

Centro Cochrane do Brasil

**MATERIAIS SUBSTITUTIVOS DE PELE PARA O
TRATAMENTO DE QUEIMADURAS**

São Paulo

2005

MATERIAIS SUBSTITUTIVOS DE PELE PARA O TRATAMENTO DE QUEIMADURAS

Esse trabalho consiste em Revisão Sistemática realizada por solicitação do Ministério da Saúde para seu uso exclusivo.

PERGUNTA?

Quais materiais substitutivos e técnicas são mais efetivos para o tratamento de queimaduras de pele?

SUMÁRIO

RESUMO	4
1 INTRODUÇÃO	6
1.1 Incidência	6
1.2 Estratégias terapêuticas	7
2 HIPÓTESE	11
3 OBJETIVOS	12
3.1 Tipos de Estudos Primários	12
3.2 Tipos de Participantes	12
3.3 Tipos de Intervenções	12
3.4 Critérios de Exclusão dos Estudos Primários	12
3.5 Desfechos Avaliados	12
4 MÉTODOS DA REVISÃO	14
4.1 Estratégia de Busca para Identificação dos Estudos	14
4.2 Seleção dos estudos	15
4.3 Análise de qualidade	15
4.4 Tipos de Dados	17
4.5 Análise por subgrupos	18
4.6 Análise de Heterogeneidade	18
4.7 Análise de sensibilidade	18
5 DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS	19
5.1 Estudos Incluídos	19
5.2 Qualidade Metodológica dos Estudos Incluídos	23
6 RESULTADOS	25
7 DISCUSSÃO	59
8 CONCLUSÕES	62
8.1 Implicações para a prática	62
8.2 Implicações para a pesquisa	62
9 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	63
10 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS	73
11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	78
11.1 Estudos Incluídos	78
11.2 Estudos Excluídos	79
11.3 Outras Referências	86

RESUMO

História: As implicações cosméticas envolvidas com pessoas acometidas por queimaduras de pele, independente do grau e extensão, têm induzido a busca por estratégias que otimizem em tempo e qualidade o processo de reparação tecidual, de forma que haja menores limitações funcionais e sociais para o paciente, independentemente da idade, etnia e função social. Tais métodos variam desde métodos ancestrais, como a sobreposição de derme animal (alóenxerto) na lesão, à sobreposição de materiais confeccionados à partir de polímeros sintéticos e células dermais diferenciadas ou indiferenciadas cultuadas.

Objetivos: Avaliar e comparar a efetividade de diferentes materiais substitutivos de pele em pacientes acometidos por queimaduras de pele, independentemente do grau e extensão da lesão, bem como da idade, sexo e etnia do paciente.

Estratégia de busca: Os estudos foram identificados através das seguintes bases de dados eletrônicas: Medline via PUBMED (1966 - outubro de 2005), Registro de Ensaios Controlado da Colaboração Cochrane (2005, edição 3), Embase (1980 - outubro de 2005), Lilacs (1982 - outubro de 2005), Currente Controlled Trials (<http://www.controlled-trials.com/mrct/>) e US National Institute of Health (<http://clinicaltrials.gov>). Uma lista de referências, a partir de estudos considerados relevantes, foi construída e avaliada.

Crítérios de seleção: Os revisores avaliaram todos os títulos e resumos de estudos recuperados, selecionando e solicitando aqueles com potencial relevância para a presente revisão. Os critérios de inclusão dos estudos primários foram: ensaios clínicos controlados e randomizados ou quasi-randomizados testando a diferentes materiais substitutivos para queimaduras de pele em diferentes graus e extensões.

Coleta e análise de dados: A qualidade metodológica foi avaliada independentemente por dois revisores, mediante a estratégia que considera riscos de erros sistemáticos, segundo Alderson 2004. Com a ajuda de uma forma de extração de dados, os mesmos foram extraídos em relação ao método utilizado, detalhes da intervenção e medidas de resultados.

Resultados principais: Foram incluídos dez estudos, totalizando 513 pacientes de 0 a 78 anos de idade, com queimaduras de pele em graus, regiões e extensões variadas, sendo tratadas com diversos tipos de intervenções e métodos peculiares que geraram

15 tipos de comparações: 1) Fibroblastos e queratinócitos cultivados com colágeno/glicosaminoglicano versus autoenxerto; 2) Apligraf® sobre autoenxerto em malha versus autoenxerto em malha coberto ou não com aloenxerto em malha; 3) Aloenxerto versus Xenoenxerto Porcino; 4) Aloenxerto versus Xenoenxerto Formalinado; 5) Aloenxerto versus Gaze; 6) Xenoenxerto Porcino Porcino versus Xenoenxerto Formalinado; 7) Xenoenxerto Porcino Porcino versus Gaze; 8) Xenoenxerto Formalinado versus Gaze; 9) Transcyte® versus Biobrane®; 10) Autoenxerto precoce versus aplicação tópica de mel com autoenxerto tardio; 11) Hidrofibre® versus Aloenxerto; 12) TransCyte® versus Sulfadiazina; 13) Derme artificial versus autoenxerto ou materiais tradicionais; 14) TransCyte® versus antibióticos tópicos; 15) Biobrane® versus Silvadene®.

Conclusões dos revisores: As evidências disponíveis são insuficientes para apoiar novas estratégias baseadas em engenharia de tecidos. Recomenda-se a manutenção de estratégias consideradas tradicionais, preferencialmente autoenxertos para queimaduras que exijam excisão e enxertia, aloenxertos em caso de indisponibilidade de regiões doadoras e, finalmente, antibióticos tópicos em lesões superficiais de profundidade parcial, sendo as novas técnicas reservadas para procedimentos experimentais. São necessários ensaios clínicos controlados e randomizados com tamanho de amostra suficiente para solver a grande variabilidade metodológica e clínica inerente ao tema. Entretanto, é fundamental que os profissionais de todo o mundo busquem por consensos em relação aos materiais, métodos, particularidades clínicas e medidas de resultados relevantes que carecem ser apropriadamente definidos em um esforço multidisciplinar e em nível multicêntrico.

1 INTRODUÇÃO

As queimaduras podem ser ocasionadas por agentes térmicos, elétricos, químicos ou radioativos. O grau de comprometimento é classificado em função da profundidade da lesão. Assim, as queimaduras de primeiro grau são aquelas que comprometem apenas a epiderme, com eritema, sem prejuízo sistêmico e recuperação sem cicatrizes. Já as queimaduras de segundo grau atingem parcialmente a derme, além da totalidade da epiderme, com conseqüente dor eritema, edema e cicatrização lenta, podendo deixar seqüelas (superficial ou profunda). Lesões ainda mais profundas, que podem atingir inclusive outros tecidos além do cutâneo, como o adiposo, muscular e ósseo, são classificadas como de terceiro grau, sendo indolor e destituídas de regeneração espontânea. No último caso, invariavelmente, há necessidade de enxertos para que ocorra a cicatrização ([Vale 2005](#)).

O evento da cicatrização é um processo que envolve aspectos bioquímicos e celulares complexos, sendo dividido em 5 etapas por alguns autores (coagulação, inflamação, proliferação, contração da ferida e remodelação). A partir da gravidade da lesão, é possível prever o seu prognóstico e tratamento ([Mandelbaum 2003](#)). Ainda em relação à gravidade, denomina-se A) lesão de espessura superficial aquela com sinais de eritema e sensação de dor ([Hettiaratchy 2004](#)); B) lesão de espessura parcial, quando há comprometimento completo da epiderme e parcial da derme ([Mandelbaum 2003](#)) com sinais de eritema e bolha e, quando é parcial superficial, a coloração é rosada e brilhante; quando profunda, é avermelhada ou esbranquiçada, sem brilho ([Hettiaratchy 2004](#)). Neste caso, há reparação por reepitelização dos anexos epiteliais ou da região adjacente, com reparação quase imperceptível. Por outro lado, denomina-se a lesão C) lesão de espessura total quando há comprometimento completo da derme, podendo ser acompanhado pelo prejuízo de tecidos anexos ao cutâneo, necessitando a formação de um tecido de granulação, sendo que a epitelização ocorre somente nas margens da região acometida ([Mandelbaum 2003](#)). A coloração é branca nacarada ou evidente carbonização com sintomas de choque ([Hettiaratchy 2004](#)).

1.1 Incidência

Dados sobre incidência de queimaduras de pele no mundo são raros e pouco confiáveis, em função de variações em extensão, grau e busca por serviços de socorro.

Contudo, em um estudo retrospectivo conduzido em Ribeirão Preto, com pacientes atendidos de 1991 a 1997, foi demonstrado que as queimaduras foram responsáveis por apenas 1.5% das lesões traumáticas (De-Souza 2002), estando em acordo com o percentual relatado no Departamento de Acidentes e Emergências no Hospital de Royal Oldham (Oldham, Reino Unido) por Khattab 1996.

Em Goiânia, Piccolo & cols 1991 relataram que 96% dos casos de queimadura, de um total de mais de 12.000 pacientes atendidos em 2 anos, ao final da década de 1980, foram tratados cirurgicamente, sendo 9% de casos graves e 0.4% de mortes (49 casos). Destes, 41% possuíam até 14 anos de idade, sendo a causa mais freqüente a lesão por chama associada à preparação de refeições. Werneck 1997 encontraram relações diretas e estatisticamente significantes com um número de fatores de risco suspeitos para queimaduras, incluindo a característica fechada das residências, em uma população de 0-11 anos de idade no Rio de Janeiro. Já em São Paulo, uma causa menos freqüente de lesão por queimadura de pele, o choque elétrico, foi responsável pela admissão de 15 pacientes com lesões de membros superiores no período de 1991 a 1993 no Serviço de Emergência em Queimaduras do Hospital das Clínicas (Tuma 1995). Também com menor incidência, mas não menos importante, é o número de atendimentos de queimaduras por tentativas de suicídio, de 82 pacientes, no período de 1984 a 1995, segundo Marchesan 1997, com 44% de mortalidade. De-Souza 1998 constataram que cerca de 78% dos casos ocorrem por ocasião de atividades domésticas e/ou ocupacionais, sendo que, em acordo com Marchesan 1997, o álcool é a principal substância combustível; depreendendo-se que queimaduras pela chama, como agente térmico, é o tipo mais freqüente.

1.2 Estratégias terapêuticas

O conhecimento da anatomia cutânea e dos eventos de reparação tecidual, em níveis bioquímico e celular, permite que um número de procedimentos e materiais seja idealizado, manufaturado e testado, com o propósito da perfeição em relação às áreas adjacentes não-afetadas, ao final do processo de restauração da lesão. Assim, as estratégias habituais envolvem a remoção do material desvitalizado, seguido pelo tratamento químico, sendo largamente usada a sulfadiazina de prata (Koller 2004). Em seguida, há preparação do leito para receber um material substitutivo e/ou um material

de revestimento, esperando-se um ambiente ideal para trocas gasosas, impedindo a instalação e desenvolvimento de patógenos ([Winter 1962](#)). Em lesões superficiais são utilizados materiais sintéticos poliméricos, sendo alguns deles o Tegaderm, Dermafilm, Opsite, Praflex, entre outros ([Park 1978](#), [Stephen 1990](#)).

O caráter cosmético desejado após o procedimento cirúrgico tem motivado o desenvolvimento de curativos sintéticos, cada vez mais elaborados e promissores, como se pode observar em materiais constituídos de duas ou mais camadas de polímeros; a mais externa é designada para maior resistência mecânica e a mais interna, maior aderência e elasticidade, como: Epigard ([Stone 1993](#)), Biobrane ([Beltra 2002](#)) e bandagem amorfa, Hydrogel ([Coats 2002](#)). Tais bandagens não são recomendadas para lesões extensas e profundas por períodos prolongados. Por isso, faz-se necessária a técnica cirúrgica com autoenxertos, aloenxertos ou xenoenxertos (heteroenxertos), onde tecidos de sítios doadoras do próprio indivíduo afetado, tecidos cadavéricos humanos ou tecidos de espécies distintas (porcina, por exemplo), respectivamente, são transplantados para a região afetada ([Dvorankova 2004](#)).

Em função da carência de esterilidade, vida útil reduzida e disponibilidade limitada dos aloenxertos e heteroenxertos ([Curreri 1980](#)), uma série de materiais biológicos tem sido desenvolvida, incluindo coberturas baseadas em colágeno ([Ismarul 2004](#)), indicadas quando em caráter temporário, não tendo a capacidade de substituir os enxertos autólogos (autoenxertos). Coberturas com entidades celulares cutâneas cultuadas também vêm sendo testadas ([Hunziker 1999](#), [Koller 2004a](#)).

De acordo com [Balasubramani 2001](#), a eficácia de um substituto de pele constitui uma função de vários fatores: a) biocompatibilidade, b) uniformidade na composição (quando preparado *in vitro*), c) controle da composição biológica e d) avaliação padronizada. Além disso, espera-se que os materiais substitutivos possuam o mais alto grau de semelhanças estrutural e funcional com os autoenxertos. Com tais parâmetros, os mesmos autores propuseram uma classificação para os materiais substitutivos:

Classe I – equivalentes epidermais cultivados;

Classe II – equivalentes dermais a partir do processamento da pele ou componentes

baseados em colágeno e outras proteínas dermais;

Classe III – materiais substitutivos com componentes dermais e epidermais, popularmente referidos como “compostos de pele”.

Alguns dos materiais de Classe III são: Integra, a primeira matriz de regeneração dérmica, composta por fibras colágenas bovinas, glicosaminoglicanos de tubarão e camada externa de silicone ([Burke 1981](#), [Yannas 1982](#), [Stern 1990](#)); Apligraf, com queratinócitos humanos ([Gohari 2002](#)); TransCyte, a partir de fibroblastos de neonatos ([Noordenbos 1999](#)); AlloDerm, a partir de matriz dermal humana ([Wainwright 1995](#)); Dermagraft, baseado em fibroblastos de neonatos humanos ([Hansbrough 1992](#)); Kollagen, de colágeno bovino ([Griswold 1995](#)); Epicel, de queratinócitos autólogos cultivados ([Wright 1998](#)); e, inclusive, outros baseados em células tronco extraídas da medula óssea ([Rasulov 2005](#)).

A principal técnica para a recuperação de áreas com queimaduras de terceiro grau (espessura total) e algumas queimaduras de segundo grau profundas (espessura parcial profunda) é a enxertia de pele obtida de locais adversos aos da queimadura, gerando o chamado “sítio doador”, que é responsável por uma segunda lesão dolorosa e, geralmente, de difícil cicatrização. Assim, o material substitutivo ideal seria aquele que evitasse tal procedimento cirúrgico. Tal tecnologia tem a promessa de alcançar benefício significativo em termos de morbidade e qualidade de vida, período cirúrgico reduzido e, provavelmente, custo-efetividade favorável ([Phillips 1999](#)).

[Pruitt 1984](#) e [Tompkins 1992](#) enumeram algumas características de um substituto de pele ideal: a) baixo custo; b) longa validade; c) usado sem a necessidade de proteção mecânica à parte; d) não-antigênico; 5) durável; 6) flexível; 7) previne perda d'água; 8) constitui uma barreira para bactérias; 9) adaptável a superfícies irregulares; 10) de fácil aderência; 11) adaptável ao crescimento de crianças; 12) inserido em apenas um procedimento; 13) garantiria que a região afetada não torne-se hipertrófica. Nesse sentido, um número de ensaios publicados têm surgido ([Gallico 1984](#), [Gallico 1989](#), [Langdon 1988](#), [Rue 1993](#), [Sheridan 1995](#), [Shakespeare 2005](#)).

Diante do exposto, o presente estudo teve o intuito de mapear o conhecimento e definir

ambos, o material substitutivo e o método associado mais efetivo para o tratamento de queimaduras de pele.

2 HIPÓTESE

Materiais substitutivos são efetivos e seguros para o tratamento de queimaduras de pele.

3 OBJETIVOS

Avaliar a efetividade e a segurança de materiais substitutivos para o tratamento de queimaduras de pele.

3.1 Tipos de Estudos Primários

Ensaio clínico randomizado e *quasi*-randomizados.

3.2 Tipos de Participantes

Pessoas acometidas por queimaduras, de ambos os sexos, independente da etnia e idade, bem como do grau, extensão, localização e fonte energética promotora da lesão (química, elétrica, chama ou radioativa).

3.3 Tipos de Intervenções

Intervenções de interesse: Materiais substitutivos de pele aplicados direta e exclusivamente na área acometida por queimadura, incluindo autoenxertos, aloenxertos, heteroenxertos, coberturas com células cultuadas e materiais sintéticos diversos.

Intervenções de comparação: autoenxertos, aloenxertos, heteroenxertos, coberturas com células cultuadas, materiais sintéticos diversos, cremes, antibióticos, outros.

3.4 Critérios de Exclusão dos Estudos Primários

Estudos testando aplicações em sítios doadores foram excluídos. Materiais aplicados sobre áreas transplantadas (enxertos) foram consideradas apenas como co-intervenções, não constituindo intervenções de interesse.

3.5 Desfechos Avaliados

Dados relativos à qualidade da região tratada:

- Avaliação cosmética da região afetada;
- Elasticidade;

- Escara;
- Regeneração epidermal (re-epitelização);
- Vascularização;
- Presença aparente de Infecções;
- Outros.

Dados relativos aos cuidados médicos:

- Tempo despendido com visitas de enfermagem;
- Número de eventos de manutenção ou troca do material;
- Período de internação;
- Período de administração de medicamentos (sedação e antibióticos);
- Outros.

4.1 Estratégia de Busca para Identificação dos Estudos

As seguintes bases de dados foram pesquisadas: Medline via PUBMED (1966 - outubro de 2005), Registro de Ensaio Controlado da Colaboração Cochrane (2005, edição 3), Embase (1980 - outubro de 2005), Lilacs (1982 - outubro de 2005), Current Controlled Trials (<http://www.controlled-trials.com/mrct/>) e US National Institute of Health (<http://clinicaltrials.gov>).

Foi utilizada uma estratégia de busca geral, adaptável às características de cada base de dados, para se identificar estudos envolvendo materiais substitutivos de pele e queimaduras, sendo utilizadas as seguintes fases no Medline:

- I. Estratégia de busca com termos descritores da condição clínica e seus sinônimos utilizados:

Skin burn

- II. Estratégia de busca com termos descritores da intervenção de interesse e seus sinônimos:

Artificial Skin OR Skin Substitute

- III. Um filtro para a recuperação de ensaios clínicos randomizados foi utilizado, quando necessário.

Foi construída uma lista de referências dos estudos julgados relevantes, e de revisões narrativas publicadas por especialistas do tema abordado.

Os autores da presente revisão sistemática não fizeram qualquer restrição com relação ao idioma que as publicações de interesse tenham sido realizadas.

4.2 Seleção dos estudos

Os revisores avaliaram os títulos e resumos obtidos com a estratégia de busca, classificando-os em:

- elegíveis, dos quais solicitou-se uma cópia do artigo para avaliá-lo, segundo os critérios de inclusão;
- não elegíveis: estudos fora do tema

Estudos sem grupo de controle ou sem, ao menos, um desfecho apropriadamente relatado, que permitisse comparação entre os grupos foram inseridos em tabela de **Características dos Estudos Excluídos**.

4.3 Análise de qualidade

Os seguintes aspectos metodológicos foram analisados e assumidos como critérios de qualificação dos estudos primários de interesse, quanto aos riscos de erros sistemáticos ([Alderson 2004](#)).

Viés de seleção: Houve ocultação da alocação, e a mesma foi adequada?

- A.** Ocultação da alocação adequada;
 - B.** Ocultação da alocação com método desconhecido - não descrita e detalhes impossíveis de serem adquiridos mediante contato com os autores dos estudos primários;
 - C.** Ocultação da alocação inadequada (estudos primários quasi-randomizados);
 - D.** D. Não realizada
- Desejado: pesquisadores, avaliadores e pacientes não estiveram cientes do grupo para o qual os participantes foram alocados, sendo aplicável apenas nos casos onde o paciente é alocado exclusivamente para uma ou outra intervenção proposta;
 - desconhecido: não-relatado, sendo impossível adquirir tais informações a partir dos

autores dos estudos primários;

- Indesejado: pesquisadores, pacientes, avaliadores ou familiares cientes do grupo para o qual o paciente foi alocado.

Viés de detecção: A coleta de dados foi realizada por avaliadores distintos dos responsáveis pela condução do estudo?

- Desejado: avaliadores distintos dos responsáveis pela condução do estudo;
- Desconhecido: coleta de dados realizada pelos próprios pesquisadores, ou tal informação não foi possível de ser adquirida na publicação ou a partir de contato com os autores dos estudos primários.
- Indesejado: avaliadores cientes do grupo para o qual o participante foi alocado.

Viés de perdas: Houve diferença sistemática entre os grupos de comparação em relação ao número de perdas de pacientes? (Em estudos onde a randomizada é a lesão).

- Desejado: sem diferença sistemática entre os grupos de comparação;
- Desconhecido: não informado pelos investigadores primários, não sendo possível adquirir tais informações a partir dos mesmos;
- Indesejado: diferenças sistemáticas entre os grupos de comparação.

Risco de viés de conduta não foi avaliado, uma vez que as intervenções dessa natureza geralmente requerem trocas freqüentes do material aplicado nas regiões afetadas, impossibilitando o caráter cego dos observadores com potencial influência nos efeitos estimados.

A partir da coleta de tais informações, os estudos foram classificados da seguinte forma, de acordo com as características metodológicas supra-mencionadas:

Baixo risco de erro sistemático ou viés: todos os critérios apropriadamente aplicados (desejados);

Moderado risco de erro sistemático ou viés: um ou mais critérios com métodos

desconhecidos quanto à aplicação;

Alto risco de erro sistemático ou viés: um ou mais critérios inapropriadamente aplicados ou não aplicados (indesejados).

Dados descritivos dos estudos incluídos foram apresentados em tabelas com os seguintes itens:

- Autor
- Métodos
- Local do Estudo
- Critérios de Inclusão
- Critérios de Exclusão
- Critérios de Retirada (Perdas)
- Participantes
- Intervenções
- Desfechos
- Seguimento
- Perdas
- Ocultação da Alocação

Os desfechos apropriadamente apresentados, e que permitissem comparação entre os grupos, foram inseridos em gráficos de floresta. Quando mensurados em mais de uma publicação, tais dados foram planejados por serem combinados em meta-análises, utilizando-se o software Review Manager 4.2, desenvolvido pela Colaboração Cochrane.

4.4 Tipos de Dados

Calculamos o Risco Relativo para dados dicotômicos (razão entre a proporção de eventos em um grupo de tratamento e a proporção de eventos do outro grupo de comparação) com Intervalo de Confiança a 95%. Tais estimativas foram planejadas por

serem calculadas a partir da abordagem de análise por intenção de tratar (ITT). Para resultados estatisticamente significativos os autores planejaram o cálculo do NNT (número necessário para tratar). NNT é o número de pacientes que necessita ser tratado com o objetivo de prevenir um evento indesejável ou encontrar um evento favorável, correspondendo, matematicamente, ao inverso da diferença de risco.

Quando dados contínuos estiveram disponíveis, e os mesmos foram expressos como médias e desvios-padrão, foi calculada a Diferença Ponderada entre Médias (DMP) com intervalo de confiança a 95%.

4.5 Análise por subgrupos

Idade dos pacientes, bem como extensão, profundidade e gravidade da queimadura, e procedimentos associados a um mesmo tipo de material substitutivo de pele constituíram variáveis independentes de interesse para possível análise de subgrupos.

