica. As populações simuladas totalizaram mais de 1,2 milhões de pacientes com UPD, sendo 16.545 tratados com fototerapia e 1.196.667 com curativos. Os estados clínicos mais analisados foram UPD infectadas (50% dos estudos) e apenas um estudo abordou UPD não infectadas isoladamente. Amputações e mortalidade foram desfechos pouco explorados. Com relação às perspectivas dos estudos, houve predomínio das avaliações econômicas sob a perspectiva da sociedade (50%), sendo considerados custos com internações, intervenções e impacto econômico-social. Neste sentido, destaca-se que as perspectivas da sociedade incluem todos os pagadores, como o seguro de saúde obrigatório, o seguro de saúde suplementar e os pacientes. Em relação às tecnologias estudadas, foram identificados quatro curativos — SOS, TLC-NOSF, HRT e colágeno — e uma modalidade de fototerapia (PDT-RLP068/CI). Entre os curativos, o TLC-NOSF apresentou redução consistente de custos ao longo de cinco meses de tratamento, e o SOS gerou economia de até US\$ 5.878 por paciente. O curativo com colágeno mostrou redução de 22% nos custos em quatro meses, enquanto o HRT apresentou economia superior a 1.700% por ferida. A fototerapia PDT-RLP068 demonstrou eficácia ao reduzir pela metade o tempo de cicatrização. Todas as tecnologias emergentes se mostraram mais custo-efetivas que os tratamentos padrões, tanto em eficácia clínica quanto em impacto econômico. Entretanto, a análise do risco de viés apontou limitações metodológicas relevantes: todos os estudos apresentaram risco moderado ou alto de viés, segundo a ferramenta ECOBIAS, indicando necessidade de cautela na interpretação dos resultados.

Observou-se, ainda, uma ampla variação nos custos: curativos padrões variaram de US\$ 0,21 à US\$ 26,69 por dia, enquanto as tecnologias emergentes oscilaram entre US\$ 7,58 à US\$ 23,39. Os custos com internações hospitalares e cirurgias de amputação foram altos, variando de US\$ 8.716,50 à US\$ 13.755,17 . **Conclusão:** Em suma, as evidências analisadas apontam que o uso das tecnologias emergentes – curativos avançados e fototerapia - são mais eficazes e custo-efetivas no tratamento de UPD, especialmente quando comparadas aos sistemas tradicionais. Além disso, a adoção dessas intervenções pode contribuir significativamente para evitar ou reduzir internações e amputações, promovendo economia substancial aos sistemas de saúde e melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Recomenda-se que futuras pesquisas realizem ensaios clínicos randomizados e prospectivos com análises econômicas robustas a fim de subsidiar políticas públicas e práticas clínicas baseadas em evidências.

Palavras-chaves: Úlcera do Pé Diabético, Cicatrização, Avaliação Econômica, Curativos, Fototerapia.

ABSTRACT

Introduction: Diabetic foot ulcers (DFU) are one of the most serious complications of diabetes mellitus, associated with high morbidity and mortality, risk of amputations and high direct and indirect costs for health systems and society. Given the etiological complexity of DFU and the therapeutic challenges involved, it is essential to identify the most appropriate intercession - between dressings or phototherapy - and to evaluate its economic efficiency in order to optimize the allocation of resources in health systems. This study aimed to analyze the economic efficiency of the main dressings and phototherapy used in the treatment of DFU. **Methodology:** This is a systematic review of the literature, based on the methodological guidelines of the Brazilian Ministry of Health, focusing on the analysis of direct and total costs associated with DFU healing interventions. **Results and Discussion:** After screening 1,520 studies, six studies met the inclusion criteria and were analyzed in terms of methods, outcomes and economic modeling. The publication interval observed was from 2016 to 2024, with a heterogeneity of the countries involved and the time horizon between 8 and 40 years. The majority of the studies (4, around 66.67%) used the Markov Model, followed by 1 ($\cong$ 16.66%) study using Probabilistic Sensitivity Analysis and 1 ($\cong$ 16.66%) study that did not use economic modeling. The simulated populations totaled more than 1.2 million patients with DFU, of which 16,545 were treated with phototherapy and 1,196,667 with dressings. The clinical states most analyzed were infected DFU (50% of the studies) and only one study looked at non-infected DFU in isolation. Amputations and mortality were outcomes that were little explored. With regard to the perspectives of the studies, there was a predominance of economic evaluations from the perspective of society (50%), taking into account the costs of hospitalizations, interventions and economic and social impact. In this sense, it should be noted that society's perspective includes all payers, such as compulsory health insurance, supplementary health insurance and patients. With regard to the technologies studied, four dressings were identified - SOS, TLC-NOSF, HRT and collagen - and one phototherapy modality (PDT-RLP068/CI). Among the dressings, TLC-NOSF showed a consistent reduction in costs over five months of treatment, and SOS generated savings of up to US\$5,878 per patient. The collagen dressing showed a 22% reduction in costs over four months, while HRT showed savings of over 1,700% per wound. PDT-RLP068 phototherapy has shown efficacy by halving healing time. All the emerging technologies proved to be more cost-effective than standard treatments, both in terms of clinical efficacy and economic impact. However, the analysis of the risk of bias pointed to relevant methodological limitations: all the studies had a moderate or high risk of bias, according to the ECOBIAS tool, indicating the need for caution when interpreting the results. There was also a wide variation in costs: standard dressings ranged from US\$ 0.21 to US\$ 26.69 per day,

while emerging technologies ranged from US\$ 7.58 to US\$ 23.39. The costs of hospitalizations and amputation surgeries were high, ranging from US\$ 8,716.50 to US\$ 13,755.17. **Conclusion:** In short, the evidence analyzed indicates that the use of emerging technologies - advanced dressings and phototherapy - are more effective and cost-effective in the treatment of DFU, especially when compared to traditional systems. In addition, the adoption of these interventions can significantly contribute to avoiding or reducing hospitalizations and amputations, promoting substantial savings for health systems and improving patients' quality of life. It is recommended that future research carry out randomized, prospective clinical trials with robust economic analyses in order to support public policies and evidence-based clinical practices.

Keywords: Diabetic Foot Ulcer, Healing, Economic Evaluation, Dressings, Phototherapy.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	18
1.1	CONCEITO E EPIDEMIOLOGIA DA ÚLCERA DO PÉ DIABÉTICO.....	18
1.2	TRATAMENTOS PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS	20
1.2.1	Curativos mais usuais e suas especificidades terapêuticas	20
1.2.1.1	<i>Espuma de poliuretano.....</i>	21
1.2.1.2	<i>Alginato de cálcio e sódio</i>	21
1.2.1.3	<i>Prata.....</i>	22
1.2.1.4	<i>Ácidos graxos.....</i>	23
1.2.1.5	<i>Hidrocolóides.....</i>	23
1.2.1.6	<i>Hidrogel.....</i>	24
1.2.1.7	<i>Hidropolímeros</i>	24
1.2.1.8	<i>Bota de Unna</i>	24
1.2.1.9	<i>Colagenase</i>	25
1.2.1.10	<i>Filmes adesivos transparentes não estéreis e estéreis</i>	25
1.2.1.11	<i>Pomada de óxido de zinco (ZnO).....</i>	25
1.2.1.12	<i>Petrolatum em gaze e rolo</i>	25
1.2.1.13	<i>Polihexanida em solução aquosa (PHMB)</i>	26
1.2.2	Fotobiomodulações mais usuais e especificidades terapêuticas	26
1.2.3	Síntese sobre outros tratamentos cicatrizantes descritos na literatura	29
1.2.3.1	<i>Pressão negativa à vácuo.....</i>	29
1.2.3.2	<i>Espuma de feltro</i>	29
1.2.3.3	<i>Ultrassom (US) de baixa intensidade</i>	30
1.2.3.4	<i>Oxigenoterapia Hiperbárica</i>	30
1.2.3.5	<i>Ozonioterapia</i>	30
1.2.3.6	<i>Placenta humana, membranas amnióticas e células estromais mesenquimais</i>	31
1.2.3.7	<i>Mel de grau médico (MGM)</i>	31
1.2.3.8	<i>Aplicação tópica de oxigênio</i>	32
1.3	AVALIAÇÃO ECONÔMICA DE INTERVENÇÃO EM SAÚDE	32
1.3.1	Tipos de custos	33
1.3.1.1	<i>Diretos</i>	33
1.3.1.2	<i>Indiretos.....</i>	33

1.3.2 Modelagens mais usuais	34
1.3.2.1 Modelo de Markov (MM)	34
1.3.2.2 Modelo em Árvore de Decisão (MAD)	34
1.3.3 Análises econômicas em saúde.....	35
1.3.3.1 Descrição de custos e resultados	35
1.3.3.2 Custo-minimização (ACM)	35
1.3.3.3 Custo-efetividade (ACE).....	36
1.3.3.4 Custo-benefício (ACB)	36
1.3.3.5 Custo-utilidade (ACU)	36
1.4 OBJETIVOS	38
1.4.1 Objetivo Geral	38
1.4.2 Objetivos Específicos	38
2 METODOLOGIA.....	39
2.1 QUESTÕES ÉTICAS.....	39
2.2 REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE O TEMA	40
2.2.1 Protocolo e Registro	40
2.2.2 Fontes de informações e Estratégias de busca.....	40
2.2.3 Critérios de elegibilidade	41
2.2.3.1 Critérios de inclusão	41
2.2.3.2 Critérios de exclusão	42
2.2.4 Seleção das evidências	42
2.2.5 Extração de dados.....	42
2.3 SÍNTESE DOS DADOS	43
2.3.1 Concordância entre os revisores	43
2.3.2 Análise Bibliométrica	43
2.3.3 Análise dos dados tabelados	44
2.3.4 Avaliação do risco de viés	44
2.4 ANÁLISE DE CUSTOS EM SAÚDE	45
2.5 ANÁLISE QUALITATIVA DOS DADOS ENCONTRADOS	45
3 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	46
3.1 SELEÇÃO DAS FONTES DE EVIDÊNCIAS	46
3.2 ANÁLISE BIBLIOMÉTRICA	48
3.3 CARACTERÍSTICAS E DESFECHOS DAS FONTES DE EVIDÊNCIAS	50
3.4 ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS	62

3.5	ANÁLISE DE CUSTOS EM SAÚDE E ANÁLISE QUALITATIVA DOS DADOS	66
3.6	LIMITAÇÕES DESTE ESTUDO E PERSPECTIVAS FUTURAS	70
4	CONCLUSÕES.....	71
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	72
	ATIVIDADES REALIZADAS NO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO <i>STRICTO SENSU</i> EM ENGENHARIA BIOMÉDICA DA UNB	78
	APÊNDICES	80
	APÊNDICE I - <i>CHECKLIST</i> PRISMA-P PARA REVISÕES SISTEMÁTICAS.....	81
	APÊNDICE II - TERMOS, DESCRITORES E STRING GERAL DA ESTRATÉGIA DE BUSCA EXPLORATÓRIA	87
	APÊNDICE III - FLUXOGRAMA PRISMA2020	89
	APÊNDICE IV - MAPA DE EVIDÊNCIAS EXCLUÍDAS.....	90
	APÊNDICE V - CÁLCULO DO KAPPA MULTIAVALIADOR MARGINAL LIVRE	92
	APÊNDICE VI - AMSTAR 2: FERRAMENTA DE AVALIAÇÃO CRÍTICA PARA REVISÕES SISTEMÁTICAS.....	94

LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1 - Bases de dados pesquisadas e quantidade de estudos identificados. **Fonte:** Elaborado pelo autor com dados da pesquisa (2025). Utilizado apenas filtros de busca avançada e sem limite temporal – buscas por títulos, resumos e palavras-chaves. As buscas foram realizadas pelos autores R.G.A. e L.P.G.C.A., no período de 30 e 31 de maio de 2024. ***Filtro:** Estudos com resultados 46

Tabela 3.5 - Médias de custos unitários e diários por tecnologia e sua conversão em Dólar Americano (US\$). **Fonte:** Elaborado pelo autor com dados da pesquisa (2025). 67

Tabela Apêndice III – Fluxograma PRISMA 2020 (Page et al., 2021). **Fonte:** Elaborado pelo autor com dados da pesquisa (2025). 89

Tabela Apêndice V – Classificação dos artigos em categorias pelos avaliadores para o cálculo estatístico do coeficiente Kappa para a Fase 2 - medida de concordância ajustada ao acaso - para kappa multiavaliador marginal livre de Randolph (2005) com a fórmula de variância de Gwet (2010). **Fonte:** Elaborado pelo autor com dados da pesquisa (2025). 92

LISTA DE QUADROS

Quadro 3.3.1 – Características metodológicas dos estudos incluídos nesta revisão. Fonte: Elaborada pelo autor com dados da pesquisa (2025).	54
Quadro 3.3.2 - Desfechos de interesse dos estudos incluídos nesta revisão. Fonte: Elaborada pelo autor com dados da pesquisa (2025).	60
Quadro Apêndice I - PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols) 2015 checklist: recommended items to address in a systematic review protocol* Tradução: Lista de verificação PRISMA-P (<i>Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols</i>) 2015: itens recomendados a serem abordados em um protocolo de revisão sistemática* Fonte: Modelo de Protocolo PRISMA-P (Shamseer et al., 2015), preenchido pelo autor (2024)	81
Quadro Apêndice II - Termos e seus descritores empregados na estratégia de busca exploratória. Fonte: Elaborado pelo autor com dados da pesquisa (2025)	87
Quadro Apêndice IV - Mapa de Evidências excluídas para esta Revisão Sistemática – Fase 2. Fonte: Elaborado pelo autor com dados da pesquisa (2025)	90
Quadro Apêndice VI - AMSTAR 2 - Ferramenta de avaliação crítica para revisões sistemáticas. Fonte: Elaborado pelo autor com dados da pesquisa (2025)	94

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.2.1 – Resumo esquemático dos curativos baseados nos produtos padronizados pela Secretaria de Saúde do Distrito Federal (SES/DF). Fonte: Adaptado das indicações de curativos utilizados pela SES/DF (SES, 2019).....	26
Figura 1.2.2.1a – Componentes do dispositivo RAPHA®. Fonte: Adaptado do estudo publicado por Nogueira e colaboradores (2024).....	28
Figura 1.2.2.1b – Resultado do uso do dispositivo RAPHA® em um paciente dos ensaios clínicos. Fonte: Imagem retirada do estudo publicado por Nogueira e colaboradores (2024).....	29
Figura 1.3.3 – Resumo esquemático sobre análise de custos para avaliação econômica de tecnologias em saúde. Fonte: Adaptado das diretrizes de avaliação econômica brasileiras (Brasil, 2014a) Legenda: QALY – Anos de Vida Ajustados pela Qualidade; DALY - Anos de Vida Ajustados pela Incapacidade	37
Figura 3.2.1 – Gráfico em sobreposição de autoria e coautoria por ano das publicações da Fase 2 desta revisão. Fonte: Elaborado pelo autor, com dados da pesquisa (2025), através do software VOSviewer version 1.6.20 (CWTS, 2023).....	49
Figura 3.2.2 - Gráfico em Rede de co-ocorrência das palavras-chaves nas publicações da Fase 2 desta revisão. Fonte: Elaborado pelo autor, com dados da pesquisa (2025), através do software VOSviewer version 1.6.20 (CWTS, 2023).....	50
Figura 3.4.1 - Gráfico do tipo traffic light dos julgamentos em nível de domínio para cada estudo incluído nesta revisão. Fonte: Elaborado pelo autor com através do software Robvis, com dados da pesquisa (2025) (McGuinness; Higgins, 2020).	65

LISTA DE UNIDADES DE MEDIDA E SÍMBOLOS MATEMÁTICOS

cm²	Centímetro quadrado
US\$	Dólar americano
\$	Dólar canadense
€	Euros
g	Grama
h	Hora
£	Libras esterlinas
min	Minuto
mg	Miligrama
mmHg	Milímetros de mercúrio
µg/cm²	Micrograma por centímetro quadrado
nm	Nanômetro
%	Porcentagem ou Percentagem
kHz	Quilo-hertz
kg/m²	Quilograma por metro quadrado
≅	Símbolo matemático que significa “aproximadamente”
<	Símbolo matemático que significa “menor”
≤	Símbolo matemático que significa “menor ou igual”
≥	Símbolo matemático que significa “maior ou igual”

LISTA DE NOMENCLATURAS E ABREVIações

ACB	Análise de custo-benefício
ACE	Análise de custo-efetividade
ACM	Análise de custo-minimização
ACU	Análise de custo-utilidade
AIE	Análise de impacto econômico
AMSTAR2	Ferramenta de avaliação crítica para revisões sistemáticas
ASP	Análise de sensibilidade probabilística
BLN	Biomembrana de látex natural
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CHEERS II	<i>Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022</i>
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
DALY	Anos de Vida Ajustados pela Incapacidade
DAOP	Doença Arterial Obstrutiva Periférica
DeCS/MeSH	Descritores em Ciências da Saúde/ <i>Medical Subject Headings</i>
DM	Diabetes Mellitus
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EMTREE	Tesouro confiável de ciências biológicas da Elsevier
EUA	Estados Unidos da América
EURODIALE	Grupo de Estudo Europeu sobre Diabetes e Extremidade Inferior
HRQoL	Qualidade de vida relacionada à saúde do paciente.
HRT	Tecnologia de resposta à hidratação
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Índice de Concordância
ID	Identificador do estudo
ISPOR	<i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>
JB	<i>Joanna Briggs Institute</i>
KMML	Kappa Multiavaliador Marginal Livre
LED	Diodo Emissor de Luz
LILT	Terapia com laser em baixa intensidade
MAD	Modelo em Árvore de Decisão
MGM	Mel de grau médico

MM	Modelo de Markov
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina
N	Número amostral ou Número da amostra
PDT	Sistema de Terapia Fotodinâmica
PDT-RLP068/CI	Sistema de Terapia Fotodinâmica com fotossensibilizador de RLP068/CI.
pH	Potencial hidrogeniônico
PHMB	Polihexanida em solução aquosa
PICO	Acrônimo onde P (População), I (Intervenção), C (Comparador), O (Desfechos)
PRISMA-P	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols</i>
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
QALY	Anos de Vida Ajustados pela Qualidade
RAPHA[®]	Equipamento Médico Portátil de Neoformação Tecidual
Rayyan[®]	<i>Intelligent Systematic Review</i> - software
RLP068/CI	Fotossensibilizador de cloreto de ftalocianina de Zinco – Zn (II), tetracatiônico
RS	Revisão Sistemática da Literatura
ROS	Espécies reativas de oxigênio
SES/DF	Secretaria de Saúde do Distrito Federal
SMC	Simulação de Monte Carlo
SOS	Curativos de octassulfato de sacarose
SS	Sem simulação
SUS	Sistema Único de Saúde
TLC-NOSF	Curativos com tecnologia lipido-coloidal octassulfato de sacarose ou fator nano-oligossacarídeo
UnB	Universidade de Brasília
UPD	Úlcera do pé diabético
US	Ultrassom
VOSviewer[®]	<i>Visualizing scientific landscapes</i> – software
ZnO	Óxido de Zinco

1 INTRODUÇÃO

A Úlcera do Pé Diabético (UPD) é uma complicação crônica grave e comum do diabetes mellitus (DM) (SBACV, 2020). Esta complicação consiste em lesões profundas nos tecidos, estando associadas a distúrbios neurológicos, doença vascular periférica nos membros inferiores (Moore et al., 2021; SBACV, 2020), deformidade e traumatismo do pé (Woods et al., 2020). Dos distúrbios neurológicos, a neuropatia sensorial periférica é a mais comum. Já as doenças arteriais, que são danos macro e microvasculares, são graves por não cicatrizarem facilmente (Woods et al., 2020). Atualmente, a incidência de UPD tem aumentado devido à prevalência mundial de DM e à expectativa de vida prolongada de pacientes diabéticos (Moore et al., 2021; SBACV, 2020).

1.1 EPIDEMIOLOGIA DAS ÚLCERAS DO PÉ DIABÉTICO (UPD)

O diabetes e suas complicações têm alcançado proporções epidêmicas no mundo e têm extrapolado barreiras econômicas e sociais. Em 1980 havia 108 milhões de adultos com diabetes, em 2014 eram 422 milhões e em 2019 eram 425 milhões, apresentando uma prevalência ajustada pela idade quase dobrada, de 4,7% para 8,5% (IDF, 2019; SBACV, 2020). Portanto, estima-se que em 2040 sejam 629 milhões de diabéticos no mundo, um aumento de 40% (IDF, 2019).

Com relação a mortalidade, em 2012 o diabetes causou 1,5 milhão de mortes (SBACV, 2020) e em 2016 ocasionou 1,4 milhão (IDF, 2019). Ainda, observa-se que a prevalência do diabetes é maior e tem aumentado rapidamente em países mais pobres (SBACV, 2020). Em países de baixa e média renda, cerca de 80% das mortes são causadas por DM (IDF, 2019). Além disso, estima-se que 30% dos diabéticos não sabem que têm essa doença (Rojas; González; Pérez, 2022) e, portanto, 43% das mortes ocorrem antes dos 70 anos (SBACV, 2020).

Neste sentido, entre as complicações mais temidas do DM está a UPD, que constitui um grave problema de saúde no mundo, pois os ferimentos resultantes dessa condição têm levado a mutilações por amputações (Moore et al., 2021). Ainda, o risco de morte em 5 anos para pacientes com UPD é 2,5 vezes maior que em pacientes com diabetes sem ulceração. Dessa forma, uma estimativa comum é que 15% dos diabéticos terão UPD em algum momento de suas vidas. De acordo com o *Journal of Diabetes and Its Complications*, em 2018, estima-se que 9,1 a 26,1 milhões de pessoas foram afetadas por UPD (SBACV, 2020).

Ainda, estima-se que 10 a 15% dos diabéticos desenvolvam UPD em algum momento de suas vidas, e que aproximadamente a mesma porcentagem, terminem em amputação. Dos amputados, 22% precisarão de reamputação durante os primeiros 18 meses, 40% necessitarão em 3 anos; 56% em 5 anos e 60% em 10 anos. Além disso, após uma amputação grave, menos de 50% dos amputados sobreviverão nos próximos 5 anos (Rojas; González; Pérez, 2022). Os pacientes com UPD amputados têm risco maior que 50% de amputação do membro contralateral após cerca de 4 anos. Assim sendo, estima-se que um membro inferior é amputado em decorrência de diabetes a cada 30 segundos no mundo (SBACV, 2020).

De fato, 85% das amputações de extremidades inferiores são precedidas pela presença de UPD e mesmo após o seguimento do plano de tratamento, estas não cicatrizam. Das UPD que cicatrizam, observam altas taxas de recorrência. Ademais, os estudos epidemiológicos relatam um aumento na incidência da UPD devido à maior expectativa de vida em pacientes com DM. Em uma análise global, foi identificado a prevalência de 13% de UPD na América do Norte, 5,5% na Ásia, 5,1% na Europa, 7,2% na África e 3,0% na Oceania, não sendo verificados dados das Américas Central e do Sul e da Antártida (Moore et al., 2021).

Nos países desenvolvidos a incidência anual de UPD é cerca de 2 a 4%, com apenas dois terços dos casos a apresentarem a cura no prazo de 12 meses. Uma das causas mais significativas para a UPD não cicatrizar é a infecção, que tem uma incidência de 40,1% nos casos e é um fator de risco bem conhecido para a amputação de membros inferiores. A UPD infectada ocasiona uma mortalidade de 74% ao fim de 5 anos (Woods et al., 2020). Dessa forma, de todas as amputações em pacientes diabéticos, 85% são precedidas por UPD que deteriora por gangrena ou infecção grave.

A gangrena está associada a Doença Arterial Obstrutiva Periférica (DAOP) que afeta amplamente os resultados do tratamento da UPD em relação à cicatrização, amputações de membros inferiores e mortalidade. A DAOP é causada, principalmente, pela aterosclerose, que apresenta prevalência 20 vezes maior em diabéticos. Além disso, a probabilidade de amputação dentro de um ano após a gangrena é de 34,1% e a taxa de mortalidade é de 5,5% (SBACV, 2020).

Portanto, a UPD acarreta um sofrimento importante para o paciente além de trazer custos significativos para o indivíduo e para o sistema de saúde. O custo anual do tratamento da UPD é significativamente maior do que o tratamento de úlceras de pé não diabéticas, estimado em US\$ 1,38 bilhão contra US\$ 0,13 bilhão, e se infectada ainda há um ônus adicional no sistema de saúde (Woods et al., 2020). O custo da UPD varia a depender do grau e das

patologias subjacentes que originaram a ulceração, aumentando com a gravidade da lesão e com o tratamento proposto (Moore et al., 2021).

Neste sentido, pesquisas estimaram um ônus econômico anual das UPD na Europa de US\$ 13.561 anualmente. Já nos Estados Unidos da América (EUA) o custo médico total para o tratamento de UPD variou de US\$ 9 a 13 bilhões. Para o Canadá, a UPD está entre as cinco condições mais caras, estimando um custo por paciente com UPD de \$ 22.754, enquanto o custo por paciente sem uma UPD foi de \$ 8.350. Ainda, para no Reino Unido identificaram que a UPD é responsável por 1% do orçamento total do sistema de saúde local (Moore et al., 2021).

Logo, as informações sobre a epidemiologia associada a UPD são fundamentais para prever a progressão futura da doença e estabelecer um orçamento adequado para os cuidados em saúde. As desigualdades do tratamento em saúde relacionadas ao diabetes e suas complicações estão bem documentadas e são fortemente influenciadas pelos determinantes sociais da saúde, como condições econômicas, ambientais, políticas e sociais nas quais as pessoas vivem. Além de precursoras da amputação, as UPD são importantes pelo caráter social e econômico que envolvem (SBACV, 2020).

1.2 TRATAMENTOS PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS

As UPD são de difícil tratamento, demandam grande atenção e cuidado, e, são lesões complexas. Dessa maneira, essa comorbidade pode ser classificada quanto a sua origem em: (i) Neuropáticas, em que há o predomínio de pele desidratada e rachaduras, (ii) Isquêmicas, que se apresentam com tecido desvitalizado e necrótico, (iii) Infeciosas, com umidade excessiva e tecidos desvitalizados e (iv) Traumáticas. A maioria das UPD apresentam confluência dessas etiologias e é importante identificar e tratar a de maior relevância, assim como para indicar o curativo mais adequado para a cura. A escolha do curativo ou de outros tratamentos envolvem planejamento, avaliação da lesão, identificação de sua etiologia e dos aspectos associados e, o tempo esperado para a cicatrização primária (SBACV, 2020).

1.2.1 Curativos mais usuais e suas especificidades terapêuticas

Os curativos ou coberturas são materiais utilizados para limpar, desbridar tecidos desvitalizados ou manter e recuperar um meio úmido favorável à cicatrização ou reparação da ferida. Sua função é manter a coaptação das bordas, o controle do biofilme e a flora bacteriana no leito da ferida. Dessa forma são classificados quanto a sua função em: (i) Passivos, os quais têm a função de absorver, proteger e limpar, (ii) Ativos e Interativos, que provocam mudanças no ambiente da ferida, em seu potencial hidrogeniônico (pH), umidade, concentração de

oxigênio local e fatores de crescimento do tecido e (iii) Interativos, com função primordial na aceleração do desbridamento, da granulação e da cicatrização. O adequado tratamento das UPD envolve o desbridamento mecânico, cirúrgico ou químico, a retirada de carga sobre o membro afetado e o uso de coberturas adequadas. Assim sendo, são consideradas coberturas adequadas aquelas que promovem a cicatrização da ferida e a barreira mecânica antibacteriana, controlam o meio úmido, permitem trocas gasosas e de fluidos. Ainda, espera-se que sejam hipoalergênicas e não tóxicas, de fácil manuseio, não aderentes e capazes de eliminar odores e possibilitar analgesia. Sobretudo, espera-se um bom custo-benefício (SBACV, 2020).

Atualmente, há mais de 2.000 curativos diferentes relatados e é consenso que um ambiente com equilíbrio de umidade cria condições ideais para a cicatrização de feridas, para as funções celulares e enzimáticas, bem como para os fatores de crescimento, e previne complicações como inflamação e infecção (Lev-Tov; Hermak, 2024).

Os tipos de coberturas mais usuais para as UPD são: (i) Espuma de poliuretano, (ii) Alginato de cálcio e sódio, (iii) Prata, (iv) Ácidos graxos, (v) Hidrocolóides, (vi) Hidrogel e (vii) Hidropolímeros (SBACV, 2020). Já as coberturas padronizadas pela Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro incluem além dos curativos mais usuais, a Bota de Unna, a colagenase, os filmes adesivos transparentes estéreis e não estéreis, pomada de óxido de zinco, *petrolatum* em gaze e rolo e polihexanida em solução aquosa (PHMB) (SES, 2019).

1.2.1.1 Espuma de poliuretano

As espumas de poliuretano são coberturas de fácil manuseio, com ação antimicrobiana, que apresentam alta capacidade de absorção e controle da umidade, podendo estar ou não associadas à prata ou PHMB (SBACV, 2020). Ainda, é não adesiva, macia e flexível. As espumas que possuem prata, na presença de exsudatos, liberam esse metal continuamente no leito da ferida por até sete dias. São indicadas para feridas com moderada a intensa exsudação e estagnadas, como as úlceras crônicas infectadas ou com biofilme. Dessa forma, não são indicadas para feridas com necrose seca, com tecido inviável e com hipersensibilidade a prata. Além disso, as espumas de poliuretano devem ser removidas antes de exames de imagem, como em ressonância magnética e em radioterapia (SES, 2019).

1.2.1.2 Alginato de cálcio e sódio

O curativo de alginato de cálcio e sódio é altamente absorvente e apresentam em sua composição o alginato de cálcio e a carboximetilcelulose sódica (SES, 2019). Dessa forma, são coberturas com poder bacteriostático nas quais a composição química favorece a hemostasia e desbridamento autolítico, com capacidade de absorver fluidos e manter a umidade. São indicados para feridas com grande exsudato e de qualquer etiologia, sendo, portanto,

contraindicados para lesões superficiais com pouca ou nenhuma secreção, áreas com necrose de coagulação e exposição óssea ou tendinosas (SBACV, 2020; SES, 2019).

Neste sentido, esta cobertura quando em contato com o exsudato da ferida, torna-se um gel macio e coeso, promovendo a otimização do meio ambiente úmido e permitindo a remoção íntegra do curativo, não deixando resíduos. Além disso, promove a estimulação do tecido de granulação. Dessa forma, esta cobertura poderá permanecer na lesão por até três dias. No entanto, em feridas altamente exsudativas ou infectadas as trocas deverão ocorrer a cada 24 horas. Ainda é importante mencionar que é um material que pode ser recortado e modelado, conforme características da lesão (SES, 2019).

