

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Instituto de Biologia
Programa de Pós-Graduação em Parasitologia



Tese

O uso de larvas de dípteros (Arthropoda: Insecta) para o tratamento de lesões tegumentares: uma abordagem multissistêmica

Franciéle de Souza Masiero

Pelotas, 2019

Franciéle de Souza Masiero

O uso de larvas de dípteros (Arthropoda: Insecta) para o tratamento de lesões tegumentares: uma abordagem multissistêmica

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Parasitologia do Instituto de Biologia da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências (área do conhecimento: Parasitologia).

Orientadora: Profa. Dra. Patricia Jacqueline Thyssen

Pelotas, 2019

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

M394u Masiero, Franciéle de Souza

O uso de larvas de dípteros (Arthropoda: Insecta) para o tratamento de lesões tegumentares: uma abordagem multissistêmica / Franciéle de Souza Masiero ; Patrícia Jacqueline Thyssen, orientadora. — Pelotas, 2019.

207 f.

Tese (Doutorado) — Programa de Pós-Graduação em Parasitologia, Instituto de Biologia, Universidade Federal de Pelotas, 2019.

1. Moscas-varejeiras. 2. Feridas. 3. Desbridamento. 4. Bactérias multirresistentes. 5. Agentes cicatrizantes. I. Thyssen, Patrícia Jacqueline, orient. II. Título.

CDD : 595.771

Franciéle de Souza Masiero

O uso de larvas de dípteros (Arthropoda: Insecta) para o tratamento de lesões tegumentares: uma abordagem multissistêmica

Tese aprovada, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Ciências Biológicas (área do conhecimento: Parasitologia), Programa de Pós Graduação em Parasitologia, Instituto de Biologia, Universidade Federal de Pelotas.

Data da defesa: 18/03/2019

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Patricia Jacqueline Thyssen (orientadora)
Doutora em Parasitologia pela Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP.

Dra. Cibele Velleda dos Santos
Doutora em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Pelotas, UFPEL.

Profa. Dra. Daniela Isabel Brayer Pereira
Doutora em Ciências Veterinárias pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS.

Profa. Dra. Gertrud Müller Antunes
Doutora em Parasitologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS.

Profa. Dra. Patrícia da Silva Nascente
Doutora em Ciências Veterinárias pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS.

Profa. Dra. Dulcinea Blum Menezes (suplente)
Doutora em Clínica Médica pela Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP.

Prof. Dr. Demetrius da Silva Martins (suplente)
Doutor em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Pelotas, UFPEL.

Agradecimentos

A Deus, pela iluminação, proteção e conquistas.

Aos meus pais, Valmor e Enir, a minha irmã Daniele, e ao meu namorado Alessandro, pelo carinho apoio e incentivo, durante meu trabalho. Pessoas essenciais para minha motivação, exemplos de trabalho e dedicação, meus alicerces em todos os momentos.

À dedicada, profissional, amiga e orientadora Patricia, pelo tempo (inclusive fins de semana e madrugadas) e conhecimento compartilhados comigo, auxiliando-me na construção do trabalho, sendo fundamental para meu aprendizado e crescimento, no decorrer da trajetória acadêmica.

Aos colegas de laboratório e amigos de corredores e pós-graduação, às professoras Élvia e Camila, pelos ensinamentos, ideias e por terem me acolhido em seu laboratório, a amiga Francielly e a Bruna no cuidado das moscas no momento em que estive ausente, a Josi pela companhia aos fins de semana e pela parceria no café, sempre com palavras de incentivo. Às estagiárias Delvânia, Morgana e Thais e ao estagiário Nieverson, pelo auxílio na execução do trabalho pela dedicação e responsabilidade com as moscas. Enfim, ao laboratório 17 (LaPEn), que me recebeu com todo carinho, fui uma agregada muito bem recebida.

À estagiária e amiga Angelita, pelo apoio e auxílio na realização do trabalho, assim como Tais e Marcela, que além de mão-de-obra, acreditaram nos ideais deste trabalho.

Ao amigo Demetrius, pelas conversas e sugestões referentes ao trabalho.

A cada professor/professora, que repassaram seus conhecimentos em disciplinas dos programas de pós-graduação, sendo tão gentis ao sanar dúvidas e contribuir com meu trabalho. Levarei um pouco de cada um, desde uma palavra amiga, acolhedora, até fundamentos técnicos.

A professora Daniela, pela disponibilidade em trâmites experimentais e burocráticos, empréstimos de materiais laboratoriais e compartilhamento de conhecimentos microbiológicos.

Ao professor Marcos, por ter disponibilizado um espaço em seu laboratório, para que eu pudesse guardar meus materiais experimentais.

À Fabiane, Karine, Luís, Enilton e Antonieta, sempre muito prestativos, com palavras carinhosas e motivadoras. Seu Enilton com café e biscoitos, que alegraram

meus dias, Antonieta sempre me dando ajuda laboratorial e abraços reconfortantes. Luis, por ser além de amigo, ser uma ajuda braçal, para abrir autoclaves e centrífugas, e a Karine e Fabi, pela disponibilidade e criatividade, nas sugestões para o uso dos recursos oferecidos.

Aos profissionais do Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas, por serem prestativos, responsáveis e excelentes profissionais, auxiliando na execução de nossos trabalhos.

Aos colaboradores da Bioquímica da Universidade Federal de Pelotas e da UNICAMP, que não mediram esforços, para realizar análises e contribuir com outras perspectivas para o trabalho.

Aos animais de experimentação, por terem servido como modelos, para a realização do estudo.

Ao Hospital de Clínicas Veterinária, por ter aceito e cedido espaço à execução do estudo em suas dependências.

À Universidade Federal de Pelotas, ao Programa de Pós Graduação em Parasitologia e ao apoio financeiro da CAPES, possibilitando a execução do projeto.

Medicinal maggots are as precise in their debridement as a highly skilled microsurgeon, as attentive to their hosts' wounds as the most dedicated wound-care nurse. It is no wonder that they have found their way into the hearts and wounds of so many.

(SHERMAN, 2009)

Resumo

MASIERO, Franciéle Souza. **O uso de larvas de dípteros (Arthropoda: Insecta) para o tratamento de lesões tegumentares: uma abordagem multissistêmica.** 2019. 207f. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) – Programa de Pós Graduação em Parasitologia, Instituto de Biologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2019.

A cicatrização de feridas é um processo complexo envolvendo múltiplos eventos bioquímicos e celulares. Estima-se que aproximadamente 60 milhões de pessoas em todo o mundo sofrem de feridas crônicas e de difícil cicatrização, que podem ameaçar a vida, inibir funções e comprometer a aparência, por esta razão pode representar um grande problema de saúde pública. O tratamento de feridas igualmente pode ser negligenciado no que concerne aos animais domésticos. A busca por novas alternativas de tratamento é, portanto, uma questão importante. No contexto da cicatrização de feridas, a terapia larval (TL), que consiste na aplicação de larvas estéreis de moscas (Insecta, Diptera) necrofágas criadas em laboratório, sobre feridas, é um tratamento barato, com poucas contraindicações e com resultados muito promissores. O processo de cicatrização de feridas a partir da TL é realizado através de três ações principais: desbridamento, desinfecção (contra uma ampla gama de micro-organismos) e remodelação tecidual. Neste estudo buscou-se fundamentalmente avaliar diferentes estratégias para a aplicação de larvas ou dos produtos larvais para promover a reparação e tratamento antimicrobiano de feridas, tanto no campo médico quanto veterinário. Os objetivos específicos foram: (i) coletar e compilar informações sobre tratamentos de feridas; (ii) avaliar a viabilidade, *in vitro*, e as implicações do uso de larvas de *Cochliomyia macellaria* (Fabricius) (Insecta, Diptera, Calliphoridae), quando combinado com agentes tópicos (mel, hidrogel, papaína em gel 10%, ácidos graxos essenciais, collagenase ou sulfadiazina de prata), como uma estratégia para identificar combinações aditivas ou sinérgicas para o reparo tecidual; (iii) avaliar, *in vitro*, a atividade antibiofilme e antioxidante de exosecreções (ES) de *C. macellaria*, *Chrysomya megacephala* (Fabricius) e *Lucilia cuprina* (Wiedemann) (Insecta, Diptera, Calliphoridae) sobre as bactérias *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*; (iv) avaliar, *in vivo*, a ação de um produto tópico formulado contendo exosecreções de *C. macellaria* no que diz respeito à restauração tecidual, propriedades antimicrobianas e imunomodulatórias; (v) apresentar uma alternativa eficiente e viável para o tratamento de feridas de animais domésticos. Os resultados aqui registrados mostram que: (i) há diversos tratamentos para feridas, cabe ao profissional, a partir do conhecimento teórico e técnico elencar o apropriado; (ii) o uso combinado de hidrogel ou papaína em gel 10% e TL podem ser promissores para potencializar o reparo tecidual; (iii) as ES de todas as espécies de varejeiras testadas apresentam potencial antioxidante e antibiofilme; (iv) o produto tópico contendo ES de *C. macellaria* tem eficiente ação cicatrizante podendo contribuir para o reparo tecidual; (v) a TL é uma promissora e eficiente alternativa para o tratamento de feridas infectadas de animais domésticos. Dessa forma, tanto as larvas, quanto seus produtos podem ser eficientes estratégias terapêuticas para tratar feridas.

Palavras-chave: moscas-varejeiras; feridas; desbridamento; bactérias multirresistentes; agentes cicatrizantes; novos alvos terapêuticos; entomologia médica e veterinária.

Abstract

MASIERO, Franciéle Souza. **The use of diptera larvae (Arthropoda: Insecta) for the treatment of tegumentary lesions: a multisystemic approach.** 2019. 207f. Thesis (Doctorate in Biological Sciences) – Postgraduate Program in Parasitology, Institute of Biology, Federal University of Pelotas, Pelotas, 2019.

Wound healing is a complex process involving multiple biochemical and cellular events. It is estimated that approximately 60 million people worldwide suffer from chronic and difficult-to-heal wounds that can threaten life, inhibit functions and compromise appearance, for this reason may represent a major public health problem. The treatment of wounds can also be neglected with regard to domestic animals. The search for new treatment alternatives is therefore an important issue. In the context of wound healing, larval therapy (LT), which consists of the application of sterile larvae of necrophagous flies (Insecta, Diptera) reared in the laboratory, on wounds, is an inexpensive treatment with few contraindications and very promising results. The process of wound healing from LT is performed through three main actions: debridement, disinfection (against a wide range of microorganisms) and tissue remodeling. This study aimed at evaluating different strategies for the application of larvae or their products to promote the repair and antimicrobial treatment of wounds, both in the medical and veterinary fields. The specific objectives can be summarized as follows: (i) collect and compile information on wound treatments; (ii) assessing the viability, in vitro, and the implications of using *Cochliomyia macellaria* (Fabricius) (Insecta, Diptera, Calliphoridae) when combined with topical agents (honey, hydrogel, papain gel 10% essential fatty acids, collagenase or silver sulfadiazine) as a strategy to identify additive or synergistic combinations for tissue repair; (iii) to evaluate in vitro the antibiofilm and antioxidant activity of excretions (ES) of *C. macellaria*, *Chrysomya megacephala* (Fabricius) and *Lucilia cuprina* (Wiedemann) (Insecta, Diptera, Calliphoridae) on the bacteria *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*; (iv) to evaluate in vivo the action of a formulated topical product containing *C. macellaria* ES with regard to tissue repair, antimicrobial and immunomodulatory properties; (v) to present an efficient and acceptable alternative for the treatment of small domestic animal wounds. The results recorded here show that: (i) there are several treatments for wounds, it is up to the professional, from the theoretical and technical knowledge to list the appropriate; (ii) the combined use of hydrogel or 10% papain gel and TL may be promising to enhance tissue repair; (iii) the ES of all tested species of blowflies present antioxidant potential and antibiofilm; (iv) the topical product containing ES of *C. macellaria* has an efficient cicatrizing action and can contribute to the tissue repair; (v) LT is a promising and efficient alternative for the treatment of infected wounds of domestic animals. Therefore, both larvae and their products can be effective therapeutic strategies to treat wounds.

Key-words: blowflies; wounds; debridement; multiresistant bacteria; healing agents; new therapeutic targets; medical and veterinary entomology.