4.6 Análise de Heterogeneidade

Heterogeneidade estatística entre os resultados dos estudos foi avaliada pelo teste de inconsistência (I^2), sendo assumida a presença de heterogeneidade quando $I^2 > 50\%$ (Higgins 2002 e Higgins 2003). Causas geradoras de heterogeneidade foram planejadas em caso de possibilidade de combinar dados em meta-análises.

4.7 Análise de sensibilidade

Visando detectar possíveis diferenças nos efeitos estimados, diante da inclusão e exclusão de estudos de diferentes qualidades metodológicas, planejamos conduzir a análise de sensibilidade, na presença de um número mínimo de estudos incluídos em uma mesma meta-análise (cerca de dez) Alderson 2004. Em versões futuras da presente revisão sistemática, eventuais diferenças serão assumidas como hipóteses, que, por sua vez, serão ponderadas com os resultados obtidos na seção Discussão.

5 DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS

A partir de um total de 319 títulos, foram selecionados 63 títulos com potencial relevância. Destes, apenas 10 ensaios controlados e randomizados satisfizeram os critérios de inclusão. Os aspectos que motivaram a exclusão dos 53 estudos restantes são apresentados em tabela de **Característica dos Estudos Excluídos**.

5.1 Estudos Incluídos

Ver tabelas de **Características dos Estudos Incluídos**.

Comparative assessment of cultured skin substitutes and native skin autograft for treatment of full-thickness burns (Boyce 1995)

Ensaio clínico multicêntrico, controlado, randomizado e aberto financiado pela FDA (*Food and Drugs Administration*). As unidades de análise foram pares de sítios afetados com profundidade e áreas superficiais da pele similares. O estudo foi conduzido nos EUA. Foram incluídos 17 pacientes jovens, com idade média de 12.7 anos, 68.8% de área superficial da pele comprometida. Cerca de 63% das lesões eram de espessura total. O grupo de regiões, que constituíram os pares, foi tratado com substituto de pele baseado em fibroblastos e queratinócitos cultivados com colágeno-glicosaminoglicanos e comparado com autoenxertos. Os desfechos de anunciados pelos autores do estudo primário foram: pega do enxerto, queratinização do epitélio, eritema, pigmentação, bolhas epidermais, textura da superfície, elasticidade da pele, surgimento de escara, re-enxerto parcial ou total por falha na pega.

Management of partial thickness facial burns (comparison of topical antibiotics and bio-engineered skin substitutes) (Demling 1999).

Ensaio clínico unicêntrico, controlado, randomizado e aberto conduzido nos EUA, comparando antibióticos tópicos, Bacitracine ou Sulfadiazina de Prata com TransCyte (Advanced Tissue Sciences, La Jolla, CA, USA). Foram incluídos 21 pacientes com idade média de 36 e área superficial corpórea comprometida de 20% constituída por queimaduras de espessura parcial na região facial, sendo analisados como 2

subgrupos: 11 pacientes com queimaduras consideradas maiores e 10 com queimaduras consideradas moderadas menores. Os pacientes foram avaliados quanto ao tempo necessário de cuidados diários, dor entre e durante os cuidados (escala de 0-10), tempo para cicatrização ($\geq$ 90% de re-epitelização) e tempo para liberação do hospital.

Artificial dermis for major burns. A multi-center randomized clinical trial
(Heimbach 1988)

Ensaio clínico multicêntrico, controlado, randomizado e aberto conduzido nos EUA, comparando derme artificial baseado em fibras de colágeno com outros materiais considerados convencionais, porém, não-especificados. Foram incluídos 149 pacientes com faixa etária variando de menos de 15 anos a mais de 60 anos. Área superficial corpórea média comprometida de 46%, sendo de 32% a área com queimaduras de espessura total. Os pacientes foram avaliados quanto à “pega” do material, infecção, problemas mecânicos, tempo até o fechamento da lesão, tempo até liberação do hospital, e função e aparência da lesão, sendo apenas esse último considerado pelos revisores. Após a liberação do hospital, houve avaliação em períodos de 3 meses para: função da articulação, função da pele (feridas, ressecamento, perspiração, pigmentação e elasticidade).

Treatment of partial-thickness burns: a prospective, randomized trial using Transcyte (Kumar 2004).

Ensaio clínico unicêntrico, controlado, randomizado e aberto conduzido na Austrália, comparando TransCyte (Advanced Tissue Sciences, La Jolla, CA, USA), Biobrane (Smith and Nephew, Vic, Australia) e Sulfazina (Smith and Nephew). Foram incluídos 33 crianças com idade média de 3.6 anos, perfazendo um total de 58 lesões por queimaduras de profundidade parcial comparáveis (5% da área superficial corpórea) diagnosticadas por dois observadores independentes como de espessura parcial, confirmado por avaliação com Doppler a laser. Os pacientes foram seguidos por período de tempo necessário para re-epitelização, ao redor de 2 semanas.

***Biobrane improves wound healing in burned children without increased risk of infection* ([Lal 2000](#)).**

Ensaio clínico unicêntrico, controlado, randomizado e aberto conduzido nos EUA, comparando sulfadiazina de prata (Silvadene, Hoechst Marion Roussel, Inc., Kansas City, MO) com Biobrane (Bertek Pharmaceutical, Sugar Land TX). Foram incluídos 89 pacientes com idade média de 3.4 anos e 11.6% da área superficial corpórea comprometida por queimaduras de 2º grau superficiais por líquidos quentes. Os pacientes foram seguidos por período suficiente para detectar liberação do hospital, cicatrização, readmissão por infecção ou necessidade para procedimento de enxertia.

***Comparison of coarse mesh gauze with biologic dressings on granulating wounds* ([Levine 1976](#)).**

Ensaio clínico unicêntrico, controlado, randomizado e aberto comparando aloenxerto (estocadas a 4°C em placas de Petri estéreis), xenoenxerto porcino (Burn Treatment Skin Blank, Inc, Phoenix, Arizona), xenoenxerto formalinizado (7 dias de imersão em 10% de formalina) e aplicações diárias de gaze (umedecida com solução salina a 0.85% , 3 vezes por dia). Foram incluídos 20 pacientes com idades não informadas possuindo queimaduras em fase de granulação que foram divididas em 4 subáreas que foram alocadas aleatoriamente para os 4 tratamentos referidos. Os desfechos de interesse anunciados pelos autores do estudo primário foram: aparência clínica definida como: melhor ou pior e alteração significativa na análise bacteriológica após a aplicação de bandagem.

***Safety and efficacy of TransCyte for the treatment of partial-thickness burns* ([Noordenbos 1999](#)).**

Ensaio clínico unicêntrico, controlado, randomizado e aberto conduzido nos EUA, comparando duas substituições diárias de TransCyte (Advanced Tissue Sciences, La Jolla, CA, USA) com sulfadiazina de prata. Foram incluídos 14 pacientes com idade média de 23.4 (1-70) anos e 13.3% (1-70) da área superficial corpórea comprometida com espessura parcial (moderada a profunda). As lesões de escolha constituíam pares

comparáveis de espessura parcial com estimativa de 7 a 21 dias para cicatrização. Os pacientes foram seguidos por período suficiente para haver 90% de re-epitelização, e escara hipertrófica e pigmentação em intervalos de 3, 6 e 12 meses.

Early tangential excision and skin grafting of moderate burns is superior to honey dressing: a prospective randomised trial ([Subrahmanyam 1999](#))

Ensaio clínico unicêntrico, controlado, randomizado e aberto conduzido na Índia, comparando aplicação tópica de mel com autoenxerto tardio, quando necessário com autoenxerto imediato. Foram incluídos 50 pacientes com idade média de 22.5 anos e 23.5% da área superficial corpórea, sendo que 12.5% correspondiam a queimaduras de espessura total. Os pacientes foram seguidos por período de 3 meses. Os desfechos avaliados foram: quantidade requerida de sangue para transfusão sangüínea, infecção, aspectos cosméticos (excelente, boa ou razoável), a pega do material, aspectos funcionais, tempo de internação, período de recebimento de antibióticos e morte.

A randomised clinical trial comparing a hydrocolloid-derived dressing and glycerol preserved allograft skin in the management of partial thickness burns ([Vloemans 2003](#)).

Ensaio clínico unicêntrico, controlado, randomizado e aberto conduzido nos EUA, comparando aloenxerto (Euroskin®) com bandagem baseada em hidrocolóide Hydrofibre® (Aquacel®). Foram incluídos 80 pacientes com idade média de 9.1 anos (10-62 anos) e 3.3% da área superficial corpórea, sendo que 12.5% correspondiam a queimaduras de espessura total: percentual de re-epitelização, qualidade da escara (Escala de Vancouver), elasticidade da pele (por Customer 575®), pacientes que sofreram intervenção cirúrgica adicional (autoenxerto), infecção severa do trato respiratório superior, incidência de hipertrofia. Apenas os desfechos 1, 4 e 6 foram considerados pelos revisores. Os pacientes foram seguidos por período de cerca de 14 dias e 10 semanas após o procedimento para avaliação da qualidade da escara.

The effect of a tissue engineered bilayered living skin analog, over meshed split-thickness autografts on the healing of excised burn wounds. The Apligraf Burn Study Group ([Waymack 2000](#))

Ensaio clínico multicêntrico, controlado, randomizado e aberto comparando fornecimento do material, Apligraf (Graft-Skin), por Organogenesis Inc., Canton, MA/EUA. As unidades de análise foram regiões de determinadas lesões, que foram randomizadas, de acordo com o posicionamento superficial: esquerdo/direito e acima/abaixo. As intervenções de comparação foram: 1) Apligraf sobre autoenxertos em malha *versus* 2) autoenxerto coberto com aloenxerto em trama ou auto enxerto sem qualquer cobertura biológica. O estudo foi conduzido nos EUA com 40 pacientes com idade média de 36.3 anos (3-78), sendo 90% homens. Trinta e três pacientes possuíam queimaduras de 2º e 3º graus, 6 apenas com queimaduras de 2º grau e 1 paciente com queimadura somente de 3º grau. Trinta e oito pacientes possuíam queimaduras de origem térmica, 1 com queimaduras de origem química e 1 com ambas. O percentual médio de extensão da área superficial corporal comprometida foi 23.6% (5%-90%).

5.2 Qualidade Metodológica dos Estudos Incluídos

[Boyce 1995](#) realizou alocação aleatória gerada por computador para regiões constituintes de cada par incluído na análise, sendo julgado como de baixo risco de erro sistemático sob tal aspecto metodológico (A). Entretanto, [Waymack 2000](#), [Levine 1976](#), [Noordenbos 1999](#), [Heimbach 1988](#), [Subrahmanyam 1999](#), [Vloemans 2003](#), [Boyce 1995](#) e [Demling 1999](#) foram classificados como de moderado risco de erro sistemático (B) em relação ao critério que considera o método de randomização, assim como o cegamento dos avaliadores, uma vez que considerações sobre tais critérios relativos à validade interna não foram feitas pelos autores. Desde que o método de loteria utilizado por [Kumar 2004](#) constitua um método para prevenir o conhecimento em relação ao grupo para o qual o participante seria alocado, o estudo foi classificado como de baixo risco de erro sistemático (A), sendo a mesma classificação aplicada a [Lal 2000](#), que utilizou aleatorização gerada por computador. Por outro lado, o mesmo estudo não faz menção ao cegamento dos avaliadores, sendo considerado de alto risco de erro sistemático em relação a tal critério.

No período de 1 ano [Waymack 2000](#) relatam perdas de 60%, enquanto [Heimbach 1988](#), 82%, por isso, ambos foram considerados de alto risco de erro sistemático, não sendo utilizada, originalmente, a abordagem de análise por intenção de tratar. Ao final de 1 ano, [Boyce 1995](#) relataram perda de 76%, não havendo diferença sistemática entre os grupos de comparação, uma vez que lesões pareadas constituíram a unidade de análise, sendo também classificado como de alto risco de erro sistemático. Já [Levine 1976](#), [Demling 1999](#), [Vloemans 2003](#), [Subrahmanyam 1999](#) e [Kumar 2004](#) não mencionam qualquer perda de seguimento, sendo considerados de baixo risco de erro sistemático quanto a tal critério. [Noordenbos 1999](#) mencionam 3 perdas nos períodos de 3 meses e 1 ano, e duas perdas adicionais no período de 6 meses, sendo, portanto, considerado de baixo risco de viés. [Lal 2000](#) relatam 3 perdas de seguimento no grupo alocado para Sulvadene e 7 no grupo alocado para Biobrane, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos de comparação e, portanto, considerado de baixo risco de erro sistemático quanto ao critério relacionado a perdas.

6 RESULTADOS

Até a data da finalização da presente revisão sistemática, foram incluídas 513 pessoas com idades variando de 10 meses a 78 anos, com número, extensão e profundidade variados de queimaduras, em ensaios clínicos controlados de alocação aleatória. Os 10 ensaios foram responsáveis pela geração de 15 tipos de comparações.

As 15 intervenções possíveis de serem comparadas foram:

1. Fibroblastos e queratinócitos cultivados com colágeno/glicosaminoglicano *versus* autoenxerto;
2. Apligraf® (colágeno bovino tipo-1, fibroblastos e queratinócitos humanos) sobre autoenxerto em malha *versus* autoenxerto em malha coberto ou não com aloenxerto em malha;
3. Aloenxerto *versus* Xenoenxerto Porcino (Burn Treatment Skin Bank, Inc, Phoenix, Arizona);
4. Aloenxerto *versus* Xenoenxerto Formalinado;
5. Aloenxerto *versus* Gaze;
6. Xenoenxerto Porcino Porcino (Burn Treatment Skin Bank, Inc, Phoenix, Arizona) *versus* Xenoenxerto Formalinado;
7. Xenoenxerto Porcino Porcino (Burn Treatment Skin Bank, Inc, Phoenix, Arizona) *versus* Gaze;
8. Xenoenxerto Formalinado *versus* Gaze;
9. Transcyte® (membrana de silicone com fibroblastos humanos e colágeno de derme porcina) *versus* Biobrane® (filme de silicone com material de nylon parcialmente embebido);

10. Autoenxerto precoce *versus* aplicação tópica de mel com autoenxerto tardio (quando necessário);
11. Hidrofibre[®] (cobertura fibrosa derivada de hidrocolóide) *versus* Aloenxerto (Euroskin[®]);
12. TransCyte[®] (membrana de silicone com fibroblastos humanos e colágeno de derme porcina) *versus* Sulfadiazina;
13. Derme artificial (cobertura fibrilar de colágeno-condroitina 6-sulfato com fina camada silástica) *versus* autoenxerto ou materiais tradicionais;
14. TransCyte[®] (membrana de silicone com fibroblastos humanos e colágeno de derme porcina) *versus* antibióticos (Bacitracina ou Sulfadiazina);
15. Biobrane[®] (filme de silicone com material de nylon parcialmente embebido) *versus* Silvadene[®] (Sulfadiazina de Prata).

1. Fibroblastos e queratinócitos cultivados, e colágeno/glicosaminoglicano *versus* autoenxerto. Com análise por ITT.

Boyce 1995 relataram maior proporção de lesões que atingiram 65% de pega com autoenxerto em comparação com a proporção de lesões tratadas com fibroblastos e queratinócitos cultivados, 14 dias após a colocação do material, com significância estatística no efeito estimado através da razão de risco [RR = 0.78 (IC95% 0.63, 0.95), $P=0.02$]. Também foi constatado maior risco estatisticamente significativo de necessidade de re-enxertos no grupo tratado com fibroblastos e queratinócitos cultivados [RR = 0.66 (IC95% 0.48, 0.90), $P=0.009$].

2. Apligraf[®] sobre autoenxerto em malha *versus* autoenxerto em malha coberto ou não com aloenxerto em malha (controle)

Waymack 2000 constataram vantagens estatisticamente significantes do uso de autoenxerto em malha coberto com Apligraf em comparação com controle em relação à propriedade de maleabilidade após 1 mês de seguimento [RR = 0.35 (IC95% 0.17,

0.73), $P=0.005$]; após 6 meses [RR = 0.23 (IC95% 0.10, 0.54), $P=0.0008$]; e, finalmente, após 24 meses [RR = 0.22 (IC95% 0.09, 0.51), $P=0.0005$]. Os mesmos autores também relataram maior proporção de lesões com aparência cosmética considerada “melhor” com Apligraf em comparação ao tratamento controle [RR = 0.27 (IC95% 0.12, 0.60), $P=0.001$] após 24 meses. No mesmo período os autores constataram superioridade do grupo de lesões tratadas com Apligraf em relação à presença de pigmentação considerada normal, segundo julgamento subjetivo, com significância estatística [RR = 0.29 (IC95% 0.12, 0.72), $P=0.007$]. Doze meses após as intervenções os autores também observaram vantagens estatisticamente significantes do tratamento com Apligraf em relação à proporção de lesões com vascularização considerada “normal” [0.27 (IC95% 0.08, 0.90), $P=0.03$], sendo tal fato novamente observado 24 meses após os procedimentos [RR = 0.33 (IC95% 0.15, 0.75), $P=0.008$]. Outro desfecho de interesse, altura da cicatrização considerada “normal”, também demonstrou ser favorecido pelo grupo de lesões tratadas com Apligraf [RR = 0.61 (IC95% 0.37, 1.00), $P=0.05$].

Comparações relativas a outros desfechos não resultaram diferenças estatisticamente significantes entre as intervenções propostas pelos autores: Aparência Global Médica na semana 1 ($P=0.17$); Pega $\geq 75\%$ no mês 1 ($P=0.72$); % de lesões com fechamento significativo dos interstícios na semana 1 ($P=0.18$) e semana 2 ($P=0.76$); presença de exsudato na semana 1 ($P=0.45$); pigmentação considerada normal na semana 6 ($P=0.26$) e semana 12 ($P=0.07$); maleabilidade na semana 1 ($P=0.30$); altura da cicatrização considerada “normal” na semana 2 ($P=0.07$).

3. Aloenxerto versus Xenoenxerto Porcino

[Levine 1976](#) não constataram qualquer diferença entre os grupos de comparação para os desfechos apropriadamente relatados: aparência clínica considerada melhor ($P=0.49$) ou pior ($P=0.12$).

4. Aloenxerto versus Xenoenxerto Formalinizado

[Levine 1976](#) constataram maior proporção de lesões com aparência considerada “pior” com Xenoenxerto Formalinizado em comparação ao aloenxerto, com significância

estatística na razão de risco entre ambos os grupos de comparação: [RR = 0.36 (IC95% 0.16, 0.80), P=0.01].

5. Aloenxerto versus Gaze

Levine 1976 constataram maior proporção de lesões com aparência considerada “melhor” com Gaze em comparação ao aloenxerto, com significância estatística na razão de risco entre ambos os grupos de comparação: [RR = 0.03 (IC95% 0.00, 0.40), P=0.009], não havendo razão de risco estatisticamente significativa em relação às lesões de aparência cosmética considerada “pior” (P=0.10).

6. Xenoenxerto Porcino versus Xenoenxerto Formalinado

Levine 1976 constataram maior proporção de lesões com aparência considerada “pior” com Xenoenxerto Formalinado em comparação ao Xenoenxerto Porcino, com significância estatística na razão de risco entre ambos os grupos de comparação: [RR = 0.07 (IC95% 0.01, 0.49), P=0.007], não havendo razão de risco estatisticamente significativa em relação às lesões de aparência cosmética considerada “melhor” (P=0.49).

7. Xenoenxerto Porcino versus Gaze

Levine 1976 constataram maior proporção de lesões com aparência considerada “Melhor” com Gaze em comparação ao Xenoenxerto Porcino, com significância estatística na razão de risco entre ambos os grupos de comparação: [RR = 0.05 (IC95% 0.01, 0.36), P=0.003], não havendo razão de risco estatisticamente significativa em relação às lesões de aparência cosmética considerada “pior” (P=0.49).

8. Xenoenxerto Formalinado versus Gaze

Levine 1976 constataram maior proporção de lesões com aparência considerada “Melhor” com Gaze em comparação ao Xenoenxerto Porcino, com significância estatística na razão de risco entre ambos os grupos de comparação: [RR = 0.03 (IC95% 0.0, 0.40), P=0.009], também sendo constatada razão de risco estatisticamente significativa em relação às lesões de aparência cosmética considerada “pior” [RR =

0.03 (IC95% 0.0, 0.54), $P=0.02$].

9. TransCyte[®] versus Biobrane[®]

[Kumar 2004](#) verificaram ausência de significância estatística na razão de risco entre as proporções de pacientes com falha de cicatrização requerendo autoenxerto ($P=0.25$).

10. Autoenxerto precoce versus aplicação tópica de mel com autoenxerto tardio (quando necessário)

[Subrahmanyam 1999](#) verificaram significância estatística com maior proporção de pacientes ou média favorecendo o grupo tratado com autoenxerto em comparação ao grupo tratado com mel tópico nos seguintes desfechos apropriadamente relatados, permitindo comparação entre as intervenções testadas: com 100% de pega do material, [RR = 0.11 (IC95% 0.03, 0.41), $P=0.001$]; culturas em Swab positivas para *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Klebsiella*, *Proteus* e *Staphylococcus*, [RR = 0.29 (IC95% 0.14, 0.61), $P=0.001$]; aparência considerada boa ou excelente após 3 meses de seguimento [RR = 0.55 (IC95% 0.35, 0.84), $P=0.006$]; período médio de administração de antibióticos em dias [RR = -0.16 (IC95% -23.15, -8.85), $P=0.0001$]; e período médio de internação em dias [RR = -25.00 (IC95% -32.61, -17.39), $P=0.00001$]. Exceção ocorreu no número médio de unidades necessárias para transfusão sangüínea, com significância estatística em favor do tratamento com mel [DMP = -14.00 (IC95% -21.53, -6.47), $P=0.0003$]. Os mesmos autores constataram ausência de significância estatística para o risco de morte entre ambas as intervenções testadas [RR = 0.33 (IC95% 0.04, 2.99), $P=0.33$], embora tivesse ocorrido maior proporção de mortes no grupo tratado com mel tópico.

11. Hidrofibre[®] versus Aloenxerto

[Vloemans 2003](#) verificaram significância estatística com maior proporção de pacientes com necessidade de autoenxerto após tratamento com antibióticos tópicos [RR = 0.33 (IC95% 0.15, 0.75), $P=0.008$] e incidência de hipertrofia [RR = 0.57 (IC95% 0.33, 1.005), $P=0.05$], ambos no grupo tratado com Hidrofibra em comparação ao grupo tratado com Aloenxerto. Todos os outros desfechos analisados não demonstraram

riscos relativos estatisticamente significantes entre os grupos de comparação para: proporção de pacientes com re-epitelização $\geq 90\%$, por avaliação subjetiva do investigador ($P=0.50$) ou método de planimetria ($P=0.49$); e hipertrofia severa após 6 meses ($P=0.13$), embora a proporção de todos os eventos tivesse favorecido o tratamento com Aloenxerto.

12. TransCyte® versus Sulfadiazina de Prata

Noordenbos 1999 constataram em 14 lesões pareadas (28 áreas tratadas) maior tempo médio necessário para 90% de re-epitelização no grupo tratado com sulfadiazina, com diferença estatisticamente significativa em comparação ao grupo tratado com TransCyte [DMP = -6.74 (IC95% -10.65, -2.83), $P=0.0007$]. Outros desfechos demonstrando vantagens da intervenção com TransCyte foram: escore médio de escara, segundo escala de Vancouver, após 3 meses [DMP = -3.43 (IC95% -4.44, -2.42), $P=0.00001$], após 6 meses [DMP = -2.90 (IC95% -4.02, -1.78), $P=0.0001$] e após 1 ano [DMP = -1.75 (IC95% -2.72, -0.78), $P=0.0004$]. Já outros aspectos também foram favorecidos pelo tratamento com TransCyte, porém, sem significância estatística na razão entre os riscos resultantes em ambos os grupos de comparação: número de lesões infectadas [RR = 0.08 (IC95% 0.00, 1.25), $P=0.07$]; e falha de cicatrização requerendo autoenxerto [RR = 0.21 (IC95% 0.03, 1.64), $P=0.14$].