1.2.1.3 Prata

As coberturas com prata podem se apresentar combinadas em espuma e alginatos/carboximetilcelulose, para aumento da absorção, e em forma de pasta (SBACV, 2020). Dessa maneira, as mais usuais são: (i) carvão ativado com prata recortável ou em sachê, (ii) espuma de poliuretano com prata, (iii) hidrofibra com prata, (iv) nylon não aderente impregnado com prata e (v) sulfadiazina de prata (SES, 2019). Independente da forma apresentada, possuem ação antibacteriana e são indicadas para feridas muito colonizadas ou com sinais clínicos de infecção, com baixo a alto grau de exsudação (SBACV, 2020), e com ou sem odor. Logo, as contraindicações incluem as feridas sem exsudatos, com exposição óssea ou tendinosas, com sensibilidade ao produto e com necrose de coagulação (SES, 2019).

O carvão ativado com prata, recortável, é uma cobertura estéril, composta de tecido de carvão ativado impregnado com $25\mu\text{g}/\text{cm}^2$ de prata prensada por duas camadas de rayon ou nylon. Já o carvão ativado com prata, em sachê, é estéril e composto por uma camada de tecido de carvão ativado impregnado com prata inserido em um envoltório de não tecido, com borda selada em toda sua extensão, formando um sachê, não sendo, portanto, recortável. Dessa forma, o sachê não pode ser cortado, pois as partículas de carvão podem entrar na ferida e provocar descoloração. Nesse sentido, o tecido de carvão adsorve os gases voláteis causadores de mau cheiro, assim como, os microorganismos produtores dessas substâncias. A prata impregnada exerce efeito bactericida auxiliando no controle de infecção da ferida e realiza desbridamento autolítico. Por fim, o tempo de permanência dessa cobertura pode ser de até sete dias, a depender da avaliação profissional (SES, 2019).

Com relação a cobertura de hidrofibra com prata, esta se caracteriza por ser antimicrobiana, macia, estéril, de não tecido em placa, recortável, composto por carboximetilcelulose sódica e 1,2% de prata iônica que inativa as bactérias. Além disso, este curativo tem a capacidade de absorver grandes quantidades de exsudato formando um gel macio

e coesivo, que se adapta à superfície da ferida auxiliando na remoção de tecidos necróticos. Portanto, após a aplicação, este curativo pode permanecer na ferida não infectada por até sete dias, nas infectadas a troca deve ser diária. No entanto, deve-se observar a gelificação, que é o sinal de troca em feridas não infectadas (SES, 2019).

Já o curativo de nylon não aderente impregnado com prata é estéril e composto por fios de nylon 100% recobertos com prata metálica nanocristalina na concentração de 12% a 20%. Este curativo tem ação antimicrobiana através da existência de múltiplos sítios de ligação dos íons de prata nas bactérias, razão pela qual é raro os casos de bactérias resistentes, sendo recomendado umedecer essa cobertura com água estéril antes da aplicação para ativar o mecanismo de transporte de íons prata. Dessa forma, essa cobertura não é compatível com produtos à base de óleos. Além disso, este curativo deve ser removido antes de desfibrilação cardíaca, da realização do exame de ressonância magnética e da radioterapia (SES, 2019).

E por fim, a sulfadiazina de prata que é um fármaco, com efeito bacteriostático, derivado das sulfamidas de uso tópico, contendo 10mg de Sulfadiazina de Prata Micronizada para cada 1g de creme. É um agente cicatrizante e antimicrobiano tópico, bactericida para uma grande variedade de Gram-positivas e Gram-negativas, bem como alguns fungos. Dessa forma, essa cobertura é mais indicada para lesões infectadas e é contraindicada em gestantes, crianças prematuras e recém-nascidos, mulheres que estejam amamentando e alérgicos às sulfas e aos demais componentes da formulação (SES, 2019).

1.2.1.4 Ácidos graxos

Os ácidos graxos podem ser utilizados como coberturas em óleos vegetais poliinsaturados, podendo ser puro ou associado ao hidrogel, alginato ou ambos. Eles possuem ação anti-inflamatória, imunológica, promovem neoangiogênese, mantém a superfície úmida e auxiliam no desbridamento e no processo de granulação (SBACV, 2020). Os óleos vegetais do composto são ácido linoleico, ácido caprílico, ácido cáprico, vitamina A, E e lecitina de soja. Dessa forma, a hidratação é feita de maneira indireta, pois com a aplicação de substâncias lipídicas, evita-se a perda de água do meio interno para o externo. Ainda são indicados para hidratação oclusiva da pele íntegra e prevenção de rompimento cutâneo, e são contraindicados em lesões abertas de qualquer etiologia e alergia a um dos componentes (SES, 2019).

1.2.1.5 Hidrocolóides

Os hidrocolóides são coberturas em gel, pasta, grânulo ou placa recortável, que absorvem fluidos e promovem desbridamento da ferida. Logo, são indicados para lesões superficiais crônicas ou não, com pouco ou nenhum tecido desvitalizado e pouco ou médio exsudato (SBACV, 2020; SES, 2019). São curativos contraindicados em feridas muito

exsudativas, infectadas, cavitárias, localizadas em região sacra em caso de incontinência fecal e urinária e, em indivíduos sensíveis aos componentes. Ainda, são curativos à base de carboximetilcelulose, e/ou pectina, e/ou gelatin, que em contato com a ferida a formam um gel coesivo facilitando a cicatrização em ambiente úmido. Já o filme de poliuretano é impermeável à água, bactérias e contaminação externa. Dessa maneira, a cobertura poderá permanecer na ferida por até sete dias (SES, 2019).

1.2.1.6 Hidrogel

Os hidrogéis são coberturas em gel à base de água e metilcelulose, que podem estar associados ao alginato, sais e proteínas desbridantes. As principais funções desta cobertura é reidratar o leito da ferida, manter a umidade e promover o desbridamento (SBACV, 2020). Além disso são estéreis, transparentes, hidroativos e amorfos, o que promove o acesso visual da ferida. São indicados para úlceras com tecido desvitalizado aderido a lesão, ou com exposição óssea e de tendões e, para hidratação de feridas secas. No entanto, são contraindicados para feridas com média a alta exsudação, pele íntegra, queimaduras de terceiro grau e sensibilidade aos componentes do produto. Dessa forma, o tempo de troca é de até 48 horas de uso (SES, 2019).

1.2.1.7 Hidropolímeros

Os hidropolímeros são curativos compostos por almofada de espuma, com camadas sobrepostas de não tecido e hidropolímero, podendo conter sais de prata e silicone ou glicerina para reduzir a sua aderência e manter adequada a umidade da ferida (SBACV, 2020). São curativos do tipo hidrocélular, adesivo, altamente absorvente em região central e com camada de película impermeável no exterior. Ainda, promovem a absorção do exsudato, minimizam as forças de pressão, cisalhamento e fricção e previnem a lesão por pressão. São indicados para prevenção e tratamento de lesões por pressão em estágio 1 e 2 e, em feridas de baixo a médio exsudato. Logo, são contraindicados em lesões cavitárias, tunelizadas e/ou com bordas descoladas, lesões altamente exsudativas e/ou com sinais de infecção e lesões com bordas irregulares, tecidos desvitalizados e com necrose de coagulação. Dessa forma, poderá permanecer por até sete dias na prevenção de lesões e em ferida de moderado a baixo exsudato por três a cinco dias, a depender da saturação (SES, 2019).

1.2.1.8 Bota de Unna

A Bota de Unna é uma cobertura em forma de bandagem de compressão não-elástica, impregnada com pasta à base de óxido de zinco, goma acácia, glicerol, óleo de rícino e água deionizada. A função desta cobertura é realizar uma contenção no membro durante a deambulação, facilitando o retorno venoso, promovendo a fibrinólise e aumentando a pressão intersticial local. Dessa forma, é indicada para úlceras venosas de perna e edemas linfáticos, e

contraindicadas para lesão arterial ou mista, lesões infectadas, insuficiência cardíaca congestiva descompensada, doença pulmonar obstrutiva crônica, trombose venosa profunda, acamados ou que não deambulem, celulites e DM com comprometimento perfusional do membro inferior. Este curativo pode permanecer por até sete dias, exceto na primeira instalação que se deve avaliar após 72 horas de uso e caso haja desconforto, vazamento de exsudato, sinais clínicos de infecção, dormência e latejamento dos dedos ou irritações locais. Além disso, deve ser protegida durante o banho (SES, 2019).

1.2.1.9 Colagenase

A colagenase é o nome de uma pomada à base dessa enzima, obtida a partir de culturas do *Clostridium histolyticum*, sendo um agente desbridante enzimático, que promove o preparo do leito da ferida através da limpeza das áreas com tecido não viável para cicatrização. É indicada para feridas com tecido desvitalizado aderido a lesão, e contraindicada para lesões isquêmicas não revascularizadas e para hipersensibilidade à colagenase. Dessa forma, essa cobertura deve ser trocada a cada 24 horas (SES, 2019).

1.2.1.10 Filmes adesivos transparentes não estéreis e estéreis

Os filmes de adesivos transparentes não estéreis e estéreis são películas de poliuretano fino, recoberto por um adesivo hipoalergênico, impermeável à água, que permite uma barreira de proteção contra bactérias e agressões externas. São utilizados como curativos secundários, para proteções da pele íntegra, de tatuagens, de regiões de periestomas e para prevenções de úlceras por pressão e neuropatias periféricas. No entanto, são contraindicados como cobertura primária em lesões abertas e em pacientes com sudorese aumentada. Dessa forma, essas coberturas adaptam-se aos contornos do corpo e permitem a visualização direta da pele. Para os filmes estéreis, o período de troca pode ser de até sete dias (SES, 2019).

1.2.1.11 Pomada de óxido de zinco (ZnO)

A pomada de ZnO é uma cobertura pastosa de cor branca à amarelada, que pode apresentar porções contendo um líquido amarelado, com odor característico, composta por ZnO que é uma substância adstringente e antisséptica, que exerce ação suavizante, cicatrizante e protetora da pele. É contraindicada para pessoas com hipersensibilidade aos componentes (SES, 2019).

1.2.1.12 Petrolatum em gaze e rolo

O petrolatum é um curativo que pode se apresentar na forma de gaze ou rolo para utilização em ferimentos, sendo não aderente, estéril, composto por tecido de rayon impregnado com emulsão de petrolatum, que tem como base o óleo mineral, a vaselina sólida e a água. Este curativo proporciona uma cobertura primária com poros não ocluídos que impede sua aderência

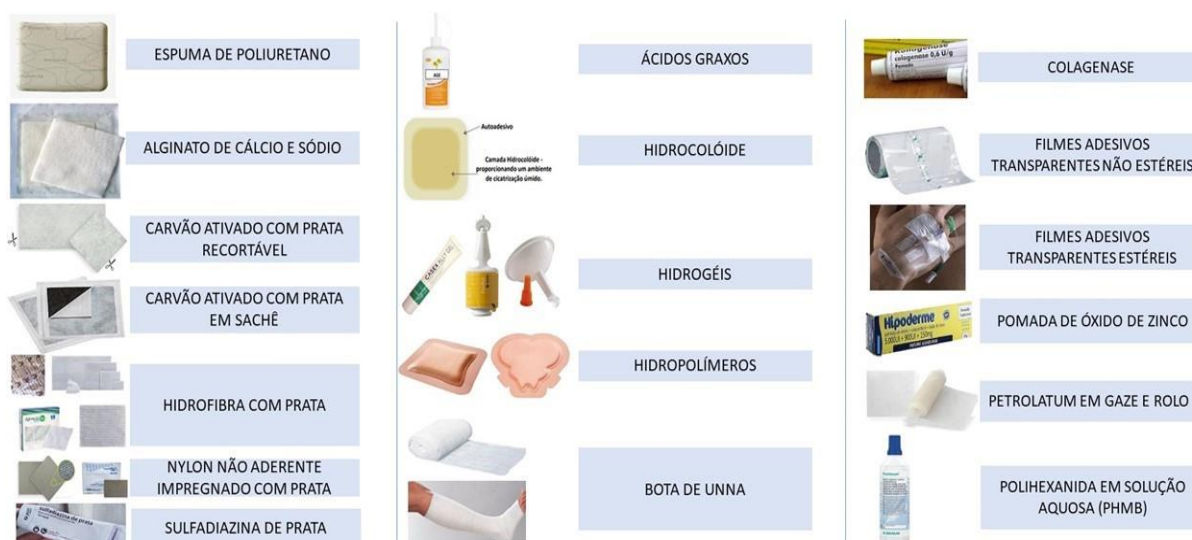
ao ferimento, facilita o fluxo de exsudato para a cobertura secundária absorvente. É indicado como cobertura primária de úlceras e contraindicado em lesões infectadas, em indivíduos com sensibilidade ao produto e em tratamento com uso de câmara hiperbárica. Além disso, pode ser recortado para melhor adequação ao tamanho da lesão e pode permanecer de três a cinco dias na ferida (SES, 2019).

1.2.1.13 Polihexanida em solução aquosa (PHMB)

O PHMB é uma cobertura em solução aquosa, estéril e composta de 0,1% de betaína, 0,1% de polihexamida e 99,8% de água purificada. A principal função é a ação surfactante para remoção de debris celulares, biofilme, descontaminação do leito da lesão e redução dos odores. É contraindicada para pessoas com hipersensibilidade aos componentes (SES, 2019).

Nesse sentido, considerando os principais curativos, um resumo esquemático baseado nos produtos padronizados pela Secretaria de Saúde do Distrito Federal (SES/DF) é ilustrado a seguir na Figura 1.2.1.

Figura 1.2.1 – Resumo esquemático dos curativos baseados nos produtos padronizados pela SES/DF.



Fonte: Adaptado das indicações de curativos utilizados pela SES/DF (SES, 2019).

1.2.2 Fotobiomodulações mais usuais e especificidades terapêuticas

As fotobiomodulações englobam todas as terapias que utilizam luz. Estas podem ser encontradas na forma de LILT (Laser em Baixa Intensidade) ou em LED (Diodo Emissor de Luz) para estimular processos biológicos celulares como angiogênese, proliferação celular e regeneração tecidual. As fotobiomodulações contribuem com o processo de cicatrização das

UPD, são de baixo custo, não invasivos, indolores, eficazes, promovem qualidade de vida e minimizam complicações, como as amputações não traumáticas de membros inferiores. Além disso, reparam o tecido lesado, promovem o alívio da dor e a proliferação de fibroblastos, previnem edemas, preservam os tecidos e nervos adjacentes ao local das feridas (Lima et al., 2023).

A LILT é um exemplo de fotobiomodulação inovadora cujo objetivo é acelerar a regeneração tecidual, modular os efeitos inflamatórios e erradicar ou reduzir os processos dolorosos associados às UPD. Ainda, é um método rápido, eficaz e não possui contraindicações, podendo ser associado a outras terapêuticas. No entanto, o LILT apresenta custos mais elevados se comparados aos tratamentos padrões, além da complexidade do manuseio do equipamento (Lima et al., 2023).

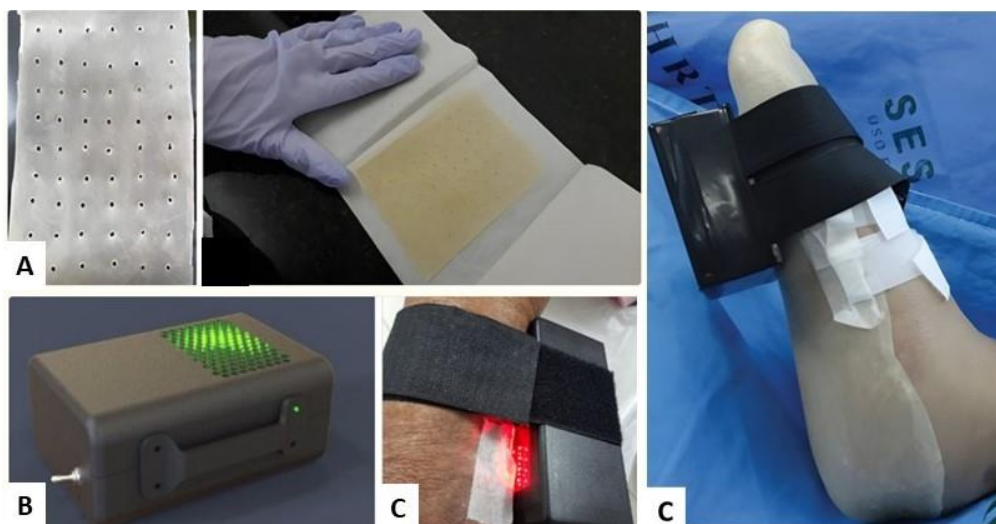
Outro exemplo de fotobiomodulação é o LED, que proporciona maior autonomia para os pacientes devido a facilidade de manuseio e é de baixo custo. Ainda, traz benefícios como a redução das áreas das feridas, do estresse oxidativo e o aumento do metabolismo celular, quando utilizada essa terapia de forma domiciliar por 12 semanas (Lima et al., 2023). Um dispositivo médico constituído de LED e portátil, descrito na literatura e desenvolvido na Universidade de Brasília (UnB) por colaboradores deste grupo e desta dissertação, é o RAPHA[®], que estimula a neoformação tecidual, por meio de fotobiomodulação. Este equipamento foi testado em ensaios clínicos e mostrou-se uma intervenção promissora no reparo de UPD, com resultados preliminares sugerindo alto potencial regenerador e aceleração do processo de cicatrização. Ainda, promoveu a síntese de colágeno, estimulou a proliferação de células epiteliais e foram observadas propriedades anti-inflamatórias e analgésicas. A fototerapia utilizada no dispositivo RAPHA[®] estimulou o metabolismo celular e a atividade mitocondrial, acelerando a cicatrização da UPD (Lima et al., 2023).

Ainda sobre o RAPHA[®], esse dispositivo possui custos reduzidos de produção por utilizar o LED vermelho de alto brilho e baixa intensidade. Além do mais, o LED pode ser associado ao uso de biomembrana de látex natural (BLN) proveniente da *Hevea brasiliensis*. O custo estimado do dispositivo RAPHA[®], que inclui as BLN, é cerca de cento e oitenta e três reais (moeda brasileira). De acordo com pesquisas mercadológicas de viabilidade econômica para implementação do RAPHA[®], concluiu-se que é um sistema de baixo custo considerando o contexto atual de intervenções para cicatrização das UPD. O funcionamento deste dispositivo consiste em emitir luz de LED por um período de 35min sob a ferida. Estudos demonstraram que o uso concomitante do LED com BLN, como cobertura, induz angiogênese e a neoformação

tecidual, além de apresentar propriedades anti-inflamatórias e antibacterianas (Lima et al., 2023; Nogueira et al., 2024).

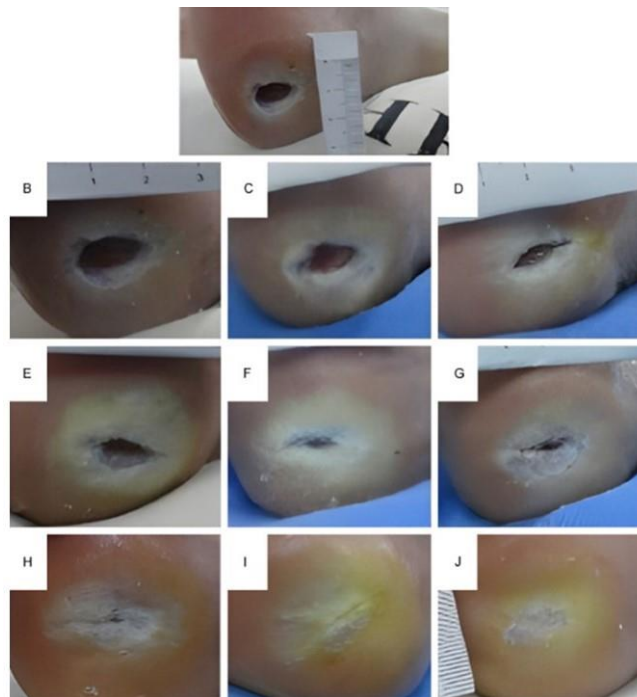
Por fim, os ensaios clínicos demonstraram que a terapia concomitante do dispositivo RAPHA® e curativo baseado em BLN apresentou excelente aderência ao leito da ferida, favorecendo a proliferação de queratinócitos e contribuindo para a regeneração dos tendões e da derme. Ainda, evidenciou efeitos sistêmicos, como o aumento temporário e expressivo da proliferação de linfócitos T, a redução progressiva de tecidos necróticos, uma diminuição significativa da área de tecidos não viáveis (necróticos) e uma diminuição significativa da área das úlceras após seis semanas de tratamento em todos os grupos avaliados. Não foram relatados efeitos adversos relatados durante os estudos, o único desconforto mencionado foi um leve odor, atribuído ao cheiro natural do látex, associado à transpiração corporal. Os resultados foram considerados satisfatórios pelos profissionais de saúde envolvidos. Esses achados reforçam o potencial superior do dispositivo RAPHA® na aceleração da cicatrização de UPD, em comparação com o protocolo padrão atualmente adotado pelo SUS (Gomes et al., 2025; Nogueira et al., 2024). As Figuras 1.2.2.1a e 1.2.2.1b abaixo ilustram o dispositivo RAPHA® e os resultados obtidos em um dos ensaios clínicos conduzidos com sua aplicação.

Figura 1.2.2.1a – Componentes do dispositivo RAPHA®



Fonte: Adaptado do estudo publicado por Nogueira e colaboradores (2024). **Legenda:** A – BLN, B – Dispositivo de fotobiomodulação de LED vermelho de baixa intensidade e C – dispositivo RAPHA® aplicado em um dos ensaios clínicos realizados.

Figura 1.2.2.1b – Resultado do uso do dispositivo RAPHA® em um paciente dos ensaios clínicos.



Fonte: Imagem retirada do estudo publicado por Nogueira e colaboradores (2024). **Legenda:** I – resultado em 6 semanas (0,125 ano) de aplicação do dispositivo e J - resultado em 8 semanas ($\cong 0,167$ ano) de aplicação do dispositivo RAPHA® aplicado em um dos pacientes dos ensaios clínicos realizados. **Observações:** Foi convertido o resultado deste estudo em anos, pelo autor desta revisão, para comparação futura com outros resultados desta pesquisa.

1.2.3 Síntese sobre outros tratamentos cicatrizantes descritos na literatura

1.2.3.1 Pressão negativa à vácuo

A terapia de pressão negativa à vácuo é um tratamento adjuvante inovador e consiste no uso de um aparelho que simula pressões sub-atmosféricas no local da UPD gerando um fluxo de sucção que remove tecidos necrosados, permite a granulação da ferida e a torna menos suscetível à microrganismos e bactérias. Logo, melhora do fluxo sanguíneo local, a induz a angiogênese, a epitelização da ferida e a facilitação da migração e proliferação celular, reduz a infecção e mantém a umidade para o processo de cicatrização. Dessa forma, a taxa de fechamento das feridas é cerca de 15 a 17% maior comparados aos tratamentos convencionais (Lima et al., 2023).

1.2.3.2 Espuma de feltro

A espuma de feltro possui pouco arcabouço teórico e experimental e sua origem está relacionada a redução da pressão plantar e à sintomas relacionados a neuropatia periférica

causada pela UPD. Dessa forma, a espuma de feltro atende características como eficiência, maior aceitação por parte do paciente e mínima interferência em sua rotina, promovendo alívio adequado e otimizando a cicatrização. Essa terapêutica é uma opção promissora, em fase de consolidação de evidências na literatura, possui baixo impacto para os pacientes, melhora resultados e qualidade de vida. Ainda pode ser utilizada na forma de feltro adesivo ou no formato de palmilha (Lima et al., 2023).

1.2.3.3 Ultrassom (US) de baixa intensidade

O US de baixa frequência varia de 20 a 40kHz e atua promovendo o desbridamento de feridas através da eliminação e destruição de tecidos desvitalizados pelo efeito da cavitação. Porém, uma limitação ao uso é a indicação quanto ao tamanho e tipo de ferida e as configurações ideais de tempo e frequência de irradiação, que ainda precisam de serem elucidadas pela literatura. Dessa forma, há sugestão de configurações ideais como: aplicação de 2 a 5min por sessão para feridas de 10 a 20cm² e três vezes por semana. Embora, sabe-se que para feridas maiores é necessário um maior tempo de terapêutica. Neste sentido, o US de baixa frequência reduz a carga bacteriana e os níveis abundantes de citocinas pró-inflamatórias. No entanto, a utilização de configurações distintas deste dispositivo ultrassônico entre as pesquisas prejudica a reprodutibilidade dos experimentos (Lima et al., 2023).

1.2.3.4 Oxigenoterapia hiperbárica

A oxigenoterapia hiperbárica consiste na inalação de oxigênio dentro de uma câmara hiperbárica, onde a pressão ultrapassa o valor atmosférico padrão. Esta terapêutica atua na promoção da neovascularização, na proliferação de fibroblastos e na ação antimicrobiana, promovendo a cicatrização nas UPD. No entanto, verificou-se que a oxigenoterapia hiperbárica reduz casos de amputação nas UPD se forem realizadas em um mínimo de 30 sessões, o que a torna mais suscetível à desistência pelos pacientes dependentes do SUS. Além do mais, apresenta alto custo devido ser uma tecnologia especializada, variando de um mil a dezoito mil reais. Apesar do alto custo, em 2018 o Ministério da Saúde brasileiro incorporou a oxigenoterapia hiperbárica para tratamento das UPD no âmbito do SUS sem necessidade de custos adicionais para a população (Lima et al., 2018).

1.2.3.5 Ozonioterapia

A ozonioterapia atua de forma adjuvante na cicatrização de UPD sendo considerada uma prática integrativa complementar. Em 2018, o Ministério da Saúde brasileiro incluiu esta terapêutica como uma das práticas integrativas do SUS. Dessa forma, a ozonioterapia usa o estresse oxidativo para promover angiogênese, estimulando a atividade antioxidante, antibacteriana e melhora no processo de cicatrização. Porém, existem desvantagens ao uso,

como: (i) a peroxidação de lipídios que podem liberar mediadores de inflamação, induzir lesões e morte celular, (ii) o uso deve ser individualizado, pois depende da gravidade da UPD e (iii) não é recomendado o uso por via intravenosa pelo maior risco de embolia pulmonar (Lima et al., 2023).

1.2.3.6 Placenta humana, membranas amnióticas e células estromais mesenquimais

O uso da placenta humana e seus derivados estimula a renovação do tecido epitelial em UPD persistentes através de aloenxertos ou hemotransplantes cutâneos. Por serem compostos de matriz extracelular e complexos de citocinas reguladoras, estes promovem a proliferação e a modulação celular, a secreção de citocinas que atuam no reparo tecidual, potencializam fatores de crescimento e células viáveis para a cicatrização de feridas persistentes. Além disso, contém pequenos níveis de antígeno leucocitário humano apresentando baixa rejeição imunológica, o que aumenta o sucesso no tratamento. O aloenxerto de membrana amniótica combinado com o desbridamento do tecido necrótico e curativos convencionais em UPD, reduz 50% no tempo da cicatrização quando comparado ao tratamento padrão. No entanto, apesar do baixo custo devido ao descarte deste material biológico pelas instituições de saúde do Brasil, faz-se necessário uma regulação no protocolo de reaproveitamento desse material biológico para a obtenção mais segura. Neste sentido, uma alternativa similar ao uso da membrana amniótica é a aplicação de células estromais mesenquimais e seus derivados, que são reservas de células pluripotentes, atuando na diferenciação em queratinócitos e células epiteliais na cicatrização, apesar de apresentarem dificuldades quanto a estabilidade das amostras e a possibilidade de culminarem no aumento de células não desejáveis (Lima et al., 2023).

1.2.3.7 Mel de grau médico (MGM)

O MGM é um produto natural e utilizado principalmente na China para cicatrização de UPD, onde também têm sido desenvolvidas várias pesquisas. Este produto possui propriedades biológicas ativas que auxiliam no desbridamento autolítico, tem ação anti-inflamatória, antibacteriana, angiogênica, na síntese de colágeno no local aplicado e possui atividade higroscópica que desidrata os microrganismos. Além disso, atua contra um amplo espectro de bactérias aeróbias e anaeróbias, gram positivas e gram negativas e suas variantes resistentes. Dessa forma, o MGM aumenta a atividade da plasmina, enzima que digere a fibrina que se liga à superfície da ferida, mantém um baixo pH, entre 3,2 e 4,5 no local, sendo desfavorável a proteases destrutivas e aumenta a liberação de oxigênio pela hemoglobina (Lima et al., 2023).

Neste sentido, a UPD tratada com MGM apresenta menor tempo de cicatrização se comparado aos tratamentos tradicionais, variando aproximadamente entre 18 e 28 dias,

indicando efetividade equivalente ou superior aos tradicionais usados no SUS para o tratamento dessa complicação. No entanto, a falta de padronização do mel a ser utilizado constitui uma limitação dessa terapêutica. Todavia é um bioativo de baixo custo e de uso prático pelos pacientes (Lima et al., 2023).

1.2.3.8 Aplicação tópica de oxigênio

A aplicação tópica de oxigênio nas UPD envolve a utilização de oxigênio pressurizado e umidificado diretamente no local da ferida promovendo a angiogênese, síntese e maturação do colágeno. Esta terapêutica constitui um importante mecanismo de reparação tecidual e de respostas antibacterianas, uma vez que feridas crônicas sofrem com a hipóxia do tecido. No entanto, é preciso que mais estudos detalhem de forma precisa esse uso na literatura (Lima et al., 2023).

1.3 AVALIAÇÃO ECONÔMICA DE INTERVENÇÃO EM SAÚDE

A avaliação econômica em saúde teve início na década de 1960 para facilitar o processo de tomada de decisão e viabilizar maior retorno aos investimentos. Esta avaliação consiste em uma análise comparativa de estratégias em custos e desfechos em saúde, sendo que estes parâmetros devem ter a mesma finalidade e informações relevantes ao longo de um horizonte temporal (Silva; Silva; Pereira, 2016). Neste sentido, a avaliação econômica integra a racionalidade da economia à tomada de decisões em saúde (Laranjeira; Petramale, 2013).

Ainda, esta avaliação deve informar a perspectiva de análise, que é a escolha da medida mais relevante para o tomador de decisão, pois esta influencia na identificação, na mensuração e na valoração dos custos. A literatura traz três perspectivas mais comuns: (i) do prestador de serviços – hospitais e clínicas, (ii) do sistema de saúde - público e privado e (iii) da sociedade – pacientes, previdência e assistência social (Silva; Silva; Pereira, 2016).