Sumário

1	Introdução	10
2	Objetivos	13
2.1	Objetivo Geral	13
2.2	Objetivos Específicos	13
3	Revisão de Literatura	
	Manuscrito 1	
	Feridas, uma epidemia silenciosa? Status atual dos recursos usados para o seu tratamento.....	15
4	Artigo 1	
	<i>In vitro</i> evaluation of the association of medicinal larvae (Insecta, Diptera, Calliphoridae) and topical agents conventionally used for the treatment of wounds	72
5	Conclusões Gerais.....	90
	Referências.....	91

1. Introdução

A cicatrização de feridas é uma cadeia de eventos complexa e altamente desenvolvida (CHILDS e MURTHY, 2017). Há uma coordenada cascata de eventos celulares e bioquímicos, compostos por uma série de fases (inflamatória, proliferativa e de maturação), que desencadeiam o reparo tecidual (CHILDS e MURTHY, 2017).

Feridas que não cicatrizam, após longo período (três meses ou mais), podem ameaçar a vida, inibir funções e comprometer a aparência (ERDMANN e STOKES, 2007). Sendo assim, estas lesões podem causar uma série de complicações, incluindo: incapacidade, dependência de cuidadores, depressão, amputações, infecções e, até mesmo, a morte (SEN et al., 2009). As feridas crônicas evoluem rapidamente, são refratárias a diversos tipos de tratamentos e decorrem de condições predisponentes que impossibilitam a normal cicatrização (CANDIDO, 2001). Estima-se que 35% das lesões crônicas não cicatrizam em até cinco anos, assim, estes pacientes podem conviver com feridas durante décadas (ALVAREZ, et al., 2007). Dentre este tipo de lesão, estão os pés diabéticos, que constituem mais de 80% dos casos de úlceras de membros inferiores (CASTRO et al., 2009). O pé diabético é o precursor das amputações, correspondendo a uma taxa de amputação de 17 a 40 vezes maior do que em pacientes não diabéticos (CASTRO et al., 2009). Estudos revelam que cerca de 10% da população com diabetes desenvolvem ferida crônica e 84% desses casos evoluem para amputação. Destes casos, o tempo médio de sobrevivência de três anos é de 50% após a amputação (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

Diante disto, existem diferentes tipos de tratamentos, que visam o reparo tecidual, dentre os padronizados e comumente utilizados estão: ácidos graxos

essenciais (AGE), filmes, hidrocoloide, hidrogel, curativos com gaze, espumas, collagenase, papaína e sulfadiazina de prata (AZEVEDO et al., 2014). Entretanto, há lesões de difícil cicatrização, nas quais estes tratamentos convencionais mostram-se ineficazes e não obtêm êxito na regeneração tecidual. Dessa forma, tem-se na terapia larval (TL) ou desbridamento biológico uma alternativa viável, segura, eficaz e de baixo custo para a promoção da cicatrização de feridas intratáveis (SHERMAN, 2009). Este tratamento consiste na aplicação de larvas de moscas necrófagas obtidas em laboratório. Os ovos são previamente desinfetados e as larvas recém-eclodidas são aplicadas sobre lesões com tecido necrosado/desvitalizado, tais como os presentes em feridas crônicas e/ou infectadas, tendo como finalidade a promoção da cicatrização, a partir da remoção de secreção e tecido necrosado pelas larvas (SHERMAN et al., 2000).

Além do evidente potencial em remover o tecido necrótico, as larvas terapêuticas apresentam outros importantes benefícios ao organismo do hospedeiro, dentre eles estão: estimulação da angiogênese (TELLEZ et al., 2012); modulação da resposta imune: atuando na função dos fagócitos humanos (VAN DER PLAS et al., 2009); inibição do processo inflamatório, sem afetar na atividade antimicrobiana (VAN DER PLAS et al., 2007); inibição da ativação do sistema complemento (TAMURA et al., 2017); inibição e quebra de biofilme bacteriano (JIANG et al., 2012), importante fator de virulência destes micro-organismos; liberação de substâncias com potencial antimicrobiano (SANCHEZ et al., 2004); secreção de enzimas digestivas no leito da ferida, que elevam o pH; promoção da oxigenação do tecido e estimulação de fibroblastos e células endoteliais, com consequente formação de tecido de granulação (SANCHEZ et al., 2004), promovendo, dessa forma, a cicatrização de lesões. Além disso, estudos *in vitro* têm demonstrado o potencial antimicrobiano, antioxidante, antibiofilme e cicatrizante das excreções/secreções (ES) liberadas pelas larvas (MUMCUOGLU, 2001; VAN DER PLAS et al., 2009; BARNES et al., 2010; HASSAN et al., 2016).

A TL trata-se de uma miíase induzida de modo artificial assistida cuidadosamente (SHERMAN et al., 2000). Apenas algumas espécies de moscas varejeiras podem ser elencadas para aplicação medicinal. Para essa terapêutica somente podem ser utilizadas as que se alimentem de tecido necrosado, classificadas como necrobiontófagas (MARCONDES, 2006). As larvas que têm sido recomendadas para este fim são as pertencentes à família Calliphoridae (Diptera),

especialmente *Lucilia sericata* (Meigen, 1826) e *Phormia regina* (Meigen). Estas moscas apresentam comportamento alimentar necrófago, desenvolvimento rápido, facilidade de criação em laboratório e de manipulação dos ovos para esterilização (SHERMAN et al., 2000).

No Brasil, a larvoterapia ainda é recente. Tem-se aplicado larvas de *Chrysomya megacephala* em humanos, para o tratamento de úlceras de pés diabéticos (PINHEIRO et al., 2015). Entretanto, *Cochliomyia macellaria* (Fabricius, 1775) tem se mostrado uma espécie promissora, para aplicação terapêutica no país, já que possui ampla distribuição geográfica (GUIMARÃES e PAPAVERO, 1999), fácil manutenção em laboratório, apresenta altas taxas de sobrevivência pós-tratamento de esterilização dos ovos (THYSSEN et al., 2013) e, principalmente, por ter apresentado ótimos resultados na promoção da cicatrização de feridas (MASIERO e THYSSEN, 2016).

Tendo em vista que no Brasil a aplicação da TL ainda é incipiente, devido à falta de estudos mais abrangentes sobre o comportamento e a ação dos dípteros para este fim e ao desconhecimento quanto ao potencial terapêutico desta técnica, mais questões relacionadas a esta temática devem ser desenvolvidas. Dessa forma, neste estudo propõe-se avaliar diferentes formas de aplicação de larvas ou produtos larvais, para a cicatrização de feridas. Empregando a larvoterapia clássica; o uso combinado de técnicas terapêuticas; e a utilização de agente tópico obtido de exosecreções (ES) larvais. Esta abordagem tem o intuito de estimular maior aceitabilidade do tratamento larval entre os pacientes e profissionais da saúde, através da comprovação dos benefícios da TL e de seus produtos para a obtenção da cicatrização.

Sendo assim, há de se considerar, o uso de larvas e de suas ES, principalmente para pacientes com feridas, que não cicatrizam e são candidatos a amputações. Viver com uma ferida crônica não só corresponde a gastos públicos, como também prejudica a qualidade de vida e bem-estar dos pacientes, especialmente, para os portadores de feridas, que dispõem de baixos recursos financeiros, visto que as trocas frequentes de curativos e os medicamentos antiálgicos são dispendiosos.

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Avaliar diferentes estratégias para a aplicação de larvas ou dos produtos larvais para promover a reparação e tratamento antimicrobiano de feridas.

2.2. Objetivos Específicos

Coletar e compilar informações sobre tratamentos e terapias tradicionais e novas que têm sido usados para promover o desbridamento de feridas, a redução do crescimento microbiano e o reparo tecidual;

Avaliar a viabilidade, *in vitro*, e as implicações da utilização de larvas (= terapia larval) de *Cochliomyia macellaria* (Fabricius) (Insecta, Diptera, Calliphoridae) quando combinado com agentes tópicos (mel, hidrogel, papaína em gel 10%, ácidos graxos essenciais, collagenase ou sulfadiazina de prata) como uma estratégia para identificar combinações aditivas ou sinérgicas para o reparo tecidual;

Manuscrito 1

Conforme as normas do The International Wound Journal (IWJ)
<https://onlinelibrary.wiley.com/page/journal/1742481x/homepage/forauthors.html>

3. Revisão de Literatura

Feridas, uma epidemia silenciosa? Status atual dos recursos usados para o seu tratamento

Franciéle S Masiero^{1/+}, Adrize R Porto², Patricia J Thyssen³

¹ Departamento de Microbiologia e Parasitologia, Universidade Federal de Pelotas (UFPel), Capão do Leão, Rio Grande do Sul, Brazil

² Departamento de Enfermagem e Saúde Pública, Universidade Federal de Pelotas, Capão do Leão, Rio Grande do Sul, Brazil

³ Departamento de Biologia Animal, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, São Paulo, Brazil

⁺ Autor correspondente: franmasiero@hotmail.com

Resumo. Aproximadamente 60 milhões de pessoas em todo o mundo sofrem de feridas crônicas e de difícil cicatrização, que podem ameaçar a vida, inibindo funções e comprometendo a aparência. As informações sobre as inúmeras estratégias terapêuticas para cicatrização de feridas estão pulverizadas na literatura, impedindo os profissionais de saúde de construir um conhecimento científico e técnico aprofundado, essencial para a escolha do tratamento adequado, considerando o atendimento individual do paciente. Assim, esta revisão tem como objetivo coletar e compilar informações sobre tratamentos e terapias tradicionais e novas, que têm sido usados para promover o desbridamento de feridas, a redução do crescimento microbiano e o reparo tecidual, incluindo uma breve análise dos aspectos psicossociais de pacientes com feridas e custos relacionados ao tratamento. Embora existam avanços tecnológicos, tratar uma ferida, ainda pode ser demorado e caro. Além disso, não há tratamento ou terapia, que atenda, ao mesmo tempo, os critérios de eficácia, baixo custo, aceitação clínica e ausência de efeitos colaterais. Por esta razão, as feridas tornaram-se uma epidemia silenciosa e um problema aparentemente negligenciado globalmente, frente ao tratamento de outras doenças.

Palavras-chave: dor, desbridamento, cicatrização, terapias novas e tradicionais, bactérias multirresistentes.

Mensagens-chave:

- A cicatrização de feridas é um processo complexo que envolve fatores celulares e bioquímicos.
- A escolha do tratamento apropriado para promover a regeneração varia de acordo com o tipo de ferida e a fase de cicatrização.
- Informações referentes ao cuidado de feridas promovem um tratamento efetivo e, conseqüentemente, melhor qualidade de vida aos pacientes.
- Tanto o número de portadores de feridas crônicas e de difícil cicatrização, quanto os custos relativos aos tratamentos utilizados, ultrapassam a casa dos milhões permitindo ser evidenciado, a partir destes únicos parâmetros, que as feridas se tornaram um problema negligenciado globalmente.

Introdução

Feridas são lesões ao corpo, envolvendo laceração ou ruptura da integridade anatômica da pele e de tecidos subjacentes^(1,2). Elas podem ser resultantes de intervenções cirúrgicas, traumas, acidentes e fatores extrínsecos, tais como: pressão, corte ou condições de base (diabetes ou doenças vasculares)^(2,3). As feridas podem ser superficiais, afetando somente a pele, ou podem ser profundas causando dano em estruturas como músculos, ossos, tendões, nervos e vasos sanguíneos⁽²⁾.

As feridas são frequentemente classificadas quanto à causa: cirúrgicas, traumáticas ou ulcerativas⁽⁴⁾, quanto ao tempo de duração, aguda ou crônica. As agudas, tais como cirúrgicas e queimaduras, e crônicas como úlceras em membros inferiores, pé diabético e lesões por pressão⁽⁵⁾. As feridas agudas respondem rapidamente ao tratamento e cicatrizam sem complicações⁽⁶⁾, já as crônicas não alcançam o processo cicatricial de forma ordenada e adequada na reparação da integridade anatômica e funcional, após três meses da injúria, podendo persistir, até mesmo por anos^(2,7). As feridas agudas, também, podem ser definidas como as que cicatrizam espontaneamente em até três semanas, sendo após este período classificadas como crônicas⁽⁸⁾.

Além disso, as feridas também podem ser caracterizadas quanto ao conteúdo microbiano: limpas, limpas contaminadas, contaminadas e infectadas; quanto ao tipo de cicatrização: por primeira (borda da pele justaposta), segunda (bordas da pele distantes) e terceira intenção (corrigidas cirurgicamente após a formação do tecido de granulação); quanto ao grau de abertura: abertas, bordas de pele estão afastadas, ou fechadas, bordas justapostas⁽⁴⁾. Há, inclusive, feridas complexas, as quais acometem extensas áreas corpóreas. Estas lesões apresentam processo de evolução imprevisível, necessitando, portanto de métodos especiais para sua resolução, já que representam ameaça à viabilidade de um membro ou a própria vida do paciente⁽⁹⁾.