13. Derme artificial (Burke and Yannas) versus autoenxerto ou materiais tradicionais

Heimbach 1988 observaram maior proporção de lesões com aspectos positivos julgados por Avaliação Médica Global no grupo tratado com Derme artificial, com significância estatística na razão entre os riscos observados em ambos os grupos de comparação [RR = 0.01 (IC95% 0.00, 0.17), $P=0.001$]. Paralelamente, efeitos estimados favoráveis ao tratamento com Derme também foram observados em relação ao número de lesões com aspectos negativos [RR = 0.02 (IC95% 0.00, 0.29), $P=0.005$].

14. TransCyte® versus (Bacitracina ou Sulfadiazina)

Demling 1999 relataram maiores escores médios de dor, segundo escala analógica

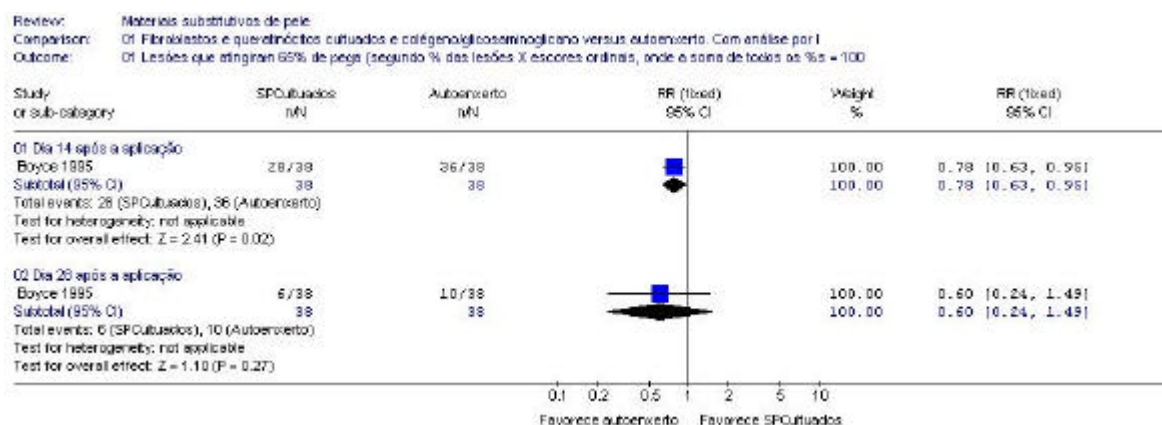
visual no grupo tratado com antibióticos, quando comparado ao grupo tratado com TransCyte, durante cuidados médicos [DMP = -3.00 (IC95% -3.86, -2.14), $P=0.00001$] e entre os cuidados médicos [DMP = -2.00 (IC95% -3.28, -0.72), $P=0.002$]. O tempo médio de cuidados médicos ao dia (em horas) foi maior e estatisticamente significativo no grupo tratado com antibiótico [DMP = -1.69 (IC95% -1.96, -1.42), $P=0.00001$]. O grupo TransCyte também foi beneficiado em relação ao período médio necessário para cicatrização (em dias) com diferença entre médias estatisticamente significativa [DMP = -4.73 (IC95% -6.94, -2.52), $P=0.0001$]. Todos os desfechos foram favoráveis para TransCyte em ambos os subgrupos considerados pelos autores: pacientes com queimaduras consideradas maiores e pacientes com queimaduras consideradas menores.

15. Biobrane[®] versus Sulfadiazina de Prata (Silvadene[®])

Os autores responsáveis pela comparação entre Biobrane e Sulfadiazina de Prata ([Lal 2000](#)) não observaram qualquer diferença estatisticamente significativa entre ambos os tratamentos naqueles desfechos que foram devidamente relatados na publicação: necessidade de antibióticos orais ($P=0.84$), readmissão hospitalar (ausência de eventos em ambos os grupos), requerimento de autoenxerto ($P=0.65$) e falha do material ($P=0.22$), embora a proporção de eventos em todos os desfechos mencionados foram favoráveis ao tratamento com Sulfadiazina de Prata.

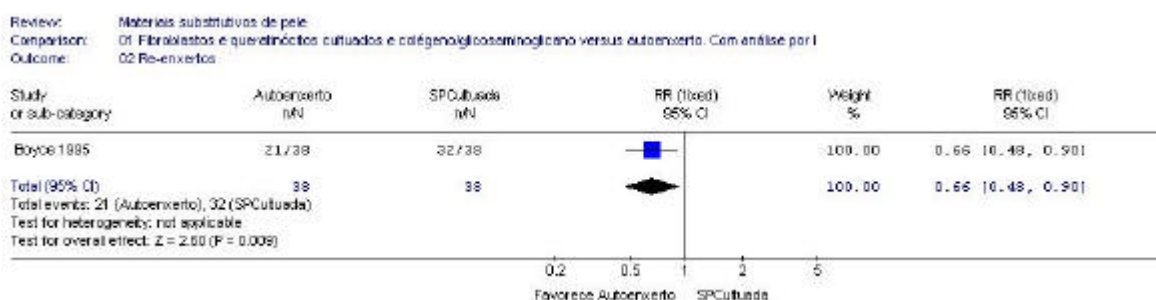
1. Fibroblastos e queratinócitos cultivados, e colágeno/glicosaminoglicano versus autoenxerto. Com análise por ITT.

“Pega” do material



A figura demonstra maior proporção de eventos de “pega” do material no grupo autoenxerto em relação ao grupo que recebeu fibroblastos cultivados, havendo significância estatística somente 14 dias após as intervenções (P=0.05).

Necessidade de novo enxerto (re-enxerto)



A figura demonstra maior proporção de pacientes com necessidade de re-enxerto no grupo tratado com fibroblastos cultivados em comparação ao grupo tratado com Autoenxerto, havendo significância estatística na razão de risco entre os grupos de comparação (P<0.05). NNT = 4 pessoas.

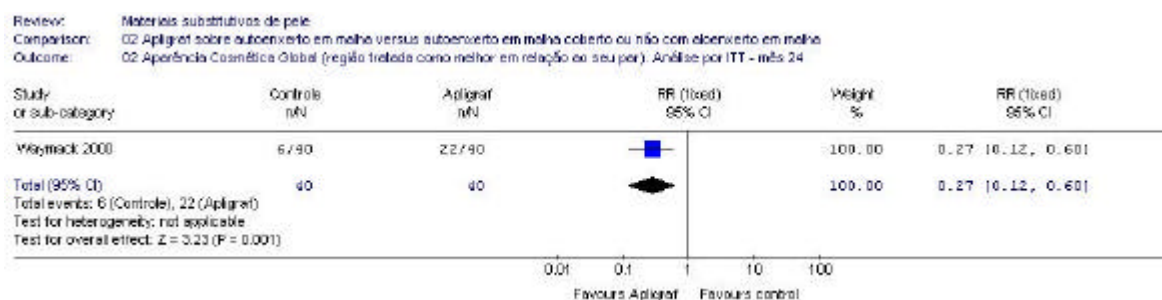
2. Apligraf sobre autoenxerto em malha *versus* autoenxerto em malha coberto ou não com aloenxerto em malha

Aparência cosmética global na semana 1 (regiões consideradas de melhor aparência) – Análise por intenção de tratar



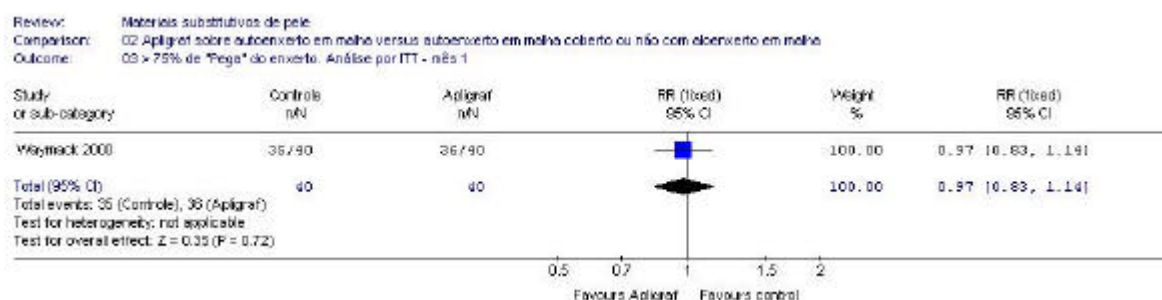
A figura acima mostra maior proporção de regiões tratadas com Apligraf consideradas de melhor aparência cosmética em relação àquelas regiões tratadas sem Apligraf (regiões-controle, com ou sem aloenxerto sobre autoenxerto em malha), porém, sem significância estatística ($P > 0.05$)

Aparência cosmética global no mês 24 (regiões consideradas de melhor aparência) – Análise por intenção de tratar.



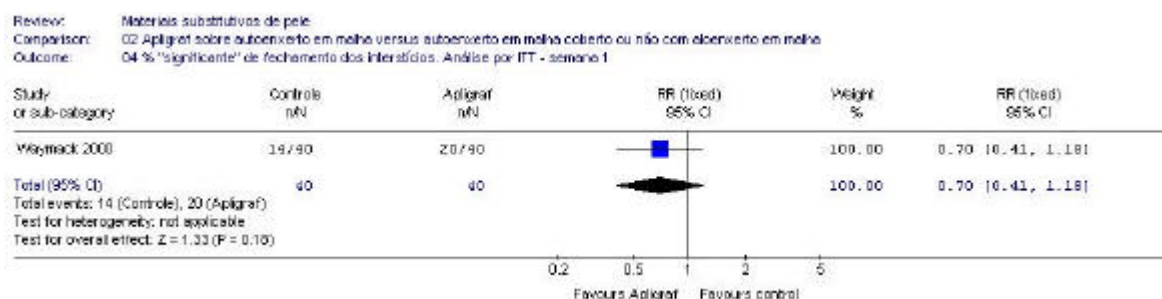
A figura mostra maior proporção de regiões consideradas de melhor aparência cosmética quando tratadas com Apligraf em relação àquelas regiões tratadas sem Apligraf (regiões-controle, com ou sem aloenxerto sobre autoenxerto em malha), sendo a razão de risco estatisticamente significativa ($P < 0.05$). NNT = 3 pessoas.

Regiões com “pega” > 75% – Análise por intenção de tratar.



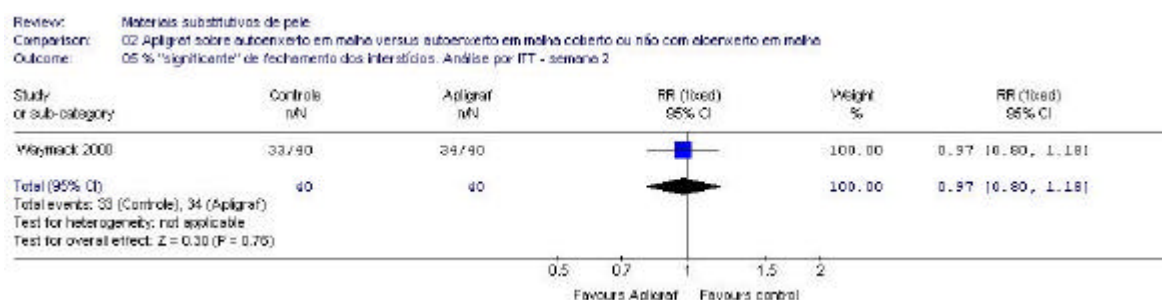
A figura acima mostra maior proporção de regiões com “pega” > 75% quando tratadas com Apligraf em relação àquelas regiões tratadas sem Apligraf (regiões-controle, autoenxertos em malha com ou sem aloenxerto sobre autoenxerto em malha), sem significância estatística na razão de risco entre ambos os grupos de comparação ($P > 0.05$).

Regiões com % significativo de fechamento dos interstícios (semana 1) – Análise por intenção de tratar.



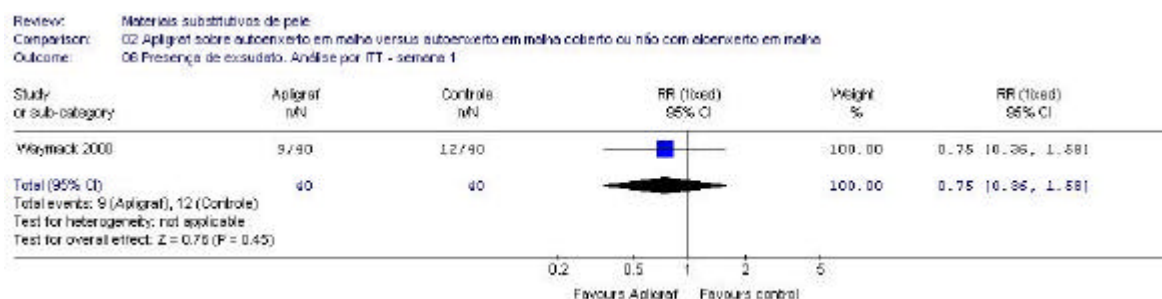
A figura acima mostra maior proporção de regiões com percentual significativo de fechamento dos interstícios quando tratadas com Apligraf em relação àquelas regiões tratadas sem Apligraf (regiões-controle, autoenxertos em malha com ou sem aloenxerto sobre autoenxerto em malha), sem significância estatística na razão de risco entre ambos os grupos de comparação ($P > 0.05$).

Regiões com % significativo de fechamento dos interstícios (semana 2) – Análise por intenção de tratar.



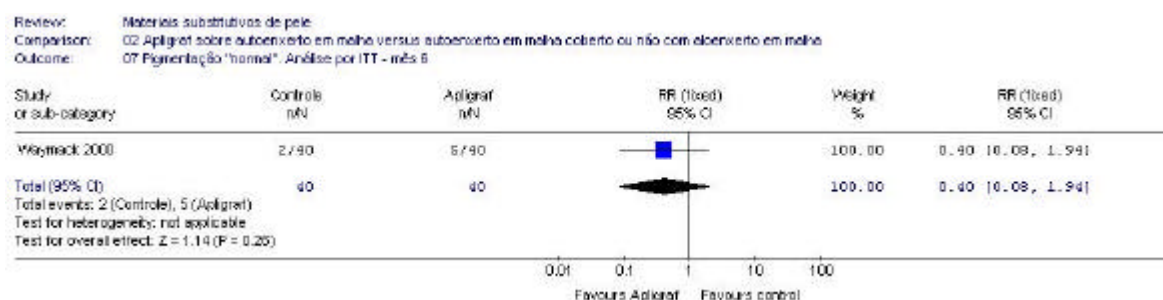
A figura acima mostra maior proporção de regiões com percentual significativo de fechamento dos interstícios quando tratadas com Apligraf em relação àquelas regiões tratadas sem Apligraf (regiões-controle, autoenxertos em malha com ou sem aloenxerto sobre autoenxerto em malha), sem significância estatística na razão de risco entre ambos os grupos de comparação ($P > 0.05$).

Presença de exsudato (semana 1) – Análise por intenção de tratar.



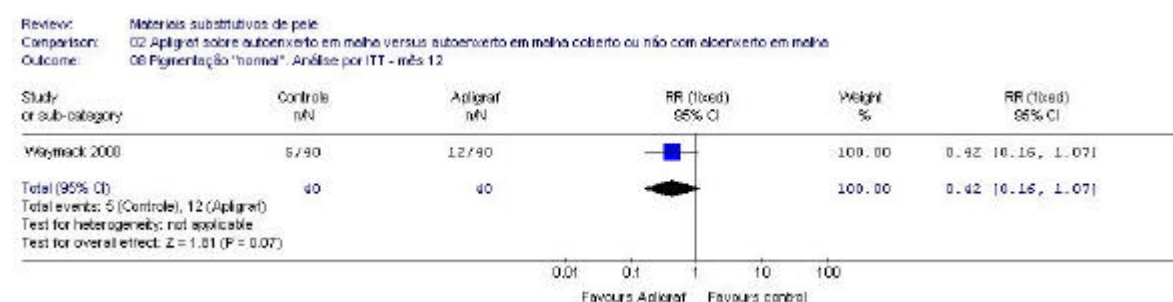
A figura acima mostra maior proporção de regiões com presença de exsudato quando tratadas com Apligraf em relação àquelas regiões tratadas sem Apligraf (regiões-controle, autoenxertos em malha com ou sem aloenxerto sobre autoenxerto em malha), sem significância estatística na razão de risco entre ambos os grupos de comparação ($P > 0.05$).

Pigmentação “normal” (mês 6) – Análise por intenção de tratar.



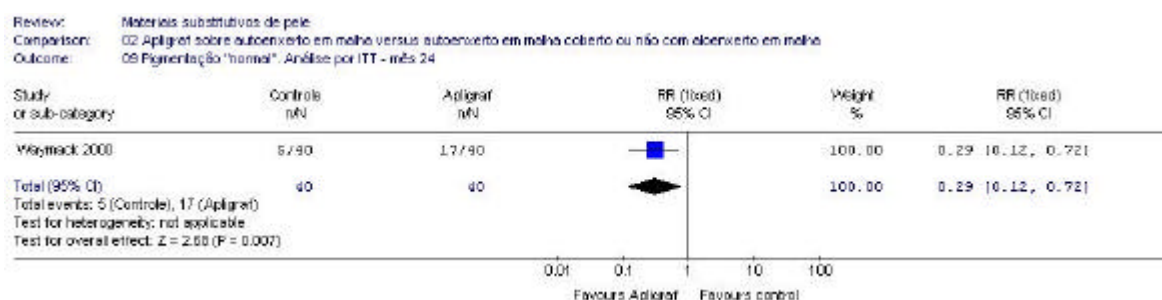
A figura acima mostra maior proporção de regiões com pigmentação “normal” quando tratadas com Apligraf em relação àquelas regiões tratadas sem Apligraf (regiões-controle, autoenxertos em malha com ou sem aloenxerto sobre autoenxerto em malha), sem significância estatística na razão de risco entre ambos os grupos de comparação ($P>0.05$).

Pigmentação “normal” (mês 12) – Análise por intenção de tratar.



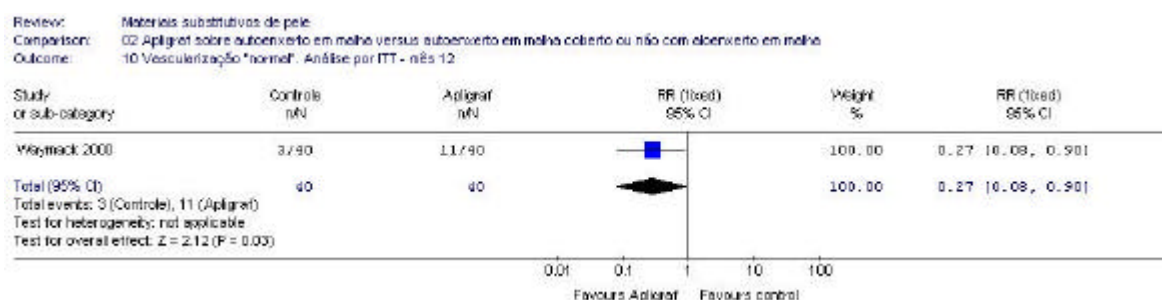
A figura acima mostra maior proporção de regiões com pigmentação “normal” quando tratadas com Apligraf em relação àquelas regiões tratadas sem Apligraf (regiões-controle, autoenxertos em malha com ou sem aloenxerto sobre autoenxerto em malha), sem significância estatística na razão de risco entre ambos os grupos de comparação ($P>0.05$).

Pigmentação “normal” (mês 24) – Análise por intenção de tratar.



A figura acima mostra maior proporção de regiões com pigmentação “normal” quando tratadas com Apligraf em relação àquelas regiões tratadas sem Apligraf (regiões-controle, autoenxertos em malha com ou sem aloenxerto sobre autoenxerto em malha), com significância estatística na razão de risco entre ambos os grupos de comparação ($P < 0.05$). NNT=4 pessoas.

Vascularização “normal” (mês 12) – Análise por intenção de tratar.



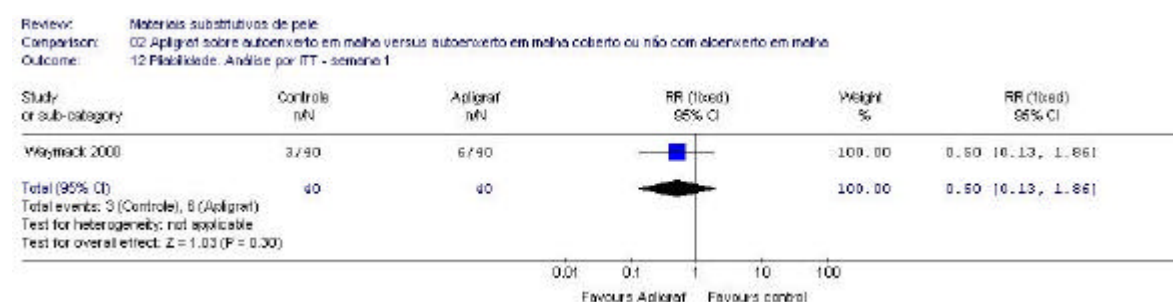
A figura acima mostra maior proporção de regiões com vascularização “normal” quando tratadas com Apligraf em relação àquelas regiões tratadas sem Apligraf (regiões-controle, autoenxertos em malha com ou sem aloenxerto sobre autoenxerto em malha), com significância estatística na razão de risco entre ambos os grupos de comparação ($P < 0.05$). NNT= 5 pessoas.

Vascularização “normal” (mês 24) – Análise por intenção de tratar.



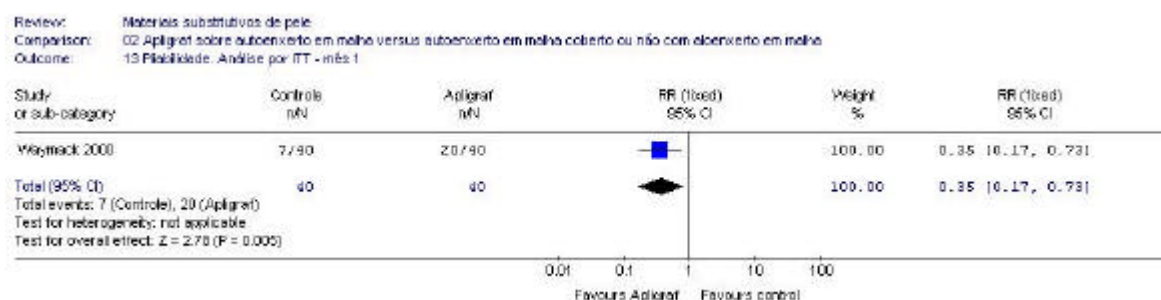
A figura acima mostra maior proporção de regiões com vascularização “normal” quando tratadas com Apligraf em relação àquelas regiões tratadas sem Apligraf (regiões-controle, autoenxertos em malha com ou sem aloenxerto sobre autoenxerto em malha), com significância estatística na razão de risco entre ambos os grupos de comparação ($P < 0.05$). NNT=4 pessoas.

Maleabilidade (semana 1) – Análise por intenção de tratar.