Dessa maneira, existem quatro formas de se realizar uma avaliação econômica que é através da análise de custo-efetividade (ACE), de custo-utilidade (ACU), de custo-benefício (ACB) ou de custo-minimização (ACM) (Silva; Silva; Pereira, 2016). Além disso, a maioria das informações necessárias para essas análises não estão facilmente disponíveis, levando ao desenvolvimento de diretrizes para manter a robustez do processo (Laranjeira; Petramale, 2013). Portanto, segundo a *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) cerca de 38 países adotam guias próprios para essa avaliação e o Brasil é um deles, adotando suas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica em Saúde desde 2008 (Silva; Silva; Pereira, 2016). Logo, a importância destas avaliações, que unem desfechos

clínicos e custos, se justifica pela constatação de que os gastos com a saúde crescem em ritmo exponencial, sem um aumento proporcional do orçamento da saúde (Laranjeira; Petramale, 2013).

Neste sentido, o conhecimento dos custos dos procedimentos e dos produtos é fundamental para subsidiar decisões, sendo importante entender o conceito de custos e sua mensuração, além de diferenciar os termos “custo”, “gasto”, “despesas” e “preço”. De uma maneira breve e clara: (i) custo se refere à valoração de todos os recursos usados na produção de um bem ou serviço - pessoas, equipamentos, materiais de consumo, água, energia elétrica, espaço físico, entre outros, (ii) gasto é o custo dos fatores de produção no momento da fabricação ou da execução de um serviço, (iii) despesas são gastos do Estado no custeio das atividades que desenvolve para a manutenção, prestação de serviços ou realização de investimentos e (iv) preço é o valor definido entre quem vende e quem compra. Dessa forma, para o campo da saúde, o termo “custos” se refere aos valores para provisão de bens, ações, serviços, políticas, programas, manutenção de estabelecimentos, entre outros. Logo, com esses dados é possível propor medidas de melhoria da qualidade dos serviços de saúde (IPEA, 2017).

Dessa forma, as abordagens de custos para as UPD abrangem custos diretos e indiretos, que são atribuídas as internações hospitalares, visitas ao departamento de emergência, visitas ambulatoriais, cuidados domiciliares, testes de diagnóstico, procedimentos, curativos e antibióticos. Além disso, o gerenciamento geral para as UPD envolve intervenções que abordam as patologias subjacentes de DAOP, neuropatia e controle da hiperglicemia, objetivando interromper esse processo e retornar a ferida a uma cascata de cura normal (Moore et al., 2021).

1.3.1 Tipos de Custos

1.3.1.1 Custos Diretos

Os custos diretos, segundo as diretrizes de avaliação econômica brasileiras, podem ser: (i) custos diretos médico-hospitalares ou também denominado de custos no cuidado da doença, que envolvem atividades profissionais de saúde, o uso das instalações físicas, medicamentos, exames, entre outros e (ii) custos diretos não relacionados ao ambiente médico-hospitalar, que envolvem o deslocamento até os serviços de saúde, às necessidades nutricionais específicas, à adaptação de ambientes, aos serviços de assistência social e de cuidadores (Brasil, 2014).

1.3.1.2 Custos Indiretos

Os custos indiretos, segundo as diretrizes de avaliação econômica brasileiras, se referem à utilização do tempo pelo paciente, ou seja, quando o trabalho e lazer são reduzidos pela doença. Nesta condição há a ausência do indivíduo no trabalho ou a redução de sua produtividade, por

exemplo por sequelas da doença a longo prazo. Portanto, os custos indiretos se referem à morbidade e à mortalidade advindas de uma enfermidade e medem o impacto na produtividade nacional por unidades monetárias (Brasil, 2014).

1.3.2 Modelagens mais usuais

As modelagens são ferramentas analíticas que representam a realidade e têm o propósito de informar sobre decisões em saúde e alocação de recursos. Dessa forma, criam o cenário da doença a ser avaliada e comparam diferentes estratégias em saúde, obtendo resultados e custos. As modelagens são utilizadas quando não há possibilidade de ser realizado um ensaio clínico associado a uma avaliação econômica e são usadas para fornecer respostas para tomada de decisão em saúde (Brasil, 2014).

1.3.2.1 Modelo de Markov (MM)

Os Modelos de Markov (MM), que também podem ser denominados de modelos de estados transicionais, são os mais comuns de serem utilizados na literatura, pois empregam horizontes de tempo maiores e as probabilidades no modelo variam ao longo do tempo. Os elementos deste modelo são: (i) estados de saúde, (ii) transições e suas probabilidades, (iii) duração de ciclo, (iv) valores associados a cada estado, como os custos e desfechos em saúde e (v) testes lógicos realizados por ciclo para determinar transições e condição de término. Neste sentido, há duas maneiras de construir o MM, por simulação de coortes ou por microsimulação (Brasil, 2014).

A simulação por coortes é mais simples, mais conhecida, porém com a limitação de que eventos prévios não afetam eventos futuros. Já a microsimulação é mais complexa e para se ter estabilidade nas estimativas é necessário mais de meio milhão de simulações de indivíduos, que devem ser cruzados com milhares de parâmetros. Logo, este último modelo necessita de vários dias de rotação de simulação (Brasil, 2014).

Nos MM, os estados são as condições de saúde que um paciente pode apresentar durante e após o tratamento. Na ausência de intervenções médicas, eles imitam a progressão natural da doença e a evolução da saúde ao longo do tempo, o que seria a história natural da doença. Assim, oferecem uma estrutura quantitativa para avaliar o impacto das decisões clínicas na saúde (McCullum et al., 2024).

1.3.2.2 Modelos em Árvore de Decisão (MAD)

Os Modelos em Árvores de Decisão (MAD) empregam horizontes temporais curtos e por isso têm seu uso limitado, sendo adequadas para doenças agudas em que não há repetição

de eventos (Brasil, 2014). Ainda, pode estar sujeito a sobreajustes e subajustes quando utilizado um conjunto de dados pequeno, limitando a generalização e a robustez dos modelos resultantes. Os MAD são construídos usando software de mineração de dados com pacotes estatísticos incluídos. Dessa forma, são utilizados para classificação, predição, interpretação e manipulação de dados em diversas aplicações em saúde. As vantagens deste modelo estão na simplicidade entre as variáveis de entrada e de destino, na fácil interpretação dos dados, nas abordagens não paramétricas que são sem suposições distributivas, na facilidade em lidar com valores ausentes sem precisar recorrer à imputação e com dados muito distorcidos sem precisar transformá-los, além de ser robusto para valores atípicos (Song; Lu, 2015).

1.3.3 Análises Econômicas em Saúde

1.3.3.1 Descrição de custos e resultados

A avaliação econômica em saúde desempenha um papel crucial na otimização da alocação de recursos em sistemas de saúde, especialmente em contextos de recursos limitados, como o SUS no Brasil. O SUS, sendo um dos maiores sistemas de saúde públicos do mundo, enfrenta o desafio de garantir o acesso universal, a equidade e a integralidade da atenção à saúde para uma população diversificada. Neste cenário, a análise de custos e resultados torna-se uma ferramenta indispensável para subsidiar decisões sobre a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde (Brasil, 2014).

O Ministério da Saúde brasileiro, por meio da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), estabeleceu diretrizes metodológicas para a avaliação econômica de tecnologias em saúde, visando padronizar e qualificar os estudos que apoiam as decisões sobre a alocação de recursos. Essas diretrizes abrangem quatro abordagens principais: análise de custo-utilidade (ACU), análise de custo-efetividade (ACE), análise de custo-benefício (ACB) e análise de custo-minimização (ACM), cada uma com suas características e aplicações específicas (Drummond et al., 2015). A seguir serão descritos os principais tipos de análises de custos.

1.3.3.2 Custo-minimização (ACM)

A ACM é utilizada quando os resultados de diferentes intervenções são equivalentes, focando na identificação da alternativa de menor custo. Por exemplo, ao comparar dois medicamentos genéricos com a mesma eficácia, a escolha recai sobre o mais econômico. No entanto, essa abordagem é limitada a situações com evidências robustas de equivalência de resultados (Drummond et al., 2015).

1.3.3.3 Custo-efetividade (ACE)

A ACE, por sua vez, compara os custos e os resultados em unidades naturais, como anos de vida ganhos ou casos de doenças prevenidos. Essa abordagem é amplamente utilizada no SUS para priorizar intervenções que maximizam o impacto com os recursos disponíveis, considerando a capacidade de reduzir desigualdades e ampliar o acesso aos serviços de saúde (Prado, 2015).

1.3.3.4 Custo-benefício (ACB)

A ACB atribui um valor monetário tanto aos custos quanto aos resultados, permitindo a comparação direta entre diferentes projetos ou políticas. No contexto brasileiro é importante considerar a perspectiva societal, incluindo os impactos diretos e indiretos sobre a saúde e o bem-estar da população (Brasil, 2014; Rabelo et al., 2015).

1.3.3.5 Custo-utilidade (ACU)

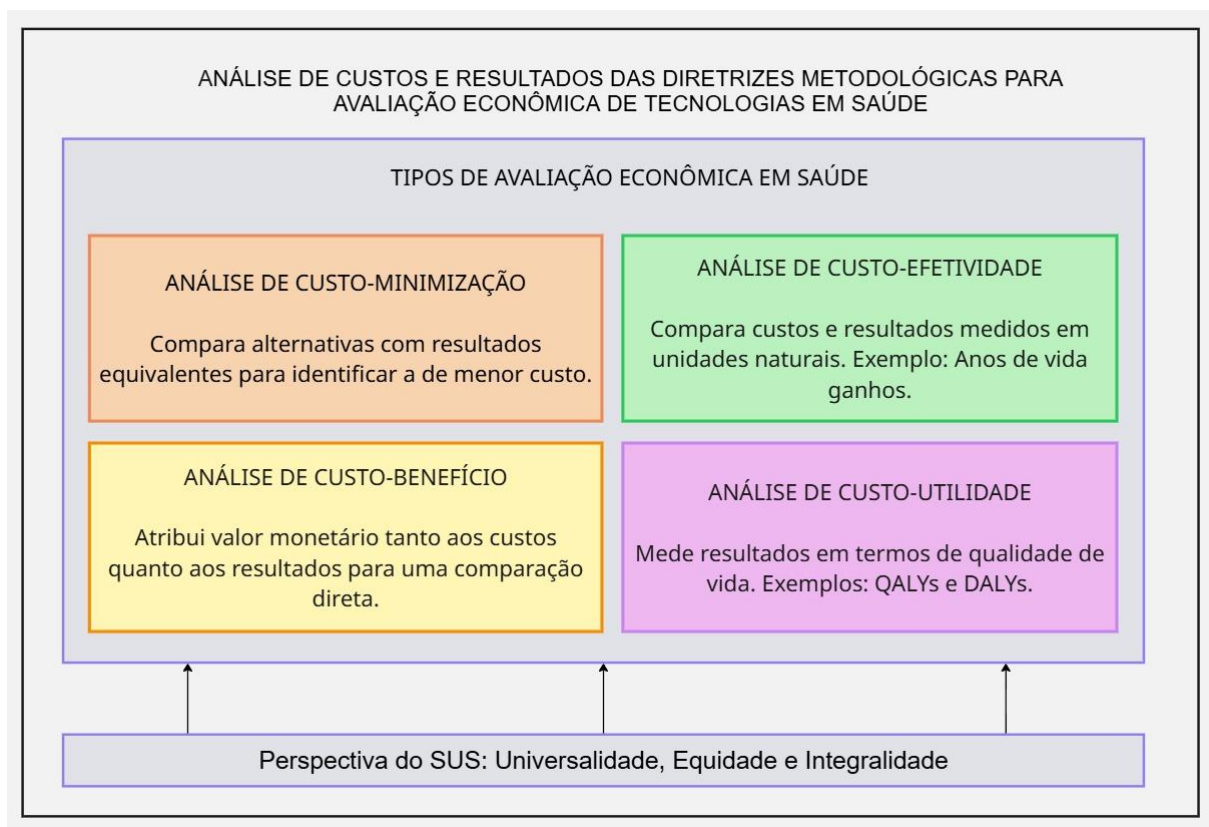
A ACU avalia os resultados em termos de qualidade de vida, utilizando métricas como Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (QALY). Essa abordagem é crucial para avaliar intervenções que visam não apenas prolongar a vida, mas também melhorar sua qualidade, considerando aspectos como dor, mobilidade e capacidade funcional (Secoli et al., 2010).

Além das abordagens metodológicas, as diretrizes do Ministério da Saúde enfatizam a importância de considerar aspectos éticos, legais e sociais nas avaliações econômicas. A tomada de decisão em saúde não se baseia apenas em critérios de eficiência econômica, mas também em princípios como equidade, justiça distributiva e direito à saúde (Prado, 2015).

No contexto atual de restrições orçamentárias e aumento da demanda por serviços de saúde, a avaliação econômica torna-se ainda mais relevante para subsidiar a alocação de recursos no SUS. As diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde brasileiro contribuem para padronizar e qualificar esses estudos, promovendo maior transparência, comparabilidade e aplicabilidade dos resultados no contexto brasileiro (Brasil, 2014; Silva; Silva; Pereira, 2016).

Nesse sentido, considerando as análises econômicas em saúde, foi elaborado um resumo esquemático sobre as análises de custos para avaliação econômica de tecnologias em saúde e ilustrado a seguir na Figura 1.3.3.

Figura 1.3.3 – Resumo esquemático sobre análise de custos para avaliação econômica de tecnologias em saúde.



Fonte: Adaptado das diretrizes de avaliação econômica brasileiras (Brasil, 2014). **Legenda:** QALY – Anos de Vida Ajustados pela Qualidade; DALY - Anos de Vida Ajustados pela Incapacidade.

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 Objetivo Geral

Avaliar e sintetizar evidências sobre a eficiência econômica dos principais curativos e fototerapia no tratamento de úlceras de pé diabético (UPD), considerando dados de custo, eficácia clínica e impacto sobre os sistemas de saúde.

1.4.2 Objetivos Específicos

- ✓ Identificar e selecionar estudos científicos que avaliem intervenções com curativos e/ou fototerapia para o tratamento de UPD, por meio de busca sistemática nas bases de dados.
- ✓ Caracterizar os tipos de intervenções avaliadas nos estudos incluídos (tipos de curativos e modalidades de fototerapia) e os perfis populacionais simulados ou reais.
- ✓ Descrever os modelos de análise econômica utilizados, incluindo perspectiva adotada, horizonte temporal, tipo de modelagem e medidas de custo-efetividade.
- ✓ Comparar os custos diretos e totais estimados associados às tecnologias tradicionais e emergentes para cicatrização de UPD.
- ✓ Analisar os desfechos clínicos e econômicos relatados nos estudos, tais como tempo de cicatrização, taxa de amputação, eventos adversos, QALY e custo por unidade de desfecho.
- ✓ Avaliar o risco de viés dos estudos incluídos, utilizando ferramentas específicas para estudos de avaliação econômica em saúde.
- ✓ Identificar lacunas de evidência e limitações metodológicas nos estudos analisados, destacando implicações para a prática clínica, a gestão em saúde e a formulação de políticas públicas.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma Revisão Sistemática (RS) da eficiência econômica de curativos e da fototerapia para a cicatrização da UPD, em concordância com as diretrizes metodológicas para este delineamento e as diretrizes de Avaliação Econômica, ambas do Ministério da Saúde do Brasil (Brasil, 2014; Brasil, 2021).

Esta pesquisa foi estruturada conforme o acrônimo PICO (Araújo, 2020; Metley et al., 2014), onde o P (População) foram os indivíduos com UPD, a I (Intervenção) foram os principais curativos e fototerapia utilizados na cicatrização das UPD, o C (Comparador) não se aplicou e o O (Desfechos) foram os primários – custos diretos e totais destes procedimentos e os secundários – a terapêutica com menor e com maior eficiência, o tempo de tratamento estimado para cada conduta, as terapêuticas utilizadas no SUS e descritas na literatura, as morbidades e eventos adversos relatados e outros desfechos econômicos importantes para essa avaliação.

Essa RS foi elaborada com base na problemática relacionada aos custos em saúde dos curativos e fototerapia para cicatrização da UPD. Considerando esse panorama, a pergunta de pesquisa que direcionou a elaboração desta RS foi: “Há eficiência econômica nos curativos e na fototerapia utilizadas para a cicatrização das UPD?”.

2.1 ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS

A análise ética pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) é dispensada para estudos que utilizam informações de acesso público, conforme as recomendações do Conselho Nacional de Saúde (CNS), atendendo às Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos - Resolução CNS 510/2016. Por este estudo ser uma RS de avaliação de custos em saúde e por envolver apenas dados de domínio público sem envolvimento de pesquisas experimentais em seres humanos, não se fez necessário a aprovação por parte do sistema CEP/CONEP, pela Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011.

2.2 REVISÃO SISTEMÁTICA

As RS de avaliações econômicas aprimoram a compreensão dos tomadores de decisão sobre as circunstâncias que levam a uma intervenção ser mais custo-efetiva do que a comparadora e isso deve orientar a formulação da revisão (Gomersall et al., 2015).

2.2.1 Protocolo e Registro

Esta RS foi elaborada em concordância com o *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols* (PRISMA-P) (Shamseer et al., 2015), conforme o Apêndice I, e registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), sob número de registro: CRD42024582686 .

2.2.2 Fonte de informações e Estratégias de busca

Para realização desta pesquisa foi elaborada uma *string* geral, desenvolvida mediante consulta de termos descritores no DeCS/MeSH e Emtree e seus correlatos, recorrendo-se aos operadores booleanos “AND” e “OR” para esta combinação, conforme Apêndice II. A *string* geral utilizada foi: ((“*Diabetic Foot Ulcer*” OR “*Diabetic foot*” OR “*Foot Ulcer*” OR “*Foot Ulcers*” OR “*Plantar Ulcer*” OR “*Plantar Ulcers*” OR (Ulcer AND Foot) OR (Ulcer AND Plantar) OR (Ulcers AND Foot) OR (Ulcers AND Plantar) OR “*Diabetic Feet*” OR (Feet AND Diabetic) OR (“*Foot Ulcer*” AND Diabetic) OR (Foot AND Diabetic)) AND (“*Cost Savings*” OR “*Cost Saving*” OR (Saving AND Cost) OR (Savings AND Cost) OR “*Cost Control*” OR (Containment AND Cost) OR (Containments AND Cost) OR (Control AND Cost) OR (Controls AND Cost) OR “*Cost Containment*” OR “*Cost Containments*” OR “*Cost Controls*” OR “*Costs and Cost Analysis*” OR Affordabilities OR Affordability OR (Analyses AND Cost) OR (Analyses AND “*Cost-Minimization*”) OR (Analysis AND Cost) OR (Analysis AND “*Cost-Minimization*”) OR (Comparison AND Cost) OR (Comparisons AND Cost) OR Cost OR “*Cost Analyses*” OR “*Cost Analysis*” OR “*Cost Comparison*” OR “*Cost Comparisons*” OR “*Cost Measure*” OR “*Cost Measures*” OR “*Cost Minimization Analysis*” OR (Cost AND “*Cost Analysis*”) OR “*Cost-Minimization Analyses*” OR “*Cost-Minimization Analysis*” OR Costs OR “*Costs and Cost Analyses*” OR (Costs AND “*Cost Analysis*”) OR (Measure AND Cost) OR (Measures AND Cost) OR Pricing OR “*Hospital Costs*” OR (Cost AND Hospital) OR (Costs AND Hospital) OR “*Hospital Cost*” OR “*Health Care Costs*” OR (Cost AND Health) OR (Cost AND “*Health Care*”) OR (Cost AND Healthcare) OR (Cost AND “*Medical Care*”) OR (Cost AND Treatment) OR (Costs AND Health) OR (Costs AND “*Health Care*”) OR (Costs AND Healthcare) OR (Costs AND “*Medical Care*”) OR (Costs AND Treatment) OR “*Health Care Cost*” OR “*Health*

Cost” OR “*Health Costs*” OR “*Healthcare Cost*” OR “*Healthcare Costs*” OR “*Medical Care Cost*” OR “*Medical Care Costs*” OR “*Treatment Cost*” OR “*Treatment Costs*” OR “*Direct Service Costs*” OR (Cost AND “*Direct Service*”) OR (Costs AND “*Direct Service*”) OR “*Direct Service Cost*” OR (“*Service Cost*” AND Direct) OR (“*Service Costs*” AND Direct) OR “*Cost-Effectiveness Analysis*” OR “*Efficiency*” OR “*Cost-Benefit Analysis*”) AND (“*Wound Healing*” OR “*Wound Infection*” OR “*Wound Closure Techniques*” OR “*Wounds and Injuries*” OR (Healing AND Wound) OR (Healings AND Wound) OR “*Wound Healings*” OR (“*Closure Technique*” AND Surgical) OR (“*Closure Technique*” AND Wound) OR (“*Closure Techniques*” AND Surgical) OR (“*Closure Techniques*” AND Wound) OR “*Surgical Closure Technique*” OR “*Surgical Closure Techniques*” OR (Technique AND “*Surgical Closure*”) OR (Technique AND “*Wound Closure*”) OR (Techniques AND “*Surgical Closure*”) OR (Techniques AND “*Wound Closure*”) OR “*Wound Closure Technique*”)).

As bases de dados pesquisadas incluíram as de literatura científica - BVS (Bireme e Lilacs), CINAHL, *Cochrane Library*, Embase, IEEE *Xplore*, PEDro, Medline via PubMed, SciELO, *ScienceDirect*, Scopus e Web of Science (*Clarivate Analytics*) - e as de literatura cinzenta - BMC/ISRCTNregistry, *ClinicalTrials*, *Cochrane Library Trials*, *European Union Clinical Trials Register*, ICTRP - *International Clinical Trials Registry Platform*, PACTR - *Pan African Clinical Trail Registry* e ReBEC. Para busca nestas bases foram necessárias a elaboração de *strings* específicas, devido a particularidade de cada uma delas, e estas se encontram discriminadas nos resultados desta pesquisa. Dessa forma, as buscas foram realizadas em 30 e 31 de maio de 2024 utilizando o filtro de “busca avançada” em “títulos, resumos e palavras-chaves”, sem limite temporal ou por tipos de estudos. O limite temporal para publicações dos últimos 10 anos foi estabelecido posteriormente, durante a Fase I desta revisão. Já para literatura cinzenta foi utilizado um filtro a mais que os mencionados anteriormente, o de “estudos com resultados”.

Por fim, as duplicatas foram removidas utilizando o software de gerenciamento bibliográfico Rayyan® – *Intelligent Systematic Review* (Ouzzani et al., 2016).

2.2.3 Critérios de elegibilidade

2.2.3.1 Critérios de inclusão

Como critérios de inclusão foram considerados: estudos publicados em inglês ou português, que estivessem disponíveis na íntegra, publicados nos últimos 10 anos e em coerência com o PICO proposto.

2.2.3.2 Critérios de exclusão

Como critérios de exclusão foram considerados: os idiomas diversos do inglês e português, os estudos não disponíveis para leitura completa, as dissertações, teses, resumos simples e expandidos, além de pesquisas que não abordavam o tema proposto.

2.2.4 Seleção das evidências

Os estudos identificados nas bases de dados foram selecionados na Fase 1, através da leitura de títulos e resumos, de forma independente, pelos autores L.P.G.C.A. e R.G.A. Já na Fase 2, onde a escolha das publicações a serem incluídas nesta RS se deram pela leitura de texto completo, foi realizada por dois pares de pesquisadores: (i) L.P.G.C.A e R.G.A. para a leitura de metade dos estudos desta fase e (ii) M.L.B.C. e W.C.F.C. para a outra metade dos estudos. As inconformidades entre a seleção dos estudos foram removidas após reunião e explanação dos motivos do julgamento e, posteriormente, acordados a inclusão ou exclusão com base no PICO proposto. O software utilizado para essas fases foi o Rayyan® e para a organização do quantitativo de publicações elegíveis em cada fase foi utilizado o Fluxograma PRISMA2020 (Page et al., 2021).

2.2.5 Extração de dados

Para a extração de dados dos estudos elegíveis, após a Fase 2, utilizou-se dois modelos de quadros padronizados, sendo um para características dos artigos e outro para os desfechos encontrados. Esta extração foi realizada de forma independente pelos mesmos pares de autores da Fase 2 desta RS. Neste sentido, foram identificados no primeiro quadro informações como: (i) Identificador (ID) do Rayyan®, autores, ano e país do estudo, (ii) Design, que é a modelagem econômica adotada, (iii) Condução do estudo, se por simulação ou por ensaio clínico, (iv) Origem dos dados utilizados no estudo, (v) Características da população estudada, (vi) Horizonte temporal, dado em anos, (vii) Estados de saúde analisados e (viii) Perspectivas analisadas no estudo.

Posteriormente, foram identificados no segundo quadro, referente aos desfechos, itens como: (i) ID do Rayyan®, autores, ano e país do estudo, (ii) Desfechos em saúde, (iii) Desfechos econômicos e (iv) Tipo de análise econômica em saúde e Custos diretos ou totais por paciente. O desfecho principal analisado foi o custo direto e total na perspectiva adotada pela pesquisa.

2.3 SÍNTESE DOS DADOS

2.3.1 Concordância entre os revisores

A porcentagem de concordância geral entre os pares de revisores na Fase 2 desta pesquisa foi mensurada através do Kappa Multiavaliador Marginal Livre (KMML), que é uma medida de concordância ajustada ao acaso utilizando a fórmula de variância de Gwet (2010) e considerando o Índice de Concordância (IC) de 95%. O KMML é utilizado quando os avaliadores não são forçados a atribuir um certo número de casos a cada categoria (Randolph, 2005).

Dessa forma, a interpretação do KMML considerou: (-1,0) como discordância perfeita sendo a concordância entre os revisores menor que a esperada ao acaso, (0,0) concordância igual ao acaso e (1,0) concordância perfeita. Ainda nesta interpretação, o valor final do KMML encontrado foi classificado pela faixa da regra geral de Altman (1991) quanto a concordância considerada: (i) até 20% - muito fraca, (ii) entre 21% e 40% - fraca, (iii) entre 41% e 60% - moderada, (iv) entre 61% e 80% - boa e (v) acima de 81% - muito boa.

2.3.2 Análise Bibliométrica

Para a análise bibliométrica desta revisão foi utilizado o software VOSviewer® *version* 1.6.20 (CWTS, 2023) e os estudos para esta verificação foram os incluídos na Fase 2. Os dados mapeados foram: autoria e coautoria, co-ocorrência de palavras-chaves, citações, acoplamento bibliográfico, bem como a relação e força total entre eles. A leitura dos dados pelo VOSviewer® foi realizada com o arquivo exportado do tipo EndNote. Já as escolhas dos tipos de análises foram: (i) coautoria, com unidade de análise sendo os autores e (ii) co-ocorrência, com unidade de análise sendo as palavras-chaves. Posteriormente, foi escolhido o método de contagem completo para formação dos gráficos.

Na análise de autoria e coautoria foi selecionado um limite de até 25 autores principais por documento e um filtro mínimo de um documento por autor, para que todos fossem registrados e fossem observados os maiores *clusters* de pesquisa e suas relações. Já para a análise de co-ocorrência o filtro utilizado foi mínimo de 5 ocorrências por palavra-chave.

Os modelos de gráficos selecionados para visualização foram em Rede e em Sobreposição, ambos em escala 1.0, com peso por documentos, etiquetas com tamanho 1.0, *clusters* em círculos, com a coloração padrão do software e máximo de 30 linhas de relação entre os *clusters*. Para o de Sobreposição em escala por ano de publicação, foi identificado o

intervalo de 2022 a 2024 nos estudos. O método de análise foi normalizado pela força da associação entre eles.

2.3.3 Análise dos dados tabelados

Os modelos de quadros padronizados para extração dos dados foram testados com três estudos aleatórios incluídos na Fase 2 desta revisão. Posteriormente, foram extraídos os dados dos estudos incluídos, de forma independente, pelos mesmos pares de autores da Fase 2.

O quadro de características dos estudos permitiu identificar os modelos de análises econômicas em saúde mais utilizados para verificar custo, além de apontar a perspectiva de interesse mais frequente nas pesquisas. Esses dados associados a população avaliada por estudo e a identificação do horizonte temporal, facilitaram a interpretação crítica e a aplicabilidade dos resultados. Além disso, foi possível observar a origem dos dados utilizados para compor as modelagens e os estados de saúde analisados, que aplicados a uma grande coorte hipotética forneceram dados importantes e de fácil visualização sobre os desfechos pretendidos nesta revisão.

Por fim, o quadro de desfechos sumarizou os dados quantitativos de custos para a pesquisa analisada. Ainda, foi possível elencar os desfechos em saúde e os econômicos, de forma paralela, para melhor identificação das intervenções custo-efetivas, assim como o tipo de análise econômica aplicada a cada estudo e os custos diretos ou totais por paciente na moeda operada na pesquisa.

2.3.4 Avaliação do risco de viés

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos é importante, pois estes erros sistemáticos podem interferir nos resultados e nas conclusões, assim como na efetividade e segurança desses desfechos (Sterne et al., 2019). Nesta revisão, a análise do risco de viés foi realizada pelo autor R.G.A. e revisada pela autora L.P.G.C.A, utilizando uma ferramenta específica para avaliação de estudos econômicos baseados em simulações com uso de ensaios clínicos previamente publicados em um artigo anterior. Essa ferramenta é o Checklist ECOBIAS, que apresenta 22 itens a serem analisados. Este checklist é dividido em Parte A, que faz uma verificação geral de onze itens como: perspectiva, comparador, medição de custos, viés de coleta de dados, viés de avaliação, viés de análise de resultados econômicos, contagem dupla, desconto, sensibilidade limitada, financiamento e viés de relato e publicação. Além dessa análise há a Parte B, que faz a verificação dos aspectos específicos do estudo analisando os outros onze itens: viés estrutural, viés do comparador, viés do modelo adotado, horizonte de tempo limitado, identificação dos dados, os dados de base, efeitos do tratamento, pesos da

qualidade de vida, transparência dos dados, escopo limitado e consistência interna (Adarkwah et al., 2015).

O Checklist ECOBIAS apresenta uma visão geral e completa dos vieses que podem ocorrer em avaliações econômicas baseadas em modelos e ensaios. Dessa forma, contrasta com a lista de verificação *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS), a mais frequentemente utilizada, que trata da divulgação de avaliações econômicas e apresenta de forma mais geral as avaliações baseadas em modelos, apenas (Adarkwah et al., 2015).

2.4 ANÁLISE DE CUSTOS EM SAÚDE

Para mensuração de custos e resultados foi elaborada uma tabela contendo o nome do curativo ou fototerapia encontrada nos estudos elegíveis para esta revisão, o custo direto e total em valores na moeda encontrada no estudo e a conversão para o dólar americano. Segundo alguns pesquisadores, justifica-se a apresentação do custo em dólares americanos, por ser esta considerada a moeda de referência internacional (Cortez et al., 2019).

Ainda para esta análise de custos foram discutidos além dos dados tabelados outras informações quantitativas e qualitativas provenientes dos estudos incluídos nesta revisão.