É inevitável que sofreremos de algum tipo de ferida durante a vida, mas na vasta maioria dos casos, cicatrizará em um tempo relativamente curto⁽¹⁰⁾. Entretanto, há casos em que ocorre cicatrização tardia, como consequência de numerosos fatores, dentre eles: idade do paciente, presença de infecção, estado nutricional comprometido e suporte sanguíneo deficiente. Além disso, o processo cicatricial tardio pode ocorrer devido à presença de comorbidades crônicas associadas (diabetes), que dificultam a reparação tecidual^(3,11).

A sociedade de cicatrização de feridas tem promovido o uso do acrônimo TIME para compreensivelmente, definir, informar e tratar elementos-chaves da cicatrização prejudicada, visando uma abordagem organizada para preparação do leito da ferida^(12,13). Sendo que, T (*Tissue assessment and management*) corresponde à presença do tecido desvitalizado ou necrótico; I (*Infection/Inflammation*) corresponde à presença de inflamação, infecção ou ambas; M (*Moisture imbalance*) descreve o estado de equilíbrio hídrico, que oscila entre dissecação e maceração; e E (*Edge*) refere-se à borda da lesão, quer seja ela indeterminada ou com extensa área de re-epitelização^(12,13).

As feridas podem ameaçar a vida, inibir funções e comprometer a aparência⁽²⁾, dessa forma a habilidade de cicatrização é essencial para sobrevivência das espécies⁽²⁾. Há uma necessidade urgente para um grande entendimento do processo envolvido na cicatrização de feridas⁽¹⁰⁾, já que ele é complexo, ocorre em etapas e não está claramente entendido⁽¹⁴⁾. Com o intuito de se obter a reparação tecidual, existe a necessidade de uma preparação do leito da ferida, criando-se um ambiente local propício ao processo de cicatrização, por meio de temperatura ideal, hidratação, condições adequadas de oxigenação e nutrientes⁽¹⁵⁾.

O tratamento de feridas envolve aspectos sistêmicos e locais, que são desenvolvidos por profissionais de diferentes áreas⁽¹⁶⁾. O tratamento local é denominado curativo, corresponde ao procedimento de limpeza e cobertura de uma lesão⁽¹⁾. Existem numerosas coberturas para utilização em feridas⁽¹⁴⁾. Muitos tipos de tratamentos e coberturas aplicados

reduzem o crescimento microbiano, promovem o desbridamento e um ambiente propício à cicatrização⁽¹⁴⁾. Há uma nova geração de coberturas que podem ativamente contribuir com fechamento das feridas⁽¹⁰⁾. Existem mais de 2.000 produtos para tratar feridas no mercado, isso torna a escolha da cobertura e do tratamento adequado uma tarefa difícil e desafiadora⁽¹⁶⁾. Apesar da vasta disponibilidade de produtos, há alto custo financeiro associado ao paciente.

Além da efetividade dos produtos utilizados há de considerar os mais econômicos⁽¹⁴⁾. A escolha dos materiais e tratamentos tem relevante influencia no custo financeiro total do manejo de feridas⁽³⁾, além disso, a temática “tratamento de feridas” constitui um campo enorme de investigação, que pode ser mais explorado pelos enfermeiros⁽¹⁶⁾. Tendo em vista que, o gerenciamento de feridas é atribuição destes profissionais⁽¹⁷⁾.

O cuidado da ferida necessita ser visto como um segmento especializado da área da saúde, que requer profissionais com treinamento especializado para avaliar e manejar adequadamente o tratamento⁽¹⁸⁾. Feridas que não cicatrizam resultam em enormes despesas aos serviços de saúde, com custo total sendo estimado em mais de três bilhões de dólares por ano, apenas nos Estados Unidos da América⁽¹⁹⁾. Além disso, não existem estimativas quanto ao tempo de trabalho perdido, decréscimo da produtividade, invalidez e custo de reabilitação dos pacientes acometidos por feridas⁽²⁰⁾.

As feridas crônicas estão se tornando um desafio que vem acompanhado do rápido desenvolvimento econômico e envelhecimento da população, demandando por serviços e formulação de políticas de saúde. Essa situação aconteceu em países ocidentais décadas antes dos orientais. O relatório de epidemiologia da China, de 2011, informou que as úlceras de pé diabético, feridas traumáticas e úlceras nas pernas são as três principais causas entre pacientes hospitalizados⁽²¹⁾.

Estimativas apontam que as feridas crônicas afetam a rotina de vida de aproximadamente cinco milhões de brasileiros, sendo que no Rio de Janeiro correspondem a

casos que afetam cerca de 350 mil pessoas⁽²²⁾. Dados estatísticos do Instituto Nacional do Seguro Social (INSS) indicam que este acometimento é a décima maior causa de afastamento do trabalho no Brasil, com mais de 200 mil trabalhadores afastados de maneira temporária ou permanente⁽²²⁾. O custo anual para o National Health Service (NHS), no Reino Unido, em 2012/2013, para o manejo de feridas e comorbidades associadas, foi entre £4.5 e £5.1 bilhão⁽¹⁷⁾. Uma pesquisa num distrito do Reino Unido estimou que o custo anual, para o NHS, do tratamento de feridas seria de £ 2,0 milhões / 100 000 habitantes⁽²³⁾. Nos Estados Unidos da América mais de 6,5 milhões de indivíduos têm uma ferida complexa⁽²⁴⁾.

Quando se pensa nos custos das feridas, é também necessário avaliar, dentre os vários fatores, o tipo de sistema de saúde do país, se o prestador de cuidados é de cunho público, com ampla distribuição de produtos, limitado, ou se o pagamento dos custos é feito exclusivamente pelo paciente⁽²⁵⁾. Estima-se que o mercado mundial de feridas atinja mais de US\$ 22 bilhões de dólares anualmente até 2020⁽²⁶⁾.

Independente da causa, as lesões têm impacto não reconhecido nos pacientes, nos cuidadores e no sistema de saúde. De fato, corresponde a uma epidemia silenciosa^(5,20). Viver com uma ferida pode ter um profundo efeito na qualidade de vida⁽²²⁾. O custo de feridas se manifesta em dor, isolamento social, ansiedade, internações hospitalares demoradas, morbidade crônica e até mesmo mortalidade⁽²⁷⁾.

Diferentes revisões têm sido publicadas quanto à cicatrização de feridas. Entretanto, estes estudos mencionam o tratamento de feridas em abordagens isoladas, de acordo com o tipo de lesão. Diante disto, esta revisão, propôs a compilação de informações, ao apresentar tratamentos e coberturas utilizados para o reparo tecidual, a fim de auxiliar na escolha da cobertura e/ou tópico adequado. Além disso, questões psicossociais e de dor associadas aos pacientes acometidos com feridas foram investigadas, visando auxiliar os profissionais da

saúde na escolha da terapêutica mais apropriada ao manejo das feridas e ao cuidado de cada paciente.

1. Aspectos psicossociais dos portadores de feridas

As feridas crônicas têm muitas consequências psicossociais, incluindo estresse e ansiedade com as mudanças frequentes de coberturas, dor e isolamento social⁽²⁸⁾. O impacto biopsicossocial decorrente da presença de feridas crônicas na vida dos pacientes exige uma visão holística e um cuidado diferenciado por parte da equipe de saúde. Este atendimento, que considera as necessidades individuais dos pacientes, pode trazer impactos positivos na qualidade de vida, na adesão ao tratamento, no tempo de cicatrização e na redução dos gastos públicos⁽²⁹⁾. As intervenções psicológicas podem ajudar a cicatrização de feridas, mas ainda é necessário mais pesquisas para avaliar a eficácia de cada intervenção em diferentes tipos de feridas⁽³⁰⁾.

A presença da lesão ocasiona a necessidade de revisão de valores, de obtenção de conhecimentos científicos e práticos sobre a enfermidade, de adaptação ao tratamento, além do enfrentamento da sociedade. Tendo em vista que, os portadores de feridas crônicas terão que se adaptar a uma nova condição de vida, a qual pode comprometer seu bem-estar mental, físico e social⁽³¹⁾. Além disso, nos casos em que acontece transformação na imagem corporal, decorrente de amputação, o paciente deverá se ajustar, inclusive às fases de aceitação e reabilitação⁽³²⁾.

A percepção do portador de lesões crônicas se traduz em dificuldades, causadas pela dor, preconceito, dependência para atividades diárias e consequentes alterações no estado emocional⁽³³⁾. Dessa forma, ser portador de uma ferida crônica traz uma série de mudanças na vida do indivíduo, dentre elas estão o isolamento social, a necessidade de adaptarem-se as sessões diárias de curativos, as alterações na atividade física e deambulação, as abstenções alimentares, o uso de medicamentos contínuos e, especialmente, os distúrbios de

autoimagem⁽³⁴⁾. Assim, o cotidiano do paciente, que convive com lesões crônicas, não só é demarcado pela alteração da imagem corporal, e da percepção que o outro tem em relação a ele⁽³⁵⁾, como também pela ocorrência da dor, em diversas intensidades, e de odor provenientes da ferida, que trazem reflexos na sua socialização⁽³⁵⁾. Além disso, as feridas crônicas apresentam caráter recidivante e são responsáveis por morbidade significativa^(36,37).

A presença de úlceras crônicas resulta em mudanças na aparência física, provocando diferentes reações em pacientes, amigos e familiares. Essas reações dependem da capacidade de adaptação dos envolvidos, do ritmo com que as alterações ocorrem e dos serviços de apoio disponíveis⁽³⁸⁾. Dessa forma, a ocorrência de feridas pode desencadear dificuldades no tocante ao autocuidado e ao convívio social da pessoa que, a partir da lesão, tem necessidade de alterar seu dia-a-dia, trazendo reflexos negativos na qualidade de vida⁽³⁹⁾.

A ferida modifica o padrão da imagem do homem no mundo social, alterando seu modo de viver e de se relacionar. Assim, a imagem corporal projetada pelo social e a percepção que o homem tem de si poderão, quando discordantes do padrão socialmente estabelecido, culminar em sentimentos negativos, tais como, baixa autoestima, depressão e ansiedade, levando-o ao isolamento social⁽³³⁾.

A incidência e prevalência de úlceras crônicas é ainda muito alta⁽⁴⁰⁾, acarretando elevados custos financeiros tanto ao indivíduo acometido, quanto à sociedade, além das consequências sociais, emocionais e psicológicas sobre os portadores⁽⁴¹⁾. Sendo assim, é de suma importância que novos trabalhos, na área, sejam desenvolvidos, a fim de se aperfeiçoarem os recursos e tecnologias existentes no tratamento de feridas, como também para torná-los mais baratos e acessíveis, principalmente para a classe econômica menos favorecida e as sociedades menos desenvolvidas e de menor recurso financeiro⁽⁴⁰⁾.

2. Feridas: o grande desafio do tratamento

Feridas são definidas como a perda da solução de continuidade do tegumento, representadas não apenas pela ruptura da pele e do tecido celular subcutâneo, mas também, em alguns casos músculos, tendões e ossos⁽⁸⁾. As feridas são classificadas quanto à etiologia, nível de contaminação, complexidade e tempo de existência^(42,43). Estas lesões podem causar uma série de complicações, incluindo: incapacidade, dependência de cuidadores, depressão, amputações, infecções e até mesmo a morte⁽⁴⁴⁾. Aproximadamente 60 milhões de pessoas em todo o mundo são portadoras de feridas crônicas e de difícil cicatrização em vias de tratamento⁽⁴⁵⁾.

O tratamento de feridas complexas é considerado um desafio para os especialistas, já que envolve múltiplos aspectos, tanto locais quanto sistêmicos, os quais influenciam o sucesso terapêutico⁽⁴⁶⁾. A dificuldade de controle destes fatores, principalmente os sistêmicos (diabetes, infecção, doenças vasculares), explicam as altas taxas de recidiva das feridas⁽⁴⁶⁾.

Entre os objetivos principais da cicatrização estão: o fechamento adequado da lesão, o alívio da dor e a cicatriz esteticamente agradável⁽⁴⁶⁾. Avanços recentes nas pesquisas de cicatrização de feridas tem melhorado significativamente o entendimento, quanto ao processo implicado no reparo e na regeneração tecidual⁽⁴⁶⁾.