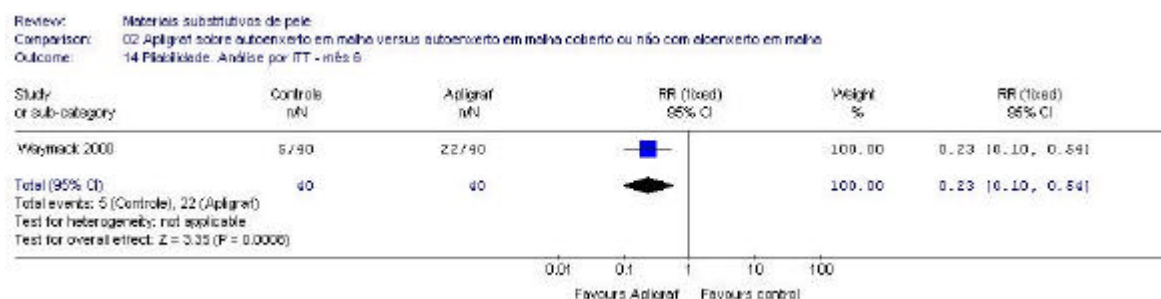
A figura acima mostra maior proporção de regiões consideradas flexíveis quando tratadas com Apligraf em relação àquelas regiões tratadas sem Apligraf (regiões-controle, autoenxertos em malha com ou sem aloenxerto sobre autoenxerto em malha), sem significância estatística na razão de risco entre ambos os grupos de comparação ($P > 0.05$).

Maleabilidade (mês 1) – Análise por intenção de tratar.



A figura acima mostra maior proporção de regiões consideradas flexíveis quando tratadas com Apligraf em relação àquelas regiões tratadas sem Apligraf (regiões-controle, autoenxertos em malha com ou sem aloenxerto sobre autoenxerto em malha), com significância estatística na razão de risco entre ambos os grupos de comparação ($P < 0.05$).

Maleabilidade (mês 6) – Análise por intenção de tratar.



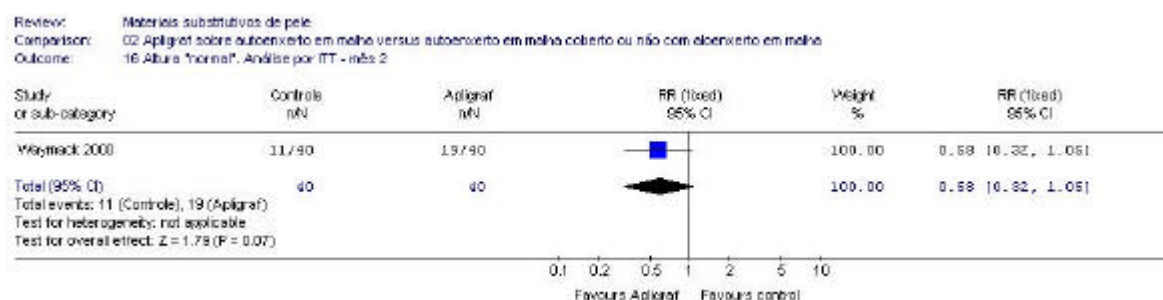
A figura acima mostra maior proporção de regiões consideradas flexíveis quando tratadas com Apligraf em relação àquelas regiões tratadas sem Apligraf (regiões-controle, autoenxertos em malha com ou sem aloenxerto sobre autoenxerto em malha), com significância estatística na razão de risco entre ambos os grupos de comparação ($P < 0.05$). NNT= 3 pessoas.

Maleabilidade (mês 24) – Análise por intenção de tratar.



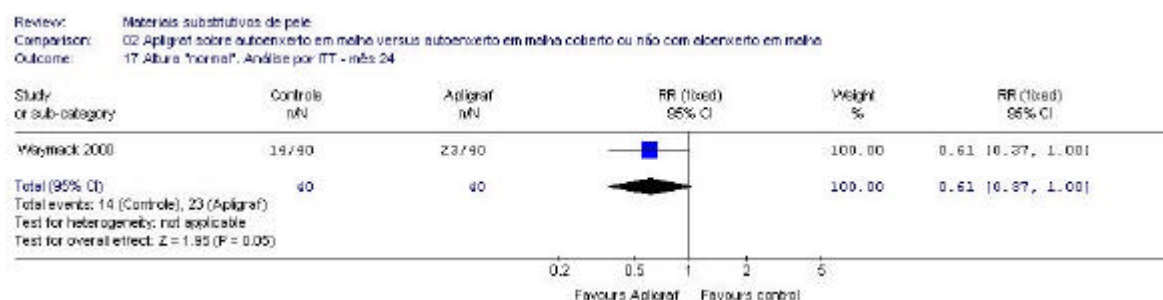
A figura acima mostra maior proporção de regiões consideradas flexíveis quando tratadas com Apligraf em relação àquelas regiões tratadas sem Apligraf (regiões-controle, autoenxertos em malha com ou sem aloenxerto sobre autoenxerto em malha), com significância estatística na razão de risco entre ambos os grupos de comparação ($P < 0.05$). NNT= 3 pessoas.

Altura do enxerto (mês 2) – Análise por intenção de tratar.



A figura acima mostra maior proporção de regiões com altura considerada “normal” quando tratadas com Apligraf em relação àquelas regiões tratadas sem Apligraf (regiões-controle, autoenxertos em malha com ou sem aloenxerto sobre autoenxerto em malha), sem significância estatística na razão de risco entre ambos os grupos de comparação ($P < 0.05$).

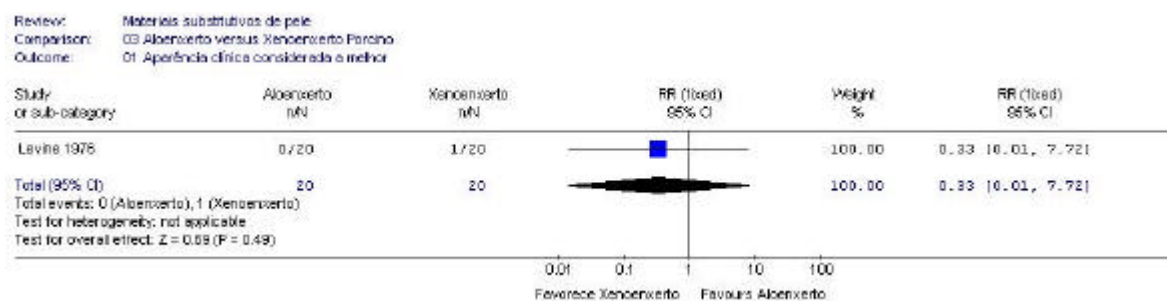
Altura do enxerto (mês 24) – Análise por intenção de tratar.



A figura acima mostra maior proporção de regiões com altura considerada “normal” quando tratadas com Apligraf em relação àquelas regiões tratadas sem Apligraf (regiões-controle, autoenxertos em malha com ou sem aloenxerto sobre autoenxerto em malha), com significância estatística na razão de risco entre ambos os grupos de comparação (P=0.05).

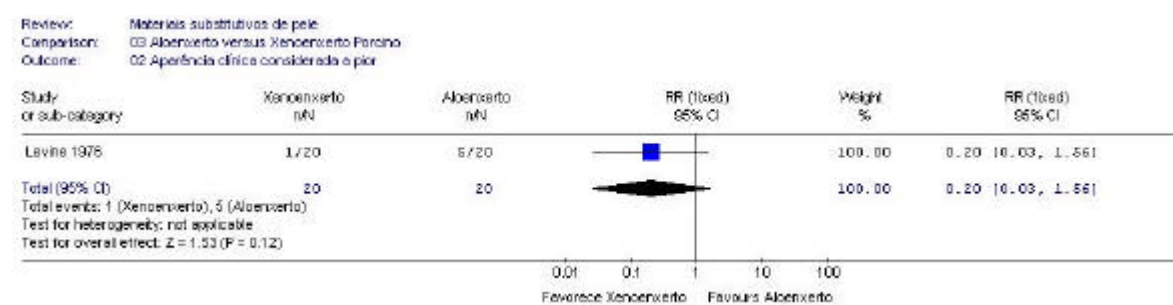
3. Aloenxerto *versus* Xenoenxerto Porcino

Aparência clínica considerada a “melhor”.



A figura acima mostra maior proporção de regiões com aparência clínica considerada “melhor” com Xenoenxerto em relação àquelas regiões tratadas com Aloenxerto, sem significância estatística na razão de risco entre ambos os grupos de comparação (P>0.05).

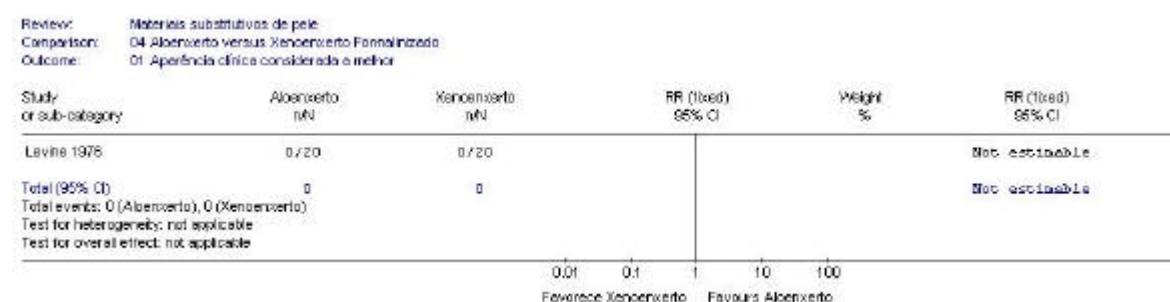
Aparência clínica considerada a “pior”.



A figura acima mostra maior proporção de regiões com aparência clínica considerada “pior” com Aloenxerto em relação àquelas regiões tratadas com Xenoenxerto, sem significância estatística na razão de risco entre ambos os grupos de comparação ($P>0.05$).

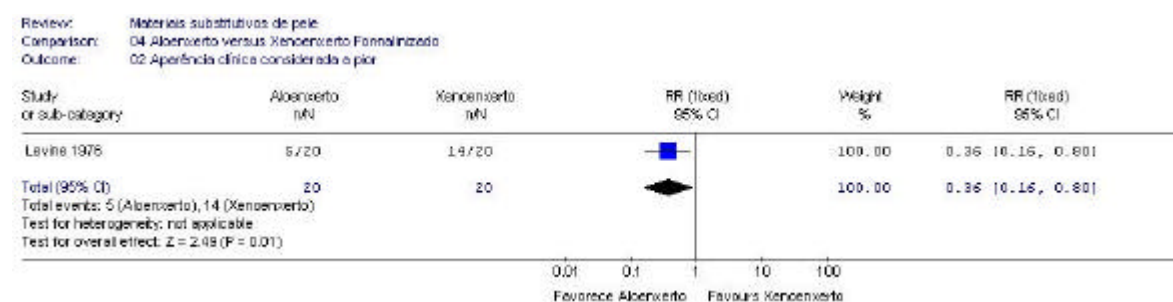
4. Aloenxerto versus Xenoenxerto Formalinado

Aparência clínica considerada a “melhor”.



Nenhum evento de “melhor” aparência clínica entre os grupos de comparação.

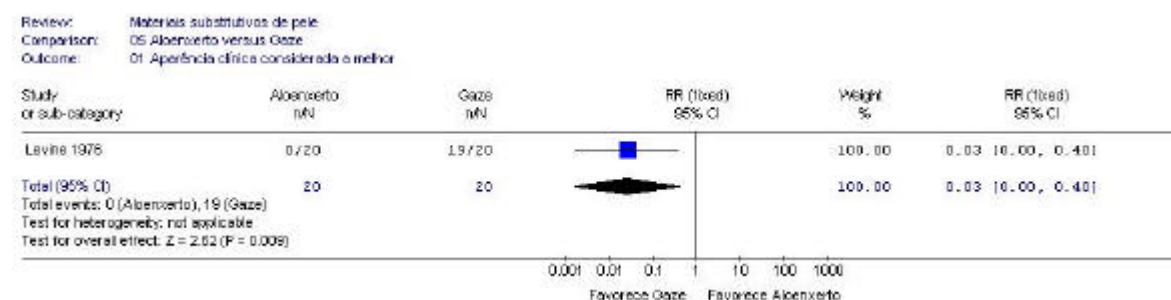
Aparência clínica considerada a “pior”.



A figura acima mostra maior proporção de regiões com aparência clínica considerada “pior” com Aloenxerto em relação àquelas regiões tratadas com Xenoenxerto, com significância estatística na razão de risco entre ambos os grupos de comparação ($P<0.05$).

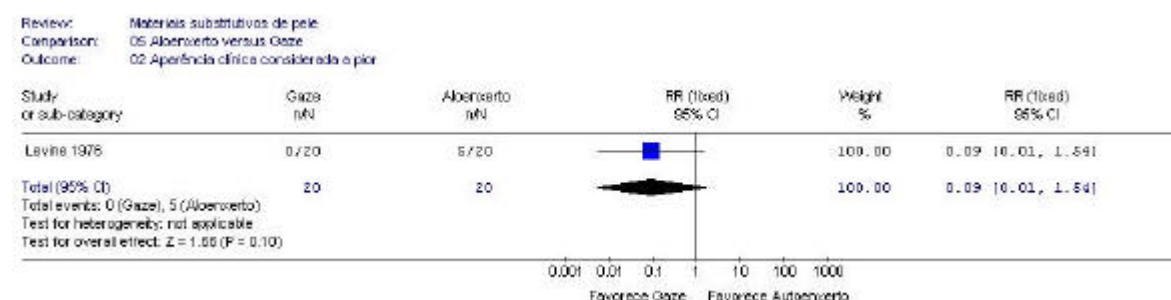
5. Aloenxerto versus Gaze

Aparência clínica considerada “melhorada”.



A figura acima mostra maior proporção de regiões com aparência clínica considerada “melhorada” com Gaze em relação àquelas regiões tratadas com Aloenxerto, com significância estatística na razão de risco entre ambos os grupos de comparação ($P < 0.05$). NNT= 1 pessoas.

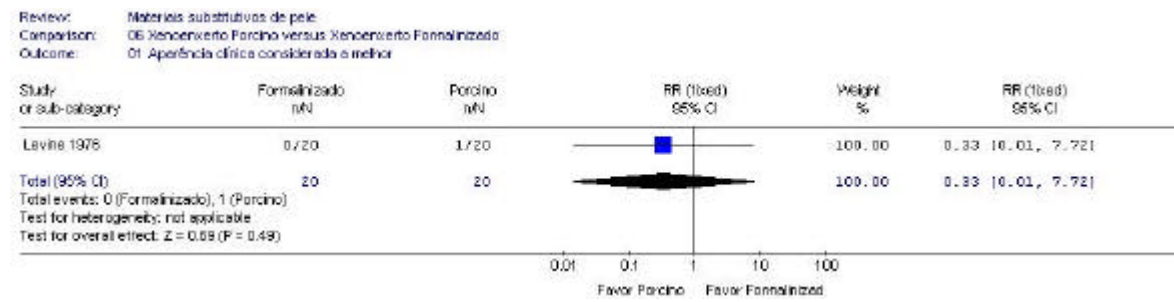
Aparência clínica considerada a “pior”.



A figura acima mostra maior proporção de regiões com aparência clínica considerada “pior” com Aloenxerto em relação àquelas regiões tratadas com Gaze, sem significância estatística na razão de risco entre ambos os grupos de comparação ($P > 0.05$).

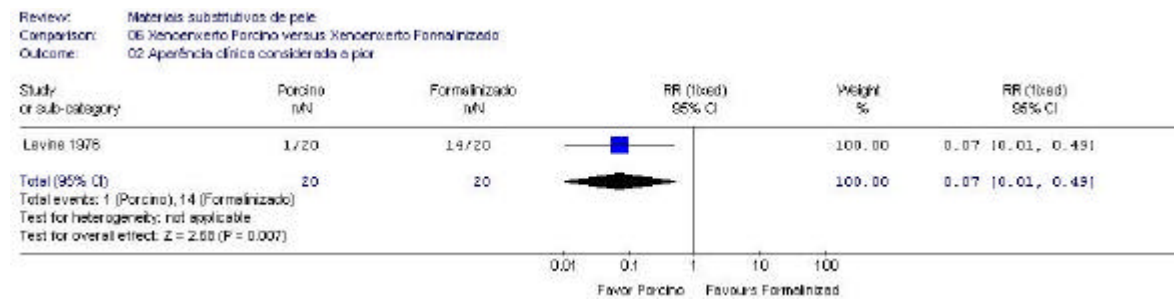
6. Xenoenxerto Porcino versus Xenoenxerto Formalinado

Aparência clínica considerada a “melhorada”.



A figura acima mostra maior proporção de regiões com aparência clínica considerada “melhor” com Xenoenxerto Porcino em relação àquelas regiões tratadas com Xenoenxerto Formalinado, sem significância estatística na razão de risco entre ambos os grupos de comparação ($P>0.05$).

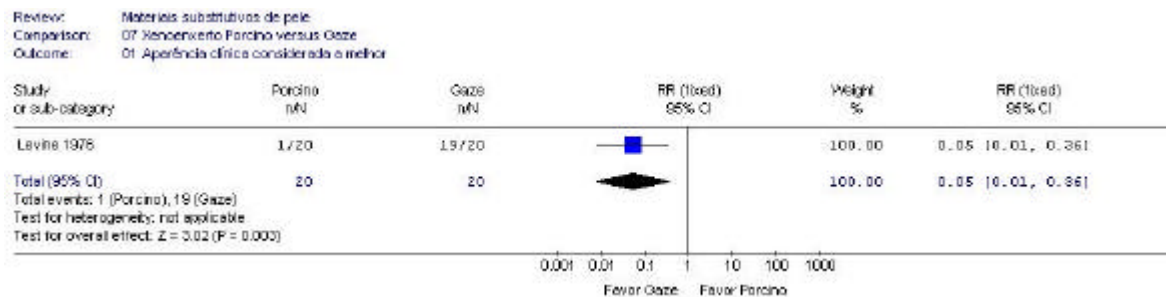
Aparência clínica considerada a “pior”.



A figura acima mostra maior proporção de regiões com aparência clínica considerada “pior” com Xenoenxerto Formalinado em relação àquelas regiões tratadas com Xenoenxerto Porcino, com significância estatística na razão de risco entre ambos os grupos de comparação ($P<0.05$). NNT= 2 pessoas.

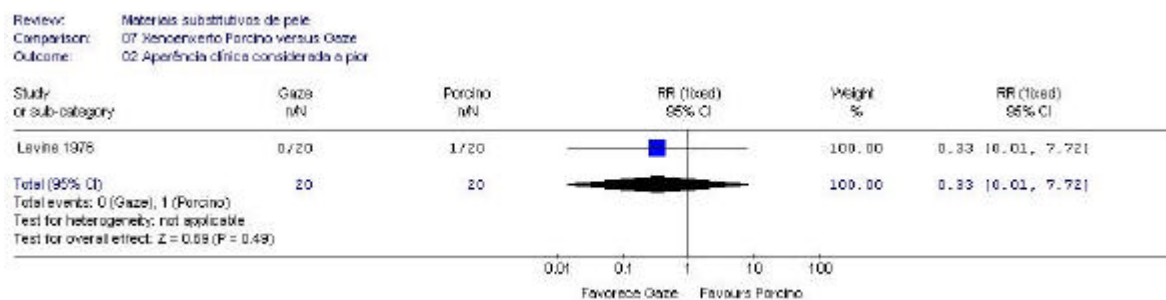
7. Xenoenxerto Porcino *versus* Gaze

Aparência clínica considerada “melhorada”.



A figura acima mostra maior proporção de regiões com aparência clínica considerada “melhor” com Gaze em relação àquelas regiões tratadas com Xenoenxerto Porcino, com significância estatística na razão de risco entre ambos os grupos de comparação ($P < 0.05$). NNT= 1 pessoas.

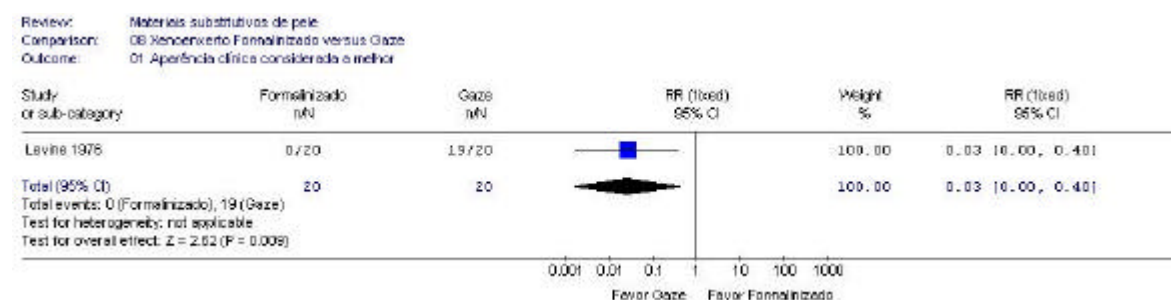
Aparência clínica considerada a “pior”.



A figura acima mostra maior proporção de regiões com aparência clínica considerada “Pior” com Xenoenxerto Porcino em relação àquelas regiões tratadas com Gaze, sem significância estatística na razão de risco entre ambos os grupos de comparação ($P > 0.05$).

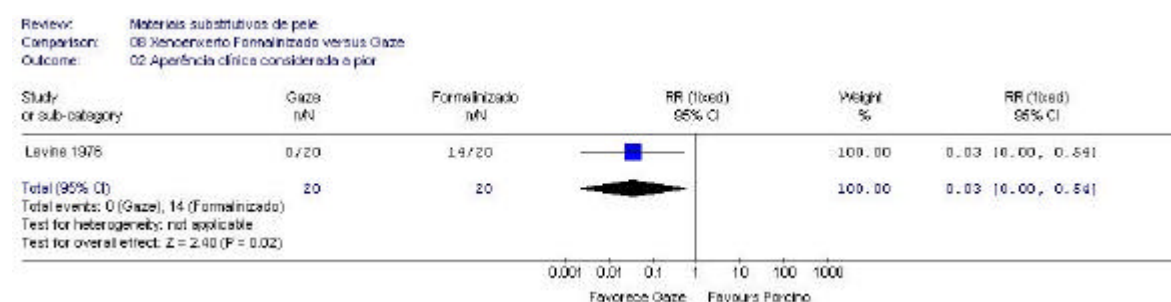
8. Xenoenxerto Formalinado *versus* Gaze

Aparência clínica considerada a “melhor”.



A figura acima mostra maior proporção de regiões com aparência clínica considerada “melhor” com Gaze em relação àquelas regiões tratadas com Xenoenxerto Formalinado, com significância estatística na razão de risco entre ambos os grupos de comparação ($P < 0.05$). NNT= 1 pessoas.

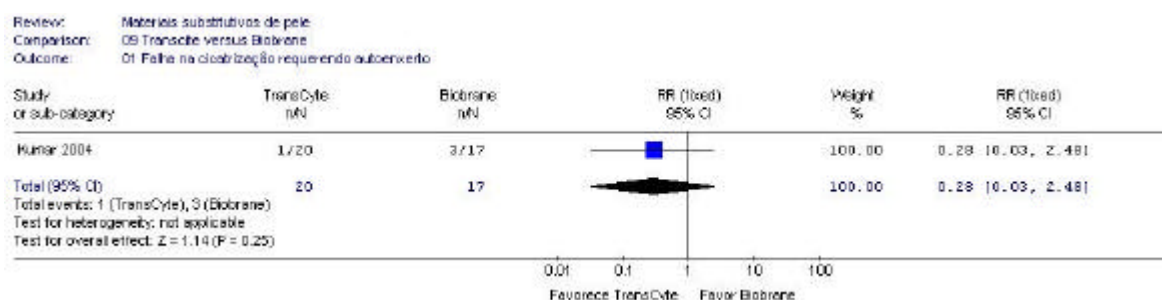
Aparência clínica considerada a “Pior”.