2.5 ANÁLISE QUALITATIVA DOS DADOS ENCONTRADOS

Para a análise qualitativa foi realizada um agrupamento de desfechos em forma de tópicos para a discussão final. Os desfechos mais relevantes encontrados foram: (i) custos totais, (ii) custos diretos e (iii) custos indiretos. Ainda, foram mantidas as categorias analíticas dos resultados discutidos nos quadros padronizados. Dessa forma, os dados qualitativos foram analisados através da metodologia de análise de conteúdo do tipo temática.

A análise de conteúdo temática é uma técnica de tratamento de dados coletados com interpretação objetiva e sistemática. Para a realização deste processo é necessária uma pré-análise, uma extrapolação do material encontrado, e por fim, a inferência e interpretação dos dados (Guerra, 2014).

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 SELEÇÃO DAS FONTES DE EVIDÊNCIAS

Nesta pesquisa foram encontrados um total de 1.520 estudos nas bases de dados de literatura científica e cinzenta, através das *strings* específicas. As *strings* específicas utilizadas e o quantitativo de estudos encontrados em cada base estão identificados na Tabela 3.1 abaixo.

Tabela 3.1 – Bases de dados pesquisadas e quantidade de estudos identificados.

TIPOS DE BASES	BASE DE DADOS	STRING ESPECÍFICA	QUANTIDADE DE ESTUDOS
LITERATURA CIENTÍFICA	BVS (BIREME)	Title, abstract, subject: ((“Diabetic Foot” OR “Foot Ulcer”)) AND ((“Cost-Effectiveness Analysis” OR “Efficiency” OR “Costs and Cost Analysis” OR “Cost-Benefit Analysis”) OR (“Wound Healing” OR “Wound Infection” OR “Wound Closure Techniques” OR “Wounds and Injuries”))	278
	BVS (LILACS)	Title, abstract, subject: ((“Diabetic Foot” OR “Foot Ulcer”)) AND ((“Cost-Effectiveness Analysis” OR “Efficiency” OR “Costs and Cost Analysis” OR “Cost-Benefit Analysis”) OR (“Wound Healing” OR “Wound Infection” OR “Wound Closure Techniques” OR “Wounds and Injuries”))	09
	CINAHL (EBSCO)	AB ("diabetic foot" OR "foot ulcer") AND AB "cost"	0
	<i>Cochrane Library</i>	("diabetic foot" OR "foot ulcer") in Title Abstract Keyword AND "cost" in Title Abstract Keyword	17
	Embase	('diabetic foot infection'/exp OR 'diabetic foot infection' OR 'diabetic foot ulcer'/exp OR 'diabetic foot ulcer') AND ('economic evaluation'/exp OR 'economic evaluation') AND ('wound healing'/exp OR 'wound healing' OR 'injury'/exp OR 'injury');ab	100
	IEEE <i>Xplore</i>	("Abstract": "diabetic foot") AND ("Abstract": "cost")	32
	PEDro	Abstract & Title: "diabetic foot" AND "cost"	08
	PubMed / MEDLINE	((“Diabetic Foot”[Title/Abstract] OR “Foot Ulcer”) AND (“Cost-Effectiveness Analysis”[Title/Abstract] OR “Efficiency”[Title/Abstract] OR “Costs and Cost Analysis”[Title/Abstract] OR “Cost-Benefit Analysis”[Title/Abstract] OR “Direct Service Costs”[Title/Abstract] OR (Technology[Title/Abstract] AND High-Cost[Title/Abstract]) OR “Low Cost	71

		Technology"[Title/Abstract] OR "Culturally Appropriate Technology"[Title/Abstract]) AND ((Technology Assessment[Title/Abstract] AND Biomedical[Title/Abstract]) OR "Biomedical Technology"[Title/Abstract] OR "Wound Healing"[Title/Abstract] OR "Wound Infection"[Title/Abstract] OR "Wound Closure Techniques"[Title/Abstract] OR "Wounds and Injuries"[Title/Abstract]))	
	SciELO	(ab:("diabetic foot")) E (ab:("Wounds and Injuries"))	02
	ScienceDirect	Title, abstract, keywords:((“Diabetic Foot” OR “Foot Ulcer”) AND (“Cost-Effectiveness Analysis” OR “Costs and Cost Analysis” OR “Cost-Benefit Analysis” OR “Culturally Appropriate Technology”))	14
	Scopus	TITLE-ABS-KEY (("Diabetic Foot" OR "Foot Ulcer") AND ("Cost-Effectiveness Analysis" OR "Efficiency" OR "Costs and Cost Analysis" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Direct Service Costs") AND ("Wound Healing" OR "Wound Infection" OR "Wound Closure Techniques" OR "Wounds and Injuries"))	452
	Web of Science (Clarivate Analytics)	AB=((“Diabetic Foot” OR “Foot Ulcer”) AND (“Cost-Effectiveness Analysis” OR “Efficiency” OR “Costs and Cost Analysis” OR “Cost-Benefit Analysis” OR “Direct Service Costs” OR (Technology AND High-Cost) OR “Low Cost Technology” OR “Culturally Appropriate Technology”) AND ((Technology Assessment AND Biomedical) OR “Biomedical Technology” OR “Wound Healing” OR “Wound Infection” OR “Wound Closure Techniques” OR “Wounds and Injuries”))	54
LITERATURA CINZENTA	BMC / ISRCTNregistry	Keyword: diabetic foot / within Condition: Diabetic foot	39
	*ClinicalTrials	"diabetic foot" Other terms: "cost" Terminated studies Adult (18 - 64), Older adult (65+) Studies with results	06
	Cochrane Library Trials	("diabetic foot" OR "foot ulcer") in Title Abstract Keyword AND "cost" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	437
	*European Union Clinical Trials Register	“diabetic foot” Filters: Select Trial Status – Completed / Trials with results	0
	*ICTRP - International Clinical Trials Registry Platform	Title: “diabetic foot”. Filters: With results only.	0
	PACTR - Pan African Clinical Trail Registry	“diabetic foot” Filters: Disease Respiratory	0

ReBEC	“diabetic foot”	1
TOTAL DE ESTUDOS ENCONTRADOS =		1.520

Fonte: Elaborado pelo autor com dados da pesquisa (2025). Utilizado apenas filtros de busca avançada e sem limite temporal – buscas por títulos, resumos e palavras-chaves. As buscas foram realizadas pelos autores Ronaldo Gonçalves Abreu (R.G.A) e Ludmilla Pinto Guiotti Cintra Abreu (L.P.G.C.A), no período de 30 e 31 de maio de 2024. ***Filtro:** Estudos com resultados.

Dessa forma, do total de 1.520 estudos, 709 foram identificados como duplicatas pelo software Rayyan[®], sendo excluídos 415 estudos após a análise. Portanto, 1.105 publicações foram avaliadas na triagem da Fase 1 desta revisão. Após essa triagem, 53 estudos foram encaminhados para serem avaliados na Fase 2 – leitura do texto completo, dos quais 6 foram elegíveis para extração de dados, conforme descrito no Fluxograma PRISMA2020 (Page et al., 2021), no Apêndice III. Os estudos excluídos na Fase 2 foram identificados e descritos os motivos de exclusão em um quadro denominado Mapa de Evidências, conforme Apêndice IV desta revisão.

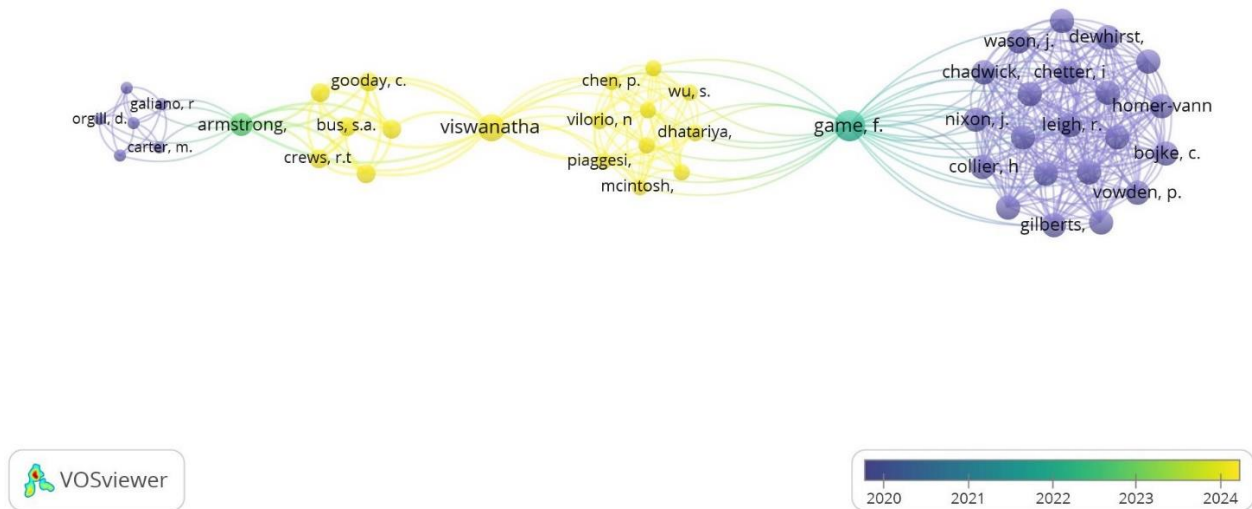
Ainda nesta etapa de identificação dos estudos incluídos, foi analisado a concordância entre os pares de revisores que triaram a Fase 2. A porcentagem de concordância geral para esta revisão foi de 86,79%. O KMML foi de 0,74 [0,55-0,92] para um IC de 95%, havendo discordâncias entre os avaliadores em sete dos cinquenta e três estudos elegíveis para a Fase 2. As discordâncias se deram quanto a inclusão das pesquisas que abordavam custos hospitalares totais e não cicatrização de UPD especificamente. Apesar desses conflitos, o KMML apresentou um valor alto sendo considerado pela regra geral de Altman (1991), uma concordância “boa” estando entre 0,61 e 0,80. Este julgamento dos estudos da Fase 2 pode ser observado no Apêndice V desta revisão.

3.2 ANÁLISE BIBLIOMÉTRICA

O software VOSviewer[®] *version* 1.6.20 (CWTS,2023) encontrou 306 autores no total das publicações da Fase 2, conectados entre si por estudos. Ainda, foi possível observar que os círculos que compõe a Figura 3.2.1 abaixo, foram aproximadamente do mesmo tamanho, indicando não haver maior frequência e volume de publicações entre estes autores. Além disso, os maiores grupos de pesquisa nesta temática se localizam no Canadá, Alemanha, EUA e Itália, respectivamente. Neste sentido, também se identificou pela coloração dos círculos, que a

maioria das pesquisas foram publicadas no intervalo entre 2020 e 2021 apontando a atualidade e relevância do tema.

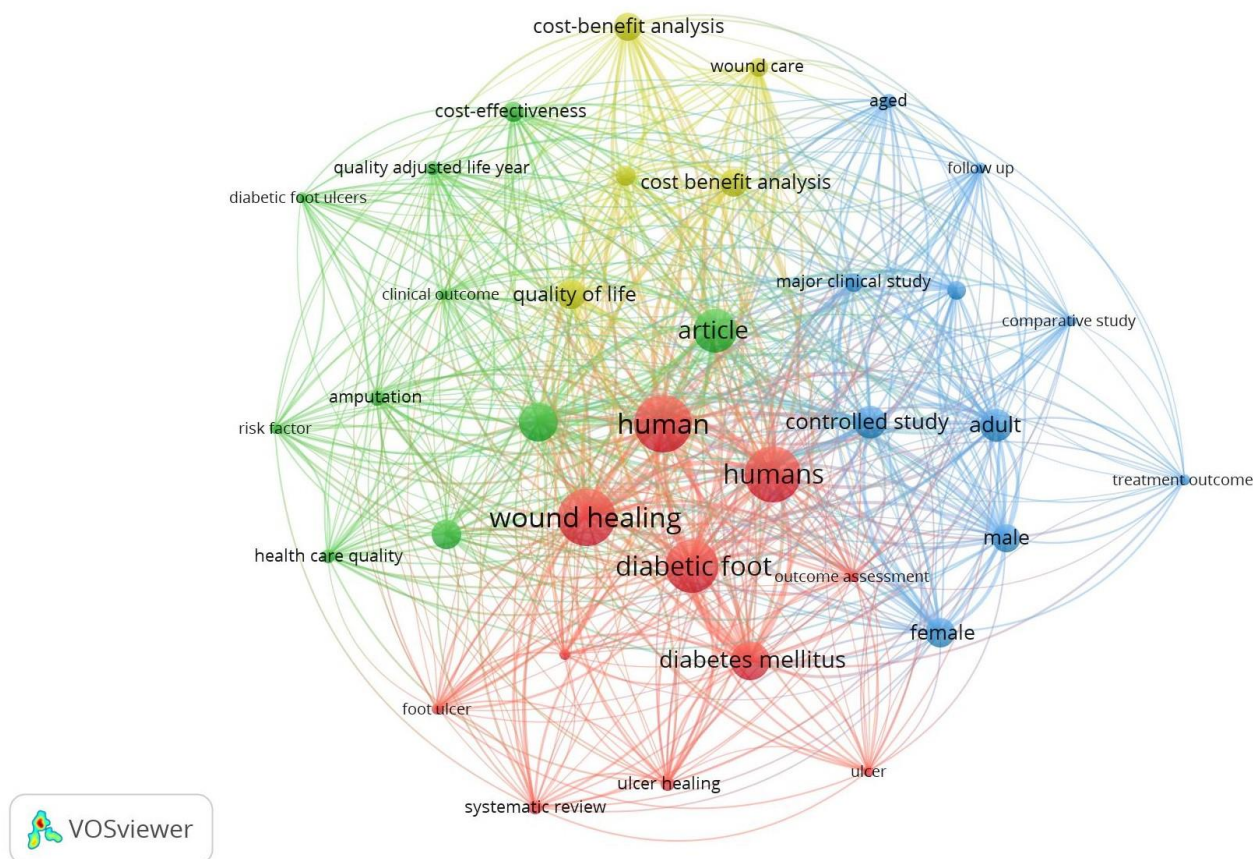
Figura 3.2.1 – Gráfico em Sobreposição de autoria e coautoria por ano das publicações da Fase 2 desta revisão.



Fonte: Elaborado pelo autor com dados da pesquisa (2025), através do software VOSviewer® version 1.6.20 (CWTS, 2023).

Para a análise de co-ocorrência das palavras-chaves, o software encontrou 559 palavras, sendo que 36 delas atendiam ao limite de mínimo de cinco ocorrências entre os estudos da Fase 2. Dessa maneira, observou-se maiores co-ocorrências das palavras-chaves: “*humans*” e seu singular “*human*”, “*wound healing*”, “*diabetic foot*” e “*diabetes mellitus*”. Além disso, observou-se que as palavras relacionadas a custos aparecem em *clusters* menores, indicando poucas pesquisas na área, apesar de extensa busca nas bases de dados. Já os termos mais citados sugerem áreas de pesquisas consolidadas e interesse à comunidade científica, o que pode indicar direções futuras para novas investigações. E por fim, importa destacar que todos os *clusters* que aparecem na Figura 3.2.2 abaixo, onde constam essas análises, estão em língua inglesa, apontando ser este idioma o que apresenta a maior força total de ocorrência entre os estudos da Fase 2 desta revisão.

Figura 3.2.2 – Gráfico em Rede de co-ocorrência das palavras-chaves nas publicações da Fase 2 desta revisão.



Fonte: Elaborado pelo autor com dados da pesquisa (2025), através do software VOSviewer® version 1.6.20 (CWTS, 2023).

3.3 CARACTERÍSTICAS E DESFECHOS DAS FONTES DE EVIDÊNCIAS

Para esta RS foram elegíveis seis estudos, nos quais foram possíveis identificar os vários países de publicação, entre eles a França, o Canadá e a China que produziram juntos uma das pesquisas incluídas, a Austrália, os Estados Unidos da América (EUA), a Alemanha e a Itália. Já acerca do ano de publicação, o intervalo permaneceu entre 2016 e 2024, apresentando a maioria de 2 (cerca de 33,33%) estudos publicados em 2020. Ainda foi observado que, dos estudos incluídos nesta revisão, 5 (aproximadamente 83,33%) apresentaram publicações entre 2020 e 2024, indicando ser esta uma temática de abordagem atual para a literatura e apenas 1 (cerca de 16,67%) estudo publicou sua pesquisa em 2016.

Neste sentido, ao prosseguir com a análise dos delineamentos utilizados nos estudos, foram observados que a maioria, aproximadamente 66,67% deles usaram o MM, cerca de 16,66% usou a Análise de Sensibilidade Probabilística (ASP) e 16,66% não usou simulação por ser uma RS de pequenos estudos clínicos que envolviam o uso de curativos para a cicatrização de UPD.

Dessa forma, por ser a ASP uma técnica usada em modelagem econômica, porém com menor frequência que o MM e o MAD, e por ter sido encontrada nos estudos incluídos nesta revisão, importa que seja examinada. Dessa maneira, a ASP permite ao modelador quantificar o nível de confiança no resultado da análise, em relação à incerteza nas entradas do modelo. Em uma ASP, um conjunto de valores de parâmetros de entrada é extraído por amostragem aleatória e o modelo é executado gerando saídas de custo e resultado de saúde e, posteriormente, é repetido de 1.000 a 10.000 vezes, resultando graficamente no plano de custo-efetividade a ser analisado.

Sendo assim, um resultado fundamental de uma APS é a proporção de resultados que são custo-efetivos em relação a um determinado limite de custo-efetividade predefinido (YHEC, 2016). Posto isso, observou-se que a maioria dos estudos incluídos optaram pelo uso do MM na simulação de avaliações econômicas para UPD e uso de curativos. Logo, foi observado que todos os estudos que utilizaram o MM, também analisaram o uso de curativos emergentes comparando-os com os curativos padrões já existentes (sistemas padrões). Ademais, o único estudo a utilizar a ASP, também foi o único estudo a examinar a fototerapia para cicatrização da UPD e incluído nesta revisão.

Além disso, na análise das características dos 6 estudos incluídos, somaram-se 1.213.212 pacientes hipotéticos com UPD através de simulação em 5 (cerca de 83,33%) pesquisas, sendo destes 16.545 (aproximadamente 1,37%) atendidos com uso de fototerapia e 1.196.667 (cerca de 98,63%) com uso de curativos. Em apenas 1 (aproximadamente em 16,67%) pesquisa não houve simulação, sendo uma RS de ensaios clínicos com total do tamanho amostral de 30 pacientes com UPD e investigando o uso de curativos emergentes.

Ainda, considerando a modelagem econômica utilizada nos estudos, verificou-se que para a criação destes modelos em 3 (50%) das pesquisas, as origens dos dados vieram de um grande ensaio clínico randomizado (ECR) denominado EXPLORER, multicêntrico pois envolveu cinco países europeus, duplo-cego e registrado com número NCT01717183 e em 1 (cerca de 16,67%) pesquisa os dados originaram do ECR denominado DANTE, duplo-cego e registrado com número EudraCT: 2010-019598-13. Já nos demais estudos, ou não utilizaram a simulação, 1 (aproximadamente em 16,67%), ou utilizaram dados de pequenos ensaios clínicos produzidos, 1 (aproximadamente em 16,67%), sendo que neste último caso pode ocorrer o viés de sub-representar alguns resultados ou subgrupos da população analisada e de multiplicar esse possível erro para a modelagem aplicada. Neste sentido, quando são utilizados pequenos tamanhos de amostra, o risco de que os resultados observados sejam ao acaso é grande, o que não acontecem em estudos com grande tamanho amostral. Portanto, grandes ECR são mais

confiáveis que os pequenos, porém deve haver cautela ao interpretar os resultados uma vez que tamanhos amostrais grandes podem ampliar qualquer viés presente (EBM Alliance, 2017).

Dessa maneira, ainda considerando as modelagens econômicas, é importante destacar os estados de saúde avaliados em cada estudo. Além disso, para que sejam estimados os benefícios líquidos de uma tecnologia emergente, devem ser avaliados o impacto na saúde e a probabilidade de ocorrência de cada estado de saúde, assim como o tempo de duração destes estados. Os estados de saúde representam a sequência de eventos que podem ocorrer com o uso de uma intervenção e, portanto, uma descrição completa e detalhada de eventos é fundamental nas avaliações econômicas. Essa análise permite avaliar os desfechos importantes da intervenção, considerar um ou vários desfechos de interesse e visualizar se são comuns à todas as alternativas, permitindo uma comparação e um alcance.

Dessa forma, existem técnicas para medir os estados de saúde, e estas são classificadas em: (i) diretas, onde os valores são obtidos de alguma escala de medida e não há transformação dos dados e (ii) indiretas, onde os indivíduos são instruídos a responderem questionários e essas respostas são convertidas em índices de utilidade (Brasil, 2014). Posto isso, os estados de saúde encontrados em 3 (50%) dos estudos incluídos analisaram UPD infectadas, 2 (cerca de 33,33%) dos estudos não criam estados infectados e não infectados para serem analisados e em 1 (cerca de 16,67%) dos estudos analisaram as UPD não infectadas.

Além disso, das 6 pesquisas incluídas verificou-se que apenas 2 (aproximadamente em 33,33%) examinaram o desfecho de amputação e morte nos estados de saúde analisados. Neste sentido, a análise da sobrevida de uma coorte é determinada pelas probabilidades de transição entre os estados de saúde e o estado absoritivo, que é a morte. Esta análise é bastante complexa em qualquer modelagem de doenças crônicas visto que as estimativas devem ser baseadas em dados reais da população, no caso do Brasil nas tábuas de vida do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), e estar em conformidade com o sexo e faixa etária. Ademais, mesmo para modelos que tratam de uma população saudável existe a dificuldade de estimar as probabilidades após os 79 anos de idade, pois essas informações não são fornecidas nas tabelas do IBGE (Brasil, 2014).

Dessa forma, ao prosseguir com a análise das características das populações dos estudos elegíveis, foi possível observar que a maioria, 3 (50%) destas pesquisas, investigaram as UPD de origem neuroisquêmicas e em pacientes com DM do tipo II. Observou-se ainda, em 4 (cerca de 66,67%) pesquisas o uso da Escala de Texas para avaliar o grau das UPD, estando em todos estes estudos classificadas em graus I e II. Esta escala combina os graus de UPD, de zero a três em profundidade da lesão aos estágios de A à D, considerando a presença de infecção, a

hiperemia e o abscesso local (SBACV, 2020). Dessa maneira, a Escala de Texas é mais descritiva, mostra uma associação mais forte com maior risco de amputação e apresenta um sistema de classificação com maior profundidade e alta precisão, cerca de 85% se comparada a outras escalas (Jeon et al., 2017).

Além dessas análises mencionadas, foi identificado o horizonte temporal dos estudos incluídos nesta revisão e foi verificado uma heterogeneidade na seleção deste tempo, variando de 0,08 a 40 anos. O horizonte temporal deve ser capaz de capturar todas as consequências e os custos relevantes para a medida de resultado escolhida. Segundo as diretrizes de avaliação econômica do Ministério da Saúde do Brasil, nesses tipos de estudo devem estar explícitos e justificados o horizonte temporal avaliado, sendo que para as doenças crônicas os estudos devem considerar a expectativa de vida dos pacientes como horizonte temporal prioritário. Os horizontes temporais curtos geralmente são utilizados na análise de condições agudas e para obtenção de desfechos intermediários. Já os múltiplos horizontes temporais são utilizados para construção de diferentes cenários no uso de uma tecnologia emergente em saúde (Brasil, 2014a).

Com relação as perspectivas dos estudos, observou-se um predomínio das avaliações econômicas apenas pela ótica da sociedade em 3 (50%) das pesquisas. Ainda, em 1 (cerca de 16,67%) houve a análise pela ótica da sociedade e de sistemas de saúde, em 1 (cerca de 16,67%) apenas por sistemas de saúde e em 1 (cerca de 16,67%) não informaram a perspectiva do estudo. Dessa forma, destaca-se que as perspectivas da sociedade incluem todos os pagadores, como o seguro de saúde obrigatório, o seguro de saúde suplementar e os pacientes (Silva; Silva; Pereira, 2016).

Neste sentido, as diretrizes de avaliação econômica do Ministério da Saúde do Brasil informam que a perspectiva de estudo para submissões às esferas públicas deve ser a do sistema de saúde como órgão comprador de serviços e recomenda uma análise adicional pela perspectiva da sociedade, na qual devem ser incluídos todos os custos da produção do procedimento e do tempo perdido pelos pacientes e seus familiares, além dos custos relacionados à perda de produtividade e à morte prematura (Brasil, 2014).

Posto isso, considerando todas as análises das características dos estudos incluídos nesta RS, segue o Quadro 3.3.1 com a extração dos dados supramencionados.

Quadro 3.3.1 – Características metodológicas dos estudos incluídos nesta revisão.

(ID), AUTORES, ANO E PAÍS	DESIGN	CONDUÇÃO DO ESTUDO: SIMULAÇÃO OU CLÍNICO	ORIGEM DOS DADOS	POPULAÇÃO ESTUDADA	HORIZONTE TEMPORAL (ANOS)	ESTADOS DE SAÚDE	PERSPECTIVA
(23) Maunoury, 2016 França	MM	Simulação: Coorte de 1.000 indivíduos com UPD	ECR EXPLORER, multicêntrico e duplo- cego, publicado em 2014 (NCT01717183)	Idade: 64,2 ± 11,2 anos DM Tipo 2/Tipo1: 90%/10% UPD superficial (76%) UPD penetrante (24%) Duração da ferida (5 meses) Origem UPD (neuroisquêmica) Escala Texas: Grau I e II	40	UPD infectada UPD não infectada Fechamento Amputação Morte	Sociedade
(30) Wen et al, 2022 Canadá e China	MM + SMC	Simulação: Coorte de 1.000 indivíduos com UPD	ECR EXPLORER, multicêntrico e duplo- cego, publicado em 2014 (NCT01717183) e Estudos de coorte: <i>Alberta's Caring for Diabetes (ABCD)</i>	DM: Tipo 2 Origem UPD (neuroisquêmica) Escala Texas: Grau I e II * Não informam: idade, profundidade e duração.	5	UPD Fechamento Amputação Morte * Não criam estados infectados e não infectados.	Sociedade
(31) Woods et al., 2020 Austrália	(RS) MM + MAD	Simulação: Coorte total com mais de 200.370 indivíduos com UPD. * Um estudo não informa o quantitativo.	4 estudos com uso de curativos na UPD. * Só foram analisados os dados destes estudos.	Idade: acima de 35 anos DM: Tipo 2 * Não informam: origem da UPD, profundidade, duração e grau.	0,4 – 2	UPD infectadas * Não criam estados de amputação, recidivas e morte.	Sociedade e Sistema de Saúde
(38) Lev-Tov; Hermak, 2024 EUA	(RS) SS	Clínico: Coorte total de 30 indivíduos com UPD.	2 estudos com uso de curativos na UPD. * Só foram analisados os dados destes estudos.	Não informam características da população. *Dados contidos na RS.	0,08 – 0,3	UPD com exsudatos * Não criam estados infectados e não infectados,	Não informam

						amputação, recidivas e morte.	
(39) Lobmann et al, 2020 Alemanha	MM + MAD	Simulação: Coorte de 240 indivíduos com UPD.	ECR EXPLORER, multicêntrico e duplo-cego, publicado em 2014 (NCT01717183)	Duração da ferida (até 11 meses) Origem UPD (neuroisquêmica) Escala Texas: Grau I e II * Não informam: idade, tipo de DM e profundidade.	2	UPD não infectadas * Não criam estados de amputação, recidivas e morte.	Sociedade
(41) Lorenzoni et al., 2021 Itália	ASP	Simulação: Coorte de 1.010.672 indivíduos com UPD, sendo destes 16.545 tratados com o PDT- RLP068 + Sistema padrão e 994.127 tratados apenas com o Sistema padrão.	ECR DANTE, duplo-cego, publicado em 2014 (EudraCT: 2010-019598-13)	Escala Texas: Grau I e II * Não informam: idade, tipo de DM, profundidade, duração e origem da UPD.	0,2 - 5	UPD infectadas * Não criam estados de amputação, recidivas e morte.	Sistema de Saúde

Fonte: Elaborado pelo autor com dados da pesquisa (2025). **Legenda:** ASP – Análise de sensibilidade probabilística. DM – Diabetes Mellitus. ECR – Ensaio Clínico Randomizado. ID – Identificador do estudo nas referências bibliográficas desta revisão. MAD – Modelo em Árvore de Decisão. MM – Modelo de Markov. RS – Revisão sistemática. SMC – Simulação de Monte Carlo. SS – Sem simulação. UPD – Úlcera do pé diabético. **Observações:** (*) – Observações pertinentes ao estudo em comparação aos outros incluídos nesta revisão. Sociedade – incluem todos os pagadores (seguro de saúde obrigatório, seguro de saúde suplementar e pacientes) conforme definem Silva; Silva; Pereira (2016).

Ao analisar os desfechos dos estudos incluídos foi observado que estes pesquisaram quatro tipos de curativos e um tipo de fototerapia e que todas essas intervenções consideradas emergentes foram comparadas a intervenções padrões e se mostraram custo-efetivas. Dos curativos investigados, foram identificados em 2 (cerca de 3,33%) estudos o curativo de octasulfato de sacarose (SOS), em 2 (cerca de 3,33%) estudos o curativo com tecnologia lipido-coloidal octassulfato de sacarose ou fator nano-oligossacarídeo (TLC-NOSF), em 1 (aproximadamente em 16,67%) estudo o curativo com tecnologia de resposta à hidratação (HRT) e em 1 (aproximadamente em 16,67%) estudo o curativo com colágeno. Importa

destacar que esse quantitativo foi observado, pois um dos estudos por ser RS de várias técnicas de cicatrização de feridas, analisou mais de um tipo de curativo. Já a fototerapia pesquisada em 1 (cerca de 16,67%) dos estudos foi o Sistema de Terapia Fotodinâmica com fotossensibilizador de RLP068/CI (PDT-RLP068/CI). O RLP068 é um fotossensibilizador de cloreto de ftalocianina de Zinco – Zn (II), tetracatiônico, que possui comprimento de onda vermelho entre 670–780nm e, portanto, um largo espectro de luz visível. Além disso, apresenta um grande potencial de abrasão cutânea para *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e é indicado especificamente com maior frequência para o tratamento de UPD.