O tratamento das feridas cutâneas é dinâmico e depende da evolução das fases da reparação tecidual, assim compete aos profissionais da área da saúde escolher a melhor opção terapêutica⁽⁸⁾. Embora novas alternativas estejam emergindo, tradicionalmente o tratamento de feridas ainda está fortemente focado no uso de tópicos e coberturas. Apesar de existirem inúmeras opções disponíveis para o tratamento de feridas, há o desconhecimento quanto a efetividade e custo/benefício destes tratamentos, isto dificulta a escolha da terapia apropriada⁽⁴⁸⁾. Alguns fatores influenciam na escolha da terapêutica dentre eles estão, os relacionados à ferida e a pele adjacente: etiologia, tamanho, profundidade, localização anatômica, volume de exsudato, risco ou presença de infecção, condições da pele adjacente; e

os referentes ao paciente: condições nutricionais, doenças de base, necessidade de controle da dor; e aos ligados ao curativo: indicação, contraindicação, vantagens e desvantagens, disponibilidade, durabilidade, adaptabilidade e facilidade de uso⁽⁴⁸⁾.

O tratamento ideal de feridas deve envolver a remoção de exsudatos e componentes tóxicos, manutenção de um alto nível de umidade, promoção de trocas gasosas, isolamento térmico, proteção de infecção secundária e remoção atraumática, durante a troca⁽⁴⁹⁾. Infelizmente, poucos tópicos e coberturas de feridas englobam todas estas características, portanto, geralmente, são usados de forma combinada, encarecendo o processo, além disso, a terapêutica aplicada nas lesões deve ser diferente para cada etapa da evolução da cicatrização⁽⁴⁹⁾, este fato exige um acompanhamento ao longo do tempo por profissionais.

A escolha do material adequado para o curativo decorre do conhecimento fisiopatológico e bioquímico da reparação tecidual⁽⁸⁾. Dessa forma, a inspeção visual da ferida identificará imediatamente atributos importantes que irão nortear a conduta clínica através da avaliação prévia, para escolha do tratamento adequado⁽¹³⁾.

Os produtos mais utilizados no tratamento de feridas são os Ácidos Graxos Essenciais (AGE), filmes, hidrocoloide, hidrogel, curativos com gaze, alginatos, espumas, carvão ativado, colágeno, papaína, sulfadiazina de prata e terapia compressiva⁽⁵⁰⁾. Portanto, deve-se conhecer o processo de cicatrização, o tipo de ferida, os tratamentos e coberturas que podem ser aplicados e o tempo que podem ser utilizados, isto implica em conhecimento e prescrição adequada, para a cicatrização apropriada das feridas⁽⁵¹⁾.

Dessa forma, a cicatrização de feridas envolve um dinâmico e complexo mecanismo, cujo objetivo é a reparação, através de fases catabólicas e anabólicas. Durante este processo, ocorre a passagem por três estágios que são parcialmente sobrepostos, envolvendo as fases: inflamatória ou exsudativa, proliferativa e regenerativa⁽⁵¹⁾. As feridas têm uma característica dinâmica, em cada fase um tipo de substância ou cobertura será mais apropriada⁽⁵²⁾. A

compreensão desta dinâmica vai permitir ao profissional, a escolha adequada do produto dentre as várias opções existentes no mercado⁽⁵²⁾. Assim, o conhecimento deste processo dinâmico permite uma abordagem eficiente, com a utilização de agentes tópicos e de coberturas apropriadas ao tratamento de feridas⁽⁵²⁾.

3. Agentes Tópicos e Coberturas

O agente tópico é uma substância que é aplicada na ferida e a cobertura é o revestimento que visa promover a cicatrização e a proteção da lesão⁽⁵³⁾. A escolha dos agentes tópicos e dos tipos de coberturas pode variar, de acordo com a dinâmica das feridas⁽⁵²⁾. Normalmente, vários fatores devem ser considerados, dentre eles estão a profundidade, o formato, o tamanho, a quantidade de exsudação, o local, a aparência, o ambiente para o tratamento e a classificação da ferida⁽⁵²⁾. Além disso, o conforto do paciente, a facilidade de aplicação, a eficácia e o custo também devem ser considerados⁽⁵²⁾.

4. Terapias tradicionais e modernas

4.1 Terapias tradicionais

Técnicas e compostos da medicina tradicional têm sido usados para criar ótimas condições para a regeneração tecidual e prevenir falhas no processo de cicatrização^(54,55). Os agentes de terapias tradicionais assumem o cuidado das feridas devido a sua eficácia clínica, simplicidade e acessibilidade. Usualmente, estas terapias envolvem a utilização de ervas/plantas e compostos derivados de animais, organismos vivos e prata⁽⁵⁶⁾. Dentre elas estão:

4.1.1 Ácidos Graxos Essenciais

Os AGE são óleos vegetais compostos por ácido linoleico ($\Omega 3$), ácido linolênico ($\Omega 6$), ácido caprílico, ácido cáprico, lecitina de soja e vitaminas A e E⁽⁵⁷⁾. Existem diversos tipos de ácidos graxos, no entanto, para o tratamento de feridas, o ácido linoleico e o ácido linolênico são os mais importantes, pois não podem ser sintetizados pelos mamíferos⁽⁵⁸⁾.

O ácido linoléico ou ômega três exerce um importante papel quimiotático para macrófagos, sendo fundamental na expressão de componentes do sistema fibrinolítico (regulação da produção de collagenase); favorece o desbridamento autolítico no leito da ferida, por contribuir com a produção de metaloproteínas, induzindo a granulação e podendo acelerar o processo de cicatrização⁽⁵⁹⁾. O ácido linolênico favorece a manutenção da integridade da barreira de permeabilidade epidérmica e acelera os processos cicatriciais. Essa substância age como modulador da membrana celular, protegendo a lesão e agindo como imunógeno local; atuando como um protetor da pele contra agentes químicos e enzimáticos e preservando a integridade da pele das ações macerativas da umidade, diurese e fezes. Pelo fato de ser um lipídio, que forma naturalmente uma barreira de impermeabilidade para a pele, atua como importante agente restaurador tecidual, por promover quimiotaxia e angiogênese, pela manutenção do meio úmido e aceleração do processo de granulação tecidual⁽⁵⁹⁾.

A eficácia dos AGE na cicatrização de feridas inicialmente foi estudada em 1929, a partir da observação de lesões na pele ocasionadas por carência desses componentes, os quais não podem ser sintetizados pelo organismo, sendo obtidos através da alimentação⁽⁶⁰⁾. A popularidade desta substância advém da efetividade na prevenção de lesões por pressão⁽⁶¹⁾.

Os AGE compõem estruturas das membranas biológicas e atuam como precursores de mensageiros intracelulares⁽⁵⁹⁾. Eles são considerados essenciais para o ser humano, principalmente por não serem sintetizados pelo organismo e, tendo em vista que, a ausência de sua ingestão acarreta em alterações dérmicas⁽⁵⁷⁾.

A aplicação tópica dos AGE tem por finalidade impedir o ressecamento, reduzir a permeabilidade e corrigir as composições anormais de ácidos graxos da pele⁽⁶²⁾. Os produtos a base de AGE são utilizados para a prevenção e tratamento de lesões, especialmente de lesões por pressão⁽⁶³⁾, contudo também podem ser aplicados em lesões diabéticas, vasculares, deiscências cirúrgicas e outros tipos de lesão, com ou sem presença de infecção⁽⁶⁴⁾. Os AGE

podem, inclusive, serem utilizados no tratamento e na prevenção da dermatite amoniacal, formando uma barreira protetora para a pele, impedindo maceração, além de ser de importância nos processos de inflamação celular, proporcionando alívio após a primeira aplicação e nutrição celular local, além de ter uma grande capacidade de regeneração dos tecidos⁽⁶⁵⁾.

Os AGE podem ser associados ao alginato de cálcio ou carvão ativado e diversos tipos de coberturas, auxiliando no desbridamento autolítico, apresentando potencial bactericida contra *Staphylococcus aureus* e facilitando a remoção das coberturas, ao prevenir incorporação nas feridas, com consequente, destruição dos tecidos de granulação, a qual pode ocorrer durante as trocas, quando estas aderem às feridas⁽⁵²⁾.

Os AGE promovem quimiotaxia, angiogênese, mantem o meio úmido e aceleram o processo de granulação tecidual. Além disso, interferem em diversas etapas do processo inflamatório, tais como: contração vascular, adesão, diapedese, ativação e morte celular, sendo que a maioria destes eventos ocorre via derivados do ácido araquidônico como prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos e lipoxinas, podendo ser utilizado em qualquer fase da cicatrização⁽⁶⁴⁾.

AGE são de fácil manipulação e podem ser aplicados a longo prazo⁽⁵²⁾. Até o momento, não foram relatados efeitos adversos ou reações alérgicas decorrentes do uso desta substância⁽⁶⁶⁾. Apesar do uso indiscriminado no tratamento de lesões de diversas etiologias, faz-se necessário o desenvolvimento de estudos clínicos randomizados controlados, a respeito da efetividade de sua aplicação terapêutica⁽¹⁵⁾. Tendo em vista que, embora essa substância seja amplamente utilizada para a prevenção e tratamento de feridas, ainda há escassez de estudos referentes à aplicação dos AGE, que comprovem seus benefícios na cicatrização de lesões^(59,63,66,67).

4.1.2 Açúcar

A aplicação de açúcar em feridas é conhecida desde 1700 a.C, sabe-se que cirurgiões egípcios aplicavam a sacarose com combinações de mel e unguento diariamente nas lesões⁽⁶⁸⁾. O açúcar tem sido utilizado em diferentes composições: açúcar *in natura*, branco cristalizado, açúcar mascavo, preparado de açúcar com povidona-iodo e associado ao mel de abelha⁽⁶⁹⁾. Atualmente, é possível encontrar instituições de saúde que utilizam o açúcar como produto de escolha para tratar feridas infectadas⁽⁶⁹⁾, sendo utilizado também para o tratamento de úlceras e feridas com grande exsudação, uma vez que este reduz a disponibilidade de água⁽⁷⁰⁾.

Conforme alguns pesquisadores^(71,72), o açúcar tem ação bacteriostática e bactericida devido à alta osmolaridade do xarope que se forma após algumas horas de sua aplicação sobre a ferida. Apesar da sacarose ser uma opção tópica terapêutica simples e de baixo custo, há escassez de evidências clínicas para o uso desta substância como agente antimicrobiano e cicatrizante para tratamento de feridas infectadas⁽⁷³⁾. Além disso, a falta de conhecimento sobre a padronização da periodicidade de trocas e a familiaridade com o uso deste produto podem ser apontados como fatores que contribuem para que este deixe de ser um dos produtos de primeira escolha no cuidado de feridas infectadas⁽⁶⁹⁾.

Lisle (2002)⁽⁷⁴⁾ concluiu que o açúcar é eficaz contra infecção bacteriana e na redução da dor em úlceras venosas, bem como contribui na cicatrização. González et al. (2003)⁽⁷⁵⁾ menciona que o açúcar tem propriedade antibacteriana e cicatrizante, inativando odores e amenizando edema, além de, reduzir custos no tratamento de lesões. Entretanto, de acordo com Pieper et al. (2003)⁽⁶⁷⁾, estudos clínicos randomizados e controlados são necessários para avaliar a eficácia e efeitos adversos da sacarose como opção terapêutica, de maneira que se possa esclarecer de fato não apenas aspectos da atividade antimicrobiana desta terapia alternativa, mas também da sua ação clínica no tecido lesionado, informando tempo de cicatrização, forma de aplicação, concentração e periodicidade das trocas deste tópico no leito das feridas⁽⁷³⁾.

4.1.3 Própolis e Mel

Própolis é o nome genérico para uma mistura complexa de substâncias resinosas coletadas das plantas pelas abelhas (*Apis melífera*)⁽⁷⁷⁾. Para a produção da própolis, as abelhas adicionam enzimas salivares às resinas das plantas e esse material é então parcialmente digerido, sendo adicionado por fim cera, também produzida pelas abelhas⁽⁷⁷⁾. A própolis pode ser utilizada para o tratamento de feridas, dentre elas as crônicas, devido algumas de suas propriedades biológicas, com efeito antimicrobiano, anti-inflamatório, analgésico, imunomodulador e cicatrizante⁽⁷⁸⁾.