A figura acima mostra maior proporção de regiões com aparência clínica considerada “Pior” com Xenoenxerto Porcino em relação àquelas regiões tratadas com Xenoenxerto Formalinado, com significância estatística na razão de risco entre ambos os grupos de comparação ($P < 0.05$). NNT= 2 pessoas.

9. Transcite *versus* Biobrane

Falha na Cicatrização requerendo autoenxerto



A figura acima mostra maior proporção de pacientes requerendo autoenxerto por falha de cicatrização no grupo tratado com Biobrane em relação ao grupo tratado com TransCyle, sem significância estatística na razão de risco entre ambos os grupos de comparação ($P > 0.05$).

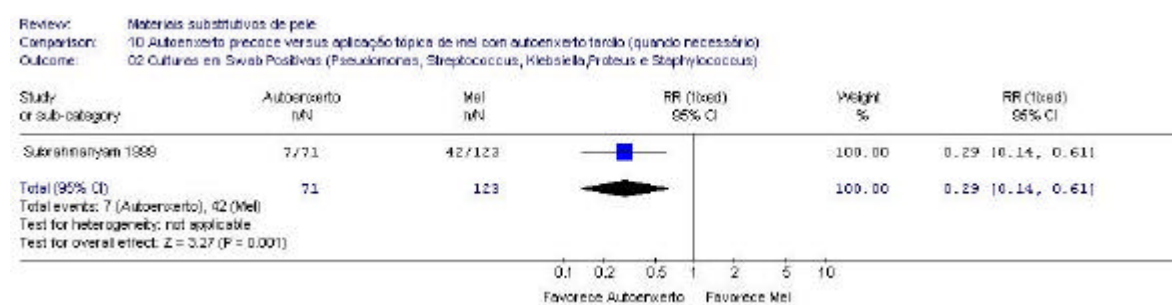
10. Autoenxerto precoce *versus* aplicação tópica de mel com autoenxerto tardio (quando necessário)

100% de Pega do Material



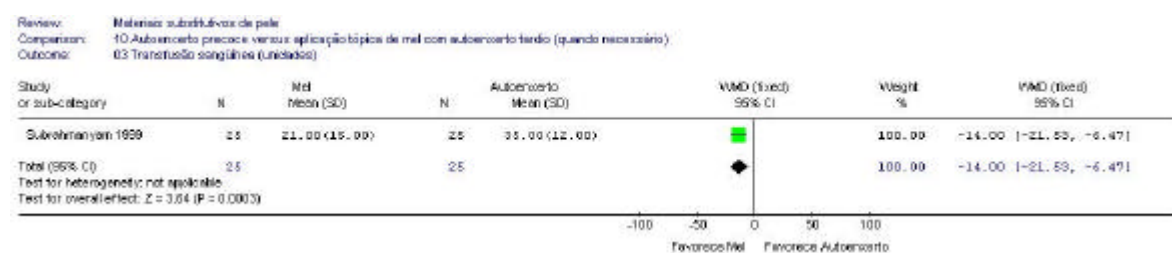
A figura acima mostra maior proporção de pacientes com 100% de Pega do Material no grupo tratado com Autoenxerto em relação ao grupo tratado com Mel Tópico, com significância estatística na razão de risco entre ambos os grupos de comparação ($P < 0.05$). NNT= 2 pessoas.

Culturas de Swab Positivas



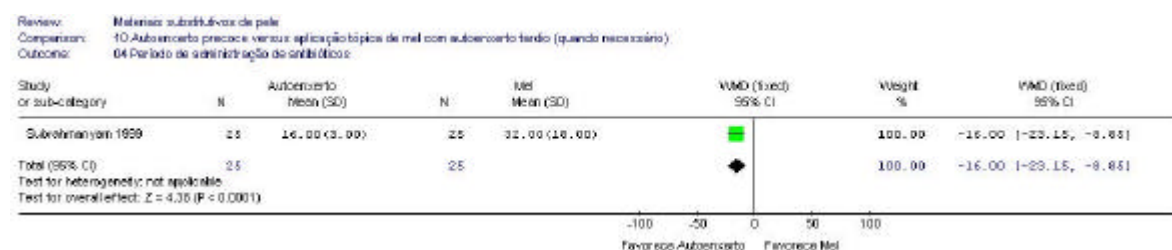
A figura acima mostra maior proporção de Culturas de Swab Positivas para *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Klebsiella*, *Proteus* e *Staphylococcus* no grupo tratado com Mel em relação ao grupo tratado com Autoenxerto Tópico, com significância estatística na razão de risco entre ambos os grupos de comparação ($P < 0.05$). NNT = 4 pessoas.

Unidades de sangue para transfusão sangüínea



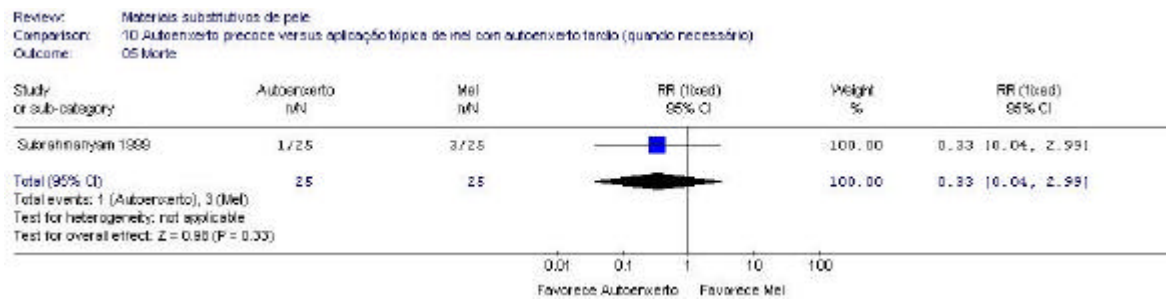
Diferença de médias de unidades de transfusão sangüínea estatisticamente significativa com maior média de unidades no grupo tratado com Autoenxerto em comparação ao grupo tratado com Mel ($P < 0.05$).

Período de administração de antibióticos



Diferença de médias de tempo (dias) estatisticamente significativa, com maior tempo de administração no grupo tratado com Mel em comparação ao grupo tratado com Autoenxerto ($P < 0.05$).

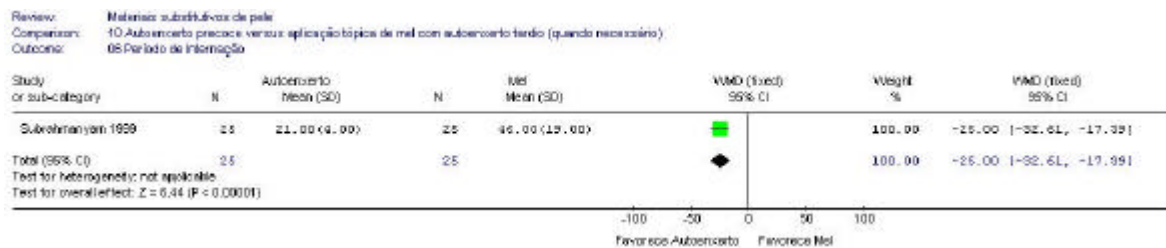
Morte



A

figura acima mostra maior proporção de morte no grupo tratado com Mel em relação ao grupo tratado com Autoenxerto, sem significância estatística na razão de risco entre ambos os grupos de comparação ($P > 0.05$).

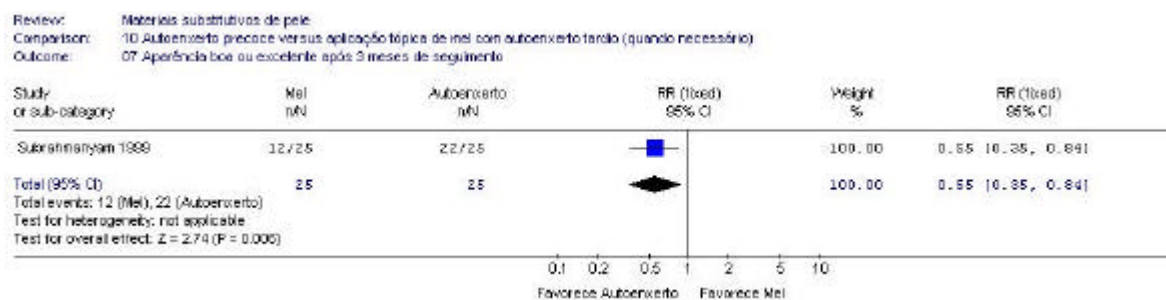
Período de internação (dias)



A

figura acima mostra diferença de médias de tempo (dias) estatisticamente significativa, com maior período de internação no grupo tratado com Mel em comparação ao grupo tratado com Autoenxerto ($P < 0.05$).

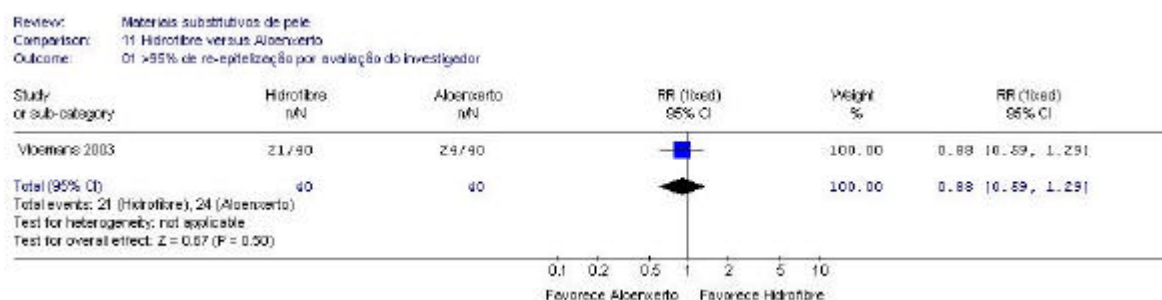
Aparência considerada boa ou excelente após 3 meses de seguimento



A figura acima mostra maior proporção de pacientes com lesões consideradas de aparência boa ou excelente no grupo tratado com Autoenxerto em relação ao grupo tratado com Mel, com significância estatística na razão de risco entre ambos os grupos de comparação ($P < 0.05$). NNT=3 pessoas.

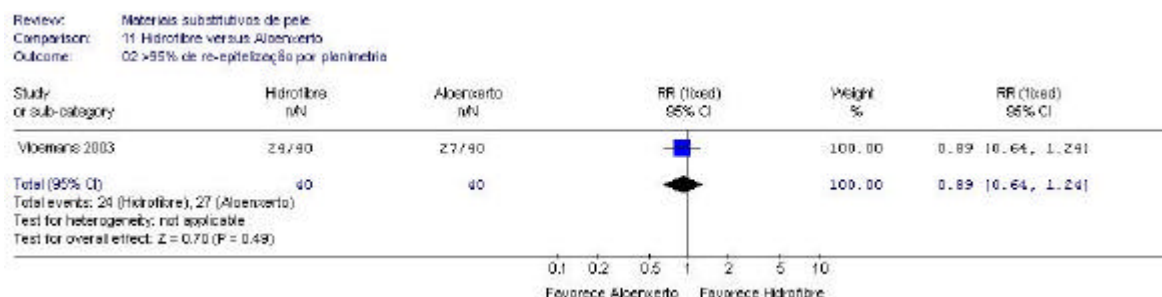
11. Hidrofibre versus Aloexerto

> 95% de re-epitelização por avaliação clínica subjetiva



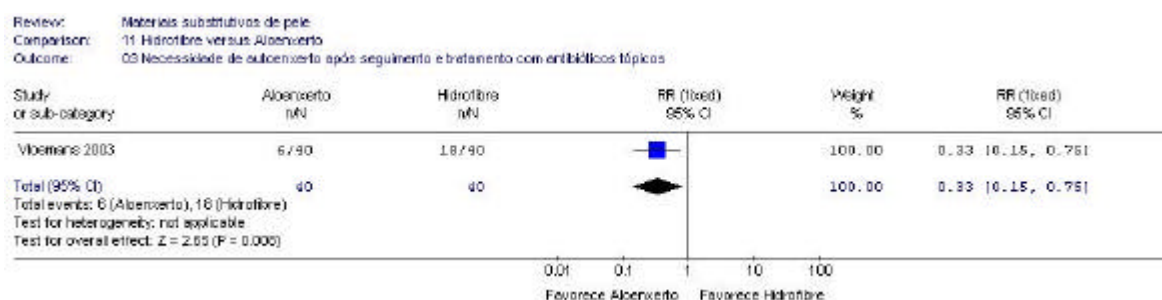
A figura acima mostra maior proporção de pacientes com >95% de re-epitelização, por avaliação clínica subjetiva, no grupo tratado com Aloexerto em relação ao grupo tratado com Hidrofibre, sem significância estatística na razão de risco entre ambos os grupos de comparação ($P > 0.05$).

> 95% de re-epitelização por método de planimetria



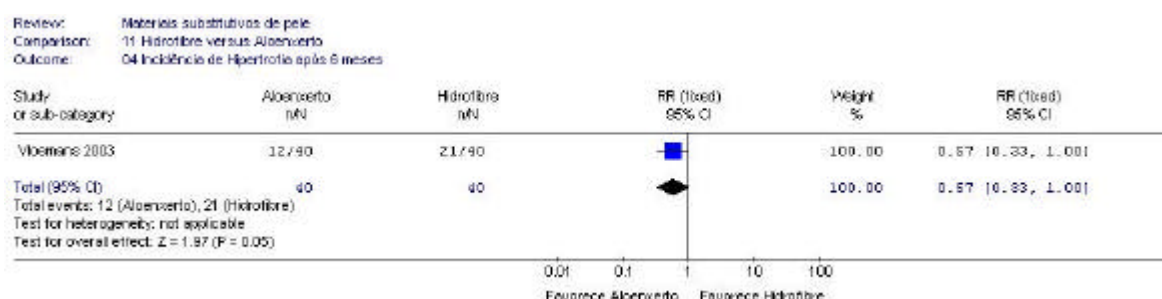
A figura acima mostra maior proporção de pacientes com >95% de re-epitelização, por planimetria, no grupo tratado com Aloexerto em relação ao grupo tratado com Hidrofibre, sem significância estatística na razão de risco entre ambos os grupos de comparação ($P > 0.05$).

Necessidade de autoenxerto após seguimento e tratamento com antibióticos tópicos



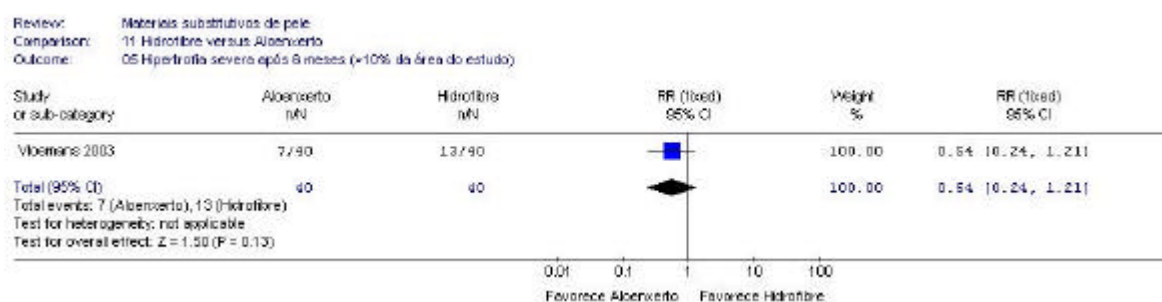
A figura acima mostra maior proporção de pacientes com necessidade de autoenxerto tratado com Hidrofibre em relação ao grupo tratado com Aloenxerto, com significância estatística na razão de risco entre ambos os grupos de comparação ($P < 0.05$).

Incidência de Hipertrofia após 6 meses de seguimento



A figura acima mostra maior proporção de pacientes com hipertrofia, após 6 meses, no grupo tratado com Hidrofibre em relação ao grupo tratado com Aloenxerto, com significância estatística na razão de risco entre ambos os grupos de comparação ($P = 0.05$). NNT = 4 pessoas.

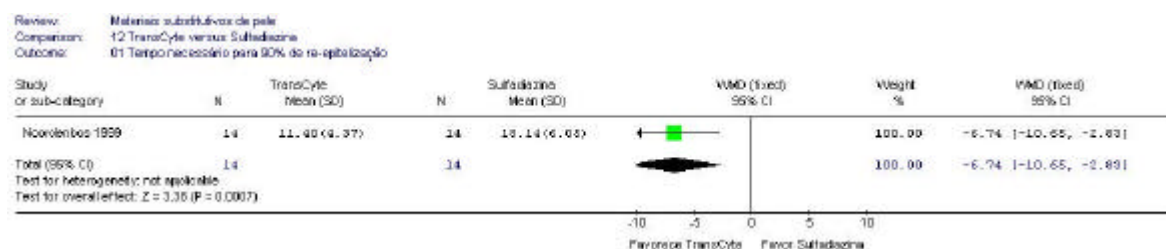
Hipertrofia severa (>10% da área estudada) após 6 meses de seguimento



A figura acima mostra maior proporção de pacientes com hipertrofia severa, após 6 meses, tratado com Hidrofibre em relação ao grupo tratado com Aloenxerto, sem significância estatística na razão de risco entre ambos os grupos de comparação ($P > 0.05$).

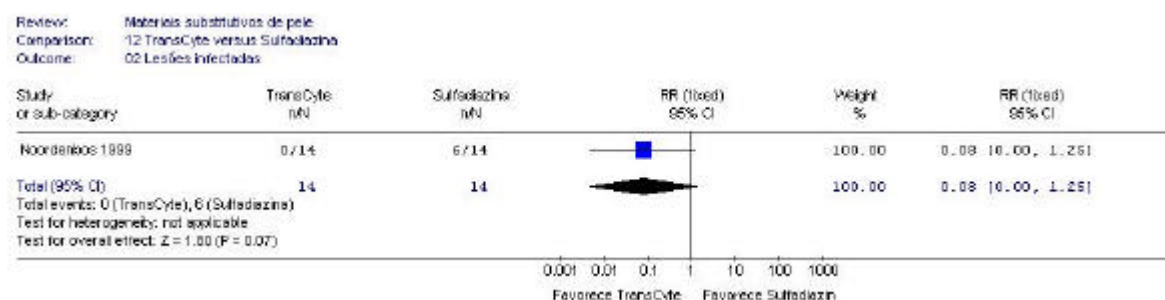
12. TransCyte versus Sulfadiazina

Tempo necessário para ocorrência de 90% de re-epitelização



Diferença de médias de tempo (dias) estatisticamente significativa, com maior tempo necessário para re-epitelização no grupo tratado com Sulfadiazina em comparação ao grupo tratado com TransCyte ($P < 0.05$).

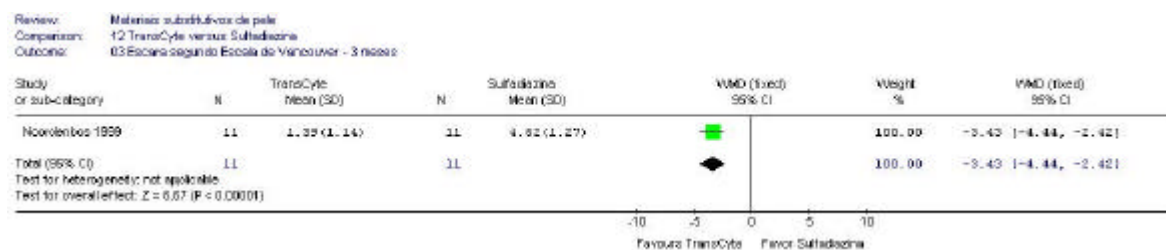
Lesões infectadas



A

figura acima mostra maior proporção de pacientes com lesões infectadas no grupo tratado com Sulfadiazina em relação ao grupo tratado com TransCyte, sem significância estatística na razão de risco entre ambos os grupos de comparação ($P > 0.05$).

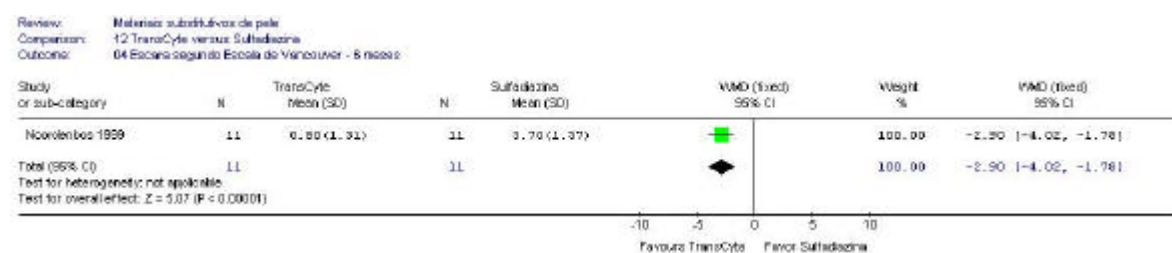
Escara (Escala de Vancouver) – 3 meses



Difer

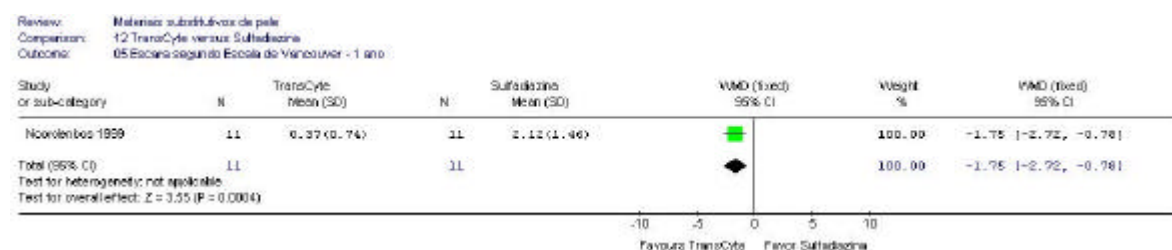
ença de médias estatisticamente significativa, com maior escore médio de escara no grupo tratado com Sulfadiazina em comparação ao grupo tratado com TransCyte ($P < 0.05$), segundo a escala de Vancouver.

Escara (Escala de Vancouver) – 6 meses



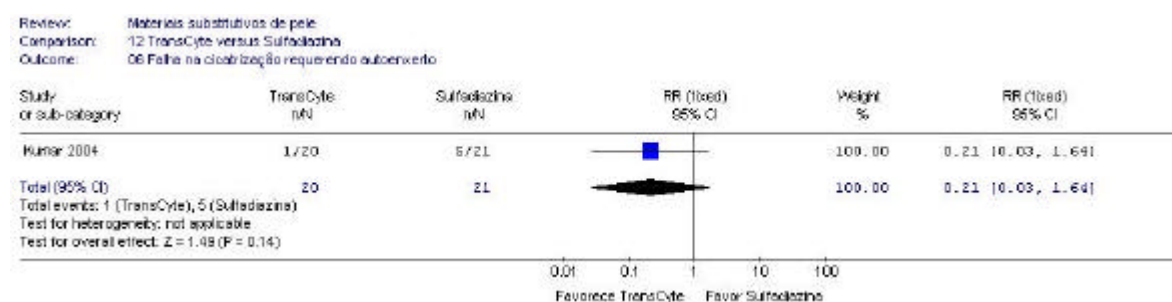
Diferença de médias estatisticamente significativa, com maior escore médio de escara no grupo tratado com Sulfadiazina em comparação ao grupo tratado com TransCyte ($P < 0.05$), segundo a escala de Vancouver.

Escara (Escala de Vancouver) – 1 ano



Diferença de médias estatisticamente significativa, com escore médio de escara no grupo tratado com Sulfadiazina em comparação ao grupo tratado com Transcyte ($P < 0.05$), segundo a escala de Vancouver.