Neste sentido, o conceito de antimicrobiano fotodinâmico é a combinação de luz visível, oxigênio e um fotoantimicrobiano capaz de absorver e transferir energia ou elétrons, após a absorção de luz, para o oxigênio molecular gerando as espécies reativas de oxigênio (EROS). Os EROS como o oxigênio singlete, os ânions superóxido e os radicais hidroxilas, têm um amplo espectro de atividade e podem destruir numerosos alvos microbianos moleculares, o que torna muito improvável que os microorganismos possam desenvolver resistência. Portanto, é um mecanismo de ação que não seleciona a resistência fotoantimicrobiana e nem altera a sensibilidade aos fármacos antibacterianos convencionais. Logo, a abordagem antimicrobiana fotodinâmica oferece um enorme potencial de economia, pois reduz o consumo de medicamentos usuais e trata de forma rápida a infecção inicial localizada, garantindo menor exposição do microbioma à pressão seletiva exercida pelos antimicrobianos convencionais (Wainwright et al., 2016).

Ao realizar a análise dos curativos nesta revisão, observou-se que tanto o TLC-NOSF quanto o SOS possuem como base o uso de octasulfato de sacarose, que age inibindo a ação das metaloproteinases da matriz para promover a cicatrização de feridas e tem sido usado para tratar feridas crônicas. O octasulfato de sacarose apresenta uma eficácia de 71,3% na cicatrização de UPD e melhora significativa no fechamento da ferida em UPD neuroisquêmica após cinco meses de tratamento, sem comprometer a segurança, podendo ser considerado o primeiro tratamento tópico específico para UPD neuroisquêmica. No entanto, o octasulfato de sacarose só pode ser usado como tratamento para feridas crônicas leves a moderadas, necessitando de estudos mais relevantes que investiguem efetivamente sua ação na progressão da UPD (Huang et al., 2025). Posto isso, justifica-se o fato dos estudos incluídos nesta revisão analisarem um maior percentual de UPD neuroisquêmicas e de graus I e II na Escala de Texas.

Neste sentido, observou-se o SOS contém apenas o octasulfato de sacarose, enquanto o TLC-NOSF são curativos impregnados com uma matriz de cicatrização lipido-coloide contendo sal de potássio octasulfato de sacarose, que além de inibir o excesso de metaloproteínases da matriz presentes em feridas crônicas, ainda promove a proliferação e migração de células endoteliais, apresentando propriedades superiores de intensificador de cicatrização.

Estas propriedades foram descritas em vários ECR, entre eles o EXPLORER, demonstrando a eficácia deste curativo com o aumento significativo de taxa de fechamento da ferida e redução do tempo para esta cicatrização, se comparado ao curativo neutro. Os curativos neutros comparados foram: hidrocoloide, alginato, espuma e camada de contato. Posteriormente, uma análise combinada de oito estudos observacionais sobre curativos TLC-NOSF na França e na Alemanha, observou mais de 1.306 pacientes com UPD e o tempo de fechamento da ferida significativamente menor para as tratadas com este curativo como primeira linha (Maunoury et al., 2021).

Além desses curativos, foi incluído, nesta revisão, um estudo que analisou o uso do curativo com colágeno na UPD e, também, se apresentou custo-efetivo (Woods et al., 2020). Este curativo atua facilitando a infiltração de fibroblastos no tecido danificado e desempenhando um papel regulador na atividade da protease, o que promove a melhora na cicatrização de feridas. Além disso foi verificado a facilidade de remoção deste curativo em comparação com a gaze úmida (Huang et al., 2025).

E por fim, foi incluído um estudo que pesquisou o uso de um curativo com tecnologia de resposta à hidratação (HRT), também custo-efetivo independente do método de análise. O curativo com HRT são considerados superabsorventes, eles incorporam poliacrilato de sódio como material gelificante além de fibras de celulose hidrofílicas, construindo assim fibras hidrocínéticas. Estas fibras melhoram a absorção e a retenção de grandes quantidades de fluido devido a um efeito osmótico. No entanto, as pesquisas que analisam o curativo com HRT são, em sua maioria, relatos de casos únicos e apresentações em conferências, seguidos por testes de bancada e estudos *in vitro*, o que aponta a necessidade de ECR com amostras relevantes (Lev-Tov; Hermak, 2024). Dessa maneira, pode ser observado que para este curativo com HRT não houve estudos incluídos nesta revisão que utilizaram simulação e modelagens de avaliação econômicas, assim como verificou-se uma coorte total de apenas 30 indivíduos.

Ainda na análise de desfechos em saúde, o uso do curativo TLC-NOSF apresentou redução de duas amputações a cada cem realizadas, um ganho de oito meses sem UPD e três

meses de vida ajustados à qualidade de vida relacionada à saúde do paciente (HRQoL) quando a UPD tinha duração inicial de dois meses ou menos (Maunoury, 2016) e fornecerem maiores benefícios à saúde a um custo menor (Woods et al., 2020). Já para o curativo SOS os desfechos em saúde foram relacionados a um aumento de 0,16 QALY, ou seja, resultou em 2,94 QALY por paciente em comparação com 2,78 QALY por paciente no curativo padrão. Além disso mostrou eficácia ao acelerar a cicatrização da UPD, a vantagem de não requerer treinamento específico para equipe de saúde e nem restrições para os pacientes (Wen et al, 2022). Dessa maneira, o curativo SOS apresentou taxas de cicatrização de 98% para UPD com duração menor ou igual dois meses e 66% para UPD com duração acima de onze meses, se mostrando mais eficaz e menos dispendioso (Lobmann et al, 2020).

Ainda, na análise de desfechos em saúde, o curativo com colágeno apresentou menos informações se comparados aos curativos mencionados anteriormente, mas apesar dos métodos e análises heterogêneos aplicados para investigar essa tecnologia, os resultados foram superiores se comparados aos curativos padrões e forneceram maiores benefícios à saúde a um custo menor. Dessa forma, observaram um ganho de QALY após quatro meses, embora não tenham informado no estudo o valor exato deste ganho (Woods et al., 2020).

Já os desfechos em saúde relativos ao curativo com HRT passam pela redução do exsudato da ferida na maioria dos pacientes estudados, pela melhora na condição perilesional em cerca de metade das feridas tratadas e assim como os demais curativos foi mais custo-efetivo, independentemente do método de análise utilizado (Lev-Tov; Hermak, 2024). E por fim, os desfechos em saúde relacionados ao uso da fototerapia PDT-RLP068, também se mostraram mais custo-efetivos sendo que, à curto prazo, permitiu um melhor gerenciamento da UPD, reduziu o uso de antibióticos, a dor e o odor associados à úlcera e apresentou um claro impacto positivo nos pacientes. No entanto, não foram investigadas e registradas evidências a longo prazo (Lorenzoni et al.,2021).

Ao abordar os desfechos econômicos nos estudos incluídos, observou-se que em todos eles foram realizados a ACE. Houve apenas uma análise do impacto econômico (AIE) registrado no estudo que analisou o uso da fototerapia. Ainda sobre a menção de custos das intervenções, foram identificados 3 (50%) dos estudos com registros de custos totais e 3 (50%) com registros de custos diretos. Não foram encontrados registros de custos indiretos e intangíveis nos estudos incluídos nesta revisão, o que corrobora com a pesquisa no formato de

RS de Woods e colaboradores (2020) na dificuldade de obtenção destes dados, sendo encontrados apenas um registro de custos indiretos e nenhum de custos intangíveis.

Neste sentido, sobre os desfechos econômicos específicos de cada curativo, o TLC-NOSF foi mais custo-efetivo que o controle analisado, apresentou uma economia de custos mais consistentemente relatada, independente da duração da ferida no início do tratamento, e uma estimativa de economia para a França no valor substancial de € -267,6 milhões por ano (Maunoury, 2016). Em outro estudo, o curativo TLC-NOSF reduziu custos ao longo de cinco meses de tratamento (Woods et al., 2020).

No caso do curativo SOS, este gerou uma economia de custos de \$ -37.061 para cada QALY ganho, uma economia de cerca de \$ -1.000 por paciente por ano e uma estimativa de redução esperada de \$ -5.878 nos custos com saúde (Wen et al, 2022). Além disso, o curativo SOS quando utilizado para feridas com duração igual ou menores que dois meses, foram observados menores custos diretos de tratamento para o curativo SOS (€ 3.450) se comparado ao curativo controle (€ 6.054). Ainda, observou-se que os custos totais do tratamento foram, em média, €1083 mais baixos quando as feridas foram tratadas com o curativo de SOS (Lobmann et al, 2020). Já para o curativo com colágeno, o desfecho econômico apresentado foi uma redução nos custos de gerenciamento das UPD em 22% ao longo de quatro meses (Woods et al., 2020).

Com relação aos desfechos econômicos do curativo com HRT, houve reduções de custo de cerca de 1.794% por ferida, a depender dos critérios de análise, e levou a custos médios totais de materiais muito menores se comparados ao uso de pressão negativa (Lev-Tov; Hermak, 2024). E por fim, os desfechos econômicos associados ao uso da fototerapia PDT-RLP068 foram a redução pela metade do tempo para atingir a meta clínica de cicatrização no regime ambulatorial e uma redução modesta neste mesmo tempo no regime diário hospitalar. Ainda, apresentou uma economia em saúde, mesmo com impacto econômico modesto no tempo necessário para a cicatrização.

Quando considerado o regime ambulatorial, houve redução no tempo de cicatrização em 50% (35 dias) com o uso do sistema PDT-RLP068 associado ao curativo padrão, se tornando dominante com uma economia por paciente de cerca de € 111. E ao considerar o regime hospitalar, houve a mesma redução no tempo de cicatrização, 50% (35 dias), porém se tornando dominante com uma economia por paciente de cerca de € 472 a € 2.360.

Todas as informações sobre os desfechos em saúde e os desfechos econômicos encontrados nos estudos incluídos nesta revisão estão sumarizadas no Quadro 3.3.2, abaixo.

Quadro 3.3.2 – Desfechos de interesse dos estudos incluídos nesta revisão.

(ID), AUTORES, ANO E PAÍS	DESFECHOS EM SAÚDE	DESFECHOS ECONÔMICOS	TIPO DE ANÁLISE ECONÔMICA EM SAÚDE E CUSTOS DIRETOS OU TOTAIS POR PACIENTE
(23) Maunoury, 2016 França	- 2 em cada 100 amputações poderiam ser evitadas com curativos TLC-NOSF - Para UPD ≤ 2 meses, o TLC-NOSF apresentou ganhos de aproximadamente oito meses sem UPD e três meses de vida ajustados HRQoL, além de uma redução de custos de € -55.710.	- TLC-NOSF foi mais custo-efetivo que o controle. - Melhores resultados de custo-efetividade e custo-utilidade. - A economia de custos foi consistentemente relatada independentemente da duração da ferida no início do tratamento, mas atingiu o valor mais alto quando as feridas estavam com duração ≤ 2 meses. - A economia de custos na França poderia atingir o valor substancial de € -267,6 milhões por ano, com uso do TLC-NOSF.	• Tipo: ACE • Custos Totais (Euros): No horizonte de vida: - TLC-NOSF: € 281.360 - Controle/Padrão: € 316.849 - Redução de custo total: € -35.489 No horizonte de 2 anos: - TLC-NOSF: € 66.595 - Controle/Padrão: € 79.980 - Redução de custo total: € -13.385
(30) Wen et al, 2022 Canadá e China	- Aumento esperado de 0,16 QALY - Curativo SOS resultou em 2,94 QALY/paciente em comparação com 2,78 QALY/paciente curativo padrão. - SOS acelera a cicatrização de úlceras - A adoção do curativo SOS não requer treinamento específico para equipe de saúde nem restrições para os pacientes.	- SOS foi mais custo-efetivo que o controle - Preço unitário do curativo SOS (troca a cada 3 dias): \$10.39 - Curativo SOS gerou uma economia de custos de \$ -37.061 para cada QALY ganho. - Curativo SOS poderia economizar cerca de \$ -1.000 por paciente por ano. - Redução esperada de \$ -5.878 nos custos com saúde	• Tipo: ACE • Custos Totais (Dólar Canadense): No horizonte de 5 anos: - SOS: \$ 18.317 - Controle/Padrão: \$ 24.195 - Redução de custo total: \$ -5.878
(31) Woods et al., 2020 Austrália	- Apesar de métodos e análises heterogêneos, as intervenções dominaram os comparadores nos estudos ao fornecerem maiores benefícios à saúde a um custo menor.	- Todas as intervenções avaliadas foram custo-efetivas ou economizavam custos. - Curativos com colágeno reduziram os custos de gerenciamento em 22% ao longo de quatro meses.	• Tipo: ACE • Custos Diretos (Libras): - Curativo com Colágeno: £ 2.255 - Controle/Padrão: £ 2.897

		- Curativos com TLC-NOSF reduziram os custos ao longo de cinco meses. - A economia de custos, em QALY adicional obtido pelo tratamento otimizado se comparado ao padrão, foram de US\$ -2.015.	• Custos Diretos (Euros): - TLC-NOSF: € 2.864,21 - Controle/Padrão: € 2.958,69
(38) Lev-Tov; Hermak, 2024 EUA	- O exsudato da ferida reduziu na maioria dos pacientes e a condição perilesional melhorou em quase metade das feridas, se comparado ao controle (sem uso de curativos). - A cicatrização (redução do tamanho da ferida, mudança de necrose para tecido de granulação e mudança de tecido de granulação para epitélio) e as condições perilesionais foram semelhantes para feridas tratadas com o curativo de HRT em comparação com feridas tratadas com terapia de pressão negativa.	- Reduções de custo de até 1.794% por ferida, a depender dos critérios de análise. - HRT levou a custos médios totais de materiais muito menores do que a pressão negativa. - No geral, os curativos baseados em HRT foram os mais custo-efetivos, independentemente do método de análise utilizado.	• Tipo: ACE • Custos Diretos (Dólar): - HRT: \$ 1.640 - Controle/Pressão negativa: \$ 2.242
(39) Lobmann et al, 2020 Alemanha	- Para duração de ferida ≤ 2 meses observaram as maiores taxas de cicatrização de feridas para o curativo SOS (98%) se comparado ao curativo controle (88%). - Para duração de ferida entre 3 a 5 meses observaram taxas de cicatrização para o SOS (96%) e controle (86%). - Para duração de ferida entre 6 a 11 meses observaram taxas de cicatrização para o SOS (77%) e controle (53%). - Para duração de ferida >11 meses observaram taxas de cicatrização para o SOS (66%) e controle (51%). - Maiores taxas de cicatrização de feridas foram alcançadas em todos os grupos com o curativo de SOS.	- Para duração de ferida ≤ 2 meses observaram os menores custos diretos de tratamento para o curativo SOS (€ 3.450) se comparado ao curativo controle (€ 6.054). - Feridas que foram tratadas em dois meses tiveram custos totais menores. - Os custos totais do tratamento foram, em média, €1083 mais baixos quando as feridas foram tratadas com o curativo de SOS. - O tratamento precoce é mais eficaz e menos dispendioso.	• Tipo: ACE • Custos Diretos (Euros): - SOS: entre € 2.482 e € 3.278 - Controle/Neutros: entre € 2.768 e € 3.194

(41) Lorenzoni et al., 2021 Itália	- O painel de especialistas sugere que o sistema PDT-RLP068 associado ao sistema padrão, à curto prazo, permite um melhor gerenciamento da UPD, reduzir o uso de antibióticos, a dor e o odor associados à úlcera, com um claro impacto positivo nos pacientes. *Sem evidências a longo prazo.	- O PDT-RLP068 foi mais custo-efetivo ao reduzir pela metade o tempo para atingir a meta clínica de cicatrização no regime ambulatorial e até mesmo ao apresentar uma redução modesta neste tempo no regime diário hospitalar. - O PDT-RLP068 apresentou uma economia em saúde, mesmo com impacto econômico modesto no tempo necessário para a cicatrização. - Ambulatorial: quando o tempo necessário para ativar o processo de cicatrização foi reduzido em 50% (35 dias) com o uso do sistema PDT-RLP068 associado ao sistema padrão, essa estratégia se tornou dominante com uma economia por paciente de cerca de € 111. - Hospitalar: quando o tempo necessário para ativar o processo de cicatrização foi reduzido em 50% (35 dias) com o uso do sistema PDT-RLP068 associado ao sistema padrão, essa estratégia se tornou dominante com uma economia por paciente de cerca de € 472 a € 2.360	• Tipo: ACE e AIE • Custos Totais (Euros): No horizonte de 10 semanas ou 0,2 anos: - Curativo padrão associado ao sistema PDT-RLP068: € 2.152 - Curativo padrão: € 1.508
---	---	--	--

Fonte: Elaborado pelo autor com dados da pesquisa (2025). **Legenda:** US\$ - Dólar americano. \$ - Dólar canadense. € - Euros. £ - Libras esterlinas. ACE – Análise de custo-efetividade. AIE – Análise de impacto econômico. HRQoL - Qualidade de vida relacionada à saúde do paciente. HRT - Curativo com tecnologia de resposta à hidratação. ID – Identificador do estudo nas referências bibliográficas desta revisão. MM – Modelo de Markov. PDT-RLP068 - Sistema de Terapia Fotodinâmica com fotossensibilizador RLP068/CI. QALY – Anos de vida ajustados pela qualidade. SOS – Curativos de octassulfato de sacarose. TLC-NOSF - Curativos com tecnologia lipido-coloidal octassulfatode sacarose ou fator nano-oligossacarídeo.

3.4 ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS

Nesta análise foi possível observar que a maioria dos estudos incluídos, 4 (cerca de 66,67%), apresentaram risco moderado de viés no julgamento final (*overall*) e 2 (cerca de 33,33%) dos estudos apresentaram alto risco de viés. Dessa forma, ao observar os domínios individuais para cada pesquisa verifica-se que os dois estudos com altos riscos de viés eram RS. Ao aprofundar nesta análise foi possível observar que as revisões não analisaram de forma crítica os vieses das avaliações econômicas incluídas, o que culminou com algumas imprecisões importantes.

Entre os vieses mais importantes de serem destacados estão o horizonte temporal limitado das pesquisas e os dados de identificação não transparentes, não abordando os parâmetros de entrada dos estudos, sem definição da qualidade dos dados e sem apresentar os delineamentos. Além disso, a informação sobre os descontos foi parcial, incluindo estudos que não evidenciavam este item.

No entanto, a falta de informações foi justificada nas revisões pela falta de estudos de avaliações econômicas provenientes de ensaios clínicos robustos de qualidade e pela heterogeneidade das pesquisas (Lev-Tov; Hermak, 2024; Woods et al., 2020). Posto isso, as diretrizes atualizadas do *Joanna Briggs Institute* (JBI) para pesquisadores que desejam sintetizar evidências sobre questões econômicas, seja como revisões independentes, abrangentes ou mistas, sugerem a inclusão de ferramenta de avaliação crítica que aborde a mensuração do custo e a eficácia da intervenção, a avaliação da generalização dos resultados e a síntese das evidências (Gomersall et al., 2015).

Em uma visão global dos estudos incluídos nesta revisão, o domínio com mais classificações de alto risco de viés foi o de “financiamento” (D10). Isso ocorreu, pois, ao analisar o financiamento das pesquisas incluídas observou-se que 3 (50%) dos estudos receberam verbas e 3 (50%) declararam não terem recebido auxílios para o desenvolvimento. Ainda, 2 ($\cong 33,33\%$) dos estudos incluídos declararam que seus autores não apresentaram interesses conflitantes, os demais declararam conflitos de interesse com a pesquisa.

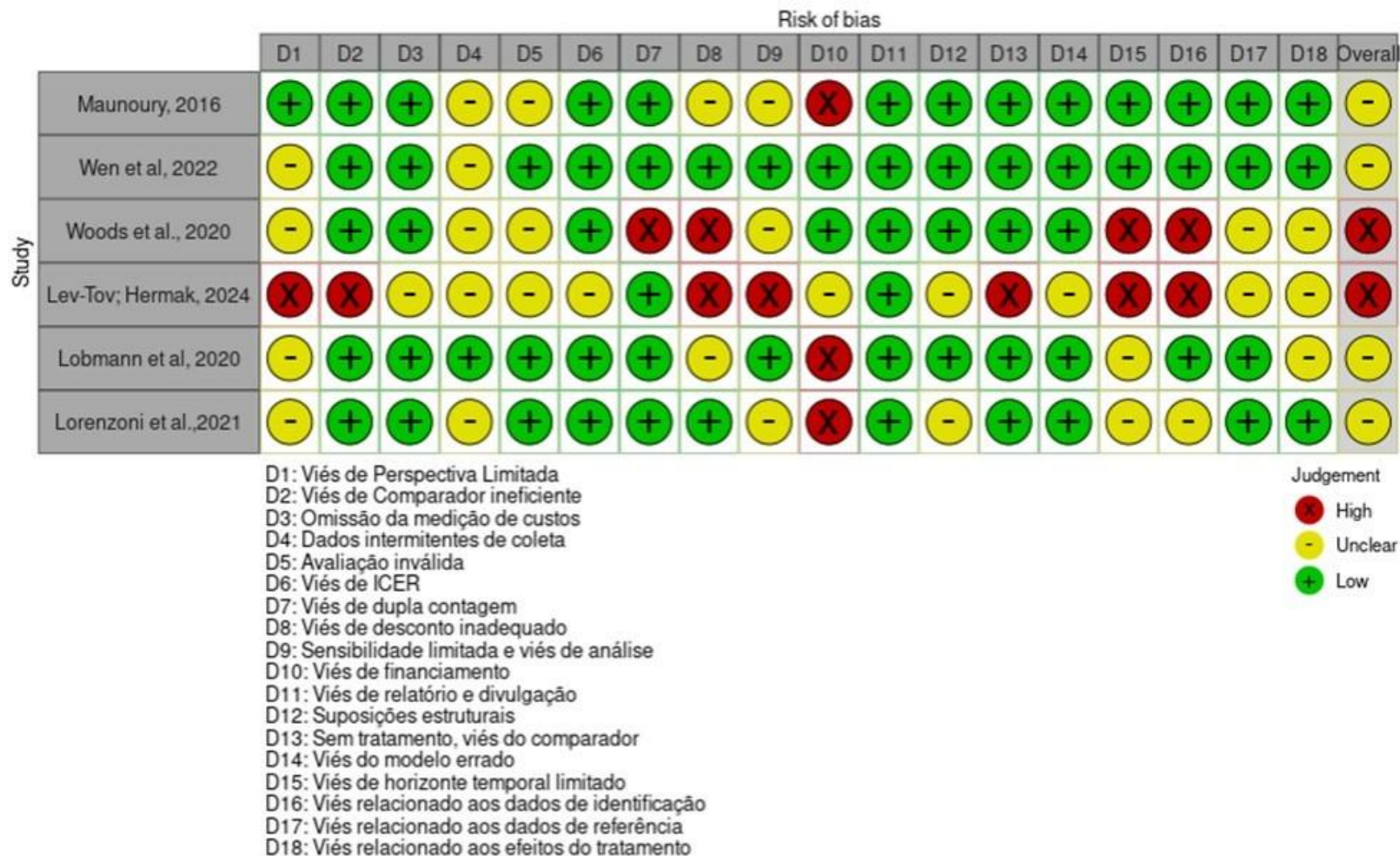
Ao desenvolver uma pesquisa é importante que a condução seja relevante e imparcial, pois os conflitos de interesse podem ser específicos, relacionados à pesquisa, ou individuais relacionados aos autores quando estes são proprietários de ações na empresa ou possuem vínculo empregatício. Neste sentido, as análises de financiamento também são importantes, uma vez que as empresas fabricantes, neste caso de curativos e fototerapias, podem se beneficiar com resultados positivos dessas publicações.

Desta forma, os financiamentos e conflitos de interesse devem ser avaliados, pois os colaboradores comerciais, os contratados de empresas financiadoras e/ou os beneficiários de venda de patentes podem enviesar os resultados da pesquisa (Savović; Akl; Hróbjartsson, 2018).

Ainda, foi possível observar que o domínio com mais classificações como “informações não claras”, onde os estudos falharam na abordagem, foi o de “dados intermitentes de coleta” (D4), pois não houve informações suficientes sobre o uso de recursos medidos continuamente. Já o domínio em que houve mais classificações de baixo risco de viés, ou seja, o critério melhor abordado foi o “relatório e divulgação” (D11), em que todos os estudos incluídos apontam conformidades com o modelo de divulgação do CHEERS (Husereau et al., 2022).

Por fim, observou-se que as avaliações econômicas incluídas neste estudo apresentaram de moderado à alto risco de viés na avaliação final do ECOBIAS, indicando uma alta probabilidade de erros sistemáticos ou limitações influenciarem os resultados dos estudos. Na Figura 3.4.1 são apresentados os domínios e os seus respectivos julgamentos para cada estudo incluído nesta revisão.

Figura 3.4.1 – Gráfico do tipo *traffic light* dos julgamentos em nível de domínio para cada estudo incluído nesta RS.



Fonte: Elaborado pelo autor com através do software *Robvis*, com dados da pesquisa (2025) (McGuinness; Higgins, 2020).

3.5 ANÁLISE DE CUSTOS EM SAÚDE E ANÁLISE QUALITATIVA DOS DADOS ENCONTRADOS

Quando a incidência anual de UPD foi reduzida em pelo menos 25% houve a probabilidade de proporcionar uma economia de custos superior a 90% (Barshes et al., 2017). No entanto, os diferentes horizontes temporais, a diferença de perspectiva da pesquisa, o tipo de análise econômica e os métodos de desconto, geram diferenças esperadas na economia de custos entre os países (Maunoury, 2016).

Os valores foram apresentados em dólar americano (US\$), e a conversão realizada a partir da taxa de US\$ 1,00/ R\$5,56 (cotação de 14/07/2025, fornecida pelo Banco Central do Brasil) (BCB, 2025). Esse formato de conversão, por dados do Banco Central do Brasil, foi o mesmo utilizado por Ruiz e Lima (2022) em sua pesquisa, diferindo apenas em anos. Ainda, foi realizada a conversão de Euros (€) e de Dólar Canadense (\$) em Dólar Americano na mesma data de conversão e pelo mesmo banco.

Ao analisar a média dos custos unitários e diários encontrados foi possível observar que: (i) o custo do Sistema/Curativos padrões variaram entre US\$ 0,21 à US\$ 26,69 e essa margem pode ser justificada pelo grau de lesão, pela presença ou não de infecção e pelo tempo de duração inicial da UPD antes do início do estudo; (ii) o custo das Tecnologia Emergente variaram entre US\$ 7,58 à US\$ 23,39; (iii) das Tecnologias Emergentes, o SOS apresentou melhor custo se considerado o tempo de cicatrização bem próximos entre os curativos SOS e TLC-NOSF; (iv) os custos de Internação Hospitalar se mostraram altos, porém sem outros dados diários para comparação e (v) os custos das Cirurgias de Amputação variaram entre US\$ 8.716,50 à US\$ 13.755,17 se apresentando mais oneroso se comparado a um atendimento ambulatorial com uso de tecnologia emergente e duração máxima de dois anos.

As variações nas médias de custos unitários das cirurgias de amputação podem ter sido observadas devido a diferentes tipos de cirurgias necessárias, que podem variar de pequeno porte a grande porte. Em suma, os dados observados nesta revisão apontam que o uso das tecnologias emeregentes são mais eficazes em termos de cicatrização, são mais custo-efetivas e podem gerar economia de custos para os sistemas de saúde e a sociedade. Ainda pode-se inferir com estes dados que evitar a internação hospitalar, bem como as cirurgias de amputação, gerariam uma redução de custos importantes para os sistemas de saúde. Essa redução de custos poderia ser ainda maior se fossem observados dados de custos pós-amputação, porém estes dados não foram encontrados nesta revisão. No processo geral de cura, a amputação tem um elevado impacto nos gastos com assistência médica, qualquer eventual impacto positivo das

tecnologias emergentes nesses resultados poderia compensar parcialmente os custos (Lorenzoni et al., 2021).

Segundo um grupo de pesquisadores brasileiros, os curativos/tecnologias emergentes apresentaram maior custo isoladamente, mas menor custo total ao considerar o número reduzido de trocas de curativos e as propriedades terapêuticas desse tipo de cobertura, podendo chegar a ser cerca de sete vezes menor em custos totais quando comparadas ao tratamento padrão (Cortez et al., 2019).

Como houve heterogeneidade nos dados dos estudos incluídos nesta RS, foram acrescentadas informações de outros estudos, que embora não enquadrassem no PICO relatavam os valores necessários para comparação e melhor compreensão dos custos unitários e diários. Como o tratamento para cicatrização das UPD possuem múltiplos componentes, incluindo antimicrobianos e cuidados padrão com feridas, era de se esperar que essas análises econômicas fossem muito heterogêneas para comparação (Woods et al., 2020).

Os dados encontrados foram registrados na Tabela 3.5 e as considerações e legendas para melhor análise estão ao fim da tabela.

Tabela 3.5 – Médias de custos unitários e diários por tecnologia e sua conversão em Dólar Americano (US\$).

MÉDIA DE CUSTOS UNITÁRIOS E DIÁRIOS	VALORES MENCIONADOS NOS ESTUDOS	CONVERSÃO DE VALORES PARA DÓLAR AMERICANO (COTAÇÃO DE 14/07/2025 PELO BANCO CENTRAL DO BRASIL)
Sistema/Curativo Padrão (Controle)	€ 3,04 (Maunoury, 2016)	US\$ 3,56
	€ 19,77 - € 22,81 (Lobmann et al, 2020)	US\$ 23,13 - US\$ 26,69
	€ 10,08 (Lorenzoni et al.,2021)	US\$ 11,79
	R\$ 1,12 – 2,16; * (Ruiz; Lima, 2022)	US\$ 0,21 - US\$ 0,39
TLC-NOSF (Tecnologia Emergente)	€ 7,99 (Maunoury, 2016)	US\$ 9,35
SOS (Tecnologia Emergente)	\$10.39 (Wen et al., 2022)	US\$ 7,58

	€ 17,77 - € 23,41 (Lobmann et al, 2020)	US\$ 20,79 - US\$ 23,39
Internação Hospitalar	€ 899 (Maunoury, 2016)	US\$ 1.051,83
Cirurgia de amputação	€ 7450 (Maunoury, 2016)	US\$ 8.716,50
	\$18,844.58 (Wen et al., 2022)	US\$ 13.755,17

Fonte: Elaborado pelo autor com dados da pesquisa (2025). **Legenda:** 1 Euro (€) = 1,17 Dólar Americano (US\$); 1 Dólar Americano (US\$) = 1,37 Dólar Canadense (\$) e 1 Dólar Americano (US\$) = 5,56 Reais (R\$). **Observações:** Alguns autores incluídos nesta revisão, como Woods e colaboradores (2020); Lev-Tov e Hermak (2024) não mencionam estes valores. A fototerapia com PDT-RLP068 não tem custo diário descrito, pois segundo os autores o reembolso dos curativos padrões cobre integralmente o custo da nova tecnologia (Lorenzoni et al., 2021). * Este estudo não foi incluído nesta revisão por não responder ao PICO, porém traz dados importantes para uma comparação e por este motivo está contido nesta tabela.