Entretanto, a composição química da própolis é tida como complexa, pois as substâncias nela presentes variam, de acordo com sua origem geográfica e com as diferenças genéticas das abelhas responsáveis por sua coleta. Estas variações acarretam mudanças em suas propriedades farmacológicas, que tendem a ser maiores em regiões tropicais, devido à riqueza vegetal existente, e menores em regiões temperadas⁽⁷⁸⁾. A própolis possui facilidade de manuseio e acesso e baixo custo do produto quando comparado aos habitualmente utilizados⁽⁷⁹⁾. Atualmente, questiona-se a ação da própolis na regeneração e na granulação dos tecidos⁽⁷⁸⁾. Os estudos sobre o uso terapêutico desta substância em feridas ainda são escassos⁽⁷⁸⁾.

Outra substância natural que tem sido utilizada para o tratamento de lesões é o mel. Os benefícios medicinais do mel são conhecidos desde 2.500 a.c, Sumérios na Mesopotâmia já o utilizavam, para o tratamento de feridas, assim como egípcios, gregos e romanos⁽⁸⁰⁾.

Dentre as propriedades do mel estão: atuar na atividade inflamatória, reduzindo o edema; promover a quimiotaxia de macrófagos, angiogênese, granulação e epitelização; estimular linfócitos e fagócitos, induzir a expressão de marcadores moleculares de reparação de tecidos⁽⁸¹⁾ e apresentar atividade antimicrobiana, devido à liberação do peróxido de hidrogênio a partir da glicose, através da elevada pressão osmótica / baixa atividade de água,

baixo pH / meio ácido, baixo conteúdo proteico, baixo potencial redox, devido ao alto teor de açúcares redutores e a viscosidade que limita a solubilidade do oxigênio e outros agentes químicos e fitoquímicos^(82,83,84,85).

O mel pode ser utilizado para o tratamento de feridas de variadas etiologias, incluindo cirúrgicas, úlceras, pé diabético e queimaduras^(86,87), podendo ser apontado como um recurso terapêutico que proporciona uma redução dos custos da assistência, por ser um produto natural e de fácil acesso. Entretanto, é necessária orientação e supervisão de profissional devidamente capacitado para a prestação da assistência, referente ao uso apropriado para o tratamento de lesões com este tópico⁽⁸⁸⁾. Além disso, apesar do mel poder ser aplicado em todas as fases da cicatrização, é importante considerar que a escolha deste produto para uso terapêutico em feridas de diversas etiologias dependerá de sua composição, que varia conforme a origem floral e localização geográfica. Dessa forma, os méis produzidos possuem diferentes composições e, conseqüentemente, propriedades terapêuticas variáveis⁽⁸⁰⁾.

4.1.4 Papaína

A papaína, uma mistura complexa de enzimas proteolíticas e peroxidases popularmente conhecida como “leite de mamão”, é proveniente do fruto do mamoeiro *Carica papaya* ^(89,90). Estas enzimas fazem proteólise (degradação das proteínas em aminoácidos)⁽⁹¹⁾ apenas no tecido desvitalizado e necrosado, graças a uma antiprotease plasmática, a α 1-antitripsina, uma globulina humana, presente somente no tecido sadio que inativa as proteases, dessa forma o tecido saudável é mantido íntegro⁽⁸⁹⁾. A proteólise facilita o processo de cicatrização através da destruição do tecido desvitalizado e necrosado das lesões, os quais retardam a evolução do reparo tecidual⁽⁹²⁾.

A papaína atua como um desbridante químico, além disso, possui outros efeitos benéficos, dentre eles: ação anti-inflamatória⁽⁹⁰⁾; promoção do alinhamento das fibras que compõem o colágeno, proporcionando o crescimento uniforme do tecido; redução do pH no

leito da ferida, estimulando a produção de citocinas, tornando o meio desfavorável ao crescimento de micro-organismos patogênicos, apresentando, assim, potencial bacteriostático e bactericida^(92,93,94). Esta substância pode ser utilizada nas diversas fases da cicatrização e em diferentes concentrações, conforme a presença de tecido desvitalizado, necrosado e tipo de tecido da ferida^(89,95). A aplicação do produto pode ser feita em pacientes de diferentes faixas etárias, recém-nascido, adultos e idosos⁽⁸⁹⁾.

A papaína pode ser utilizada em feridas de diversas etiologias: infectadas ou limpas, secas ou exsudativas, com ou sem necrose, em lesões por pressão, úlceras venosas, plantares, diabéticas e queimaduras⁽⁸⁹⁾, a aplicação é contraindicada em pele íntegra, feridas operatórias fechadas ou com tecido de granulação⁽⁴⁾. As trocas de cobertura das lesões tratadas com papaína dependem da quantidade de exsudato produzido, na ausência de exsudato a substituição indicada é a cada 12h ou 24h^(4,94).

As formas de apresentação da papaína variam, podendo ser encontrada em polpa, pó, gel, creme associado à ureia e/ou clorofila e spray⁽⁸⁹⁾. Devido à facilidade da aplicação e manipulação, o uso da papaína em gel tem se tornado uma tendência. Desde 2002, esta forma de apresentação tem sido preferida, já que mantém por mais tempo a estabilidade da enzima presente no produto, além de não precisar ser diluído como acontece na forma de pó⁽⁸⁹⁾.

A papaína é utilizada para o tratamento de feridas, entretanto não há consenso entre os enfermeiros, quanto às indicações do uso desta substância, quanto à forma como deve ser utilizada e o tempo de duração da solução após a diluição⁽⁹⁶⁾. Sabe-se que a exposição prolongada à temperatura ambiente da solução causa inativação enzimática do produto com perda da atividade proteolítica⁽⁹⁷⁾.

A papaína é um produto de baixo custo, de fácil aplicação e tem apresentado bons resultados na cicatrização de feridas⁽⁹⁴⁾, contudo há relatos de alergia, dor e ardência durante

sua aplicação⁽⁸⁹⁾. A utilização desta substância tem sido documentada na literatura nacional e internacional, entretanto são poucos os relatos que a descrevem de forma sistematizada.

Faltam evidências quanto aos efeitos tópicos resultantes no tratamento de feridas⁽⁹⁴⁾. Portanto, há necessidade de serem desenvolvidos estudos com maior rigor metodológico, tais como ensaios clínicos controlados randomizados, para avaliar com maior precisão a efetividade da papaína no processo de cicatrização de feridas⁽⁸⁹⁾. Além disso, são necessários estudos farmacológicos, que analisem o tempo de estabilidade da papaína, a fim de definir a validade do produto e o tipo de armazenamento, contribuindo, dessa forma, para uma melhor assistência ao paciente portador de feridas⁽⁸⁹⁾.

4.1.5 Prata

A prata tem sido utilizada para fins medicinais há milhares de anos⁽⁹⁸⁾. É um metal inerte, ou seja, não reage com tecidos humanos na sua forma não-ionizada. Na presença de umidade, como o exsudato da ferida, a prata ioniza e libera íons, que se ligam com proteínas nas superfícies celulares, incluindo as de bactérias e fungos⁽⁹⁹⁾. Dessa forma, a prata tem sido utilizada em coberturas, a fim de combater infecções bacterianas⁽⁹⁹⁾, apresentando eficácia contra cepas de bactérias meticilina e vancomicina resistentes⁽¹⁰⁰⁾. De acordo com Demling e DeSanti (2001)⁽¹⁰¹⁾, a prata também possui propriedades anti-inflamatórias. A prata pode ser encontrada em coberturas e tópicos. O creme de sulfadiazina de prata, por exemplo, foi desenvolvido em 1960 e, até hoje, é utilizado para o tratamento de queimaduras e feridas crônicas⁽¹⁰²⁾. As coberturas com prata são recomendadas para prevenção e tratamento de feridas infectadas, podendo ser aplicadas em lesões cirúrgicas, queimaduras e feridas crônicas⁽¹⁰³⁾.

Atualmente, existem inúmeras coberturas disponíveis à base de prata, com características, cujas apresentações variam de acordo com o fabricante. Portanto, a escolha do

produto deve considerar evidências para aplicação, ou seja, a sua utilização deve ser condizente com o tipo de ferida, a preferência do paciente e o custo-efetividade do produto⁽⁹⁹⁾.

Apesar das coberturas com prata apresentarem bons resultados no tratamento de feridas⁽¹⁰⁴⁾, não há um consenso entre os profissionais de saúde, quanto ao período de uso⁽⁹⁹⁾. O potencial antimicrobiano está relacionado ao teor e quantidade de prata liberada no leito da ferida⁽¹⁰⁰⁾. Sendo assim, aplicações frequentes do produto são necessárias para manutenção do controle antimicrobiano⁽¹⁰²⁾. Entretanto, algumas coberturas, que contenham componentes antimicrobianos, podem apresentar um impacto negativo na função celular e, assim, seu uso deve ser restrito e reservado a indicações específicas⁽¹⁰⁵⁾. Além disso, estão sendo demonstradas preocupações, quanto à utilização excessiva da prata, e a possível seleção de cepas resistentes a este metal, particularmente dentro do ambiente clínico⁽¹⁰⁶⁾.

4.1.6 Desbridamento Biológico ou LDT

O desbridamento biológico também conhecido como terapia larval, larvoterapia, biodesbridamento, bioterapia e biocirurgia^(107,108), trata-se essencialmente de uma míase (infestação de larvas em um hospedeiro vivo) terapêutica ou artificial, controlada⁽¹⁰⁹⁾. Este tratamento é estratégia terapêutica bem documentada, destinada a solucionar problemas clínicos associados com certas alterações moleculares e celulares, que impedem ou retardam a cicatrização das feridas⁽¹¹⁰⁾.

Em 1557, Ambroise Paré, médico pessoal de Carlos IX e Henry II, registrou os efeitos benéficos das larvas sob as lesões dos soldados feridos em combate. As larvas promoveram a formação de tecido de granulação e uma regeneração de cerca de 80%⁽¹¹⁰⁾. Entretanto, o verdadeiro pioneiro da aplicação de larvas para o tratamento de feridas foi William Baer, professor de ortopedia da Escola de Medicina Johns Hopkins, de Maryland, Estados Unidos da América⁽¹¹¹⁾. Durante os anos de 1930, o desbridamento biológico tornou-se cada vez mais

popular, sendo utilizado, para o tratamento de feridas crônicas e infectadas, em toda a América do Norte e Europa⁽¹¹²⁾.

No entanto, na década de 40 com a introdução e o uso generalizado de antibióticos, a popularidade do biodesbridamento diminuiu gradualmente⁽¹¹²⁾. A partir dos anos 90, com o aumento da incidência da resistência dos micro-organismos aos antibióticos, houve novamente o interesse pela terapia larval, devido ao seu potencial para a promoção da cicatrização em feridas de difícil manejo⁽¹¹³⁾.

Atualmente, inúmeros países fazem uso deste tratamento. Nos Estados Unidos da América, cerca de 2.000 aplicações larvais anualmente tem sido realizadas, dentre estas satisfatórios resultados tem sido observados⁽¹¹⁴⁾. O desbridamento biológico, também, é utilizado em feridas de variadas etiologias em hospitais e instituições no Reino Unido⁽¹¹⁴⁾. Assim, cerca de 15.000 pessoas recebem tratamento com terapia larval, anualmente, somente na Europa⁽¹¹⁵⁾.

No Brasil, a aplicação larval é recente, e tem sido utilizada para o tratamento de pés diabéticos, em Natal/RN⁽¹¹⁶⁾, contudo diante do evidente potencial larval na cicatrização de feridas, cada vez mais essa terapêutica tem sido investigada e divulgada.

O tratamento de feridas com larvas é o único em que ocorre a liquefação e remoção do tecido necrótico com ingestão simultânea e destruição de micro-organismos, evidenciando aparente aumento da formação de tecido de granulação⁽¹¹⁷⁾. Além disso, nenhum outro agente tópico proporciona um fornecimento contínuo de enzimas ativas desbridantes, enquanto apresenta potencial antimicrobiano⁽¹¹⁷⁾.

Os benefícios advindos das larvas não se resumem apenas ao desbridamento, além de remover o exsudato e tecido desvitalizado/necrosado, encontrou-se na larvoterapia o estímulo à angiogênese⁽¹¹⁸⁾; modulação da resposta imune do paciente: atuando na função dos fagócitos humanos, para eliminação das bactérias⁽¹¹⁹⁾; inibição do processo inflamatório, sem afetar na

atividade antimicrobiana⁽¹²⁰⁾ e inibição da ativação do sistema complemento⁽¹²¹⁾, que a longo prazo é prejudicial a evolução do processo de cicatrização. Além disso, as larvas apresentam potencial antimicrobiano inibindo e destruindo biofilme⁽¹²²⁾, importante fator de virulência destes micro-organismos, sendo uma ferramenta no combate às bactérias resistentes. Assim, devido à redução dos micro-organismos e ao eficaz controle do exsudato, ocorre a resolução dos processos celulares e bioquímicos que se encontram alterados. As larvas digerem as bactérias e liberam substâncias com potencial antimicrobiano, combatendo infecções causadas por micro-organismos resistentes aos antimicrobianos⁽¹¹⁰⁾. Além disso, secretam enzimas digestivas no leito da ferida, elevam o pH, permitem a oxigenação do tecido e estimulam fibroblastos e células endoteliais, com consequente formação de tecido de granulação⁽¹¹⁰⁾, promovendo, dessa forma, a cicatrização de lesões de difícil cicatrização.