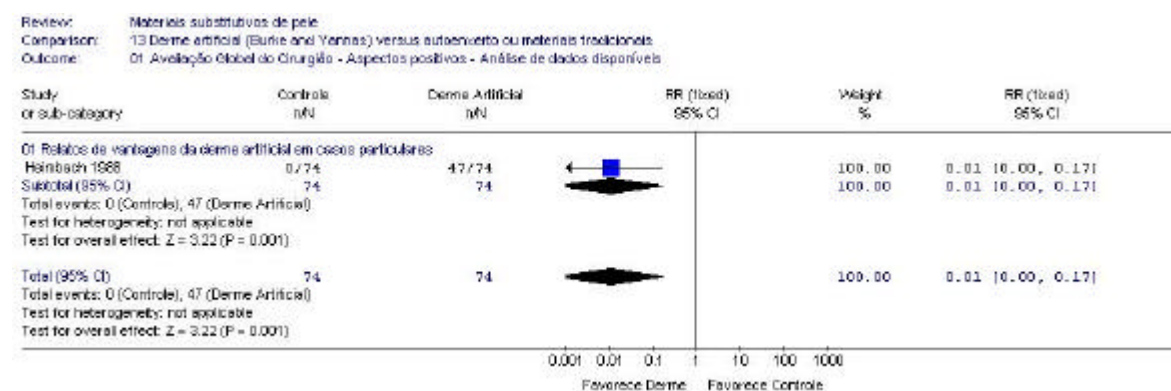
Falha na cicatrização, requerendo autoenxerto



A figura acima mostra maior proporção de pacientes com requerimento de autoenxerto no grupo tratado com Sulfadiazina em relação ao grupo tratado com TransCyte, sem significância estatística na razão de risco entre ambos os grupos de comparação ($P > 0.05$).

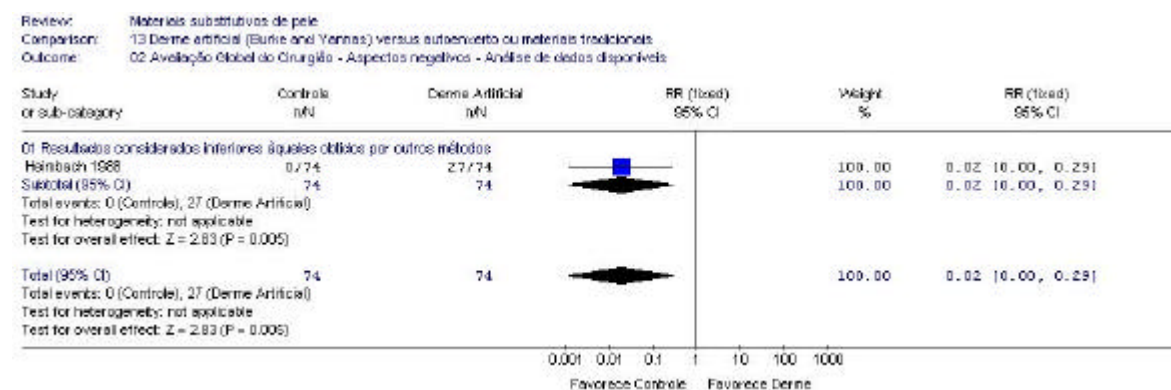
13. Derme artificial (Burke and Yannas) versus autoenxerto ou materiais tradicionais

Aspectos positivos, segundo Avaliação Global do Cirurgião



A figura acima mostra maior proporção de lesões com aspectos positivos no grupo tratado com Derme Artificial em comparação ao Controle, com significância estatística na razão de risco entre ambos os grupos de comparação ($P < 0.05$). NNT= 2 pessoas.

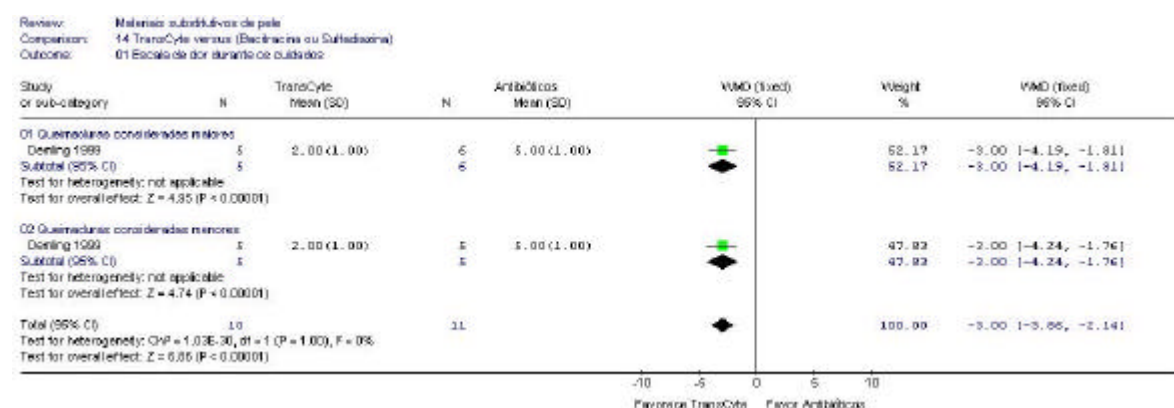
Ausência de aspectos positivos agudos



Maior proporção de lesões com ausência de aspectos negativos no grupo tratado com Derme Artificial em comparação ao Controle, com significância estatística na razão de risco entre ambos os grupos de comparação ($P < 0.05$). NNT= 3 pessoas.

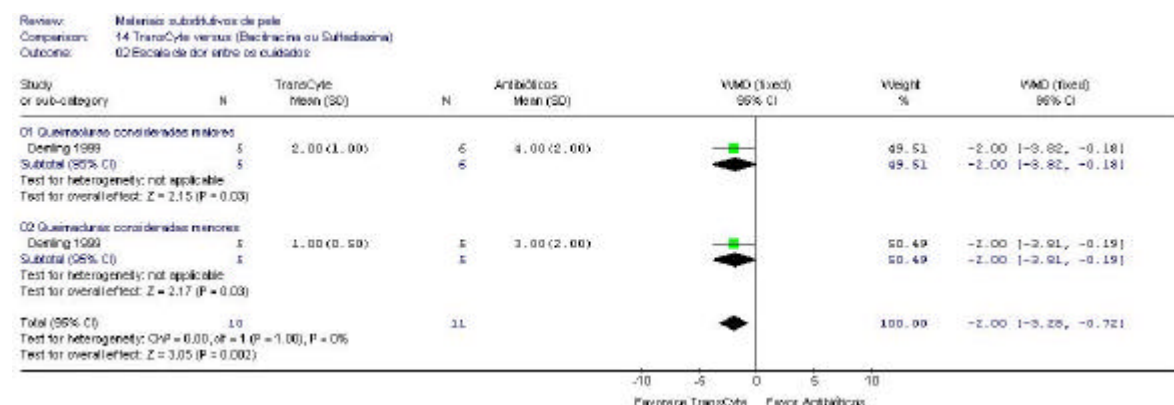
14. TransCyte *versus* (Bacitracina ou Sulfadiazina)

Relato de dor durante cuidados médicos



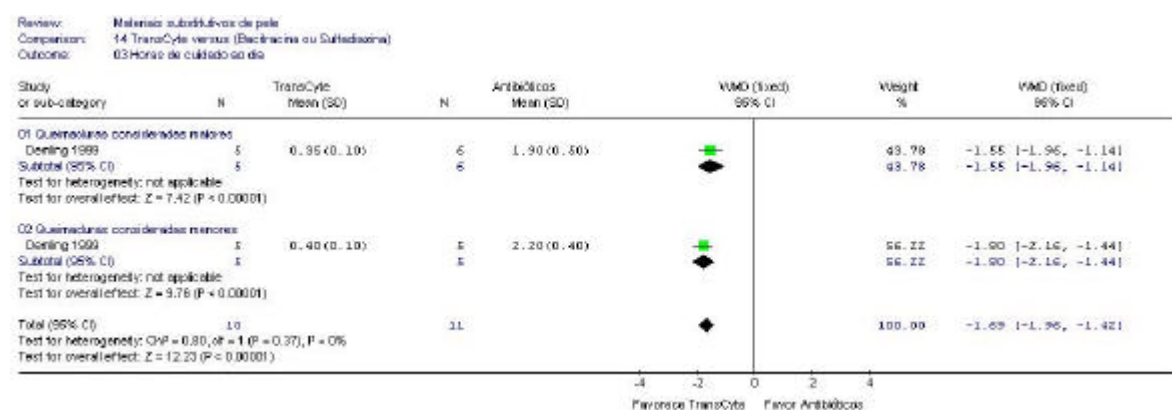
Diferença de médias estatisticamente significativa, com maior escore médio de dor no grupo tratado com Antibióticos em comparação ao grupo tratado com Transcyte (P<0.05).

Relato de dor entre os cuidados médicos



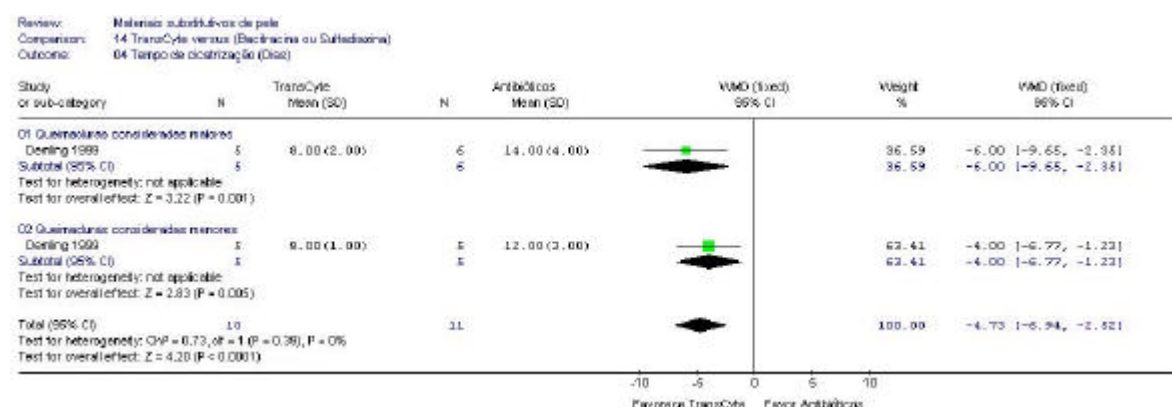
Diferença de médias estatisticamente significativa, com maior escore médio de dor no grupo tratado com Antibióticos em comparação ao grupo tratado com Transcyte (P<0.05).

Horas diárias de cuidados médicos



Diferença de médias estatisticamente significante, com maior tempo médio de cuidados no grupo tratado com Antibióticos em comparação ao grupo tratado com Transcyte (P<0.05).

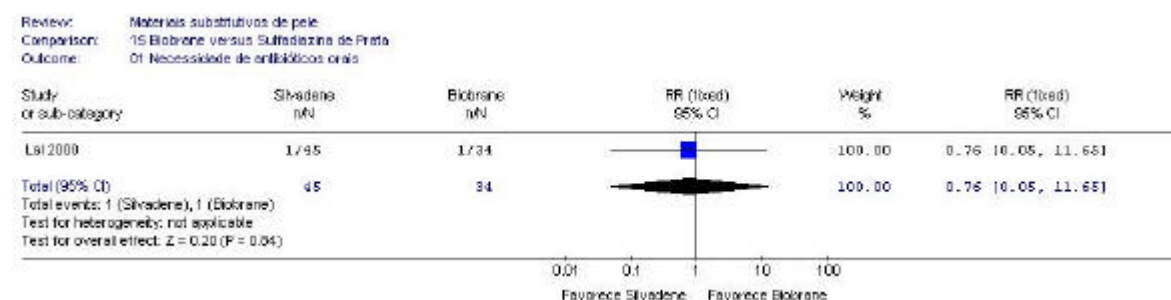
Tempo necessário para cicatrização



Diferença de médias estatisticamente significante, com maior tempo médio de cicatrização no grupo tratado com Antibióticos em comparação ao grupo tratado com Transcyte (P<0.05).

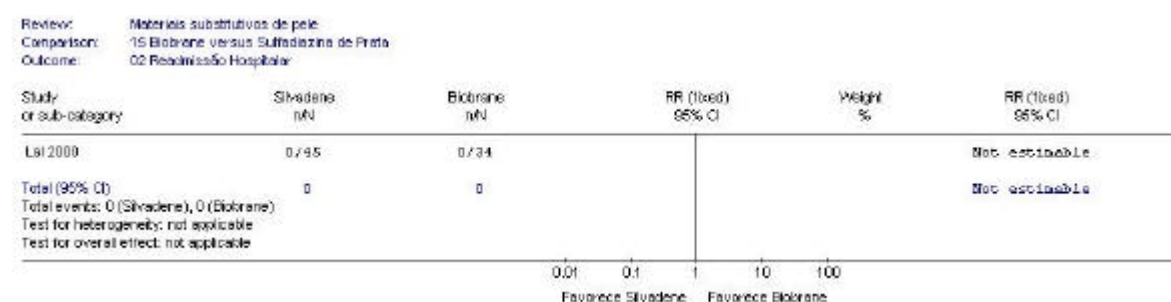
15. Biobrane versus Sulfadiazina de Prata

Pacientes com necessidade de antibióticos orais



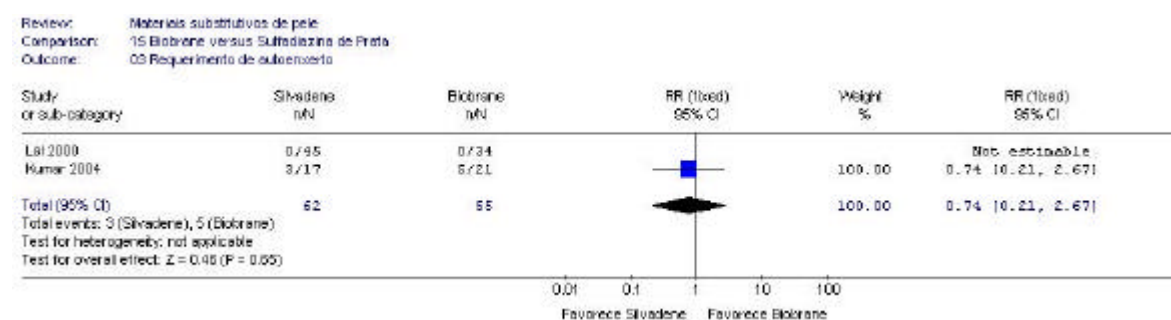
A figura acima mostra maior proporção de pacientes com necessidade de antibióticos orais no grupo tratado com Biobrane em comparação ao grupo tratado com Silvadene, sem significância estatística na razão de risco entre ambos os grupos ($P > 0.05$).

Readmissão Hospitalar



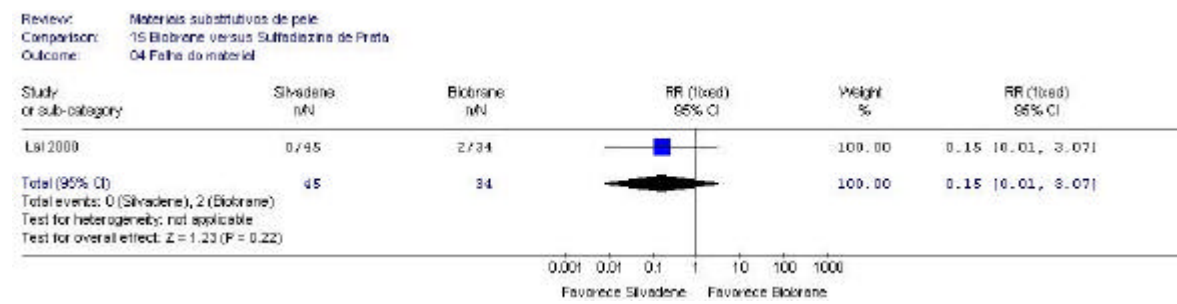
Ausência de readmissão hospitalar em ambos os grupos de comparação

Requerimento de autoenxerto



A figura acima mostra maior proporção de pacientes com requerimento de autoenxerto no grupo tratado com Biobrane em comparação ao grupo tratado com Silvadene, sem significância estatística na razão de risco entre ambos os grupos ($P > 0.05$).

Falha do material



A figura acima mostra maior proporção de pacientes com falha do material no grupo tratado com Biobrane em comparação ao grupo tratado com Silvadene, sem significância estatística na razão de risco entre ambos os grupos ($P > 0.05$).

7 DISCUSSÃO

Em acordo com a concepção dos materiais autólogos como padrão-ouro para a cobertura de queimaduras (e outras lesões), desde em 1871 ([Horch 2005](#)), as evidências atuais apontam para a efetividade do autoenxerto, quando comparado à aplicação de fibroblastos e queratinócitos cultivados, quanto a pega do material e necessidade de re-enxertia ([Boyce 1995](#)). [Subrahmanyam 1999](#) também relataram superioridade do autoenxerto quando comparado à aplicação tópica de mel, quanto à pega do material, presença de agentes infecciosos, aspectos cosméticos, período de administração de antibióticos, período médio de internação e menor proporção de mortes no grupo tratado com autoenxertos, embora, este último, sem significância estatística.

Em relação aos Aloenxertos, [Levine 1976](#) não observaram diferenças estatisticamente significantes quando comparados ao Xenoenxerto Porcino, em relação à avaliação clínica da aparência da região acometida. Entretanto, superioridade foi observada quando comparados ao Xenoenxerto Formalinizado. Contrariamente, quando comparada à utilização de Gaze, a técnica de aloenxertia demonstrou ser inferior em relação à avaliação clínica da aparência. Ainda em consideração ao procedimento de aloenxertia, [Vloemans 2003](#) constataram redução de risco de necessidade de procedimento tardio de autoenxertia de cerca de 66%, quando comparado à cobertura fibrosa derivada de hidrocolóide (Hidrofibra®), não havendo diferenças quanto ao tempo de re-epitelização.

Quanto à utilização de Gaze, os autores do único estudo incluído ([Levine 1976](#)) que compararam-no com duas modalidades de Xenoenxerto (porcino e formalinizado), demonstraram vantagens na utilização desse material quanto a avaliação clínica da aparência.

[Heimbach 1988](#) puderam observar superioridade da cobertura fibrilar de colágeno-condroitina 6-sulfato com fina camada silástica (Derme artificial) sobre técnicas tradicionais em relação aos aspectos cosméticos das lesões.

Considerando os materiais confeccionados pela abordagem da bioengenharia,

Waymack 2000, ao comparar colágeno bovino tipo-1, fibroblastos e queratinócitos humanos (Apligraf®) sobre autoenxerto em malha contra autoenxerto em malha coberto ou não com aloenxerto em malha, verificou benefícios deste material nos aspectos de hidratação, maleabilidade e pigmentação em comparação com técnicas de enxertia tradicionais. Já Kumar 2004, ao compararem membrana de silicone, fibroblastos humanos e colágeno de derme porcina (TransCyte®) contra filme de silicone destituído de entidades celulares dermais (Biobrane®) observaram ausência de diferenças entre ambos os materiais, quando o desfecho considerado foi o requerimento de autoenxertos. Entretanto, benefícios significantes na utilização de TransCyte® foram observados ao compara-lo com antibióticos tópicos, Sulfadiazina de Prata e/ou Bacitracina, quanto ao tempo de re-epitelização e escara (Noordenbos 1999), relato de dor, tempo médio de cuidados médicos ao dia e período médio necessário para cicatrização (Demling 1999). Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre Biobrane® e Sulfadiazina de Prata (Silvadene®) por Lal 2000 quanto a necessidade de antibióticos orais, readmissão hospitalar, requerimento de autoenxerto e falha do material, embora a proporção de eventos em todos os desfechos mencionados foram favoráveis ao tratamento com Sulfadiazina de Prata.

A síntese dos achados supramencionada possui pobre validade externa em função de fatores bem-definidos e enumerados abaixo:

- 1) Carência de homogeneidade clínica, em função da diversidade de tipos de queimaduras, incluindo localização, extensão, profundidade e tempo decorrido até a intervenção, bem como da variedade demográfica dos pacientes eleitos para inclusão nos estudos primários;
- 2) Carência de homogeneidade metodológica, pelo grande número de métodos de implante de materiais, como também da diversidade de materiais utilizados em concomitância com o caráter idiossincrático da escolha dos desfechos de interesse que realmente possam aferir a eficácia, eficiência e a efetividade de todos os materiais substitutivos de pele existentes.
- 3) Não há tamanho de amostra suficiente que possa comportar as grandes heterogeneidades clínica e metodológica encontradas, de forma que os achados da presente revisão pudessem ter caráter de efetividade.

A partir e com base nesta revisão sistemática, é urgente a necessidade de reuniões de consenso que visem o estabelecimento de prioridades e diretrizes quanto ao tipo de intervenção a ser testada, ao método, ao nível de experiência do profissional envolvido, à profundidade e extensão das queimaduras e à população, com ênfase na idade, em função da discrepância da capacidade de resiliência tecidual ao longo de diferentes faixas etárias e, de importância imprescindível, quanto às medidas de resultados mais apropriadas.

O referido consenso é fundamental para a realização de ensaios clínicos aleatórios, com o rigor metodológico exigido, que satisfaçam a urgente necessidade de reduzir a incerteza na aérea relativa à recuperação de queimaduras de pele.

8 CONCLUSÕES

8.1 Implicações para a prática

As evidências disponíveis são insuficientes para apoiar novas estratégias baseadas em engenharia de tecidos. Recomenda-se a manutenção de estratégias consideradas tradicionais, preferencialmente autoenxertos para queimaduras que exijam excisão e enxertia ou aloenxertos quando indisponibilidade de sítios doadores, e antibióticos tópicos em lesões superficiais de profundidade parcial, sendo os novos materiais e técnicas inovadoras reservadas para procedimentos experimentais.

8.2 Implicações para a pesquisa

São necessários ensaios clínicos controlados e randomizados com tamanho de amostra suficiente para solver a grande variabilidade metodológica e clínica inerente ao assunto. Entretanto, é fundamental que os profissionais de todo o mundo busquem por consensos em relação aos materiais, métodos, desfechos a serem medidos e particularidades clínicas que necessitam ser devidamente definidas em um esforço multidisciplinar e multicêntrico.

Esta revisão sistemática, no nosso entender, estabelece um patamar de conhecimentos, a partir do qual novos estudos e consensos poderão ser lançados e administrados em termos de protocolos clínicos e de pesquisas, pelo Ministério da Saúde.