Neste contexto, em uma análise epidemiológica retrospectiva com análise de prontuários de um hospital público brasileiro, realizada em 2014, alguns pesquisadores verificaram que para 35 pacientes com UPD atendidos em 16 meses foram apresentados: (i) 44 internações, com tempo de internação variando de 02 a 29 dias, (ii) 67 atos operatórios, (iii) 24 (68%) desses pacientes sofreram alguma amputação, (iv) 13 (37%) desses pacientes sofreram amputação maior, (v) o hospital utilizou 41 bolsas de sangue para transfusões, (vi) 3 (8,5%) desses pacientes foram a óbito e (vii) a instituição hospitalar recebeu um repasse total de R\$ 115.619,35, sendo R\$ 35.251,17 provenientes do SUS e R\$ 80.368,18 dos convênios de saúde.

Logo, o valor estimado de uma internação para o SUS foi em média de R\$ 2.866,22 e o valor estimado de uma internação para os convênios de saúde foi em média de R\$ 16.073,67. O custo total dessas 44 internações foi R\$ 192.150,40 e cada internação teve um custo médio estimado de R\$ 4.367,04 por paciente. Este custo médio estimado é apenas uma parte do tratamento da UPD que pode se arrastar por meses ou anos a depender das recidivas (Oliveira et al., 2014).

Corroborando com este estudo, outra pesquisa que analisou 21 prontuários, realizada em 2015, em um hospital de referência do SUS no Paraná, observou a permanência de 298 dias de hospitalização com média de 14 dias por paciente, um custo médio das amputações por paciente de R\$ 676,41 e um custo médio total desses procedimentos cirúrgicos de R\$ 14.204,64. O custo total das 21 internações foi estimado em R\$ 99.455,74 e cada internação teve um custo médio estimado de R\$ 4.736,40 por paciente (Silva et al., 2015).

Neste sentido, a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) resumiu dados de pesquisas entre 2014 e 2017 e registrou o custo médio anual para o tratamento ambulatorial de um indivíduo com UPD em R\$ 600,44 para o pé neuroisquêmico sem úlcera, R\$ 712,95 para UPD não infectada, R\$ 2.824,89 para UPD infectada e R\$ 1.047,85 para acompanhamento clínico de pacientes amputados. Já os custos médicos anuais totais estimados para todo o Brasil foram de R\$ 586,1 milhões, variando de R\$ 188,5 milhões para R\$ 1,27 bilhões em análises de sensibilidade (SBD, 2017). Por fim, importa observar que não foram encontrados dados mais recentes de custos com as UPD no Brasil e isso corrobora com a maioria das limitações dos estudos que mencionam a falta de pesquisas de avaliação econômica e a falta de dados disponíveis nas plataformas governamentais para esta análise.

Em uma análise mais ampla, os dados do Grupo de Estudo Europeu sobre Diabetes e Extremidade Inferior (EURODIALE) sugeriram que os custos diretos totais da UPD sem infecção e sem necessidade de amputação variaram entre € 3.771 € e € 9.622 em 2015, enquanto para UPD com infecção os custos diretos totais variaram entre € 8.113 € e € 16.414. Ainda concluem que o tratamento eficaz e sustentável dos pacientes com UPD ainda é um desafio devido à complexidade da doença e à sua incerteza (Prompers et al., 2008).

Para analisar a execução desta RS, de uma forma crítica e avançada, sobre a qualidade dos dados encontrados e o rigor metodológico foi necessário o preenchimento do questionário AMSTAR 2, que embasou as etapas desta pesquisa. Dessa forma o preenchimento foi realizado via plataforma do AMSTAR 2 para a “Avaliação da Confiança Geral nos Resultados da Revisão”, posteriormente foi gerada uma avaliação dos dados contidos nesta revisão.

Esta RS foi avaliada como “Moderada”, ou seja, apresenta mais de uma fraqueza, embora nenhuma falha crítica, podendo fornecer um resumo preciso dos resultados dos estudos disponíveis (Shea et al., 2017). As fraquezas observadas na execução desta revisão foram: (i) a não possibilidade de combinação estatística das estimativas de efeito, embora tenham sido justificadas ao longo da pesquisa, (ii) a adaptação ao uso do ECOBIAS, ao invés do RoB2 ou ROBINS-I, como ferramenta de análise do risco de viés, por ser o mais indicado para os estudos elegíveis e (iii) a não mensuração da magnitude do impacto do viés de publicação por testes gráficos, pois foram poucos os estudos incluídos e grande a heterogeneidade dessas publicações em termos de mensuração dos desfechos e das análises econômicas.

Para melhor compreensão e confiabilidade dos resultados apresentados, o questionário AMSTAR 2 preenchido está disposto no Apêndice VI desta pesquisa.

3.6 LIMITAÇÕES DESTE ESTUDO E PERSPECTIVAS FUTURAS

Esta revisão baseou-se em estudos publicados nos idiomas inglês e português, o que pode não representar toda a literatura em análises econômicas com esta temática. Além disso, os estudos não comercialmente disponíveis não foram incluídos. Ainda como fator limitante, a maioria dos estudos foram de simulações com uso de modelagens e embasados em apenas dois ECR, sendo um deles com tamanho amostral inadequado para esta análise.

Portanto, observou-se a necessidade de pesquisas clínicas mais robustas que avaliem as tecnologias emergentes quanto a custo-efetividade e que sigam os critérios de qualidade ou diretrizes para avaliações econômicas. Estas pesquisas clínicas são importantes para ajudar a entender a evolução das UPD em uma população específica, para mensurar a eficácia da intervenção aplicada e a economia de custos, assim como para gerar dados de entradas confiáveis para futuras modelagens.

Também se observou a necessidade de mais estudos de análises econômicas envolvendo as UPD e os diversos custos para uma abordagem mais abrangentes sobre a economia em saúde. Neste sentido, não foram encontrados estudos de custo-minimização e custo-benefício para as tecnologias de cicatrização nas UPD, assim como não foram encontrados custos indiretos e intangíveis.

Neste contexto, as tecnologias emergentes e suas evidências econômicas e de saúde são importantes para orientar os clínicos na utilização de abordagens mais eficazes e sustentáveis (Lorenzoni et al., 2021). Da mesma forma, informam dados para decisões na formulação de políticas públicas para os gestores dos sistemas de saúde (Woods et al., 2020).

4 CONCLUSÕES

Os resultados desta pesquisa evidenciam os elevados custos associados ao tratamento da UPD, sobretudo em relação às internações prolongadas e às cirurgias de amputação. Tecnologias emergentes – como curativos avançados (TCL-NOSF, SOS, HRT, colágeno) e fototerapia (PDT-RLP068/CI) – demonstraram ser mais eficazes e custo-efetivas do que os tratamentos tradicionais, com destaque para redução do tempo de cicatrização, prevenção de complicações e economia significativa para os sistemas de saúde, tanto em contextos ambulatoriais quanto hospitalares. Essas evidências clínicas e econômicas oferecem suporte relevante para gestores, contribuindo para decisões mais estratégicas, alocação eficiente de recursos e sustentabilidade dos serviços de saúde. Contudo, a revisão identificou lacunas importantes, como o risco de viés metodológico moderado a alto nos estudos incluídos, a escassez de dados primários atualizados e a limitada abrangência de análises econômicas mais completas, como estudos de custo-minimização e custo-benefício. Essas análises favorecem a aplicação de recursos, evitam desperdícios e fortalecem a tomada de decisão baseada em valor e, consequentemente, favorece a equidade no cuidado prestado à população.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Adarkwah, C.C; van Gils, P.F; Hiligsmann, M.; Evers, S.M.A.A. Risk of bias in model-based economic evaluations: the ECOBIAS checklist. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 16(4): 513–523, 2015. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/14737167.2015.1103185> Acesso em: 20 jun 2025.
- [2] Altman, D.G. *Practical statistics for medical research*. Chapman e Hall/CRC, 1ª Edição, London, 1991. 611p. Disponível em: <https://www.taylorfrancis.com/books/mono/10.1201/9780429258589/practical-statistics-medical-research-douglas-altman> Acesso em: 04 jan 2023
- [3] Araújo, W.C.O. Recuperação da informação em saúde. *ConCI Convergências em Ciência da Informação*, 3(2): 100–34, 2020. Disponível em: <https://periodicos.ufs.br/conci/article/view/13447> Acesso em: 04 jan 2023.
- [4] Barshes, N.R; Saedi, S; Wrobel, J; Koungias, P; Kundakcioglu, O.E; Armstrong, D.G. A model to estimate cost-savings in diabetic foot ulcer prevention efforts, *Journal of Diabetes and its Complications*, 31(4): 700-707, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1056872716304147> Acesso em 02 jun 2025.
- [5] BCB – Banco Central do Brasil. Fechamento diário do dólar. Disponível em: <https://www.bcb.gov.br/estabilidadefinanceira/fechamentodolar> Acesso em: 14 jul 2025.
- [6] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf Acesso em: 04 abr 2025.
- [7] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2021. 93 p. Disponível em: https://rebrats.saude.gov.br/phocadownload/diretrizes/20210622_Diretriz_Revisao_Sistemica_2021.pdf Acesso em: 04 jan 2023.
- [8] Cortez, D.N; Moraes, J.T; Ferreira, I.R; Silva, E.L; Lanza, F.M. Custos do tratamento de lesões cutâneas na Atenção Primária à Saúde. *ESTIMA, Braz. J. Enterostomal Ther.*, 17:e2419, 2019. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/339219212_Custos_do_tratamento_de_lesoes_cutaneas_na_Atencao_Primaria_a_Saude Acesso em: 10 jan 2025.
- [9] CWTS. VOSviewer Software. Leiden: Centre for Science and Technology Studies. CWTS Leiden Ranking; 2023. Disponível em: <https://www.vosviewer.com/download> Acesso em: 05 jan 2025.
- [10] Drummond, M.F.; Sculpher, M.J.; Claxton, K.; Stoddart, G.L.; Torrance, G.W. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 4th ed. Oxford: Oxford

- University Press, 2015. Disponível em: <https://books.google.co.uk/books?id=lvWACgAAQBAJ> Acesso em: 23 abr 2025.
- [11] EBM Alliance. Oxford-Brazil EBM Alliance. Catalogue of Bias Collaboration; Spencer, E.A; Brassey, J; Mahtani, K; Heneghan, C. Wrong sample size bias. In: Catalogue Of Bias, 2017. Disponível em: <https://catalogofbias.org/biases/wrong-sample-size-bias/> Acesso em: 12 mai 2025.
- [12] Gomersall, J.S; Jadotte, Y.T; Xue, Y; Lockwood, S; Riddle, D; Preda, A. Conducting systematic reviews of economic evaluations. *Int J Evid Based Healthc.*, 13(3):170-8, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26288063/> Acesso em: 02 jul 2025.
- [13] Gomes, T.F.S; Guimarães, N.C; Abreu, L.P.G.C; Silva, G de O; Silva, V.R.P da; Silva, F de M da; Veiga-Souza, F.H; Souza, P.E.N de; Rosa, M.F.F; Joanitti, G.A; Rosa, S.de S.R.F; Carneiro, M.L.B. A Natural Latex-Based Smart Dressing for Curcumin Delivery Combined with LED Phototherapy in Diabetic Foot Ulcers: A Pilot Clinical Study [in press]. *Pharmaceutics*. Submetido em 30 de abril de 2025. [DOI: 10.5281/zenodo.15346329]
- [14] Guerra, E.L.A. Manual de pesquisa qualitativa. Anima Educação. Belo Horizonte, 2014. Disponível em: <https://us.docs.wps.com/l/sAAJcQCSkKqXAe6h1duspxQ> Acesso em: 05 jan de 2023.
- [15] Gwet, K.L. Handbook of inter-rater reliability: The definitive guide to measuring the extent of agreement among raters (2^a ed.). Publisher: Advanced Analytics, LLC. 2010.
- [16] Huang, L; Chen, H; Nie, J; Zhao, Y; Miao, J. Advanced dressings based on novel biological targets for diabetic wound healing: A review. *European Journal of Pharmacology*, v. 987 (177201), 2025. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299924008914> Acesso em 02 jun 2025.
- [17] Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, Caulley L, Chaiyakunapruk N, Greenberg D, Loder E, Mauskopf J, Mullins CD, Petrou S, Pwu RF, Staniszevska S. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 2022 Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. *Value Health*, 25(1):10-31, 2022. Disponível em: <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/cheers/> Acesso em: 10 jan 2025.
- [18] IDF - International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9th ed. Brussels, Belgium. 2019. Disponível em: www.diabetesatlas.org. Acesso em: 24 jan 2025.
- [19] IPEA - Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. Produção de informação de custos para a tomada de decisão no Sistema Único de Saúde: uma questão para a política pública. In: Vieira, F.S. 2314 – Texto para Discussão. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. - Brasília: Rio de Janeiro: Ipea, 2017. Disponível em: https://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/7972/1/td_2314.pdf Acesso em: 10 mai 2025.
- [20] Jeon, B.J; Choi, H.J; Kang, J.S; Tak, M.S; Park, E.S. Comparison of five systems of classification of diabetic foot ulcers and predictive factors for amputation. *Int Wound J.*, 14(3):537-545, 2017. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7949506/> Acesso em: 10 jan 2025.

- [21] Laranjeira, F. de O.; Petramale, C.A. A avaliação econômica em saúde na tomada de decisão: a experiência da CONITEC. Boletim Do Instituto De Saúde - BIS, 14(2), 165–170, 2013. Disponível em: <https://periodicos.saude.sp.gov.br/bis/article/view/34129> Acesso em 10 mai 2025.
- [22] Lev-Tov, H.A; Hermak, S. Hydration response technology dressings for low to excessively exuding wounds: a systematic review. J. Wound Care, 33(6):383-392, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38843010/> Acesso em: 30 mai 2024.
- [23] Lima, L.C; Bitencourt, J.A; Radmann, G.C; Farias, A.E.N de O; Carvalho, F.M de A de. Métodos inovadores para o tratamento do pé diabético: Uma revisão de literatura. Research, Society and Development, 12(9):e10812943292, 2023. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/374183909_Metodos_inovadores_para_o_tratamento_do_pe_diabetico_Uma_revisao_de_literatura Acesso em: 12 abr 2025.
- [24] Lobmann, R; Grünerbel, A; Lawall, H; Lüdemann, C; Morbach, S; Tigges, W; Völkel, L; Rychlik, R.P. Impact of wound duration on diabetic foot ulcer healing: evaluation of a new sucrose octasulfate wound dressing. J Wound Care, 29(10):543-551, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33052796/> Acesso em: 30 mai 2024.
- [25] Lorenzoni, V; Chiavetta, A; Curci, V; Pepa, G.D; Licciardello, C; Pantò, F; Scatena, A; Turchetti, G. New Perspective to Improve Care of Patients with Infected Diabetic Foot Ulcer: Early Economic Impact of the Use of Photodynamic Therapy with RLP068 (Based) System. Clinicoecon Outcomes Res., 13:135-144, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33664581/> Acesso em: 30 mai 2025.
- [26] Maunoury, F; Oury, A; Fortin, S; Thomassin, L; Bohbot, S; Explorer Study. Cost-effectiveness of TLC-NOSF dressings versus neutral dressings for the treatment of diabetic foot ulcers in France. PLoS One, 16(1):e0245652, 2021. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7822547/> Acesso em 30 mai 2024.
- [27] McCullum, L.B; Karagoz, A; Dede, C; Garcia, R; Nosrat, F; Hemmati, M; Hosseinian, S; Schaefer, A.J; Fuller, C.D; Rice/MD Anderson Center for Operations Research in Cancer (CORC); MD Anderson Head and Neck Cancer Symptom Working Group. Markov models for clinical decision-making in radiation oncology: A systematic review. J Med Imaging Radiat Oncol., 68(5):610-623, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38766899/> Acesso em: 12 mai 2025.
- [28] McGuinness, L.A.; Higgins, J.P.T. Risk-of-bias VISualization (robvis): Um pacote R e aplicativo web Shiny para visualizar avaliações de risco de viés. Res Syn Meth., p.1-7, 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jrsm.1411> Acesso em: 10 jan 2025.
- [29] Methley, A.M.; Campbell, S.; Chew-Graham, C.; McNally, R.; Cheraghi-Sohi, S. PICO, PICOS and SPIDER: A comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. BMC Health Serv Res, 14(1), 2014. Disponível em: <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-014-0579-0> Acesso em: 04 jan 2023.
- [30] Moore, Z; Avsar, P; Wilson, P; Mairghani, M; O'Connor, T; Nugent, L; Patton, D. Diabetic foot ulcers: treatment overview and cost considerations. J. Wound Care, 2;30(10):786-791, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34644133/> Acesso em: 02 jun 2025.
- [31] Nogueira, V.F; da Rocha, A.F; Rosa, S.S; Nogueira, O.S; Rosa, M.F. Development and application of the Rapha® device for the treatment of diabetic foot ulcers. Am J Transl

- Res, 16(4):1044-1061, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38715803/> Acesso em: 12 mai 2025.
- [32] Oliveira, A.F.de; De Marchi, A.C.B; Leguisamo, C.P; Baldo, G.V; Wawginiak, T.A. Estimativa do custo de tratar o pé diabético, como prevenir e economizar recursos. *Ciência & Saúde Coletiva*, 19(6):1663-1671, 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/dqcfHJrczTsJmrbZRncqkvr/?format=pdf&lang=pt> Acesso em: 02 jun 2025.
- [33] Ouzzani, M.; Hammady, H.; Fedorowicz, Z.; Elmagarmid, A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.*, 5(1): 1–10, 2016. Disponível em: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0384-4> Acesso em: 04 jan 2023.
- [34] Page, M.J.; McKenzie, J.E.; Bossuyt, P.M.; Boutron, I.; Hoffmann, T.C.; Mulrow, C.D.; Shamseer, L.; Tetzlaff, J.M.; Akl, E.A.; Brennan, S.E.; Chou, R.; Glanville, J.; Grimshaw, J.M.; Hróbjartsson, A.; Lalu, M.M.; Li, T.; Loder, E.W.; Mayo-Wilson, E.; McDonald, S.; McGuinness, L.A.; Stewart, L.A.; Thomas, J.; Tricco, A.C.; Welch, V.A.; Whiting, P.; Moher, D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, 2021. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71> Acesso em: 04 jan 2023.
- [35] Prado, C.C.L. A adoção de limites de custo-efetividade na incorporação de tecnologias no SUS – o que se pode esperar? *Revista Eletrônica Gestão & Saúde*, 6(Supl. 4) :3127-49, 2015. Disponível em: <https://periodicos.unb.br/index.php/rgs/article/view/3317> Acesso em: 03 abr 2025.
- [36] Prompers, L; Huijberts, M; Schaper, N; Apelqvist, J; Bakker, K; Edmonds, M; Holstein, P; Jude, E; Jirkovska, A; Mauricio, D; Piaggese, A; Reike, H; Spraul, M; Van Acker, K; Van Baal, S; Van Merode, F; Uccioli, L; Urbancic, V; Ragnarson Tennvall, G. Resource utilisation and costs associated with the treatment of diabetic foot ulcers. Prospective data from the Eurodiale Study. *Diabetologia*, 51(10):1826-34, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18648766/> Acesso em: 02 jun 2025.
- [37] Rabelo, R.B; Petramale, C.A; Silveira, L.C da; Santos, V.C.C; Gonçalves, H.C. A comissão nacional de incorporação de tecnologias no SUS: um balanço dos primeiros anos de atuação. *Rev. G&S*, 6(4):3225-3240, 2015. Disponível em: <https://periodicos.unb.br/index.php/rgs/article/view/3326/3012> Acesso em: 03 abr 2025.
- [38] Randolph, J.J. Free-Marginal Multirater Kappa (multirater κfree): An Alternative to Fleiss Fixed-Marginal Multirater Kappa. *Joensuu University Learning and Instruction Symposium*, 2005. (Serviço de Reprodução de Documentos ERIC n.º. ED490661)
- [39] Rojas, N.H; González, P.F; Pérez, E.G. Costos y resultados del tratamiento con Heberprot-P® en pacientes con pie diabético del Policlínico “Ramón López Peña”. *Rev Cubana Med Gen Integr*, Ciudad de La Habana, 38(1), 2022. Disponível em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252022000100009 Acesso em: 30 mai 2025.
- [40] Ruiz, P.B.O, Lima, A.F.C. Average direct costs of outpatient, hospital, and home care provided to patients with chronic wounds. *Rev Esc Enferm USP.*, 56:e20220295, 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reecusp/a/sdxXTrNhZ7fb8cRxmgHs95x/?format=pdf&lang=pt> Acesso em: 01 jul 2025.
- [41] Savović, J.; Akl, E.A.; Hróbjartsson, A. Financial conflicts of interest in clinical research. *Intensive Care Med.*, 44(10): 1767-1769, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30128588/> Acesso em: 06 jan 2025.

- [42] SBACV - Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular – Regional São Paulo. Consenso no Tratamento e Prevenção do Pé Diabético. Editores: Burihan, M. C.; Campos Júnior, W. - 1. ed. - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2020. 76 p. ISBN 9788527736589. Disponível em: <https://www.sbacv.org.br/wp-content/uploads/2021/03/consenso-pe-diabetico-24112020.pdf> Acesso em: 16 abr 2025.
- [43] SBD – Sociedade Brasileira de Diabetes. O alto custo do pé diabético no Brasil. 2017. Disponível em: <https://diabetes.org.br/o-alto-custo-do-pe-diabetico-no-brasil/> Acesso em: 02 jun 2025.
- [44] Secoli, S.R.; Nita, M.E.; Ono-Nita, S.K.; Nobre, M. Avaliação de tecnologia em saúde: II. A análise de custo-efetividade. Arq. Gastroenterol., 47(4) :329-333, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ag/a/XMCBx7ybCbs7FYBxrcvwYCS/> Acesso em: 04 abr 2025.
- [45] SES - Secretaria de Saúde do Distrito Federal. Diretoria de Enfermagem. Câmara Técnica de Cuidados com a Pele. Indicação dos curativos baseado nos produtos padronizados pela Secretaria de Saúde do Distrito Federal. Brasília: Secretaria de Saúde, 2019. Disponível em: <https://www.saude.df.gov.br/documents/37101/0/Indica%C3%A7%C3%A3o+dos+Curativos.pdf/3453272e-d30a-dd41-c483-0753720bb61c?t=1664212831951> Acesso em: 30 jan 2025.
- [46] Shamseer, L.; Moher, D.; Clarke, M.; Gherzi, D.; Liberati, A.; Petticrew, M.; Shekelle, P.; Stewart, L.A.; PRISMA-P Group. Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. BMJ, 349: g7647, 2015. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/349/bmj.g7647> Acesso em: 04 jan 2023.
- [47] Shea, B.J.; Reeves, B.C.; Wells, G.; Thuku, M.; Hamel, C.; Moran, J.; Moher, D.; Tugwell, P.; Welch, V.; Kristjansson, E.; Henry, D.A. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ, 358: j4008, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28935701/> Acesso em: 05 jan 2025.
- [48] Silva, R.S; Haddad, M. do C.L; Rossaneis, M.A; Gois, M.F.F. Análise financeira das internações de diabéticos submetidos à amputação de membros inferiores em hospital público. Semin. Cienc. Biol. Saude, 36(1Supl):81-8, 2015. Disponível em: <https://ojs.uel.br/revistas/uel/index.php/seminabio/article/view/19054#:~:text=Resumo,pol%C3%ADticas%20governamentais%20e%20institucionais%20apropriadas> Acesso em: 02 jun 2025.
- [49] Silva, E.N.; Silva, M.T.; Pereira, M.G. Estudos de avaliação econômica em saúde: definição e aplicabilidade aos sistemas e serviços de saúde. Epidemiol. Serv. Saúde, 25(1):205-207, 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ress/a/SmzSpqdXmMx34TGSnGwnK8P/> Acesso em: 03 abr 2025.
- [50] Song, Y.Y; Lu, Y. Decision tree methods: applications for classification and prediction. Shanghai Arch Psychiatry., 27(2):130-5, 2015. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4466856/> Acesso em: 12 mai 2025.
- [51] Sterne, J.A.C.; Savović, J.; Page, M.J.; Elbers, R.G.; Blencowe, N.S.; Boutron, I.; Cates, C.J.; Cheng, H.Y.; Corbett, M.S.; Eldridge, S.M.; Hernan, M.A.; Hopewell, S.; Hróbjartsson, A.; Junqueira, D.R.; June, P.; Kirkham, J.J.; Lasserson, T.; Li, T.; McAleenan, A.; Reeves, B.C.; Shepperd, S.; Shrier, I.; Stewart, L.A.; Tilling, K.; White, I.R.; Whiting, P.F.; Higgins, J.P.T. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in

- randomised trials. *BMJ*, 366: 14898, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31462531/> Acesso em 05 jan 2025.
- [52] Wainwright, M; Maisch, T; Nonell, S; Plaetzer, K; Almeida, A; Tegos, G.P; Hamblin, M.R. Photoantimicrobials-are we afraid of the light? *Lancet Infect Dis.*, 17(2):e49-e55, 2016. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5280084/> Acesso em: 02 jun 2025.
- [53] Wen, J; Jin, X; Al Sayah, F; Johnson, J.A; Paulden, M; Ohinmaa, A. Economic Evaluation of Sucrose Octasulfate Dressing for Treatment of Diabetic Foot Ulcers in Patients with Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes*, 46(2):126-133, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35148951/> Acesso em: 30 mai 2024.
- [54] Woods, T.J; Tesfay, F; Speck, P; Kaambwa, B. Economic evaluations considering costs and outcomes of diabetic foot ulcer infections: A systematic review. *PLoS One*, 15(4):e0232395, 2020. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7192475/> Acesso em: 30 mai 2024.
- [55] YHEC - York Health Economics Consortium. Probabilistic/Stochastic Sensitivity Analysis. University of York; York Health Economics Consortium; 2016. Disponível em: <https://yhec.co.uk/glossary/probabilistic-stochastic-sensitivity-analysis/> Acesso em: 12 mai 2025.

ATIVIDADES REALIZADAS NO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA DA UNB

- [1] Almeida Júnior, M. de J.; Abreu, L.P.G.C.; Abreu, R.G.; Chaves, M. de O.; Luz, G.V. da S.; Rosa, M.F.F. Análise dos custos das tecnologias em saúde para o tratamento do pé diabético: uma revisão sistemática. *Contribuciones a las Ciencias Sociales*, 16(7): 6562-6583, 2023. DOI: 10.55905/revconv.16n.7-139
- [2] Abreu, R.G.; Abreu, L.P.G.C.; Rosa, M.F.F.; Carneiro, M.L.B. Análise de custo-efetividade e custo-minimização das úlceras do pé diabético para o Sistema Único de Saúde (SUS) - segmento do relatório EVTECIAS. In: *SOBENFEE2024 - FERIDAS E ESTÉTICA: AFETOS ENTRE DESAFETOS. IX CONGRESSO BRASILEIRO DE PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE FERIDAS*, 2024, Salvador (BA). **Apresentação de Pôster.**
- [3] Bezerra, T.S.; Abreu, L.P.G.C.; Abreu, R.G.; Luz, G.V. da S. Analysis of Artificial Neural Networks and their application in pharmacokinetics: a narrative review. In: *CBE2024 - XXIX Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica. SBEB - Sociedade Brasileira de Engenharia Biomédica*, 2024. Ribeirão Preto (SP). **Apresentação Oral.**
- [4] Abreu, L.P.G.C.; Santos, J.B. dos; Abreu, R.G.; Carneiro, M.L.B. Identificação de terapias biofônicas (TBF) para aceleração da cicatrização em úlceras do pé diabético: revisão de eficácia comparativa. In: *SOBENFEE2024 - FERIDAS E ESTÉTICA: AFETOS ENTRE DESAFETOS. IX CONGRESSO BRASILEIRO DE PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE FERIDAS*, 2024, Salvador (BA). **Apresentação de Pôster.**
- [5] Abreu, L.P.G.C.; Moreno, B.S.; Silva, G. de O.; Santos, J.B. dos; Abreu, R.G.; Pinheiro, W.M.; Joanitti, G.A.; Carneiro, M.L.B. Prospecção tecnológica e eficiência de produtos terapêuticos derivados de *Bixa Orellana* (BixO): revisão integrativa. In: *SOBENFEE2024 - FERIDAS E ESTÉTICA: AFETOS ENTRE DESAFETOS. IX CONGRESSO BRASILEIRO DE PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE FERIDAS*, 2024, Salvador (BA). **Apresentação de Pôster.**
- [6] Abreu, L.P.G.C.; Abreu, R.G.; Bezerra, T.S.; Santos, T.W.P. dos; Matos, R.F. de; Muller, A.; Pizo, G.A.I. Modelagem e Simulação de um sistema capacitivo para medição de volume pulmonar: revisão sistemática. In: *IV Congresso Brasileiro Interdisciplinar em Ciências e Tecnologia: Educação inovadora - ensino, pesquisa e extensão interdisciplinar. Secretaria de Ciências e Tecnologia*, 2023. São Paulo (SP). **Apresentação Pôster.**
- [7] Almeida Júnior, M. de J.; Abreu, L.P.G.C.; Abreu, R.G.; Chaves, M. de O.; Luz, G.V. da S.; Rosa, M.F.F. Cost Analysis of Health Technologies for the Treatment of diabetics: a systematic review. In: *360° ScienceTech*, 2023. Brasília (DF). **Apresentação de Pôster.**
- [8] Abreu, R.G.; Abreu, L.P.G.C.; Araújo, S.R. da S. Análise da Regulamentação jurídica do uso da nanotecnologia em saúde e os reflexos no desenvolvimento das pesquisas no Brasil: uma revisão integrativa. In: *360° ScienceTech*, 2023. Brasília (DF). **Apresentação de Pôster.**
- [9] *Congresso 360° ScienceTech*, 2023. Brasília (DF). **Participante da Organização do evento.**