As larvas utilizadas para o tratamento de feridas devem apresentar comportamento alimentar necrófago, ou seja, alimentar-se apenas de tecido necrosado⁽¹⁰⁹⁾. Além disso, necessitam ser esterilizadas previamente, portanto, devem ser mantidas em ambiente controlado e estéril, que evitem sua contaminação. As larvas podem ser mantidas no leito da ferida de 24 à 72h, e, geralmente, são aplicadas 10 larvas por cm² de área lesionada⁽¹¹⁸⁾, entretanto ocorrem variações, podem ser utilizadas de 5 até 30 larvas/cm²⁽¹²³⁾.

A larvoterapia é indicada para o tratamento de diversas lesões com difícil cicatrização, tais como: tegumentares, de tecidos moles, em regiões ósseas (em casos de osteomielite), úlceras de pé diabético, úlceras pós-cirúrgicas infectadas, úlceras de decúbito, úlceras por estase venosa e em queimaduras⁽¹¹⁸⁾. As indicações clínicas variam, no entanto, as larvas podem ser aplicadas em feridas crônicas (infectadas, ou não, por micro-organismos multirresistentes), especialmente indicadas para aqueles pacientes que não respondem aos tratamentos convencionais e atuais, incluindo casos de comorbidades, que impossibilitam intervenções cirúrgicas⁽¹²⁴⁾.

O desbridamento biológico é contraindicado para o tratamento de feridas secas, visto que as larvas requerem ambiente úmido; em feridas cavitárias, que podem dificultar a remoção das larvas; e em feridas próximas a grandes vasos, a fim de evitar hemorragias acidentais⁽¹¹⁷⁾. Alguns efeitos colaterais podem ser observados durante a aplicação larval, tais como febre e dor de pequena intensidade⁽¹¹⁷⁾.

Waymen et al. (2000)⁽¹²⁵⁾ demonstraram o custo-efetividade da terapia larval em feridas crônicas em úlceras venosas. Em seu estudo, o custo médio do tratamento por paciente foi de £79 para larvoterapia e de £136 para tratamento com hidrogel. Comparado aos demais procedimentos, medicamentos ou coberturas convencionalmente usados para o tratamento de feridas, o custo do desbridamento biológico torna-se relativamente baixo. A diminuição dos custos com larvoterapia pode ser atribuída à redução do número de desbridamentos necessários, bem como do número de visitas hospitalares ou tempo de internação, que resultam em economia significativa ao sistema de saúde⁽¹¹²⁾. Além disso, o aspecto mais custo-efetivo associado está na diminuição ou prevenção de amputações⁽¹¹⁷⁾, principalmente em pacientes diabéticos. No Brasil, anualmente, ocorrem cerca de 55 mil amputações decorrente de feridas, que evoluem para necrose em pacientes acometidos pelo diabetes, estas correspondem a 70% dos casos de amputações no país⁽¹²⁶⁾. O desbridamento biológico evita amputações, ao contribuir com o avanço do processo cicatricial, no entanto fatores, que predis põem (diabetes, doenças vasculares, obesidade) estes pacientes a desenvolverem feridas, que não cicatrizam, devem ser considerados.

A terapia larval é um método seguro e eficaz, que pode ser utilizado para uma grande variedade de feridas de difícil cicatrização⁽¹¹²⁾ e pode ser associada concomitante com outras terapias sistêmicas. A aplicação larval apresenta tantos benefícios, que tem sido considerada uma opção terapêutica muito valorizada, já que permite uma rápida eliminação da infecção,

assim como limpeza e controle do odor. Outras vantagens incluem baixo custo, ausência de efeitos colaterais, na maioria dos casos, e pode ser de prática ambulatorial⁽¹¹⁰⁾.

Apesar dos benefícios da larvoterapia, alguns pacientes rejeitam a sua aplicação, devido avaliação prévia negativa, considerando a técnica com características estéticas indesejáveis^(110,112), visto que a imagem cultural das larvas é antítese de saúde e limpeza. Isso, provavelmente, dificulta a aceitação desse tratamento terapêutico, o que pode ser alterado diante da ampla divulgação e esclarecimento dos benefícios que superam a ultrapassada ideia do papel nocivo dos insetos para a saúde⁽¹²⁷⁾.

A superação de obstáculos políticos e administrativos também pode representar um desafio a este tratamento. As preocupações incluem aspectos com a esterilidade e aceitação por parte dos enfermeiros e pacientes. Dessa forma, novos sistemas de aplicação das larvas, tal como a “Biobag” (embalagem fechada com larvas), podem fornecer meios mais promissores, aceitáveis e populares de divulgar os benefícios da terapia larval⁽¹¹²⁾. Dessa forma, é necessário informar claramente ao paciente sobre os detalhes do desbridamento biológico e sua comprovada eficácia. Além disso, a divulgação dos resultados obtidos com esta terapêutica certamente contribuiria com a adesão e a aceitação deste tratamento que tem promovido a cicatrização de lesões intratáveis e contribui para a diminuição no número de amputações^(110,116).

4.1.7 Plantas medicinais

As plantas são agentes naturais que induzem a cicatrização e regeneração da perda tissular através de múltiplos mecanismos. Esta fitomedicina não é somente barata e acessível, como também relativamente segura⁽¹²⁸⁾. Muitos laboratórios fitofarmacêuticos tem concentrado seus esforços na identificação de constituintes ativos e modos de ação de várias plantas medicinais⁽¹²⁹⁾. O valor medicinal das plantas está em constituintes fitoquímicos

bioativos que apresentam ação fisiológica no corpo humano. Dentre eles estão alcaloides, óleos essenciais, flavonoides, taninos, terpenoides, saponinas e compostos fenólicos^(130,131).

Algumas plantas têm sido utilizadas para a cicatrização, dentre elas: *Aloe barbadensis* Miller (Aloe vera), *Brugmansia suaveolens* (dama da noite), *Eupatorium laevigatum* (erva de Santa Maria), *Galinsoga parviflora* (Picão branco), *Iresine herbsti* (mussuru), *Kalanchoë tubiflora* (bálsamo brasileiro), *Petiveria alliacea* (guiné), *Pluchea sagittalis* (arnica), *Piper regnellii* (pariparoba), *Schinus molle* (aroeira), *Sedum dendroideum* (bálsamo), *Waltheria douradinha* (douradinha), *Xanthium cavanillesii* (carrapicho), *Stryphnodendron barbatiman* (barbatimão)^(132,133,134). Entre as indicações para a aplicação tópica das plantas estão úlceras de pé diabético, lesões de grau I e II e queimaduras⁽¹³²⁾. Poucas espécies de Aloe têm sido consideradas de importância comercial, entre elas Aloe vera é considerada a mais potente e popular no campo de pesquisa⁽¹³⁵⁾, Aloe vera se originou na África do Sul, mas tem sido localizada em climas tropicais e subtropicais secos, incluindo o sul dos Estados Unidos da América⁽¹³⁶⁾. Esta planta tem um efeito direto no processo de cicatrização, que é manifestado por aumento da taxa de área de contração da ferida, devido à síntese de colágeno^(137,138).

A utilização de plantas para o tratamento de feridas foi fortemente influenciada pelas culturas indígenas, africanas e europeias⁽¹³⁹⁾. Dessa forma, atualmente, várias plantas medicinais têm sido aplicadas cuidadosamente como tratamento de feridas, visto que possuem atividade, durante a cicatrização⁽¹⁴⁰⁾. Medicina à base de plantas ainda é o alicerce de cerca de 75-80% da população mundial, principalmente em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento⁽¹⁴²⁾.

A partir de 2006, o Ministério da Saúde brasileiro implementou a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF)⁽¹⁴¹⁾, que visa estimular o acesso às plantas medicinais, para o cuidado em saúde, de forma eficaz e segura⁽¹³²⁾. Além disso, apresenta uma lista com 66 plantas medicinais que podem ser utilizadas e distribuídas pelos serviços de

saúde, elucidando aspectos como dose, preparação e contraindicações⁽¹⁴¹⁾. A Organização Mundial da Saúde (WHO) possui diretrizes para a avaliação de medicamentos à base de plantas, e é um guia que enumera pontos a serem analisados (propriedades farmacológicas, estabilidade, preparo) nesta terapia⁽¹⁴³⁾.

Apesar dos modernos tratamentos de pele, o uso tradicional de produtos à base de plantas representa um importante papel na cicatrização de feridas, especialmente em medicina complementar⁽¹⁴⁴⁾. Existem relatos quanto à atividade antimicrobiana, anti-inflamatória e cicatrizante de várias plantas⁽¹²⁸⁾. Entretanto, a maioria dos estudos relatados foram feitos em modelos experimentais, sendo escassos os ensaios clínicos randomizados⁽¹³²⁾. Dessa forma, apesar das plantas apresentarem propriedades, que estimulam a cicatrização de feridas (atividade antimicrobiana e redução do processo inflamatório), a maioria delas apresenta efeito citotóxico, que pode limitar sua aplicação para o tratamento de feridas⁽¹³³⁾, devendo, portanto, ser melhor avaliada sua aplicação.

4.2 Terapias modernas

Geralmente, as terapias modernas são mais caras do que as tradicionais, e são disponibilizadas em países desenvolvidos⁽¹⁴⁵⁾.

4.2.1 Hidrogel

Os hidrogéis têm sido definidos como sistemas de dois ou multicomponentes de uma estrutura tridimensional de cadeias de polímeros e água, a qual preenche o espaço entre as macromoléculas. Dependendo das propriedades dos polímeros usados, bem como a natureza e densidade das ligações, tais estruturas em equilíbrio podem conter grandes quantidades de água⁽¹⁴⁶⁾. É um composto transparente, incolor, formado por 77,7% de água, 2,3% de carboximetilcelulose (CMC) e 20% de propilenoglicol (PPG)⁽¹⁴⁷⁾. É indicado para remoção de crostas de tecido desvitalizado de feridas abertas por meio do desbridamento autolítico. A água mantém o meio úmido, a CMC facilita a reidratação celular e o PPG estimula a liberação

de exsudato. Dessa forma, pode ser utilizado em feridas com mínima a moderada exsudação, cobertas ou não por tecido de granulação e pequenas cavidades, sendo contraindicado para queimaduras de terceiro grau^(70,148).

Os benefícios do desbridamento autolítico incluem: facilidade de uso, tópico indolor e preservação do tecido saudável. No entanto, o uso excessivo ou a aplicação em ferida altamente exsudativa causa maceração da pele perilesional, que impede o avanço do processo cicatricial⁽¹⁴⁹⁾. Estudo clínico randomizado realizado em pacientes com lesão por pressão, sob cuidados prolongados, mostrou que desbridamento enzimático com collagenase clostridial apresentou melhores características quanto à formação de tecido de granulação, área de superfície do ferimento e fechamento da ferida, do que os pacientes tratados com hidrogel⁽¹⁵⁰⁾.

4.2.2 Hidrocoloide

Originalmente, o hidrocoloide foi utilizado no cuidado com estomas, sendo patenteado em 1967. Entretanto apenas na década de 80, utilizou-se este produto para o tratamento de lesões cutâneas⁽¹⁵¹⁾. É uma cobertura oclusiva, interativa e aderente de feridas, que cria um ambiente úmido para a cicatrização^(152,153).

Os hidrocoloides clássicos consistem de polisorbutileno, carboximetilcelulose sódica, gelatina e pectina. Estas coberturas absorvem o fluido da lesão transformando-o em gel⁽¹⁵¹⁾. As coberturas de hidrocoloide são estéreis e disponíveis em diferentes apresentações: placa (adesiva e não adesiva), gel, pasta, grânulo e pó⁽¹⁵⁴⁾. Esta cobertura pode ser mantida no leito da ferida de cinco a sete dias, conforme o tipo de lesão e o nível de exsudato⁽¹⁵⁴⁾, possibilitando poucas trocas da cobertura e gerando um ambiente ideal para a cicatrização: aquecido e úmido, além de não requerer cobertura secundária⁽⁷⁰⁾.