9 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Estudo	Boyce 1995
Métodos	Ensaio clínico multicêntrico, controlado, randomizado e aberto. Unidade de análise randomizada: lesões pareadas com área e profundidade similares. Sem ITT
Local do Estudo	1) Shriners Burns Institute, Cincinnati Unit; 2) University of Cincinnati Burn Special Care Unit. Ohio-USA
Critérios de Inclusão	Pacientes com comprometimento >50% da área superficial corpórea, por queimaduras de espessura total, indicados para enxertos de pele, há pelo menos 3 semanas após admissão no hospital.
Critérios de Exclusão	Não mencionado
Critérios de Retirada (Perdas)	Óbito ou pacientes suspeitos do material ser contra-indicado.
Participantes	17 participantes. Idade média: de 13 anos. Percentual de área superficial da pele comprometida. Percentual médio de área com queimaduras de espessura total: 64%.
Intervenções	1) Material substitutivo de pele baseado em queratinócitos e fibroblastos cultivados e substratos de colágeno-glicosaminoglicano. Média de dias após os quais o material foi aplicado: 32 dias; 2) Enxerto autógeno (autoenxerto).
Desfechos	1) Pega do enxerto, dias 2, 14 e 28 (em %) de acordo com sub-classificações: A. expressão de exsudado, B. coloração, C. queratinização, D. % da lesão coberta pelo material. 2) Dia 14: queratinização do epitélio, segundo "Avaliação Médica Global" 3) Desfechos qualitativos após 14 dias: A. eritema, B. pigmentação, C. bolhas epidermais, D. textura da superfície, E. elasticidade da pele, F. Surgimento de escara. 4) re-enxerto parcial ou total por falha na pega. Apenas os desfechos 1 e 4 foram devidamente apresentados e considerados pelos autores dessa revisão
Seguimento	Avaliações diárias no período compreendido entre os dias 2 e 14. Após o dia 14: 1) 15 a 30 dias; 2) 1 a 2 meses; 3) 3 a 4 meses; 4) 5 a 12 meses e 5) 1 ano ou mais.
Perdas	21 pacientes.
Ocultação da Alocação	A

Estudo	Demling 1999
Métodos	Ensaio clínico unicêntrico, controlado, randomizado e aberto. Unidade de análise: Pacientes.
Local do Estudo	Harvard Medical School Boston
Crítérios de Inclusão	Pacientes com idade acima de 18 anos, com queimaduras de espessura parcial ocupando, no mínimo, 50% da superfície facial.
Crítérios de Exclusão	Não mencionado
Crítérios de Retirada (Perdas)	Não mencionado
Participantes	21 pacientes (11 com queimaduras consideradas maiores e 10 com queimaduras moderadas ou menores) com idade média de 36 anos, área superficial corporal média acometida de 20%.
Intervenções	1) Bacitracina (áreas mais superficiais) ou sulfadiazina de prata por 2 a 3 dias (áreas mais profundas), com posterior aplicação de Bacitracina; 2) TransCyte®
Desfechos	1) tempo de cuidados diários; 2) Dor entre e durante os cuidados (escala de 0-10); 3) Tempo para cicatrização ($\geq 90\%$ de re-epitelização); 4) Tempo para liberação do hospital
Seguimento	Cerca de duas semanas
Perdas	nenhuma
Ocultação da Alocação	B

Estudo	Heimbach 1988
Métodos	Ensaio clínico multicêntrico, controlado, randomizado e aberto. Unidade de análise randomizada: Lesões pareadas. Sem análise por ITT.
Local do Estudo	1) University of Washington, Seattle, Washington; 2) University of South Alabama, Mobile, Alabama; 3) Harvard University, Cambridge, Massachusetts; 4) The University of Iowa, Iowa; 5) University of Texas at Galveston; Galveston, Texas; 6) The University of Texas at Dallas, Dallas, Texas; 7) George Washington University, Washington, DC; 8) US Army Institute of Surgical Research, San Antonio, Texas; 9) University of Cincinnati, Cincinnati, Ohio e 10) University of Southern California, Los Angeles, California.
CrITÉRIOS de Inclusão	1) Queimaduras extensas por chama ou líquidos quentes; 2) risco de vida; 3) sem perspectivas de cicatrização em 3 semanas; 4) susceptíveis a excisão e enxerto precoce.
CrITÉRIOS de Exclusão	Não mencionado
CrITÉRIOS de Retirada (Perdas)	Não mencionado
Participantes	149 pacientes, dos quais 106 foram considerados para a análise da eficácia, perfazendo um total de 136 sítios analisados. Destes, 75% eram homens; 61% caucasianos, 25% negros e 11% hispânicos. 25% com idade inferior a 15 anos e 19% com idade superior a 60 anos. Área superficial corpórea média comprometida de 46%, sendo 32% composta por queimaduras de espessura total.
Intervenções	1) Derme artificial (Marison Laboratories, Kansas City, MO) coberto por Autoenxerto em malha após a vascularização do material; 2) Outros materiais convencionais de cobertura temporária, seguidos por cobertura definitiva por autoenxerto.
Desfechos	1) “pega” do material; 2) infecção; problemas mecânicos; 3) tempo até o fechamento da lesão; 4) Tempo até liberação do hospital; 5) função e aparência da lesão. Após a liberação do hospital, houve avaliação em períodos de 3 meses para: a) função da articulação; b) função da pele (feridas, ressecamento, perspiração, pigmentação e elasticidade). Apenas o desfecho 5: “Relato de vantagens da derme artificial em casos particulares” e “Resultados inferiores àqueles obtidos por métodos considerados tradicionais” foram consideradas pelos revisores por permitirem comparações entre as diferentes intervenções.
Seguimento	1) Avaliação a curto prazo: constatação da “pega” do material de colágeno e subsequente pega do transplante epidermal; 2) Avaliações em intervalos de 3 meses, até completar o período de 1 ano.
Perdas	6 óbitos antes da coleta de dados; 37 por violação de protocolo; 14 óbitos após a “pega” ter sido determinada; 10 por inviabilidade logística ou perda de todos os materiais artificiais. Dos 82 pacientes que entraram na fase considerada de longo-prazo, 23 foram perdidos até o 9º mês e 33 até o 12º mês.
Ocultação da Alocação	B

Estudo	Kumar 2004
Métodos	Ensaio clínico unicêntrico, controlado, randomizado e aberto. Unidade de análise randomizada: pacientes.
Local do Estudo	1) Stuart Pegg Burns Unit, Royal Children's Hospital, Brisbane, Queensland, Australia
Critérios de Inclusão	1) Queimaduras de profundidade parcial por dois observadores e confirmada por 2) critério de perfusão entre 32 e 65% por técnica de Doppler e 3) equivalentes de fluxo entre 250 e 600 unidades random, de extensões comparáveis.
Critérios de Exclusão	1) Ocorrência da lesão superior a 24hs até o início do tratamento; 2) Lesões de profundidade total; 3) Sinais clínicos de infecção.
Critérios de Retirada (Perdas)	Falha de aderência até o momento da re-epitelização
Participantes	33 pacientes com idade média de 3.6 anos, totalizando 58 lesões por queimaduras de profundidade parcial de extensões comparáveis (média de 5% da área de superfície corporal).
Intervenções	1) TransCyte®: 20 lesões; 2) Biobrane®: 17 lesões; 3) Sulfazine: 21 lesões.
Desfechos	1) Tempo de re-epitelização (não considerado pelos revisores / pobremente relatado); 2) Falha de regeneração; 3) Número de trocas dos materiais epitelização (não considerado pelos revisores / pobremente relatado); 4) Necessidade de analgesia durante troca dos materiais (epitelização (não considerado pelos revisores / pobremente relatado)
Seguimento	Dependente da re-epitelização (ao redor de 12 dias)
Perdas	Sem perdas
Ocultação da Alocação	A

Estudo	Lal 2000
Métodos	Ensaio clínico unicêntrico, controlado, randomizado e aberto. Unidade de análise: Pacientes. Análise sem ITT.
Local do Estudo	University of Texas Medical Branch e Shriners Brun Hospital, Galveston, Texas
Critérios de Inclusão	1) Pacientes com queimaduras de 2º grau por líquidos quentes; 2) área superficial corpórea de 5-25%; 3) indicados para o tratamento dentro de 48 horas após a lesão e 4) que não necessitassem de enxertia.
Critérios de Exclusão	1) Queimaduras <5% ou > 25% da área superficial corpórea; 2) admitidos em período >48 horas após a injúria; 3) queimaduras de 3º grau além das de 2º grau; 4) queimaduras por óleo.
Critérios de Retirada (Perdas)	Recebimento de enxerto
Participantes	89 participantes (49, sexo masculino) com idade média de 3 anos e % médio de área superficial corporal acometida de 11.6%
Intervenções	1) Biobrane (Bertek Pharmaceuticals, Sugar Land TX); 2) Sulfadiazina de prata (Silvadene®)
Desfechos	1) Tempo de permanência no hospital; 2) tempo de cicatrização (dias); 3) necessidade de antibióticos orais; 4) readmissão por infecção/sepsis; 5) necessidade de enxertia. Apenas os desfechos 3, 4 e 5 foram considerados pelos revisores.
Seguimento	Em função dos desfechos supra-mencionados.
Perdas	3 do grupo Silvadene e 7 Biobrane por perdas de seguimento
Ocultação da Alocação	A

Estudo	Levine 1976
Métodos	Ensaio clínico unicêntrico, controlado, randomizado e aberto. Unidade de análise randomizada: lesões divididas para quatro intervenções distintas
Local do Estudo	1) United States Army Institute of Surgical Research, Brook Army Medical Center, Fort San Houston, Texas.
Critérios de Inclusão	Pacientes com queimaduras de tamanho modesto em fase de granulação
Critérios de Exclusão	Não mencionado
Critérios de Retirada (Perdas)	Não mencionado
Participantes	20 pacientes com idade não informada e queimaduras de tamanho modesto em fase de granulação
Intervenções	1) Aloenxerto; 2) Xenoenxerto porcino; 3) Xenoenxerto porcino formalinizado; 4) Gaze “molhada a seca”
Desfechos	1) Aparência clínica definida como: a) Melhor, b) 2º melhor; c) 3º Melhor; d) Pior. 2) Pacientes com alteração significativa na análise bacteriológica após a aplicação de bandagem. Apenas os desfechos a e d foram considerados na análise comparativa.
Seguimento	24 horas
Perdas	Não mencionado
Ocultação da Alocação	B

Estudo	Noordenbos 1999
Métodos	Ensaio clínico unicêntrico, controlado, randomizado e aberto. Unidade de análise randomizada: Lesões pareadas.
Local do Estudo	San Diego, Califórnia
Critérios de Inclusão	Pacientes com 2%-30% da área superficial corpórea comprometida por queimaduras de profundidade parcial com pares de lesões comparáveis com previsão de 7 a 21 dias para cicatrização.
Critérios de Exclusão	1) Lesões de mãos, faces, nádegas, pés e genitália; 2) Período decorrido >24 horas após a queimadura.
Critérios de Retirada (Perdas)	Não mencionado.
Participantes	Pacientes com queimaduras com possibilidade de pareamento. Idade: 23.4 (1.1-52 anos) com área superficial corpórea média de 13.3% (4-30%).
Intervenções	1) TransCyte® (2 vezes ao dia); 2) Sulfadiazina de prata.
Desfechos	1) Tempo de 90% de re-epitelização; 2) Presença de infecção; 3) Escara (escala de Vancouver).
Seguimento	1 ano
Perdas	3 pacientes (motivos não-informados).
Ocultação da Alocação	B

Estudo	Subrahmanyam 1999
Métodos	Ensaio clínico unicêntrico, controlado, randomizado e aberto. Unidade de análise: Pacientes. Análise sem ITT.
Local do Estudo	Dr. Vaishampayan Memorial Medical College, Maharashtra, India
Crítérios de Inclusão	1) Lesões com < 30% da área superficial corpórea; 2) Ausência de doença sistêmica; 3) Ausência de injúrias por inalação; 4) Idades entre 10 e 40 anos
Crítérios de Exclusão	Condições que não correspondessem aos itens supra-mencionados.
Crítérios de Retirada (Perdas)	Não mencionado.
Participantes	50 pacientes (22 homens) com idade média de 22.5 anos, 23.5% da área superficial corpórea total, de tais áreas, 12.5% eram constituídas por queimaduras de espessura total.
Intervenções	1) Pacientes tratados com mel e enxerto tardio quando necessário; 2) Autoenxerto.
Desfechos	1) Unidades de sangue requeridas para transfusão sangüínea; 2) aspectos cosméticos (excelente, boa ou razoável); 3) tempo de internação; 4) período de recebimento de antibióticos; 5) pega do material; 6) morte; 7) Cultura de microorganismos 8) infecção; 9) aspectos funcionais. Somente os desfechos 1-9 foram considerados pelos revisores.
Seguimento	3 meses
Perdas	3 óbitos no grupo que recebeu aplicações tópicas de mel.
Ocultação da Alocação	B

Estudo	Vloemans 2003
Métodos	Ensaio clínico dicêntrico, controlado, randomizado e aberto. Unidade de análise: Pacientes. Análise sem ITT.
Local do Estudo	1) Burns Centre, Red Cross Hospital, Vondellaan 13, 1942 LE Beverwijk, The Netherlands; 2) Department of Surgery, VU Medical Centre, De Boelelaan, Amsterdam, The Netherlands; 3) Research Department, Dutch Burns Foundation, Beverwijk, The Netherlands.
Critérios de Inclusão	1) queimaduras com ocorrência < 24hs; 2) Queimaduras de espessura parcial (superficial ou profunda); 3) <21% da Área superficial corpórea, com <10% de área tratada
Critérios de Exclusão	1) imunocomprometimento; 2) pobre diagnóstico; 3) sensibilidade ou alergia aos materiais de tratamento; 4) anormalidades de cicatrização conhecidas; 5) Queimaduras elétricas, químicas e queimaduras de pavilhão auditivo.
Critérios de Retirada (Perdas)	1) Falha de aderência até o 4º dia após a queimadura; 2) Manifestações clínicas de infecção.
Participantes	80 com idade média de 91.1 anos (10 meses – 62 anos), 47 homens. Média de 3.35% da área superficial corpórea acometida. 61 pacientes com queimaduras de espessura parcial de profundidade mista.
Intervenções	1) Hidrofibre® (Aquacel®); 2) Aloenxerto (Euroskin®)
Desfechos	1) Percentual de re-epitelização; 2) Qualidade da escara (Escala de Vancouver); 3) Elasticidade da pele (por Customer 575®); 4) pacientes que sofreram intervenção cirúrgica adicional (autoenxerto); 5) Infecção severa do trato respiratório superior; 6) Incidência de Hipertrofia. Apenas os desfechos 1, 4 e 6 foram considerados pelos revisores.
Seguimento	Após 17 dias (re-epitelização); 10 semanas; 6 meses e 1 ano (para qualidade da escara)
Perdas	Nenhuma
Ocultação da Alocação	B

Estudo	Waymack 2000
Métodos	Ensaio clínico multicêntrico, controlado, randomizado e aberto. Unidade de análise randomizada: lesões divididas para duas intervenções distintas. Dados originalmente sem ITT
Local do Estudo	1) University of California San Diego, California; 2) University of South Alabama Burn Center, Mobile, Alabama; 3) Massachusetts General Hospital, Boston, Galveston, Texas.
CrITÉRIOS de Inclusão	Pacientes de ambos os sexos. Idade: 3-70 anos com queimaduras (térmicas ou químicas) de espessura total ou parcial de extensão $\geq 2\%$ e $\leq 97\%$ da área superficial corpórea
CrITÉRIOS de Exclusão	Pacientes com: 1) lesões consideradas “fortemente contaminadas”; 2) alergia hipersensibilidade a proteínas bovinas; 3) hemorragia ou condições médicas anormal que pudessem comprometer o processo de reparação tecidual; 4) Medicamentos que pudessem interferir na aderência ao tratamento, na avaliação ou na segurança do paciente ou aquelas em fase de teste.
CrITÉRIOS de Retirada (Perdas)	Pacientes com ausência de dados (perda de seguimento) <i>pós-baseline</i> coletados foram excluídos da análise.
Participantes	40 participantes (36 homens e 4 mulheres) com idade média de 36.3 anos (3-78 anos). 83% com queimaduras de 2º e 3º graus. 15% com queimaduras somente de 2º grau e apenas 1 paciente com queimaduras de 3º grau. 95% com queimaduras térmicas e 1 paciente com queimaduras de origem química. Apenas 1 paciente possuía ambos os tipos.
Intervenções	1) Apligraf [®] – análogo manufaturado de pele humana de espessura total em malha (1:1.5), sem expansão aplicado sobre autoenxerto em malha expandido ($\geq 2:1$); 2) Autoenxerto em malha expandido ($\geq 2:1$) ou o mesmo coberto por aloenxerto em malha não-expandido (1.5:1)
Desfechos	1) Segurança; 2) aparência cosmética global; 3) percentual de pega ($>75\%$ vs $\leq 75\%$); 4) % de fechamento dos interstícios ($>75\%$ vs $\leq 75\%$); 5) presença de exsudato (ausência <i>versus</i> outro); 6) pigmentação (normal <i>versus</i> outro); 7) vascularização (normal <i>versus</i> outro); 8) maleabilidade (normal <i>versus</i> outro); 9) altura (normal <i>versus</i> outro); 10) Avaliação da escara segundo <i>Vancouver Burn Scar Assessment</i> . Resultados dos desfechos 1 e 10 não permitiram comparações entre ambos os grupos.
Seguimento	Avaliações realizadas 1) no período compreendido entre os dias 3-5; 2) semanas 1 e 2; e 3) nos meses 1, 6, 12 e 24.
Perdas	2 pacientes na semana 1, 2 pacientes na semana 2, 13 pacientes no mês 6, 2 pacientes no mês 12 e 5 pacientes no mês 24. Todos por perda de seguimento
Ocultação da Alocação	B

10 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS

Alvarez-Diaz 2000	Ensaio clínico controlado e randomizado. Desfecho de tempo de reepitelização pobremente relatado. Não foi possível a comparação sistemática entre os grupos, de acordo com as unidades de análise randomizadas.
Andrew 1996	Ensaio clínico controlado e não-randomizado.
Atiyeh 2003	Ensaio clínico controlado e randomizado. Intervenções aplicadas em sítio doador: Bandagens de Tegaderm <i>versus</i> MEBO
Barone 1993	Ensaio clínico controlado e randomizado. Desfechos: 1) tempo de reepitelização; 2) aparência da cicatrização; 3) apetite; 4) sono; 5) atividades e 6) número de trocas das bandagens foram pobremente relatados, não permitindo comparações sistemáticas entre os grupos tratados.
Barret 2002	Estudo comparativo. Intervenção fora do propósito da presente revisão: reconstrução com flaps de pele previamente queimada e flaps de pele normal
Baux 1987	Estudo comparativo retrospectivo. Intervenção fora do propósito da presente revisão: Enxertos em fase precoce <i>versus</i> terapia tópica.
Best 1995	Ensaio clínico controlado e randomizado. Intervenção fora do propósito da presente revisão: Grampos absorvíveis <i>versus</i> grampos de metal.
Bettinger 1996	Ensaio clínico controlado e randomizado. Intervenção em sítio doador.

Brown 1989	Ensaio clínico controlado e não-randomizado. Intervenção em sítio doador.
Cadier 1996	Ensaio clínico controlado e randomizado. Intervenção em sítio doador.
Cuignet 2004	Ensaio clínico controlado e randomizado. Intervenção fora do propósito da presente revisão: Administração da dor por ropivacaina
Curreri 1980	Ensaio clínico controlado e randomizado. Desfechos mal-definidos. Resultados pobremente relatados, não permitindo comparação entre os tratamentos testados.
Duinslaeger 1997	Ensaio clínico controlado e randomizado. Intervenção em sítio doador.
Edstrom 1979	Ensaio clínico controlado e randomizado comparando abordagens operatória versus não-operatória.
Engrav 1983	Ensaio clínico controlado e randomizado comparando abordagens operatória versus não-operatória em queimaduras de diferentes profundidades.
Feldman 1991	Ensaio clínico controlado e randomizado. Intervenção em sítio doador.
Gohari 2002	Ensaio clínico controlado e randomizado. Pacientes que sofreram a técnica cirúrgica de Mohs, própria de neoplasia de pele.
Gore 2003	Ensaio clínico controlado e não-randomizado. Intervenções aplicadas em sítio doador.
Greenhalgh 1999	Ensaio clínico controlado e randomizado. Intervenção fora do propósito da presente revisão: homeostático tópico.
Hansbrough 1995	Ensaio clínico controlado e não-

	randomizado.
Heimbach 2003	Ensaio clínico controlado e não-randomizado
Herndon 1989	Ensaio clínico controlado e randomizado. Intervenção fora do propósito da presente revisão: Enxertos em fase precoce versus terapia tópica com enxerto após separação da escara.
Himel 1998	Ensaio clínico controlado e randomizado. Intervenção aplicada no sítio doador.
Hohlfeld 2005	Série de casos
Innes 2001	Ensaio clínico controlado e não-randomizado. Intervenções aplicadas em sítio doador
Kaplan 1984	Ensaio clínico controlado e não-randomizado. Intervenção em sítio doador
Leicht 1989	Ensaio clínico controlado e randomizado. Intervenção em sítio doador.
Losada 2002	Ensaio clínico controlado e randomizado. Intervenções aplicadas no sítio doador
Madden 1996	Ensaio clínico controlado e randomizado. Intervenção em sítio doador.
Malpass 2003	Ensaio clínico controlado e não-randomizado. Intervenções aplicadas em sítio doador
Mann 2001	Ensaio clínico controlado e randomizado, comparando diferentes espessuras de autoenxertos.
Muhart 1999	Ensaio clínico controlado e randomizado. Intervenção em sítio doador.
Munster 2001	Ensaio clínico controlado e randomizado. Dados pobremente

	relatados, não permitindo comparação entre as intervenções propostas (autores não forneceram o N de cada grupo).
Nervi 2001	Ensaio clínico controlado e randomizado. Intervenção fora do propósito da presente revisão: homeostático tópico aplicado no sítio doador
O'Broin 1996	Ensaio clínico controlado e não-randomizado.
O'Mara 2002	Ensaio clínico controlado e randomizado. Intervenção fora do propósito da presente revisão: torniquete para o controle do sangramento.
Peck 2002	Ensaio clínico controlado e randomizado. Resultados pobremente relatados, não permitindo comparação entre os tratamentos testados.
Phillips 1993	Ensaio clínico controlado e randomizado. Intervenção em sítio doador. Pacientes com lesão de pele por várias etiologias (úlceras, defeitos cirúrgicos e malignidade).
Platt 1996	Ensaio clínico controlado e randomizado. Materiais de cobertura colocados sobre autoenxertos.
Purdue 1997	Ensaio clínico controlado e randomizado. Resultados pobremente relatados, não permitindo comparação entre os tratamentos testados.
Prasad 1987	Ensaio clínico controlado e randomizado. Intervenção em sítio doador.
Richard 1993	Ensaio clínico controlado e randomizado. Desfechos pobremente relatados, não permitindo comparações entre as estratégias propostas.
Schmitt 1991	Ensaio clínico controlado e randomizado. Intervenção fora do

	propósito da presente revisão: Início de movimentação do paciente após enxertos de pele (Início precoce <i>versus</i> tardio).
Spielvogel 1997	Ensaio clínico controlado e randomizado. Análise histológica, visando entidades celulares inflamatórias (tecido de granulação).
Still 2003	Ensaio clínico controlado e randomizado. Intervenção em sítio doador.
Summer 1999	Ensaio clínico controlado e randomizado. Intervenção em sítio doador.
Teepe 1993	Ensaio clínico controlado e randomizado. Intervenção em sítio doador.
van Zuijlen 2001	Ensaio clínico controlado e não-randomizado.
van Zuijlen 2002	Ensaio clínico controlado e não-randomizado.
Vogt 2001	Ensaio clínico controlado e randomizado. Pacientes com lesão de pele por várias etiologias (queimaduras, defeitos em procedimentos reconstrutivos e lesões crônicas de várias origens).
Xiaobing 2000	Ensaio clínico controlado e não-randomizado.
Rivas-Torres 1996	Ensaio clínico controlado e randomizado, permitindo comparações apenas entre diferentes estratégias testadas em sítios doadores (aloenxertos de epiderme cultuada <i>versus</i> bandagem aderente seca). Foi considerado o desenho de estudo “série de casos” para o aloenxerto epidermal cultuado aplicado a 18 áreas com queimaduras.

11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

11.1 Estudos Incluídos

Boyce ST, Goretsky MJ, Greenhalgh DG, Kagan RJ, Rieman MT, Warden GD. Comparative assessment of cultured skin substitutes and native skin autograft for treatment of full-thickness burns. *Annals of Surgery* 1995;222(6):743-752.