- [10] Chaves, M. de O.; Chaves, E.F.; Abreu, L.P.G.C.; Abreu, R.G.; Almeida Júnior, M. de J.; Luz, G.V. da S.; Evangelista, M. do S.N. Baciloscopia e cultura no diagnóstico e Baciloscopia no controle de tratamento de Tuberculose pulmonar no Distrito Federal, 2001 a 2011. In: *SECITEC 2023 – Semana de Educação, Ciência, Tecnologia e Cultura do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás – Campus Goiânia*. 2023. Goiânia (GO). **Apresentação Oral.**
- [11] Abreu, L.P.G.C.; Abreu, R.G.; Bezerra, T.S.; Santos, T.W.P. dos; Matos, R.F. de; Muller, A.; Pizo, G.A.I. Modelagem e Simulação de um sistema capacitivo para medição de volume pulmonar: revisão sistemática. In: *SECITEC 2023 – Semana de Educação, Ciência, Tecnologia e Cultura do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás – Campus Goiânia*. 2023. Goiânia (GO). **Apresentação Oral.**
- [12] *Laboratório de Compostos Bioativos e Nanobiotechnology (LCBNano)*, 2024. **Participante como membro do LCBNano.**
- [13] Seção Brasília do Instituto dos Engenheiros Eletricistas e Eletrônicos (IEEE) Centro-Norte Brasil, V-Tool Capítulo CH09361 – Centro-Norte Section It Chapter, ED15/MTT17/EMB18. **Participante como membro do IEEE Centro-Norte.**
- [14] Luz, G.V. da S.; Abreu, L.P.G.C.; Abreu, R.G.; Silva, G.C.V. da; Joanitti, G.A.; Carneiro, M.L.B. Análise de Requisitos Regulatórios Internacionais para Segurança de Cosméticos com Nanotecnologia. Aprovado para publicação em periódico – *Vigilância Sanitária em Debate – VISA em Debate*. 2025. **Aguardando publicação no periódico.**
- [15] Abreu, L.P.G.C.; Silva, V.R.P. da; Abreu, R.G.; Silva, G. de O.; Syllos, L.M.; Luz, G.V. da S.; Joanitti, G.A.; Carneiro, M.L.B. Systemic toxicity analysis using Organ-on-a-chip models. Aprovado para publicação no livro da Profª Drª Suélia de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa (PPGEB-UnB). 2025. **Aguardando publicação do capítulo de livro.**
- [16] Moreno, B. de S.; Abreu, L.P.G.C.; Silva, G. de O.; Meyer, L.; Santos, J.B. dos; Abreu, R.G.; Joanitti, G.A.; Carneiro, M.L.B. Technological Prospection of Therapeutic Products Derived from *Bixa orellana*: An Integrative Review. **Escrita finalizada, aguardando aprovação para publicação.**
- [17] Abreu, R.G.; Carneiro, M.L.B. Estágio de Docência – para o Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica (PPGEB) da UnB, Código: PPGEB2901, de 08/2023 a 12/2023, totalizando 5 meses, Carga Horária: 30h/semanais. **Estágio de Docência Aprovado (SS).**
- [18] Abreu, R.G.; Luz, G.V. da S.; Carneiro, M.L.B. Fundamentos de Metodologia Científica do Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica (PPGEB) da UnB, Código: PPGEB0218, de 08/2023 a 12/2023, Carga Horária: 60h/semanais. Matéria obrigatória. **Aprovado (SS).**
- [19] Abreu, R.G.; Pizo, G.A.I. Transdução e Instrumentação Biomédica do Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica (PPGEB) da UnB, Código: PPGEB4051, de 08/2024 a 12/2024, Carga Horária: 60h/semanais. **Aprovado (SS).**
- [20] Abreu, R.G.; Carneiro, M.L.B. Estudo Orientado para Engenharia Biomédica 1 do Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica (PPGEB) da UnB, Código: PPGEB4024, de 08/2023 a 12/2023, Carga Horária: 30h/semanais. **Aprovado (SS).**
- [21] Abreu, R.G.; Luz, G.V. da S.; Carneiro, M.L.B. Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), Código: PPGEB0008, de 03/2024 a 07/2024, Carga Horária: 60h/semanais. **Aprovado (SS).**

APÊNDICES

APÊNDICE I

CHECKLIST PRISMA-P PARA REVISÕES SISTEMÁTICAS

Quadro Apêndice I - PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols) 2015 checklist: recommended items to address in a systematic review protocol* Tradução: Lista de verificação PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols) 2015: itens recomendados a serem abordados em um protocolo de revisão sistemática*

Section and topic	Item No	Checklist item
ADMINISTRATIVE INFORMATION		
Title:		
Identification	1a	Eficiência de curativos e da fototerapia para o tratamento de úlcera do pé diabético: uma avaliação de custos em saúde.
Update	1b	Não é uma atualização de revisões anteriores.
Registration	2	Número de registro do PROSPERO: CRD42024582686
Authors:		
Contact	3a	Ronaldo Gonçalves Abreu. E-mail: ronaldoabreu@me.com Telefone: (62) 99159-8090. Universidade de Brasília-UNB/PPGEB. Ludmilla Pinto Guiotti Cintra Abreu. E-mail: ludguiotti2@gmail.com Telefone: (62) 99217-5808. Universidade de Brasília-UNB/PPGEB. Walfredo Carlos Fernandes Carneiro. E-mail: walfredo.carneiro@gmail.com Telefone: (61) 99277-1436. Universidade de Brasília-UNB/PPGEB. Marcella Lemos Brettas Carneiro. E-mail: marbretas@gmail.com Telefone: (61) 98146-4940. Universidade de Brasília-UNB/PPGEB.
Contributions	3b	Autor: Ronaldo Gonçalves Abreu - mestrando em Engenharia Biomédica pela UNB/FGA-PPGEB. Co-autora: Ludmilla Pinto Guiotti Cintra Abreu – mestranda em Engenharia Biomédica pela UNB/FGA-PPGEB. Co-autor: Walfredo Carlos Fernandes Carneiro. Orientadora: Marcella Lemos Brettas Carneiro. Doutora em Biologia Molecular pela UNB.

Amendments	4	Este protocolo não representa uma alteração de um protocolo previamente concluído ou publicado. Será realizado com base no checklist PRISMA-P, registrado no PROSPERO, e publicado como dissertação de mestrado na UNB/FGA-PPGEB. Posteriormente será sintetizado e publicado como artigo científico em um periódico de engenharias IV.
Support:		
Sources	5a	Esta revisão será realizada com recursos próprios dos autores, e auxílio da Universidade de Brasília (UNB)/FGA-PPGEB.
Sponsor	5b	Autores: Ronaldo Gonçalves Abreu, Ludmilla Pinto Guiotti Cintra Abreu, Walfredo Carlos Fernandes Carneiro. Dra. Marcella Lemos Brettas Carneiro.
Role of sponsor or funder	5c	Autor: Ronaldo Gonçalves Abreu. Co-autora: Ludmilla Pinto Guiotti Cintra Abreu. Co-autor: Walfredo Carlos Fernandes Carneiro. Orientadora: Dra. Marcella Lemos Brettas Carneiro. Instituição: Universidade de Brasília (UNB)/FGA-PPGEB.

INTRODUCTION

Rationale	6	- Contexto: O custo anual com portadores de UPD foi de R\$498,4 milhões para o SUS, referente a 43.726 pacientes em 2021. Além disso, foi observado no Sistema de Informações Hospitalares do SUS (2009-2018) um aumento de 309% nas internações por UPD e 380% no custo total (R\$5.017.368,36). Considerando o custo-minimização, observou-se um gasto anual em 2014 de 0,31% das despesas do SUS, deste percentual 87% para fins ambulatoriais (custo/ano de R\$585.335.424,60) e 13% hospitalares (custo/ano de R\$48.451.133,70). E considerando o custo médio por internação, observou-se o valor de R\$4.367,04 no ano de 2014 e de R\$4.735,98 no ano de 2015. Portanto, os gastos com UPD representam uma parcela significativa de custos para o SUS, o que demonstra a necessidade de se implementar estratégias profiláticas e terapêuticas que sejam resolutivas, de baixo custo e apoiadas nas recomendações. E para isso, as análises de custo importam, pois apoiam as tomadas de decisões, trazem vista ao impacto da doença e à gestão dos gastos. - Pergunta de pesquisa: Qual o custo-minimização das UPD para o SUS? - P (POPULAÇÃO): pacientes adultos e idosos com UPD. - I (INTERVENÇÃO): tratamentos para cicatrização de UPD utilizados pelo SUS. - C (COMPARADOR): tratamentos para cicatrização de UPD utilizados na literatura científica. - O (DESFECHOS): Primários: custos. Secundários: a terapêutica com menor e com maior custo-benefício; tempo de tratamento estimado para cada conduta; terapêuticas utilizadas no SUS e descritas na literatura, terapêuticas descritas na literatura, morbidades e eventos adversos relatados; outros desfechos econômicos importantes para essa avaliação.
Objectives	7	- Objetivo Geral: Analisar por meio de uma revisão sistematizada o custo-minimização (compara intervenções e

		analisa a de menor custo) das UPD para o SUS.
		- Objetivos Específicos: • Descrever as intervenções a serem comparadas. • Relacionar o custo-efetividade e o custo-minimização das principais intervenções descritas na literatura. • Identificar as utilizadas pelo SUS. • Relacionar os custos dos procedimentos utilizados no SUS dentro dessa vertente. • Comparar o custo-minimização da literatura com a prática do SUS. • Analisar o custo-minimização para o SUS.
METHODS		
Eligibility criteria	8	- Como critérios de elegibilidade: • Critérios de Inclusão dos estudos: em português, espanhol e inglês; publicados nos últimos 10 anos; e que contemplem a temática abordada. • Critérios de Exclusão dos estudos: duplicados, não disponíveis na íntegra, editoriais, resumos simples e expandidos, anais de conferências, comentários, cartas aos editores e autores, e para estudos das bases de registros de ensaios clínicos aqueles que não possuem resultados finalizados.
Information sources	9	- As bases de dados de literatura científica que serão utilizados: PubMed/MEDLINE; EMBASE; BVS/LILACS; BVS/BIREME; Scopus; Web of Science (<i>Clarivate Analytics</i>); CINAHL (EBSCO); <i>Cochrane Library</i>; IEEE <i>Xplore</i>; PEDro; SciELO; e <i>ScienceDirect</i>. - As bases de dados de literatura cinzenta que serão utilizados: BMC/ISRCTNregistry; <i>ClinicalTrials</i>; <i>Cochrane Library Trials</i>; <i>European Union Clinical Trials Register</i>; ICTRP (<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>); PACTR (<i>Pan African Clinical Trail Registry</i>) e ReBEC. - Período das buscas: setembro de 2024. - Período do registro PROSPERO: agosto de 2024.
Search strategy	10	String Geral: (observado que haverão strings específicas em cada base de dados conforme regramento próprio destas)

		((“Diabetic Foot” OR “Foot Ulcer”) AND (“Cost-Effectiveness Analysis” OR “Efficiency” OR “Costs and Cost Analysis” OR “Cost-Benefit Analysis” OR “Direct Service Costs” OR (Technology AND High-Cost) OR “Low Cost Technology” OR “Culturally Appropriate Technology”) AND ((Technology Assessment AND Biomedical) OR “Biomedical Technology” OR “Wound Healing” OR “Wound Infection” OR “Wound Closure Techniques” OR “Wounds and Injuries”))
Study records:		
Data management	11a	As buscas nas bases de dados serão exportadas em formato .RIS para o software Rayyan® e organizados em pastas nominadas de acordo com as bases de pesquisa. Dentro do Rayyan® serão realizados: - Remoção das duplicatas. - Seleção da Fase I (leituras por títulos e resumos). - Seleção da Fase II (leitura de texto completo). - Remoção de estudos em linguagem diversa do português, espanhol e inglês. - Remoção de estudos que não contemplem as publicações nos últimos 10 anos e que não estejam disponíveis na íntegra. - Etiquetados os estudos incluídos quanto ao desenho metodológico, tipo de custo avaliado, e língua em que o estudo foi publicado. O gerenciador para referências bibliográficas será o software ZOTERO. E para organizar quantitativamente os estudos incluídos e excluídos, assim como o motivo da exclusão, será utilizado o Fluxograma PRISMA2020. A Revisão Sistemática (RS) será conduzida em conformidade com o PRISMA-P, e segundo as Diretrizes metodológicas para elaboração de RS, e as Diretrizes metodológicas de Avaliação Econômica, ambos do Ministério da Saúde.
Selection process	11b	Um autor realizará as buscas nas bases de dados, revisada por outra autora posteriormente. A Fase 1 e Fase 2 desta RS serão realizadas em pares de forma independente e com cegamento até o fim de cada fase. Finalizado a primeira fase será removido o cegamento e confirmados os conflitos entre os pares. Serão removidas as inconsistências através da discussão e análise do estudo com relação ao acrônimo proposto. O mesmo acontecerá após a segunda fase. Após a segunda fase será utilizado o Cohen-Kappa para análise quantitativa das divergências entre os pares.
Data collection process	11c	Para extração do dados dos estudos elegíveis após a triagem, será formatado uma Tabela no Word2016 com tópicos relevantes para caracterizar os estudos e seus desfechos. A extração será realizada por um único autor. Caso verifique homogeneidade nos

estudos será realizado a metanálise.

Data items	12	Serão extraídas informações das características dos estudos e seus defechos, como: - Autores, ano e país de publicação. - Delineamento de pesquisa. - Objetivo. - População estudada: sexo, faixa etária, grupos de estudo. - Intervenções utilizadas para UPD - Custo-minimização - Tempo de tratamento - Morbidades associadas - Desfechos econômicos - Financiamento do estudo
Outcomes and prioritization	13	O custo-minimização dos tratamentos para UPD será o defecho principal por ter grande relevância nas pesquisas em saúde, assim como para as instituições e sociedade no geral. Outros resultados esperados serão: (i) identificar a terapêutica com menor e com maior custo-benefício; (ii) tempo de tratamento estimado para cada conduta; (iii) terapêuticas utilizadas no SUS; (iv) morbidades e eventos adversos relatados; (v) outros defechos econômicos importantes para essa avaliação. Estes resultados são importantes para comparar os custos entre o SUS e a literatura, propor resoluções ou futuras terapêuticas de baixo custo, sintetizar informações, verificar o impacto da doença e da gestão dos gastos.
Risk of bias in individual studies	14	- Análise do risco de viés / qualidade metodológica em Estudos Controlados Randomizados (ECR) com a ferramenta da Colaboração Cochrane RoB2.0; Escala Jadad ou Escala PEDro. - Análise do risco de viés / qualidade metodológica de Estudos Controlados Não Randomizados (ECNR) com a ferramenta ROBINS-I. - Análise do risco de viés / qualidade metodológica de Estudos Observacionais (Coorte e Caso-Controlle) com a ferramenta Newcastle-Ottawa Scale (NOS); ou Estudos Observacionais (Coorte, Caso-Controlle e Transversal) com as ferramentas do Joanna Briggs Institute (JBI). - Análise do risco de viés / qualidade metodológica de RS com a ferramenta ROBIS ou AMSTAR 2. Estas ferramentas serão utilizadas a nível de estudo completo e não apenas dos resultados deles, e as informações resultantes destas análises de qualidade serão utilizadas nos resultados desta RS.

Data synthesis	15a	A análise quantitativa desta RS usará o EXCEL 2016 para planilhar e para cálculos de frequências e custos. Para metanálise, caso seja possível, será utilizado o Review Manager (RevMan). O software JBI-QARI será utilizado para avaliar, extrair e sintetizar, pesquisas quantitativas e estudos econômicos, assim como textos de opinião de experts.
	15b	• Teste Qui-Quadrado para avaliar a significância da heterogeneidade. • I^2 para avaliar a magnitude da heterogeneidade. • Poderá ser realizado análise de sensibilidade e metarregressão, para investigar essa heterogeneidade, se houver mais de 10 artigos heterogêneos combinando assim, variáveis contínuas com categóricas.
	15c	Para meta-regressão ou metanálise em rede será utilizado o RevMan, caso seja possível essa análise nesta revisão. A concordância entre os revisores pode ser mensurada usando a estatística de Cohen Kappa, quanto mais próximo de 1 for esta estatística, maior é a concordância entre os revisores, e será realizada após a Fase 2 desta revisão.
	15d	A análise qualitativa será realizada, nas seguintes etapas: - Análise descritiva dos ensaios clínicos randomizados e não randomizados. - Análise descritiva e interpretativa dos estudos econômicos (caso haja necessidade, contactar pesquisadores). - Análise teórica e sínteses das revisões. - Análise pragmática – incorporando a visão de experts na área, assim como opinião das instituições de saúde de referência no Brasil e no mundo.
Meta-bias(es)	16	Publicação no Próspero para evitar viés de publicação e duplicidade de revisões.
Confidence in cumulative evidence	17	Será utilizado o Sistema GRADE para avaliar a qualidade do conjunto de evidências e a força das recomendações.

*** It is strongly recommended that this checklist be read in conjunction with the PRISMA-P Explanation and Elaboration (cite when available) for important clarification on the items. Amendments to a review protocol should be tracked and dated. The copyright for PRISMA-P (including checklist) is held by the PRISMA-P Group and is distributed under a Creative Commons Attribution Licence 4.0.** Tradução: *Recomenda-se enfaticamente que esta lista de verificação seja lida em conjunto com a Explicação e Elaboração do PRISMA-P (citar quando disponível) para obter esclarecimentos importantes sobre os itens. As alterações em um protocolo de revisão devem ser registradas e datadas. Os direitos autorais do PRISMA-P (incluindo a lista de verificação) são de propriedade do PRISMA-P Group e são distribuídos sob a licença Creative Commons Attribution 4.0. **Fonte:** Modelo de Protocolo PRISMA-P (Shamseer et al., 2015), preenchido pelo autor (2025).

APÊNDICE II

TERMOS, DESCRITORES E *STRING* GERAL DA ESTRATÉGIA DE BUSCA EXPLORATÓRIA

Quadro Apêndice II – Termos e seus descritores empregados na estratégia de busca exploratória.

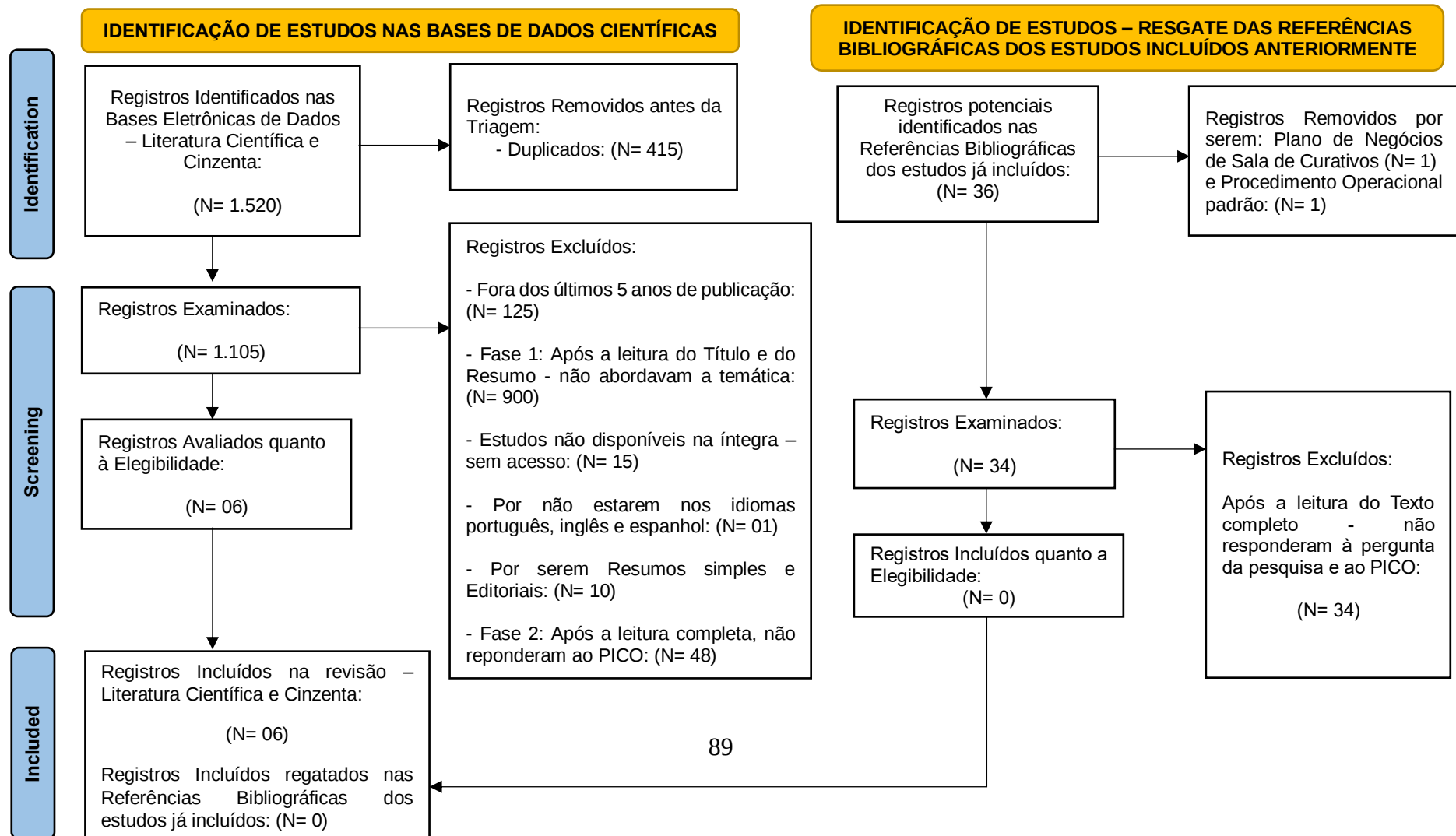
	PORTUGUÊS	INGLÊS	DECS (TERMOS ALTERNATIVOS)/MESH	EMTREE
TERMOS PICO	PÉ DIABÉTICO	DIABETIC FOOT	“Diabetic Foot Ulcer” OR “Diabetic foot” OR “Pé diabético” OR “Foot Ulcer” OR “Foot Ulcers” OR “Plantar Ulcer” OR “Plantar Ulcers” OR (Ulcer AND Foot) OR (Ulcer AND Plantar) OR (Ulcers AND Foot) OR (Ulcers AND Plantar) OR “Úlcera Plantar” OR “Úlcera do Pé” OR “Úlcera Diabética do Pé” OR “Diabetic Feet” OR (Feet AND Diabetic) OR (“Foot Ulcer” AND Diabetic) OR (Foot AND Diabetic)	'diabetic foot'/exp OR 'foot ulcer'/exp OR 'diabetic foot' OR 'foot ulcer' OR 'diabetic foot infection'/exp OR 'diabetic foot infection' OR 'diabetic foot ulcer'/exp OR 'diabetic foot ulcer'
	CUSTO	COST	Custo OR “Redução de Custos” OR “Cost Savings” OR “Cost Saving” OR (Saving AND Cost) OR (Savings AND Cost) OR “Controle de Custos” OR “Contenção de Custos” OR “Controle de Gastos em Saúde” OR “Controle de Gastos Sanitários” OR “Cost Control” OR (Containment AND Cost) OR (Containments AND Cost) OR (Control AND Cost) OR (Controls AND Cost) OR “Cost Containment” OR “Cost Containments” OR “Cost Controls” OR “Custos e Análise de Custo” OR “Acessibilidade Financeira” OR “Análise de Custo em Saúde” OR “Análise de Custos” OR “Análise de Minimização de Custo” OR “Análise de Minimização de Custos” OR “Capacidade Aquisitiva” OR “Capacidade de Pagar pelos Serviços de Saúde” OR “Capacidades de Pagar pelos Serviços de Saúde” OR “Comparação de Custos” OR Custos OR “Custos e Análises de Custo” OR “Medidas de Custo” OR Precificação OR “Costs and Cost Analysis” OR Affordabilities OR Affordability OR (Analyses AND Cost) OR (Analyses AND “Cost-Minimization”) OR (Analysis AND Cost) OR (Analysis AND “Cost-Minimization”) OR (Comparison AND Cost) OR (Comparisons AND	'cost'/exp OR 'cost' OR 'economic evaluation'/exp OR 'economic evaluation'

		Cost) OR Cost OR “Cost Analyses” OR “Cost Analysis” OR “Cost Comparison” OR “Cost Comparisons” OR “Cost Measure” OR “Cost Measures” OR “Cost Minimization Analysis” OR (Cost AND “Cost Analysis”) OR “Cost-Minimization Analyses” OR “Cost-Minimization Analysis” OR Costs OR “Costs and Cost Analyses” OR (Costs AND “Cost Analysis”) OR (Measure AND Cost) OR (Measures AND Cost) OR Pricing OR “Custos Hospitalares” OR “Hospital Costs” OR (Cost AND Hospital) OR (Costs AND Hospital) OR “Hospital Cost” OR “Custos de Cuidados de Saúde” OR “Custos de Cuidados Médicos” OR “Custos de Tratamento” OR “Health Care Costs” OR (Cost AND Health) OR (Cost AND “Health Care”) OR (Cost AND Healthcare) OR (Cost AND “Medical Care”) OR (Cost AND Treatment) OR (Costs AND Health) OR (Costs AND “Health Care”) OR (Costs AND Healthcare) OR (Costs AND “Medical Care”) OR (Costs AND Treatment) OR “Health Care Cost” OR “Health Cost” OR “Health Costs” OR “Healthcare Cost” OR “Healthcare Costs” OR “Medical Care Cost” OR “Medical Care Costs” OR “Treatment Cost” OR “Treatment Costs” OR “Custos Diretos de Serviços” OR “Custo Direto” OR “Direct Service Costs” OR (Cost AND “Direct Service”) OR (Costs AND “Direct Service”) OR “Direct Service Cost” OR (“Service Cost” AND Direct) OR (“Service Costs” AND Direct) OR “Cost-Effectiveness Analysis” OR “Efficiency” OR “Cost-Benefit Analysis”	
CICATRIZAÇÃO	WOUND HEALING	“Wound Healing” OR Cicatrização OR “Cicatrização de Feridas” OR “Cicatrização de Ferimentos” OR “Wound Infection” OR “Wound Closure Techniques” OR “Wounds and Injuries” OR (Healing AND Wound) OR (Healings AND Wound) OR “Wound Healings” OR “Técnicas de Fechamento de Feridas” OR “Técnicas de Fechamento de Ferida” OR “Técnicas de Fechamento de Ferimento” OR “Técnicas de Fechamento de Ferimentos” OR (“Closure Technique” AND Surgical) OR (“Closure Technique” AND Wound) OR (“Closure Techniques” AND Surgical) OR (“Closure Techniques” AND Wound) OR “Surgical Closure Technique” OR “Surgical Closure Techniques” OR (Technique AND “Surgical Closure”) OR (Technique AND “Wound Closure”) OR (Techniques AND “Surgical Closure”) OR (Techniques AND “Wound Closure”) OR “Wound Closure Technique”	'wound healing'/exp OR 'wound healing' OR 'injury'/exp OR 'injury'

Fonte: Elaborado pelo autor com dados da pesquisa (2025).

APÊNDICE III

FLUXOGRAMA PRISMA2020 (PAGE ET AL., 2021)



APÊNDICE IV

MAPA DE EVIDÊNCIAS EXCLUÍDAS

Quadro Apêndice IV - Mapa de Evidências excluídas para esta Revisão Sistemática – Fase 2.

ID RAYYAN® / AUTORES / ANO	MOTIVOS DE EXCLUSÃO POR DELINEAMENTO DOS ESTUDOS
ARTIGO 01: (Hnit; Han; Nicodemus, 2022)	- Não aborda UPD* especificamente.
ARTIGO 02: (Cruvinel-Júnior et al., 2024) ARTIGO 06: (Sundström et al., 2021) ARTIGO 17: (Rinkel et al., 2020) ARTIGO 18: (Rinkel et al., 2021)	- Não abordam UPD* especificamente. - Não abordam cicatrização de feridas.
ARTIGO 03: (Chan; Campbell, 2020) ARTIGO 05: (Armstrong et al., 2020) ARTIGO 07: (Hossam et al., 2022) ARTIGO 08: (Naude; Balenda; Lombaard, 2022) ARTIGO 10: (Jafary et al., 2020) ARTIGO 12: (Nherera; Banerjee, 2024) ARTIGO 13: (Russo; Landi; Courric, 2022) ARTIGO 14: (Tettelbach et al., 2022) ARTIGO 15: (Winters et al., 2020) ARTIGO 19: (Su et al., 2023) ARTIGO 20: (Vásquez-Hernández et al., 2021) ARTIGO 21: (Linertová et al., 2021) ARTIGO 24: (Mallow et al., 2020) ARTIGO 25: (Rojas; González; Pérez, 2022) ARTIGO 26: (Carter, 2020) ARTIGO 34: (Jais et al., 2023) ARTIGO 37: (Jodheea-Jutton; Hindocha; Bhaw-Luximon, 2022) ARTIGO 42: (Guest; Atkin; Aitkins, 2021) ARTIGO 47: (Ontario Health, 2021) ARTIGO 49: (Reggiardo; Aghina; Landi, 2024) ARTIGO 53: (Armstrong et al., 2021)	- Não abordam curativos e/ou fototerapias.
ARTIGO 16: (Zhang et al., 2022)	- Não aborda curativos e/ou fototerapias. - Apresenta custos hospitalares e ambulatoriais, não de procedimentos.
ARTIGO 04: (Vossen et al., 2023)	- Não abordam cicatrização de feridas.

ARTIGO 22: (Van Netten et al., 2024)	
ARTIGO 09: (Tchanque-Fossuo et al., 2018)	- Não contempla custos. - Não foi publicado nos últimos 5 anos.
ARTIGO 11: (Chen et al., 2023) ARTIGO 28: (Alsabek; Aziz, 2021) ARTIGO 32: (Lazzarini et al., 2023) ARTIGO 33: (Yang et al., 2024) ARTIGO 35: (Chen et al., 2024) ARTIGO 36: (Bus et al., 2023) ARTIGO 43: (Schumer et al., 2020) ARTIGO 45: (Drovandi et al., 2023) ARTIGO 50: (Thanigaimani; Singh; Golledge, 2021) ARTIGO 51: (Kateel et al., 2024) ARTIGO 52: (Sousa et al., 2023)	- Não contemplam custos.
ARTIGO 27: (Moore et al., 2025)	- Não contempla custos. - Editorial.
ARTIGO 29: (Brouwer et al., 2023) ARTIGO 40: (Brown et al., 2020)	- Não contemplam custos. - Não apresentam resultados e conclusões do ECR**.
ARTIGO 44: (Ramírez et al., 2024) ARTIGO 46: (Crawford et al., 2020)	- Não contemplam custos. - Não abordam cicatrização de feridas.

Fonte: Elaborado pelo autor com dados da pesquisa (2025). **Legenda:** *UPD – Úlcera do pé diabético, **ECR – Estudos Controlados Randomizado. **Observação:** Os artigos com ID do Rayyan® número 23, 30, 31, 38, 39, 41 e 48 foram incluídos nesta RS.

APÊNDICE V

COEFICIENTE KAPPA MULTIAVALIADOR MARGINAL LIVRE

O coeficiente Kappa mede a concordância ajustada ao acaso, entre dois revisores, ao julgarem os estudos a serem incluídos ou excluídos. A porcentagem de concordância geral para esta revisão foi de 86,79%. O KMML é utilizado quando os revisores não são forçados a atribuir um quantitativo de inclusão (Randolph, 2005). Dessa forma, nesta pesquisa o KMML foi de 0,74 [0,55-0,92] para IC de 95%.