As coberturas de hidrocoloide são populares e amplamente utilizadas, apesar das poucas evidências conclusivas quanto a sua aplicação. Podem ser usadas em variadas situações tais como em pés diabéticos, feridas cirúrgicas, lesões por pressão, feridas com

tecido necrosado e úlceras superficiais⁽¹⁵⁴⁾. Esta cobertura é contraindicada em feridas infectadas e altamente exsudativas e caso haja sensibilidade aos componentes do produto^(70,155). Dessa forma, o uso inapropriado do hidrocoloide tanto em feridas infectadas quanto a manutenção desta cobertura por longo período tem resultado em efeitos negativos para o processo de cicatrização⁽¹⁵⁶⁾.

O hidrocoloide é opaco, não permitindo a visualização do leito da ferida, além disso, o gel formado pela interação do exsudato com a placa libera odor desagradável, e o aspecto pode ser confundido com secreção purulenta, inclusive a pele íntegra ao redor da ferida pode ser sensibilizada pelo contato prolongado⁽⁷⁰⁾. Há poucos estudos, que comparem hidrocoloides produzidos por diferentes fabricantes, e há um número reduzido de pesquisas que comparem este produto a outros tipos de coberturas⁽¹⁵⁴⁾. Dessa forma é desafiador determinar o verdadeiro valor dos hidrocoloides entre outros produtos⁽¹⁵⁴⁾. Assim, mais pesquisas devem ser realizadas com intuito de comparar a efetividade do hidrocoloide a espumas, alginatos e hidrogeis em diferentes tipos de feridas⁽¹⁵⁴⁾.

4.2.3 Alginato de cálcio

É um tipo de cobertura fibrosa, contendo ácido algínico extraído de algas marinhas marrons e íons de cálcio e sódio⁽¹⁵⁷⁾.

Este produto pode ser encontrado na forma de gel, placa e fita ou cordão, ou associado a outros produtos⁽¹⁵⁸⁾. As placas são compostas por uma camada externa de poliuretano e camada interna composta de gelatina, pectina e carboximetilcelulose sódica⁽¹⁵⁷⁾, são adequadas às feridas rasas. A fita é ideal para feridas profundas e cavitárias; ambas as apresentações apresentam alto poder de absorção, sendo indicadas para feridas altamente exsudativas e sanguinolentas, com ou sem infecção^(158,159). Entretanto, seu uso não é recomendado em feridas com presença de necrose seca. Esta cobertura oclusiva promove: hemostasia, devido à troca iônica entre alginato, sangue e exsudato, que propicia a

coagulação; absorção do exsudato; formação de tecido de granulação; interação com o exsudato da ferida, que forma um gel que mantém o meio úmido, além de auxiliar no desbridamento autolítico, acelerando a cicatrização^(157,159).

A frequência de trocas desta cobertura é determinada, conforme a quantidade de exsudato presente na ferida podendo ocorrer com intervalo de até sete dias, exceto em feridas infectadas, cuja troca recomendada é a cada 24 horas e em feridas limpas, com sangramento, que a troca deve ocorrer a cada 48 horas⁽¹⁵⁷⁾. É considerada uma cobertura primária, que pode ser recortada, no entanto necessita de outra secundária, por exemplo, gaze estéril e atadura. Além disso, dependendo do tipo de alginato utilizado, poderá ocorrer maceração da pele íntegra ao redor da ferida⁽⁷⁰⁾.

Embora o alginato de cálcio seja uma cobertura frequentemente utilizada para o tratamento de lesões agudas e crônicas, ainda há desconhecimento pelos profissionais de saúde, quanto à indicação desta cobertura interativa⁽¹⁶⁰⁾. Tendo em vista que, ocorre falta de padronização da aplicação adequada deste produto nos serviços de saúde e sua atuação na cicatrização das lesões ainda não está suficientemente estabelecida na prática clínica⁽¹⁶⁰⁾.

4.2.4 Laserterapia de baixa potência

A incorporação do laser (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation), como instrumento terapêutico na área biomédica tem ocorrido, desde 1960, através de Theodore Maiman⁽¹⁶¹⁾. A laserterapia de baixa potência distingue-se do laser tradicional por ser atérmica⁽¹⁶²⁾.

Os efeitos do laser de baixa potência podem ser observados no comportamento dos linfócitos (aumento da proliferação e ativação); dos macrófagos, aumentando a fagocitose; elevando a secreção de fatores de crescimento e intensificando a reabsorção tanto de fibrina quanto de colágeno, e na estimulação da angiogênese^(161,163).

Quanto ao protocolo de irradiação, a utilização dos lasers pode diferir quanto ao tipo de meio ativador, à potência e dose utilizada e, também, quanto ao modo, tempo de irradiação e número de aplicações⁽¹⁶⁴⁾. Conforme Andrade et al (2014)⁽¹⁶¹⁾, doses compreendidas entre 3-6 J/cm² parecem ser mais eficazes, já que doses acima de 10 J/cm² estão associadas a efeitos deletérios. Além disso, comprimentos de onda compreendidos entre 632,8 e 1000nm apresentam resultados mais satisfatórios no processo de cicatrização tecidual⁽¹⁶¹⁾. Pode ser aplicada em lesões por pressão, úlceras de diversas etiologias, incluindo de diabéticos, e em feridas crônicas.

Os efeitos fotobiológicos da radiação laser, convencionalmente, podem ser divididos em curto e longo prazo, sendo as respostas de curto prazo, as quais os efeitos podem ser observados poucos segundos ou minutos após a irradiação, e as de longo prazo, cujas respostas ocorrem horas ou ainda dias após o final da irradiação, envolvendo biossíntese celular, especialmente na fase proliferativa da inflamação do processo cicatricial⁽¹⁶⁵⁾.

A laserterapia de baixa potência exerce um importante efeito sobre o processo ulcerativo, resultando na redução do tempo de cicatrização⁽¹⁶⁶⁾. Entretanto, alguns mecanismos envolvidos nessa resposta ainda permanecem obscuros, principalmente no que se refere aos efeitos do laser sobre a cadeia respiratória mitocondrial e sobre os biomarcadores de estresse oxidativo⁽¹⁶⁷⁾. Além disso, há inconsistência nos resultados publicados, quanto a sua eficácia, devido à heterogeneidade dos parâmetros físicos e clínicos utilizados nos diferentes estudos. Dessa forma, são necessários estudos prospectivos controlados, para o esclarecimento da efetividade desta modalidade terapêutica e, esclarecimento quanto aos parâmetros físicos a serem utilizados⁽¹⁶²⁾.

4.2.5 Oxigenoterapia hiperbárica

A oxigenoterapia hiperbárica surgiu em 1622, para fins medicinais, entretanto apenas em 1965, foram documentadas as primeiras aplicações para o tratamento de lesões cutâneas⁽¹⁶⁸⁾.

A oxigenoterapia hiperbárica consiste na administração de uma fração inspirada de oxigênio próxima de um (oxigênio puro ou a 100%) em ambiente com uma pressão superior (geralmente duas a três vezes) à pressão atmosférica ao nível do mar. Este aumento de pressão resulta em aumento da pressão arterial e tecidual de oxigênio (2000 mmHg e 400 mmHg, respectivamente), responsável pelos efeitos fisiológicos e terapêuticos desta terapia⁽¹⁶⁹⁾. É uma terapia adjuvante, ou seja, aplica-se em conjunto com outras medidas de tratamento⁽¹⁷⁰⁾, sendo um complemento para a cicatrização de feridas complexas.

A indicação da oxigenoterapia hiperbárica contempla casos tais como de úlceras de pé diabético, lesões por radiação, trauma ou esmagamento, úlceras venosas e queimaduras⁽¹⁷¹⁾. Nem todos os pacientes podem ser submetidos a esta terapêutica, cada caso deve ser bem avaliado antes do início do tratamento. Dessa forma, em pacientes diabéticos é aconselhável monitorizar os níveis glicêmicos, já que o oxigênio hiperbárico poderia induzir hipoglicemias, por mecanismos ainda pouco compreendidos⁽¹⁷²⁾, casos de pneumotórax tem contraindicação absoluta para sessões dentro de uma câmara hiperbárica, entre os pacientes com câncer, ainda não há consenso a respeito da interação de agentes quimioterápicos e oxigênio hiperbárico, portanto, nestes casos, a indicação desta terapia deve ser bem avaliada⁽¹⁷³⁾.

Dentre os benefícios da oxigenoterapia hiperbárica estão: melhora da hipóxia tecidual, aumento da perfusão, redução do edema, queda na regulação das citocinas inflamatórias, proliferação de fibroblastos, produção de colágeno e angiogênese⁽¹⁶⁹⁾.

Apesar das indicações da oxigenoterapia hiperbárica, para o tratamento de lesões de difícil cicatrização, ainda existe insuficiente conhecimento dos profissionais de saúde quanto à aplicação desta terapia. Além disso, a inserção do enfermeiro neste campo de atuação só

ocorreu a partir de 2008⁽¹⁶⁹⁾. Dessa forma, faltam estudos de natureza clínica e epidemiológica⁽¹⁶⁹⁾. Sendo assim, conhecimentos mais aprofundados quando as indicações e os respectivos resultados desta terapia podem propiciar o encaminhamento adequado de pacientes para esta terapêutica, visando uma assistência e tratamento de melhor qualidade para feridas complexas. Até o momento, a eficácia não está comprovada e seu mecanismo de ação ainda não está totalmente esclarecido. Evidências sugerem que a adição de oxigenoterapia hiperbárica é efetiva em úlceras de pés diabéticos, mas que este benefício não é observado a longo prazo⁽¹⁷⁴⁾.

4.2.6 Terapia de pressão subatmosférica-pressão negativa-vácuo

Em 1995, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou o uso da terapia de pressão negativa – negative-pressure wound therapy (NPWT) – para o tratamento de feridas de difícil cicatrização⁽¹⁷⁵⁾. Argenta e Morykwas (1997) propuseram a utilização de pressão negativa (Vacuum Assisted Closure – V.A.C.® - KCI, USA), como método de tratamento de feridas complexas. Atualmente, este tratamento tem sido utilizado para tratar feridas de variadas etiologias, dentre elas enxertos de pele, lesões cirúrgicas infectadas, feridas crônicas, lesões por pressão grau três e quatro, úlceras de pé diabético, feridas de membro inferior isquêmico e úlceras venosas, especialmente àquelas em que as terapias não foram responsivas^(175,176,177). Em feridas crônicas, recomenda-se desbridamento prévio, para remoção de tecido necrótico e não viável, tendo em vista que a pressão negativa não é recomendada para lesões com tecido necrosado⁽¹⁷⁵⁾. Sendo assim, esta terapia pode ser utilizada tanto para facilitar o fechamento de lesões cirúrgicas, quanto para o progresso do fechamento de feridas por intenção secundária⁽¹⁷⁷⁾.

A pressão negativa é um tratamento não invasivo, que envolve a aplicação controlada de pressão subatmosférica no leito da ferida, atua através de esponja hidrofóbica de poliuretano (ou cobertura de espuma de prata) conectada por um tubo plástico à bomba de

vácuo^(178,179). O curativo sob pressão negativa consiste, portanto, na aplicação desta esponja estéril na cavidade da ferida, em quantidade suficiente, que seja capaz de cobrir todo leito da ferida, sendo vedada com filme transparente, obtendo-se assim um selo hermeticamente fechado^(178,180), onde então é aplicada uma pressão subatmosférica através do tubo rígido conectado a um aspirador⁽¹⁸⁰⁾. A bomba, ao ser ligada, produz pressão negativa no sistema e na ferida⁽¹⁷⁸⁾. A pressão pode ser ajustada de 50 a 125 mmHg e utilizada de forma contínua ou intermitente, devendo ser mantida de 22 a 24h por dia, para otimização do tratamento^(178,181). O reservatório dos fluídos é removido, quando está com aproximadamente dois terços da sua capacidade, e a esponja e o filme, geralmente requerem mudança a cada 24-48h⁽¹⁸¹⁾. Esta terapia promove a drenagem do exsudato do leito da ferida e do espaço intersticial, reduzindo a colonização bacteriana e o edema, além de estimular o fluxo sanguíneo local, angiogênese, proliferação de fibroblastos, células endoteliais e a formação do tecido de granulação, promovendo, dessa forma, a cicatrização^(178,179).