Demling RH, DeSanti L. Management of partial thickness facial burns (comparison of topical antibiotics and bio-engineered skin substitutes). *Burns: journal of the International Society for Burn Injuries* 1999;25(3):256-261.

Heimbach D, Luterman A, Burke J, Cram A, Herndon D, Hunt J, Jordan M, McManus W, Solem L, Warden G, et al. Artificial dermis for major burns. A multi-center randomized clinical trial. *Annals of Surgery* 1988;208(3):313-320.

Kumar RJ, Kimble RM, Boots R, Pegg SP. Treatment of partial-thickness burns: a prospective, randomized trial using Transcyte. *ANZ Journal of Surgery* 2004;74(8):622-626.

Lal S, Barrow RE, Wolf SE, Chinkes DL, Hart DW, Hegggers JP, Herndon DN. Biobrane improves wound healing in burned children without increased risk of infection. *Shock (Augusta, Ga.)* 2000;14(3):314-318.

Levine NS, Lindberg RA, Salisbury RE, Mason AD Jr, Pruitt BA Jr. Comparison of coarse mesh gauze with biologic dressings on granulating wounds. *American Journal of Surgery* 1976;131(6):727-729.

Noordenbos J, Dore C, Hansbrough JF. Safety and efficacy of TransCyte for the treatment of partial-thickness burns. *The Journal of Burn Care & Rehabilitation* 1999;20(4):275-281.

Subrahmanyam M. Early tangential excision and skin grafting of moderate burns is superior to honey dressing: a prospective randomised trial. *Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries*. 1999;25(8):729-731.

Vloemans AF, Soesman AM, Suijker M, Kreis RW, Middelkoop E. A randomised clinical trial comparing a hydrocolloid-derived dressing and glycerol preserved allograft skin in the management of partial thickness burns. *Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries*. 2003;29(7):702-710.

Waymack P, Duff RG, Sabolinski M. The effect of a tissue engineered bilayered living skin analog, over meshed split-thickness autografts on the healing of excised burn wounds. The Apligraf Burn Study Group. *Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries*. 2000;26(7):609-619.

11.2 Estudios Excluidos

Alvarez-Diaz C, Cuenca-Pardo J, Sosa-Serrano A, Juarez-Aguilar E, Marsch-Moreno M, Kuri-Harcuch W. Controlled clinical study of deep partial-thickness burns treated with frozen cultured human allogeneic epidermal sheets. *The Journal of Burn Care & Rehabilitation* 2000;21(4):291-299.

Andrew MM. Cultured skin for massive burns: a prospective, controlled trial. *Annals of Surgery* 1996;224(3):372-377.

Atiyeh BS, El-Musa KA, Dham R. Scar quality and physiologic barrier function restoration after moist and moist-exposed dressings of partial-thickness wounds. *Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery* [et al.]. 2003;29(1):14-20.

Barone CM, Mastropieri CJ, Peebles R, Mitra A. Evaluation of the Unna Boot for lower-extremity autograft burn wounds excoriated by pruritus in pediatric patients. *The Journal of Burn Care & Rehabilitation* 1993;14(3):348-349.

Barret JP, Herndon DN, McCauley RL. Use of previously burned skin as random

cutaneous local flaps in pediatric burn reconstruction. *Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries* 2002;28(5):500-502.

Baux S, Mimoun M, Kirsch JM, Guero S, Faivre JM, Spagnoli AM. Recent burns of the hand. Early excision-graft versus conventional treatment. A retrospective study during two years. *Annales de Chirurgie de La Main* 1987;6(4):276-281.

Best T, Lobay G, Moysa G, Tredget E. A prospective randomized trial of absorbable staple fixation of skin grafts for burn wound coverage. *The Journal of Trauma* 1995;38(6):915-919.

Bettinger DA, Mast B, Gore D. Hyaluronic acid impedes reepithelialization of skin graft donor sites. *The Journal of Burn Care & Rehabilitation* 1996;17(4):302-304.

Brown GL, Nanney LB, Griffen J, Cramer AB, Yancey JM, Curtsinger LJ 3rd, Holtzin L, Schultz GS, Jurkiewicz MJ, Lynch JB. Enhancement of wound healing by topical treatment with epidermal growth factor. *The New England Journal of Medicine* 1989;321(2):76-79.

Cadier MA, Clarke JA. Derasorb versus Jelonet in patients with burns skin graft donor sites. *The Journal of Burn Care & Rehabilitation* 1996;17(3):246-251.

Cuignet O, Pirson J, Boughrough J, Duville D. The efficacy of continuous fascia iliaca compartment block for pain management in burn patients undergoing skin grafting procedures. *Anesthesia and Analgesia* 2004;98(4):1077-1081.

Curreri PW, Desai MH, Bartlett RH, Heimbach DM, Parshley P, Trunkey D. Safety and efficacy of a new synthetic burn dressing: a multicenter study. *Archives of Surgery* 1980;115(8):925-927.

Duinslaeger LA, Verbeken G, Vanhale S, Vanderkelen A. Cultured allogeneic keratinocyte sheets accelerate healing compared to Op-site treatment of donor sites in

burns. *The Journal of Burn Care & Rehabilitation* 1997;18(6):545-551.

Edstrom LE, Robson MC, Macchiaverna JR, Scala AD. Prospective randomized treatments for burned hands: nonoperative

vs. operative. Preliminary report. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery* 1979;13(1):131-135.

Engrav LH, Heimbach DM, Reus JL, Harnar TJ, Marvin JA. Early excision and grafting vs. nonoperative treatment of burns of indeterminant depth: a randomized prospective study. *The Journal of Trauma* 1983;23(11):1001-1004.

Feldman DL, Rogers A, Karpinski RH. A prospective trial comparing Biobrane, Duoderm and xeroform for skin graft donor sites. *Surgery, Gynecology & Obstetrics* 1991;173(1):1-5.

Gohari S, Gambla C, Healey M, Spaulding G, Gordon KB, Swan J, Cook B, West DP, Lapiere JC. Evaluation of tissue-engineered skin (human skin substitute) and secondary intention healing in the treatment of full thickness wounds after Mohs micrographic or excisional surgery. *Dermatologic Surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery* [et al.]. 2002;28(12):1107-1114.

Gore MA, Akolekar D. Banana leaf dressing for skin graft donor areas. *Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries*. 2003;29(5):483-486.

Graham JS, Schomacker KT, Glatter RD, Briscoe CM, Braue EH Jr, Squibb KS. Efficacy of laser debridement with autologous split-thickness skin grafting in promoting improved healing of deep cutaneous sulfur mustard burns. *Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries* 2002;28(8):719-730.

Greenhalgh DG, Gamelli RL, Lee M, Delavari M, Lynch JB, Hansbrough JF, Achauer BM, Miller SF, MacPhee M, Bray GL. Multicenter trial to evaluate the safety and

potential efficacy of pooled human fibrin sealant for the treatment of burn wounds. *The Journal of Trauma* 1999;46(3):433.

Hansbrough JF, Herndon DN, Heimbach DM, Solem LD, Gamelli RL, Tompkins RG. Accelerated healing and reduced need for grafting in pediatric patients with burns treated with arginine-glycine-aspartic acid peptide matrix. RGD Study Group. *The Journal of Burn Care & Rehabilitation* 1995;16(4):377-387.

Heimbach DM, Warden GD, Luterman A, Jordan MH, Ozobia N, Ryan CM, Voigt DW, Hickerson WL, Saffle JR, DeClement FA, Sheridan RL, Dimick AR. Multicenter postapproval clinical trial of Integra dermal regeneration template for burn treatment. *The Journal of Burn Care & Rehabilitation* 2003;24(1):42-48.

Herndon DN, Barrow RE, Rutan RL, Rutan TC, Desai MH, Abston S. A comparison of conservative versus early excision. Therapies in severely burned patients. *Annals of Surgery* 1989;209(5):547-552.

Himel HN, Ratliff CR, Baruch LD, Rodeheaver GT. Pilot study of a unique film dressing for the treatment of donor site wounds. *The Journal of Burn Care & Rehabilitation*. 1998;19(1 Pt 1):62-65.

Hohlfeld J, de Buys Roessingh A, Hirt-Burri N, Chaubert P, Gerber S, Scaletta C, Hohlfeld P, Applegate LA. Tissue engineered fetal skin constructs for paediatric burns. *Lancet* 2005;366(9488):840-842.

Innes ME, Umraw N, Fish JS, Gomez M, Cartotto RC. The use of silver coated dressings on donor site wounds: a prospective, controlled matched pair study. *Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries*. 2001;27(6):621-627.

Kaplan JZ.. Acceleration of wound healing by a live yeast cell derivative. *Archives of Surgery* 1984;119(9):1005-1008.

Leicht P, Siim E, Sorensen B. Treatment of donor sites--Duoderm or Omiderm? *Burns, Including Thermal Injury* 1989;15(1):7-10.

Losada F, Garcia-Luna PP, Gomez-Cia T, Garrido M, Pereira JL, Marin F, Astorga R. Effects of human recombinant growth hormone on donor-site healing in burned adults. *World Journal of Surgery* 2002;26(1):2-8.

Madden MR, LaBruna AA, Hajjar DP, Staiano-Coico L. Transplantation of cryopreserved cultured epidermal allografts. *The Journal of Trauma* 1996;40(5):743-750.

Malpass KG, Snelling CF, Tron V. Comparison of donor-site healing under Xeroform and Jelonet dressings: unexpected findings. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2003;112(2):430-4039.

Mann R, Gibran NS, Engrav LH, Foster KN, Meyer NA, Honari S, Costa BA, Heimbach DM. Prospective trial of thick vs standard split-thickness skin grafts in burns of the hand. *The Journal of Burn Care & Rehabilitation* 2001;22(6):390-392.

Muhart M, McFalls S, Kirsner RS, Elgart GW, Kerdel F, Sabolinski ML, Hardin-Young J, Eaglstein WH. Behavior of tissue-engineered skin: a comparison of a living skin equivalent, autograft, and occlusive dressing in human donor sites. *Archives of Dermatology* 1999;135(8):913-918.

Munster AM, Smith-Meek M, Shalom A. Acellular allograft dermal matrix: immediate or delayed epidermal coverage? *Burns: journal of the International Society for Burn Injuries*. 2001;27(3):150-153.

Nervi C, Gamelli RL, Greenhalgh DG, Luterman A, Hansbrough JF, Achauer BM, Gomperts ED, Lee M, Navalta L, Cruciani TR. A multicenter clinical trial to evaluate the topical hemostatic efficacy of fibrin sealant in burn patients. *Journal of Burn Care & Rehabilitation* 2001;22(2):99-103.

O'Broin ES, O'Donnell M, O'Donovan D, Tiernan E, Lawlor DL, Eadie PA. Absorbable skin graft staples: a clinical trial using Graftac-X. *British Journal of Plastic Surgery*. 1996;49(7):485-487.

O'Mara MS, Goel A, Recio P, Slater H, Goldfarb IW, Tolchin E, Caushaj PF. The use of tourniquets in the excision of unexsanguinated extremity burn wounds. *Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries*. 2002;28:684-687.

Peck MD, Kessler M, Meyer AA, Bonham Morris PA. A trial of the effectiveness of artificial dermis in the treatment of patients with burns greater than 45% total body surface area. *The Journal of Trauma* 2002;52(5):971-978.

Phillips TJ, Provan A, Colbert D, Easley KW. A randomized single-blind controlled study of cultured epidermal allografts in the treatment of split-thickness skin graft donor sites. *Archives of Dermatology* 1993;129(7):879-882.

Platt AJ, Phipps A, Judkins K. A comparative study of silicone net dressing and paraffin gauze dressing in skin-grafted sites. *Burns: journal of the International Society for Burn Injuries*. 1996;22(7):543-545.

Prasad JK, Feller I, Thomson PD. A prospective controlled trial of Biobrane versus scarlet red on skin graft donor areas. *The Journal of Burn Care & Rehabilitation* 1987;8(5):384-386.

Purdue GF, Hunt JL, Still JM Jr, Law EJ, Herndon DN, Goldfarb IW, Schiller WR, Hansbrough JF, Hickerson WL, Himel HN, Kealey GP, Twomey J, Missavage AE, Solem LD, Davis M, Totoritis M, Gentzkow GD. A multicenter clinical trial of a biosynthetic skin replacement, Dermagraft-TC, compared with cryopreserved human cadaver skin for temporary coverage of excised burn wounds. *The Journal of Burn Care & Rehabilitation* 1997;18(1 Pt 1):52-57.

Richard R, Miller SF, Steinlage R, Finley RK Jr. A comparison of the Tanner and Bioplasty skin mesher systems for maximal skin graft expansion. *The Journal of Burn*

Care & Rehabilitation 1993;14(6):690-695.

Rivas-Torres MT, Amato D, Arambula-Alvarez H, Kuri-Harcuch W. Controlled clinical study of skin donor sites and deep partial-thickness burns treated with cultured epidermal allografts. *Plastic and Reconstructive Surgery* 98;2(279-287).

Schmitt MA, French L, Kalil ET. How soon is safe? Ambulation of the patient with burns after lower-extremity skin grafting. *The Journal of Burn Care & Rehabilitation* 1991;12(1):33-37.

Spielvogel RL. A histological study of Dermagraft-TC in patients' burn wounds. *The Journal of Burn Care & Rehabilitation* 1997;18(1 Pt 2):S16-8.

Still J, Glat P, Silverstein P, Griswold J, Mozingo D. The use of a collagen sponge/living cell composite material to treat donor sites in burn patients. *Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries*. 2003;29(8):837-841.

Summer GJ, Hansen FL, Costa BA, Engrav LH, Sharar SR. The Unna "cap" as a scalp donor site dressing. *The Journal of Burn Care & Rehabilitation* 1999;20(2):183-188.

Teepe RG, Koch R, Haeseker B. Randomized trial comparing cryopreserved cultured epidermal allografts with tulle-gras in the treatment of split-thickness skin graft donor sites. *The Journal of Trauma* 1993;35(6):850-854.

van Zuijlen PP, Vloemans JF, van Trier AJ, Suijker MH, van Unen E, Groenevelt F, Kreis RW, Middelkoop E. Dermal substitution in acute burns and reconstructive surgery: a subjective and objective long-term follow-up. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2001;108(7):1938-1946..

van Zuijlen PP, Lamme EN, van Galen MJ, van Marle J, Kreis RW, Middelkoop E. Long-term results of a clinical trial on dermal substitution. A light microscopy and Fourier analysis based evaluation. *Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries*.

2002;28(2):151-160.

Vogt PM, Hauser J, Rossbach O, Bosse B, Fleischer W, Steinau HU, Reimer K. Polyvinyl pyrrolidone-iodine liposome hydrogel improves epithelialization by combining moisture and antiseptics. A new concept in wound therapy. *Wound Repair and Regeneration* 2001;9(2):116-122.

Fu X, Shen Z, Chen Y, Xie J, Guo Z, Zhang M, Sheng Z.. Recombinant bovine basic fibroblast growth factor accelerates wound healing in patients with burns donor sites and chronic dermal ulcers. *The American Journal of Chinese Medicine (Engl)* 2000;113(4):367-371.

11.3 Outras Referências

Referências Adicionais

Alderson P, Green S, Higgins JPT, editors. Analysing and presenting results. *Cochrane Reviewers' Handbook* 4.2.2 [updated December 2003]; Section 8. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2005. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

Balasubramani M, Kumar TR, Babu M. Skin substitutes: a review. *Burns* 2001;27(5):534-544.

Beltra Pico R, Uroz Tristan J, Santana Ramirez R, Hernandez Castello C, Acosta Merida A. Our experience with the use of Biobrane in the treatment of burns and other injuries in children. *Cirugia Pediatrica : Organo Oficial de la Sociedad Espanola de Cirugia Pediatrica*. 2002;15(3):107-109.

Burke JF, Yannas IV, Quinby WC Jr, Bondoc CC, Jung WK. Successful use of a physiologically acceptable artificial skin in the treatment of extensive burn injury. *Annals of Surgery* 1981;194(4):413-428.

Coats TJ, Edwards C, Newton R, Staun E. The effect of gel burns dressings on skin

temperature. *Emergency Medicine Journal* : EMJ 2002;19(3):224-225.

Curreri PW, Desai MH, Bartlett RH, Heimbach DM, Parshley P, Trunkey D. Safety and efficacy of a new synthetic burn dressing: a multicenter study. *Archives of Surgery* 1980;115(8):925-927.

De-Souza DA, Marchesan WG, Greene LJ. Epidemiological data and mortality rate of patients hospitalized with burns in Brazil. *Burns* 1998;24(5):433-438.

De-Souza DA, Manco AR, Marchesan WG, Greene LJ. Epidemiological data of patients hospitalized with burns and other traumas in some cities in the southeast of Brazil from 1991 to 1997. *Burns* 2002;28(2):107-114.

Dvorankova B, Broz L, Pafcuga I, Kapounkova Z, Konigova R. The role of skin bank in the treatment of severely burnt patients. *Acta Chirurgiae Plasticae* 2004;46(2):51-55.

Gallico GG 3rd, O'Connor NE, Compton CC, Kehinde O, Green H. Permanent coverage of large burn wounds with autologous cultured human epithelium. *The New England Journal of Medicine* 1984;311(7):448-451.

Gallico GG 3rd, O'Connor NE, Compton CC, Remensnyder JP, Kehinde O, Green H. Cultured epithelial autografts for giant congenital nevi. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1989;84(1):1-9.

Gohari S, Gambla C, Healey M, Spaulding G, Gordon KB, Swan J, Cook B, West DP, Lapiere JC. Evaluation of tissue-engineered skin (human skin substitute) and secondary intention healing in the treatment of full thickness wounds after Mohs micrographic or excisional surgery. *Dermatologic Surgery* : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.] 2002;28(12):1107-1114.

Griswold JA, Cepica T, Rossi L, Wimmer JS, Merrifield HH, Hester C, Sauter T, Baker CR. A comparison of Xeroform and SkinTemp dressings in the healing of skin graft

donor sites. *J Burn Care Rehabil* 1995;16(2 Pt 1):136-40(2 Pt 1):136-140.

Hansbrough JF, Dore C, Hansbrough WB. Clinical trials of a living dermal tissue replacement placed beneath meshed, split-thickness skin grafts on excised burn wounds. *The Journal of Burn Care & Rehabilitation* 1992;13(5):519-529.

Hettiaratchy S, Papini R. Initial management of a major burn: I-overview. *BMJ (Clinical research ed.)* 2004;328(7455):1555-1557.

Horch RE, Kopp J, Kneser U, Beier J, Bach AD. Tissue engineering of cultured skin substitutes. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 2005;9(3):592-608.

Hunziker T, Limat A. Cultured keratinocyte grafts. *Current Problems in Dermatology*. 1999;27:57-64.

Ismarul IN, Ishak Y, Ismail Z, Mohd Shalihuddin WM. Characterization of collagen/chitosan films for skin regenerating scaffold. *Medical Journal of Malaysia* 2004;59(Suppl B):57-58.

Khattab A. Is the pattern of burns changing? A review of 914 cases. *Burns*. 1996 Nov;22(7):580. Review 1996;22(7):580.

Koller J. Topical treatment of partial thickness burns by silver sulfadiazine plus hyaluronic acid compared to silver sulfadiazine alone: a double-blind, clinical study. *Drugs Under Experimental and Clinical Research* 2004;30(5-6):183-190.

Koller R, Bierochs B, Meissl G, Rab M, Frey M. The use of allogeneic cultivated keratinocytes for the early coverage of deep dermal burns - indications, results and problems. *Cell Tissue Bank* 2003;3(1):11-14.

Langdon RC, Cuono CB, Birchall N, Madri JA, Kuklinska E, McGuire J, Moellmann GE. Reconstitution of structure and cell function in human skin grafts derived from

cryopreserved allogeneic dermis and autologous cultured keratinocytes. Journal of Investigative Dermatology 1988;91(5):478-485.

Mandelbaum SH, Di Santis EP, Mandelbaum MHS. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares - Parte I. Anais Brasileiros de Dermatologia. 2003;78(4):393-410.

Marchesan WG, da Silva FF, Canalli JE, Ferreira E. Suicide attempted by burning in Brazil. Burns. 1997 May;23(3):270-1 1997;23(3):270-271.

Noordenbos J, Dore C, Hansbrough JF. Safety and efficacy of TransCyte for the treatment of partial-thickness burns. The Journal of Burn Care & Rehabilitation 1999;20(4):275-281.

Park GB. Burn wound coverings - a review. Biomaterials, Medical Devices, and Artificial Organs 1978;6(2):1-35.

Phillips TJ. Tissue-engineered skin: an alternative to split-thickness skin grafts? Archives of Dermatology

1999;135(8):977-978.

Piccolo NS, Piccolo-Lobo MS, Piccolo-Daher MT. Two years in burn care, an analysis of 12,423 cases. Burns

1991;17(6):490-494.

Pruitt BA Jr, Levine NS. Characteristics and uses of biologic dressings and skin substitutes. Archives of surgery 1984;119(3):312-322.

Rasulov MF, Vasilchenkov AV, Onishchenko NA, Krashennnikov ME, Kravchenko VI, Gorshenin TL, Pidtsan RE, Potapov IV. First experience of the use bone marrow

mesenchymal stem cells for the treatment of a patient with deep skin burns. Bull

Exp Biol Med. 2005 Jan;139(1):141-4 2005;139(1):141-144.

Rue LW 3rd, Cioffi WG, McManus WF, Pruitt BA Jr. Wound closure and outcome in extensively burned patients treated with cultured autologous keratinocytes. The Journal of Trauma 1993;34(5):662-667.

Shakespeare PG. The role of skin substitutes in the treatment of burn injuries. Clinics in Dermatology 2005;23(4):413-418.

Sheridan RL, Tompkins RG. Cultured autologous epithelium in patients with burns of ninety percent or more of the body surface. The Journal of Trauma 1995;38(1):48-50.

Stephen T. Semipermeable film dressing. In: Wound management and dressings. London: The Pharmaceutical Press, 1990:25-34.

Stern R, McPherson M, Longaker MT. Histologic study of artificial skin used in the treatment of full-thickness thermal injury. The Journal of Burn Care & Rehabilitation 1990;11(1):7-13.

Stone HA, Edelman RD, McGarry JJ. Epigard: a synthetic skin substitute with application to podiatric wound management. Journal of Foot and Ankle Surgery : Official Publication of the American College of Foot and Ankle Surgeons 1993;32(2):232-238.

Tompkins RG, Burke JF. Burn wound closure using permanent skin replacement materials. World Journal of Surgery 1992;16(1):47-52.

Tuma Junior P, de Faria JC, Fontana C, Goldenberg DC, Ferreira MC. Electrical burns of the upper limbs. Revista do Hospital das Clinicas. 1995;50(Suppl):13-6.

Vale ECS. Inicial management of burns: approach by dermatologists. Anais Brasileiros

de Dermatologia 2005;80:9-19.

Wainwright DJ. Use of an acellular allograft dermal matrix (AlloDerm) in the management of full-thickness burns. *Burns* 1995;21(4):243-248.

Werneck GL, Reichenheim ME. Paediatric burns and associated risk factors in Rio de Janeiro, Brazil. *Burns* 1997;23(6):478-483.

Winter GD. Formation of the scab and the rate of epithelization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. *Nature* 1962;193:293-294.

Wright KA, Nadire KB, Busto P, Tubo R, McPherson JM, Wentworth BM. Alternative delivery of keratinocytes using a polyurethane membrane and the implications for its use in the treatment of full-thickness burn injury. *Burns* 1998;24(1):7-17.

Yannas IV, Burke JF, Orgill DP, Skrabut EM. Wound tissue can utilize a polymeric template to synthesize a functional extension of skin. *Science* 1982;215(4529):174-176.