Tabela Apêndice V – Classificação dos estudos da Fase 2 em categorias para o cálculo estatístico do coeficiente KMML de Randolph (2005) com a fórmula de variância de Gwet (2010).

	CATEGORIA I INCLUÍDO NA PESQUISA	CATEGORIA II EXCLUÍDO DA PESQUISA
ARTIGO 01: (Hnit; Han; Nicodemus, 2022)	0	2
ARTIGO 02: (Cruvinel-Júnior et al., 2024)	0	2
ARTIGO 03: (Chan; Campbell, 2020)	0	2
*ARTIGO 04: (Vossen et al., 2023)	1	1
ARTIGO 05: (Armstrong et al., 2020)	0	2
ARTIGO 06: (Sundström et al., 2021)	0	2
ARTIGO 07: (Hossam et al., 2022)	0	2
ARTIGO 08: (Naude; Balenda; Lombaard, 2022)	0	2
*ARTIGO 09: (Tchanque-Fossuo et al., 2018)	1	1
ARTIGO 10: (Jafary et al., 2020)	0	2
ARTIGO 11: (Chen et al., 2023)	0	2
ARTIGO 12: (Nherera; Banerjee, 2024)	0	2
ARTIGO 13: (Russo; Landi; Courric, 2022)	0	2
ARTIGO 14: (Tettelbach et al., 2022)	0	2
ARTIGO 15: (Winters et al., 2020)	0	2
*ARTIGO 16: (Zhang et al., 2022)	1	1
ARTIGO 17: (Rinkel et al., 2020)	0	2
ARTIGO 18: (Rinkel et al., 2021)	0	2
ARTIGO 19: (Su et al., 2023)	0	2
*ARTIGO 20: (Vásquez-Hernández et al., 2021)	1	1
ARTIGO 21: (Linertová et al., 2021)	0	2
*ARTIGO 22: (Van Netten et al., 2024)	1	1
**ARTIGO 23: (Maunoury et al., 2021)	2	0

ARTIGO 24: (Mallow et al., 2020)	0	2
ARTIGO 25: (Rojas; González; Pérez, 2022)	0	2
ARTIGO 26: (Carter, 2020)	0	2
*ARTIGO 27: (Moore et al., 2025)	1	1
ARTIGO 28: (Alsabek; Aziz, 2021)	0	2
ARTIGO 29: (Brouwer et al., 2023)	0	2
**ARTIGO 30: (Wen et al., 2022)	2	0
**ARTIGO 31: (Woods et al., 2020)	2	0
ARTIGO 32: (Lazzarini et al., 2023)	0	2
ARTIGO 33: (Yang et al., 2024)	0	2
ARTIGO 34: (Jais et al., 2023)	0	2
ARTIGO 35: (Chen et al., 2024)	0	2
ARTIGO 36: (Bus et al., 2023)	0	2
ARTIGO 37: (Jodheea-Jutton; Hindocha; Bhaw-Luximon, 2022)	0	2
**ARTIGO 38: (Lev-Tov; Hermak, 2024)	2	0
**ARTIGO 39: (Lobmann et al., 2020)	2	0
ARTIGO 40: (Brown et al., 2020)	0	2
**ARTIGO 41: (Lorenzoni et al., 2021)	2	0
ARTIGO 42: (Guest; Atkin; Aitkins, 2021)	0	2
*ARTIGO 43: (Schumer et al., 2020)	1	1
ARTIGO 44: (Ramírez et al., 2024)	0	2
ARTIGO 45: (Drovandi et al., 2023)	0	2
ARTIGO 46: (Crawford et al., 2020)	0	2
ARTIGO 47: (Ontario Health, 2021)	0	2
**ARTIGO 48: (Ontario Health, 2024)	2	0
ARTIGO 49: (Reggiardo; Aghina; Landi, 2024)	0	2
ARTIGO 50: (Thanigaimani; Singh; Golledge, 2021)	0	2
ARTIGO 51: (Kateel et al., 2024)	0	2
ARTIGO 52: (Sousa et al., 2023)	0	2
ARTIGO 53: (Armstrong et al., 2021)	0	2

Fonte: Elaborado pelo autor com dados da pesquisa (2025). **Observação:** Os casos apontados são os estudos elegíveis para Fase 2. As categorias foram: I – incluídos e II – excluídos. As análises dos estudos foram pareadas e de forma independente. **Legenda:** 2 – dois revisores classificaram, 1 – apenas um revisor classificou, 0 – nenhum revisor classificou. *Artigos com discordância entre os revisores (IDs do Rayyan: 04, 09, 16, 20, 22, 27, 43); **Artigos incluídos nesta pesquisa com concordância entre os revisores (IDs do Rayyan: 23, 30, 31, 38, 39, 41 e 48). Os demais foram excluídos da pesquisa com concordância entre os revisores.

APÊNDICE VI

AMSTAR2 - FERRAMENTA DE AVALIAÇÃO CRÍTICA PARA REVISÕES SISTEMÁTICAS

Quadro Apêndice VI – AMSTAR2 - Ferramenta de avaliação crítica para RS.

1. DID THE RESEARCH QUESTIONS AND INCLUSION CRITERIA FOR THE REVIEW INCLUDE THE COMPONENTS OF PICO? (AS PERGUNTAS DA PESQUISA E OS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DA REVISÃO INCLUÍRAM OS COMPONENTES DO PICO?)		
FOR YES (PARA SIM): ☒ POPULATION (POPULAÇÃO) ☒ INTERVENTION (INTERVENÇÃO) ☐ COMPARATOR GROUP (GRUPO COMPARADOR) ☒ OUTCOME (DESFECHOS)	OPTIONAL (RECOMMENDED) OPCIONAL (RECOMENDADO) ☐ TIMEFRAME FOR FOLLOW-UP (PRAZO PARA ACOMPANHAMENTO)	☒ YES (SIM) ☐ No (Não)
2. DID THE REPORT OF THE REVIEW CONTAIN AN EXPLICIT STATEMENT THAT THE REVIEW METHODS WERE ESTABLISHED PRIOR TO THE CONDUCT OF THE REVIEW AND DID THE REPORT JUSTIFY ANY SIGNIFICANT DEVIATIONS FROM THE PROTOCOL? (O RELATÓRIO DA REVISÃO CONTÉM UMA DECLARAÇÃO EXPLÍCITA DE QUE OS MÉTODOS DE REVISÃO FORAM ESTABELECIDOS ANTES DA REALIZAÇÃO DA REVISÃO E O RELATÓRIO JUSTIFICA QUAISQUER DESVIOS SIGNIFICATIVOS DO PROTOCOLO?)		
FOR PARTIAL YES: THE AUTHORS STATE THAT THEY HAD A WRITTEN PROTOCOL OR GUIDE THAT INCLUDED ALL THE FOLLOWING: (PARA UM SIM PARCIAL: OS AUTORES DECLARAM QUE TINHAM UM PROTOCOLO OU GUIA ESCRITO QUE INCLUÍA TODOS OS ITENS A SEGUIR:) ☐ REVIEW QUESTION(S) (PERGUNTAS DA REVISÃO) ☐ A SEARCH STRATEGY (ESTRATÉGIAS DA PESQUISA) ☐ INCLUSION/EXCLUSION CRITERIA (CRITÉRIOS DE INCLUSÃO/EXCLUSÃO) ☐ A RISK OF BIAS ASSESSMENT (AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS)	FOR YES: AS FOR PARTIAL YES, PLUS THE PROTOCOL SHOULD BE REGISTERED AND SHOULD ALSO HAVE SPECIFIED: (PARA SIM: COMO PARA O SIM PARCIAL, O PROTOCOLO DEVE SER REGISTRADO E TAMBÉM DEVE ESPECIFICAR:) ☒ A META-ANALYSIS/SYNTHESIS PLAN, IF APPROPRIATE, AND (UM PLANO DE META-ANÁLISE OU SÍNTESE, SE APROPRIADO, E) ☒ A PLAN FOR INVESTIGATING CAUSES OF HETEROGENEITY (UM PLANO PARA INVESTIGAR AS CAUSAS DA HETEROGENEIDADE) ☒ JUSTIFICATION FOR ANY DEVIATIONS FROM THE PROTOCOL (JUSTIFICATIVA PARA QUAISQUER DESVIOS DE PROTOCOLO)	☒ YES (SIM) ☐ PARTIAL YES (SIM PARCIAL) ☐ No (Não)
3. DID THE REVIEW AUTHORS EXPLAIN THEIR SELECTION OF THE STUDY DESIGNS FOR INCLUSION IN THE REVIEW? (OS AUTORES DA REVISÃO EXPLICARAM SUA SELEÇÃO DOS DESENHOS DE ESTUDO PARA INCLUSÃO NA REVISÃO?)		

FOR YES, THE REVIEW SHOULD SATISFY ONE OF THE FOLLOWING: (EM CASO AFIRMATIVO, A REVISÃO DEVE ATENDER A UM DOS SEGUINTE REQUISITOS:) () EXPLANATION FOR INCLUDING ONLY RCTs (EXPLICAÇÃO PARA INCLUIR APENAS ECR's) (X) OR EXPLANATION FOR INCLUDING ONLY NRSI (OU EXPLICAÇÃO PARA INCLUIR APENAS OBSERVACIONAIS) () OR EXPLANATION FOR INCLUDING BOTH RCTs AND NRSI (OU EXPLICAÇÃO PARA INCLUSÃO DE AMBOS)		(X) YES (SIM) () No (NÃO)
4. DID THE REVIEW AUTHORS USE A COMPREHENSIVE LITERATURE SEARCH STRATEGY? (OS AUTORES DA REVISÃO USARAM UMA ESTRATÉGIA ABRANGENTE DE PESQUISA DE LITERATURA?)		
FOR PARTIAL YES - ALL THE FOLLOWING: (PARA SIM PARCIAL – TODOS OS ITENS A SEGUIR:) () SEARCHED AT LEAST 2 DATABASES - RELEVANT TO RESEARCH QUESTION (PESQUISOU PELO MENOS 2 BANCOS DE DADOS – RELEVANTES PARA A QUESTÃO DE PESQUISA) () PROVIDED KEY WORD AND/OR SEARCH STRATEGY (FORNECEU A PALAVRA-CHAVE E/OU A ESTRATÉGIA DE BUSCA) () JUSTIFIED PUBLICATION RESTRICTIONS - E.G. LANGUAGE (JUSTIFICOU AS RESTRIÇÕES DE PUBLICAÇÃO – POR EXEMPLO IDIOMA)	FOR YES, SHOULD ALSO HAVE ALL THE FOLLOWING: (PARA SIM, TAMBÉM DEVE TER TODOS OS SEGUINTE ITENS:) (X) SEARCHED THE REFERENCE LISTS / BIBLIOGRAPHIES OF INCLUDED STUDIES (PESQUISOU AS LISTAS DE REFERÊNCIAS / BIBLIOGRAFIAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS) (X) SEARCHED TRIAL/STUDY REGISTRIES (PESQUISOU REGISTROS DE ESTUDOS) (X) INCLUDED/CONSULTED CONTENT EXPERTS IN THE FIELD (INCLUIU/CONSULTOU ESPECIALISTAS NA ÁREA) (X) WHERE RELEVANT, SEARCHED FOR GREY LITERATURE (QUANDO RELEVANTE, PESQUISOU LITERATURA CINZENTA) (X) CONDUCTED SEARCH WITHIN 24 MONTHS OF COMPLETION OF THE REVIEW (CONDUZIU A PESQUISA DENTRO DE 24 MESES DA CONCLUSÃO DA REVISÃO)	(X) YES (SIM) () PARTIAL YES (SIM PARCIAL) () No (NÃO)
5. DID THE REVIEW AUTHORS PERFORM STUDY SELECTION IN DUPLICATE? (OS AUTORES DA REVISÃO REALIZARAM A SELEÇÃO DE ESTUDOS EM DUPLICATA?)		
FOR YES, EITHER ONE OF THE FOLLOWING: (PARA SIM, UMA DAS SEGUINTE OPÇÕES:) (X) AT LEAST TWO REVIEWERS INDEPENDENTLY AGREED ON SELECTION OF ELIGIBLE STUDIES AND ACHIEVED CONSENSUS ON WHICH STUDIES TO INCLUDE (PELO MENOS DOIS REVISORES		(X) YES (SIM) () No (NÃO)

CONCORDARAM INDEPENDENTEMENTE COM A SELEÇÃO DE ESTUDOS ELEGÍVEIS E CHEGARAM A UM CONSENSO SOBRE QUAIS ESTUDOS INCLUIR) () OR TWO REVIEWERS SELECTED A SAMPLE OF ELIGIBLE STUDIES <u>AND</u> ACHIEVED GOOD AGREEMENT - AT LEAST 80 PERCENT-, WITH THE REMAINDER SELECTED BY ONE REVIEWER (OU DOIS REVISORES SELECIONARAM UMA AMOSTRA DE ESTUDOS ELEGÍVEIS E CHEGARAM A UM BOM ACORDO – PELO MENOS 80% -, SENDO O RESTANTE SELECIONADO POR UM REVISOR)		
6. DID THE REVIEW AUTHORS PERFORM DATA EXTRACTION IN DUPLICATE? (OS AUTORES DA REVISÃO REALIZARAM A EXTRAÇÃO DE DADOS EM DUPLICATA?)		
FOR YES, EITHER ONE OF THE FOLLOWING: (PARA SIM, UMA DAS SEGUINTE OPÇÕES:) (X) AT LEAST TWO REVIEWERS ACHIEVED CONSENSUS ON WHICH DATA TO EXTRACT FROM INCLUDED STUDIES (PELO MENOS DOIS REVISORES CHEGARAM A UM CONSENSO SOBRE QUAIS DADOS EXTRAIR DOS ESTUDOS INCLUÍDOS) () OR TWO REVIEWERS EXTRACTED DATA FROM A SAMPLE OF ELIGIBLE STUDIES <u>AND</u> ACHIEVED GOOD AGREEMENT - AT LEAST 80 PERCENT-, WITH THE REMAINDER EXTRACTED BY ONE REVIEWER (OU DOIS REVISORES EXTRAÍRAM DADOS DE UMA AMOSTRA DE ESTUDOS ELEGÍVEIS E CHEGARAM A UM BOM ACORDO – PELO MENOS 80% -, COM O RESTANTE EXTRAÍDO POR UM REVISOR).		(X) YES (SIM) () No (Não)
7. DID THE REVIEW AUTHORS PROVIDE A LIST OF EXCLUDED STUDIES AND JUSTIFY THE EXCLUSIONS? (OS AUTORES DA REVISÃO FORNECERAM UMA LISTA DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS E JUSTIFICARAM AS EXCLUSÕES?)		
FOR PARTIAL YES: (PARA SIM PARCIAL:) () PROVIDED A LIST OF ALL POTENTIALLY RELEVANT STUDIES THAT WERE IN FULL-TEXT FORM BUT EXCLUDED FROM THE REVIEW (FORNECEU UMA LISTA DE TODOS OS ESTUDOS POTENCIALMENTE RELEVANTES QUE FORAM LIDOS EM FORMA DE TEXTO COMPLETO, MAS EXCLUÍDOS DA REVISÃO).	FOR YES, MUST ALSO HAVE: (EM CASO AFIRMATIVO, TAMBÉM DEVE TER:) (X) JUSTIFIED THE EXCLUSION FROM THE REVIEW OF EACH POTENTIALLY RELEVANT STUDY (JUSTIFICADO A EXCLUSÃO DA REVISÃO DE CADA ESTUDO POTENCIALMENTE RELEVANTE).	(X) YES (SIM) () PARTIAL YES (SIM PARCIAL) () No (Não)
8. DID THE REVIEW AUTHORS DESCRIBE THE INCLUDED STUDIES IN ADEQUATE DETAIL? (OS AUTORES DA REVISÃO DESCREVERAM OS ESTUDOS INCLUÍDOS EM DETALHES ADEQUADOS?)		
FOR PARTIAL YES, ALL THE FOLLOWING: (PARA SIM PARCIAL, TODOS OS ITENS A SEGUIR:) () DESCRIBED POPULATIONS (POPULAÇÕES DESCRITAS) () DESCRIBED INTERVENTIONS (INTERVENÇÕES DESCRITAS) () DESCRIBED COMPARATORS (COMPARADORES DESCRITOS) () DESCRIBED OUTCOMES (DESFECHOS DESCRITOS)	FOR YES, SHOULD ALSO HAVE ALL THE FOLLOWING: (PARA SIM, TAMBÉM DEVE CONTER TODOS OS ITENS A SEGUIR:) (X) DESCRIBED POPULATION IN DETAIL (POPULAÇÃO DESCRITA DETALHADAMENTE) (X) DESCRIBED INTERVENTION IN DETAIL (INTERVENÇÃO DESCRITA DETALHADAMENTE)	(X) YES (SIM) () PARTIAL YES (SIM PARCIAL) () No (Não)

☐ DESCRIBED RESEARCH DESIGNS (PROJETO DE PESQUISA DESCRITO)	☒ DESCRIBED COMPARATOR IN DETAIL (COMPARADOR DESCRITO DETALHADAMENTE) ☒ DESCRIBED STUDY'S SETTING TIMEFRAME FOR FOLLOW-UP (CRONOGRAMA DE DEFINIÇÃO DO ESTUDO PARA ACOMPANHAMENTO)	
9. DID THE REVIEW AUTHORS USE A SATISFACTORY TECHNIQUE FOR ASSESSING THE RISK OF BIAS IN STUDIES THAT WERE INCLUDED IN THE REVIEW? (OS AUTORES DA REVISÃO USARAM UMA TÉCNICA SATISFATÓRIA PARA AVALIAR O RISCO DE VIÉS NOS ESTUDOS QUE FORAM INCLUÍDOS NA REVISÃO?)		
RTCs: (ECR's:) FOR PARTIAL YES, MUST HAVE ASSESSED RoB FROM (PARA UM SIM PARCIAL, DEVE TER AVALIADO O RoB DE) ☐ UNCONCEALED ALLOCATION, AND (ALOCÇÃO NÃO OCULTA, E) ☐ LACK OF BLINDING OF PATIENTS AND ASSESSORS WHEN ASSESSING OUTCOMES (UNNECESSARY FOR OBJECTIVE OUTCOMES SUCH AS ALL-CAUSE MORTALITY) (FALTA DE CEGAMENTO DOS PACIENTES E AVALIADORES AO AVALIAR OS RESULTADOS – DESNECESSÁRIO PARA RESULTADOS OBJETIVOS, COMO MORTALIDADE POR TODAS AS CAUSAS)	FOR YES, MUST ALSO HAVE ASSESSED RoB FROM: (PARA SIM, TAMBÉM DEVE TER AVALIADO O RoB DE:) ☐ ALLOCATION SEQUENCE THAT WAS NOT TRULY RANDOM, AND (SEQUÊNCIA DE ALOCAÇÃO QUE NÃO FOI VERDADEIRAMENTE ALEATÓRIA E) ☐ SELECTION OF THE REPORTED RESULT FROM AMONG MULTIPLE MEASUREMENTS OR ANALYSES OF A SPECIFIED OUTCOME (SELEÇÃO DO RESULTADO RELATADO ENTRE VÁRIAS MEDIÇÕES OU ANÁLISES DE UM RESULTADO ESPECÍFICOS)	☐ YES (SIM) ☐ PARTIAL YES (SIM PARCIAL) ☐ No (NÃO) ☒ INCLUDES ONLY NRSI (INCLUÍDO APENAS OBSERVACIONAIS)
NRSI: (OBSERVACIONAIS:) FOR PARTIAL YES, MUST HAVE ASSESSED RoB: (PARA O SIM PARCIAL, DEVE TER AVALIADO O RoB:) ☐ FROM CONFOUNDING, AND (DE CONFUSÃO, E) ☐ FROM SELECTION BIAS (DE VIÉS DE SELEÇÃO)	FOR YES, MUST ALSO HAVE ASSESSED RoB: (PARA SIM, TAMBÉM DEVE TER AVALIADO O RoB:) ☒ METHODS USED TO ASCERTAIN EXPOSURES AND OUTCOMES, AND (MÉTODOS USADOS PARA DETERMINAR EXPOSIÇÕES E RESULTADOS, E) ☒ SELECTION OF THE REPORTED RESULT FROM AMONG MULTIPLE MEASUREMENTS OR ANALYSES OF A SPECIFIED OUTCOME (SELEÇÃO DO RESULTADO RELATADO ENTRE	☒ YES (SIM) ☐ PARTIAL YES (SIM PARCIAL) ☐ No (NÃO) ☐ INCLUDES ONLY RTCs (INCLUÍDO APENAS ECR's)

	VÁRIAS MEDIÇÕES OU ANÁLISES DE UM RESULTADO ESPECÍFICO)	
10. DID THE REVIEW AUTHORS REPORT ON THE SOURCES OF FUNDING FOR THE STUDIES INCLUDED IN THE REVIEW? (OS AUTORES DA REVISÃO INFORMARAM AS FONTES DE FINANCIAMENTO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO?)		
FOR YES: (PARA SIM:) (X) MUST HAVE REPORTED ON THE SOURCES OF FUNDING FOR INDIVIDUAL STUDIES INCLUDED IN THE REVIEW. NOTE: REPORTING THAT THE REVIEWERS LOOKED FOR THIS INFORMATION BUT IT WAS NOT REPORTED BY STUDY AUTHORS ALSO QUALIFIES (DEVE TER INFORMADO AS FONTES DE FINANCIAMENTO DE ESTUDOS INDIVIDUAIS INCLUÍDOS NA REVISÃO. NOTA: RELATAR QUE OS REVISORES PROCURARAM ESSAS INFORMAÇÕES, MAS ELAS NÃO FORAM RELATADAS PELOS AUTORES DOS ESTUDOS TAMBÉM SE QUALIFICA)		(X) YES (SIM) () NO (NÃO)
11. IF META-ANALYSIS WAS PERFORMED DID THE REVIEW AUTHORS USE APPROPRIATE METHODS FOR STATISTICAL COMBINATION OF RESULTS? (SE FOI REALIZADA UMA META-ANÁLISE, OS AUTORES DA REVISÃO USARAM MÉTODOS APROPRIADOS PARA A COMBINAÇÃO ESTATÍSTICA DOS RESULTADOS?)		
RCTs (ECR's) FOR YES: (PARA SIM:) () THE AUTHORS JUSTIFIED COMBINING THE DATA IN A META-ANALYSIS (OS AUTORES JUSTIFICARAM A COMBINAÇÃO DOS DADOS EM UMA META-ANÁLISE) () AND THEY USED AN APPROPRIATE WEIGHTED TECHNIQUE TO COMBINE STUDY RESULTS AND ADJUSTED FOR HETEROGENEITY IF PRESENT (E USARAM UMA TÉCNICA PONDERADA APROPRIADA PARA COMBINAR OS RESULTADOS DO ESTUDO E AJUSTARAM A HETEROGENEIDADE, SE PRESENTE) () AND INVESTIGATED THE CAUSES OF ANY HETEROGENEITY (E INVESTIGARAM AS CAUSAS DE QUALQUER HETEROGENEIDADE)		() YES (SIM) () NO (NÃO) (X) NO META-ANALYSIS CONDUCTED (NÃO FOI CONDUZIDA UMA META-ANÁLISE)
FOR NRSI (PARA OBSERVACIONAIS) FOR YES: (PARA SIM:) () THE AUTHORS JUSTIFIED COMBINING THE DATA IN A META-ANALYSIS (OS AUTORES JUSTIFICARAM A COMBINAÇÃO DOS DADOS EM UMA META-ANÁLISE) () AND THEY USED AN APPROPRIATE WEIGHTED TECHNIQUE TO COMBINE STUDY RESULTS, ADJUSTING FOR HETEROGENEITY IF PRESENT (E USARAM UMA TÉCNICA PONDERADA APROPRIADA PARA COMBINAR OS RESULTADOS DO ESTUDO, AJUSTANDO A HETEROGENEIDADE, SE PRESENTE) () AND THEY STATISTICALLY COMBINED EFFECT ESTIMATES FROM NRSI THAT WERE ADJUSTED FOR CONFOUNDING, RATHER THAN COMBINING RAW DATA, OR JUSTIFIED COMBINING RAW DATA WHEN ADJUSTED EFFECT ESTIMATES WERE NOT AVAILABLE AND THEY REPORTED SEPARATE SUMMARY ESTIMATES FOR RCTs AND NRSI SEPARATELY WHEN BOTH WERE INCLUDED IN THE REVIEW (E COMBINARAM ESTATISTICAMENTE AS ESTIMATIVAS DE EFEITO DOS OBSERVACIONAIS QUE FORAM AJUSTADOS PARA CONFUSÃO, EM VEZ DE COMBINAR DADOS BRUTOS. OU JUSTIFICARAM A COMBINAÇÃO DE DADOS BRUTOS QUANDO AS ESTIMATIVAS DE EFEITO AJUSTADAS NÃO ESTAVAM DISPONÍVEIS E RELATARAM ESTIMATIVAS		() YES (SIM) () NO (NÃO) (X) NO META-ANALYSIS CONDUCTED (NÃO FOI CONDUZIDO META-ANÁLISE)

RESUMIDAS SEPARADAS PARA ECR'S E OBSERVACIONAIS SEPARADAMENTE QUANDO AMBAS FORAM INCLUÍDAS NA REVISÃO)	
12. IF META-ANALYSIS WAS PERFORMED, DID THE REVIEW AUTHORS ASSESS THE POTENTIAL IMPACT OF RoB IN INDIVIDUAL STUDIES ON THE RESULTS OF THE META-ANALYSIS OR OTHER EVIDENCE SYNTHESIS? (Se foi realizada uma meta-análise, os autores da revisão avaliaram o possível impacto do RoB em estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou de outra síntese de evidências?)	
For Yes: (Para sim: ☐ INCLUDED ONLY LOW RISK OF BIAS RCTs (Incluiu apenas ECR's de baixo risco de viés) ☐ OR, IF THE POOLED ESTIMATE WAS BASED ON RCTs AND/OR NRSI AT VARIABLE RoB, THE AUTHORS PERFORMED ANALYSES TO INVESTIGATE POSSIBLE IMPACT OF RoB ON SUMMARY ESTIMATES OF EFFECT (Ou, se a estimativa agrupada se baseou em ECR's e/ou observacionais com RoB variável, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto do RoB nas estimativas resumidas do efeito).	☐ YES (Sim) ☐ No (Não) ☒ No META-ANALYSIS CONDUCTED (Não foi conduzido meta-análise)
13. DID THE REVIEW AUTHORS ACCOUNT FOR RoB IN INDIVIDUAL STUDIES WHEN INTERPRETING/DISCUSSING THE RESULTS OF THE REVIEW? (Os autores da revisão levaram em conta o RoB em estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?)	
For Yes: (Para sim: ☐ INCLUDED ONLY LOW RISK OF BIAS RCTs (Incluiu apenas ECR's com baixo risco de viés) ☒ OR, IF RCTs WITH MODERATE OR HIGH RoB, OR NRSI WERE INCLUDED THE REVIEW PROVIDED A DISCUSSION OF THE LIKELY IMPACT OF RoB ON THE RESULTS (Ou, se incluiu ECR's com RoB moderado ou alto, ou observacionais, a revisão forneceu uma discussão sobre o provável impacto do RoB nos resultados).	☒ YES (Sim) ☐ No (Não)
14. DID THE REVIEW AUTHORS PROVIDE A SATISFACTORY EXPLANATION FOR, AND DISCUSSION OF, ANY HETEROGENEITY OBSERVED IN THE RESULTS OF THE REVIEW? (Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e uma discussão sobre qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?)	
For Yes: (Para sim: ☐ THERE WAS NO SIGNIFICANT HETEROGENEITY IN THE RESULTS (Não houve heterogeneidade significativa nos resultados) ☒ OR IF HETEROGENEITY WAS PRESENT THE AUTHORS PERFORMED AN INVESTIGATION OF SOURCES OF ANY HETEROGENEITY IN THE RESULTS AND DISCUSSED THE IMPACT OF THIS ON THE RESULTS OF THE REVIEW (Ou, se houver heterogeneidade, os autores realizaram uma investigação das fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto disso nos resultados da revisão).	☒ YES (Sim) ☐ No (Não)
15. IF THEY PERFORMED QUANTITATIVE SYNTHESIS DID THE REVIEW AUTHORS CARRY OUT AN ADEQUATE INVESTIGATION OF PUBLICATION BIAS - SMALL STUDY BIAS - AND DISCUSS ITS LIKELY IMPACT ON THE RESULTS OF THE REVIEW? (Caso tenham realizado uma síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma	

INVESTIGAÇÃO ADEQUADA DO VIÉS DE PUBLICAÇÃO – VIÉS DE ESTUDOS PEQUENOS – E DISCUTIRAM SEU PROVÁVEL IMPACTO NOS RESULTADOS DA REVISÃO?)	
FOR YES: (PARA SIM:) ☐ PERFORMED GRAPHICAL OR STATISTICAL TESTS FOR PUBLICATION BIAS AND DISCUSSED THE LIKELIHOOD AND MAGNITUDE OF IMPACT OF PUBLICATION BIAS (REALIZOU TESTES GRÁFICOS OU ESTATÍSTICOS PARA VIÉS DE PUBLICAÇÃO E DISCUTIU A PROBABILIDADE E A MAGNITUDE DO IMPACTO DO VIÉS DE PUBLICAÇÃO)	☐ YES (SIM) ☒ NO (NÃO) ☐ NO META-ANALYSIS CONDUCTED (NÃO FOI CONDUZIDO META-ANÁLISE)
16. DID THE REVIEW AUTHORS REPORT ANY POTENTIAL SOURCES OF CONFLICT OF INTEREST, INCLUDING ANY FUNDING THEY RECEIVED FOR CONDUCTING THE REVIEW? (OS AUTORES DA REVISÃO RELATARAM ALGUMA FONTE POTENCIAL DE CONFLITO DE INTERESSES, INCLUINDO QUALQUER FINANCIAMENTO QUE TENHAM RECEBIDO PARA REALIZAR A REVISÃO?)	
FOR YES: (PARA SIM:) ☒ THE AUTHORS REPORTED NO COMPETING INTERESTS OR (OS AUTORES NÃO RELATARAM INTERESSES CONFLITANTES OU) ☐ THE AUTHORS DESCRIBED THEIR FUNDING SOURCES AND HOW THEY MANAGED POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST (OS AUTORES DESCREVERAM SUAS FONTES DE FINANCIAMENTO E COMO ADMINISTRARAM POSSÍVEIS CONFLITOS DE INTERESSE)	☒ YES (SIM) ☐ NO (NÃO)

Fonte: Questionário validado e padronizado por Shea e colaboradores (2017), preenchido pelo autor desta RS com dados da pesquisa (2025). **Legenda:** ECR – Estudos Controlados Randomizados.