Apesar de a pressão negativa ser descrita como segura e eficaz, há escassez relativa de estudos comparativos, incluindo estudos clínicos randomizados, quanto a sua utilização⁽¹⁷⁷⁾. Além disso, este tratamento não pode substituir o desbridamento minucioso, sendo, dessa forma, contraindicado em feridas que contenham tecido necrótico⁽¹⁷⁷⁾. Outra desvantagem é que também pode interferir na qualidade de vida dos pacientes. Tendo em vista que, pode ocorrer o impacto da utilização prolongada da pressão negativa em casos de fechamento por segunda intenção. Embora esta terapia seja teoricamente portátil e adequada para uso em casa, ela é barulhenta (interferência no sono) e pesada (difícil carregamento), afetando, portanto, o bem-estar dos pacientes, durante o processo de cicatrização das lesões^(179,182). Além disso, os custos associados a esta terapia incluem: aluguel das máquinas portáteis a vácuo por dia, custo das embalagens de sucção e das coberturas adesivas, que variam em três diferentes tamanhos (dependendo do tamanho da ferida). Calcula-se que o custo médio para cada aplicação de

pressão subatmosférica seja de \$111.18⁽¹⁸³⁾. Sendo assim, o custo associado a esta terapia pode limitar seu uso em locais com orçamentos limitados, tais como hospitais públicos ⁽¹⁸³⁾.

5. Como abordar os custos de um tratamento?

Uma ferida de difícil tratamento aumenta o tempo de hospitalização, eleva os custos financeiros e acarreta maiores taxas de morbimortalidade⁽¹⁷⁸⁾. Para a maioria dos tratamentos, o custo dispensado para a cicatrização aumenta proporcionalmente com o aumento da área da lesão, áreas mais extensas claramente necessitam de mais recursos materiais e demandam mais tempo para execução do curativo⁽¹⁸⁴⁾(Tabela 1). Feridas crônicas mais comuns (lesões por pressão, feridas associadas ao diabetes e úlceras venosas) representam custo de US\$2,85 bilhões por ano em internações hospitalares, públicas e cuidados residenciais⁽¹⁸⁵⁾, já os custos financeiros individuais dos portadores de feridas crônicas tem sido pouco relatados⁽¹⁸⁵⁾, possivelmente devido a variação de subsídios oferecidos entre os países. Os custos financeiros pessoais advêm de curativos (US\$ 150 em dois meses)⁽¹⁸⁵⁾, transporte, consultas e medicações. Wounds Australia, estima que pacientes acometidos por úlceras venosas, gastem cerca de 27,5 milhões de dólares ao ano⁽¹⁸⁶⁾.

As avaliações de eficácia/efetividade dos tratamentos aplicados devem ser realizadas para verificar a eficiência do procedimento, sendo que comparações de custos são importantes, uma vez que somente o preço individual das coberturas pode não ser o melhor indicador de economia no consumo de recursos⁽¹⁸⁴⁾.

Considerando a redução no tempo de reparo tecidual e no número de intervenções, o conhecimento e a habilidade dos profissionais da saúde são fundamentais para escolha do tratamento mais efetivo e econômico⁽¹⁸⁴⁾, já que ao se escolher ou indicar um tratamento são consideradas condições, que favoreçam o processo de cicatrização. Dessa forma, dentre as coberturas indicadas a frequência de troca e o custo associado à limpeza do leito da ferida devem considerados⁽¹⁸⁷⁾.

6. Tratamento de feridas com coberturas: como escolher a certa?

Existem milhares de coberturas disponíveis para escolha no mercado. Dessa forma, é imprescindível, que os profissionais de saúde, tenham familiaridade com as características da cobertura ideal⁽¹⁸⁸⁾. É considerada cobertura ideal, a que melhor promove o processo de cicatrização, mantendo a umidade, removendo o excesso de exsudato, permitindo isolamento térmico e trocas gasosas, adaptando-se a superfície da ferida, facilitando, quando necessário, o desbridamento, minimizando formação de necrose, evitando contaminação microbiana, sendo não tóxica, não aderente e confortável, consequentemente, evitando dor ou trauma a cada troca^(189,190).

A promoção de um ótimo ambiente para a cicatrização das feridas é um fator determinante para o reparo tecidual. Dessa forma, o leito da ferida deve ser propício, apresentando adequada perfusão, limpeza, ausência de infecção, tecido necrótico e corpos estranhos⁽¹⁹⁰⁾. Assim, a habilidade dos profissionais em selecionar a cobertura mais apropriada para cada tipo de lesão pode determinar o sucesso da cicatrização⁽⁹⁹⁾.

A seleção e uso apropriado de coberturas, que melhorem o ambiente local da ferida são parte do plano de tratamento global do paciente. Este plano deve, também, incluir o desbridamento de tecidos não viáveis e o tratamento de fatores sistêmicos, que afetam a cicatrização de feridas⁽¹⁸⁸⁾. Além disso, o profissional de saúde deve identificar os objetivos do cuidado de feridas, para cada paciente individualmente, escolhendo entre as múltiplas opções de cobertura as que atendam estas metas⁽¹⁸⁸⁾, visto que não existe cobertura que possa ser usada em todos os tipos de feridas existentes e durante todo processo cicatricial. Uma vez que as feridas cicatrizam de maneira distinta, uma abordagem individual para a seleção da cobertura ideal é essencial. Dessa forma, a escolha deve ser baseada no status nutricional do paciente, etiologia e microambiente da ferida⁽¹⁹¹⁾. Assim, cabe a este profissional manter-se

atualizado quanto ao resultado das pesquisas, que informam a melhor prática e avanços tecnológicos que acelerem a cicatrização⁽¹⁹²⁾.

Os profissionais de saúde esforçam-se, para promover a qualidade do cuidado de feridas em um contexto custo-efetivo, sendo que suas opções para a escolha de coberturas, inúmeras vezes, podem estar limitadas⁽¹⁹³⁾. Dessa forma, os enfermeiros escolhem a cobertura mais apropriada, para suprir às necessidades do paciente com recursos limitados entre um número imenso de coberturas disponíveis⁽¹⁹³⁾.

As evidências clínicas que sustentam a escolha da cobertura são, frequentemente, referentes a poucos ensaios clínicos randomizados, que suportam as decisões para o tratamento elencado⁽¹⁹⁰⁾. Além disso, existem inúmeras coberturas, atualmente, disponíveis, e vários profissionais não tem experiência de trabalho com parte delas⁽¹⁹⁰⁾. Dessa forma, o entendimento dos princípios básicos da cicatrização de feridas e uma avaliação sistemática de cada paciente, auxiliará aos profissionais de saúde a opção pelo tratamento ideal⁽¹⁸⁹⁾.

Assim, é importante, não só que a cobertura execute a função, que se predispõe, mas também que apresente custo e efetividade clínica⁽¹⁹⁰⁾. Tendo em vista que, fatores como tempo de cicatrização, custos de enfermagem, frequência de mudança de cobertura, necessidade de coberturas secundárias, antimicrobianos e analgésicos também devem ser considerados, ao se selecionar uma cobertura para feridas⁽¹⁹⁰⁾. Portanto, a compreensão dos mecanismos básicos envolvidos na cicatrização de feridas e o conhecimento do tipo e função de cada cobertura disponível permitem uma abordagem sistemática para a seleção da cobertura, que está integrada em um plano individualizado de atendimento ao paciente⁽¹⁹⁰⁾.

Considerações Finais

Tratar uma ferida ultrapassa a escolha do melhor tratamento, a maioria das feridas que não cicatrizam resultam de condições de base, comorbidades associadas aos pacientes. Tanto diabetes, quanto obesidade e doenças vasculares representam um risco iminente ao

desenvolvimento de uma ferida, que não cicatriza. Diante disto, com o aumento da expectativa de vida e de doenças crônicas, o cuidado referente a feridas crônicas é uma necessidade. Não existe tratamento que possa ser utilizado, durante todas as fases de cicatrização, dessa forma a associação de tratamentos tradicionais e modernos pode ser a melhor alternativa para o completo reparo tecidual em menor período. Buscar terapias, produtos e coberturas, que atuem em sinergismo pode potencializar/direcionar a cicatrização.

Alguns tratamentos continuam sendo os mais tradicionais, dentre eles hidrogel, entretanto terapias alternativas como papaína e desbridamento biológico, podem ser eficazes e viáveis formas terapêuticas, para o tratamento de lesões de difícil cicatrização, com tecido necrosado. Assim, o conhecimento quanto às propriedades farmacológicas, potencial de ação e de reparo tecidual de cada terapêutica conduz o profissional de saúde na prescrição do mais adequado tratamento. Isto, consequentemente, reduz gastos e assegura o reestabelecimento da saúde ao paciente.

Agradecimentos

Este estudo foi financiado em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Referências

- 1-Declair V. Tratamento de úlceras crônicas de difícil cicatrização com ácido linoleico. *J Bras Med* 2002;82(6):36-41.
- 2-Jacobs DO. First Exposure to General Surgery. In: Erdmann D, Stokes TH. Wound healing and wound management. Carolina do Norte: McGraw-Hill, 2007:121-35.
- 3-Lindholm C, Searle R. Wound management for the 21st century: combining effectiveness and efficiency. *Int Wound J* 2016;13(2):5-15.
- 4-Santos JB, Porto SG, Suziki LM, Antoniazzi JL, Echer EC. Avaliação e tratamento de feridas: orientações aos profissionais de saúde. Porto Alegre: Assessoria de Comunicação Social HCPA, 2011.
- 5-Harding, K. Understanding healing after skin breakdown. In: MARKS, Ronald. Skin breakdown – the silent epidemic. Hull: Smith and Nephew Foundation, 2007:13-6.
- 6.Secretaria Municipal da Saúde. Manual de assistência integral às Pessoas com Feridas. Ribeirão Preto, 2011. Accessed 7 November 2016.
http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1340367448manual_feridas_2011.pdf.
- 7-Werdin F, Tenenhaus M, Rennekampff HO. Chronic wound care. *Lancet* 2008;372(9653):1860-2.
- 8-Smaniotto PHS, Galli R, Carvalho VF, Ferreira MC. Tratamento clínico das feridas – curativos. *Rev Med* 2010;89(3/4):137-41.
- 9-Ferreira MC, Tuma JRP, Carvalho VF, Kamamoto F. Complex wounds. *Clinics* 2006;61:571-78.
- 10- Davis J,McLister A. Introduction to Wound Management. In: Davis J, McLister A, Cundell J, Finlay D, editors. Smart Bandage Technologies: Design and Application. London: Elsevier. 2016: 1-35.

- 11-Posnett J, Franks PJ. The burden of chronic wounds in the UK. *Nurs Times* 2008;104(3):44-5.
- 12-Ayello EA, Dowsett C, Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, Harding K, Romanelli M, Stacey M, Teot L, Vanscheidt W. TIME heals all wounds. *Nursing* 2004;34(4):26-41.
- 13-Frykberg RG, Banks J. Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. *Adv wound care* 2015;4(9):1-23.
- 14-Hampton S. Selecting wound dressings for optimum healing. *Nurs Times* 2015; 111(49/50):20-3.
- 15-Borges EL. Feridas: Como tratar. Belo Horizonte: Coopmed, 2001.
- 16-Hampton S, Collins F. Tissue Viability. 1ed. London: Whurr Publications, 2003: 220.
- 17-Guest JF, Ayoub N, McIlwraith T, Uchegbu I, Gerrish A, Weidlich D, Vowden K, Vowden P. Health economic burden that wounds impose on the National Health Service in the UK. *BMJ open* 2015; 5(12):1-8.
- 18-Harding K. 'Woundology'— an emerging clinical specialty. *Int Wound J* 2008;5(5):597.
- 19-Nwomeh BC, Yager DR, Cohen IK. Physiology of the chronic wound. *Clin Plast Sur* 1998;25:341-56.
- 20-Menke NB, Ward KR, Witten TM, Bonchev DG, Diegelmann RF. Impaired wound healing. *Clinics Dermatol* 2007;25:19-5.
- 21-Sun X, Ni P, Wu M, Huang Y, Ye J, Xie T. A Clinicoepidemiological Profile of Chronic Wounds in Wound Healing Department in Shanghai. *Int J Low Extrem Wounds* 2017;16(1):36-44.
- 22-Ministério da Saúde. Brasil, 2015. Accessed 10 April 2017. <http://alerjln1.alerj.rj.gov.br>.
- 23-Vowden K, Vowden P, Posnett J. The resource costs of wound care in Bradford and Airedale primary care trust in the UK. *J Wound Care*. 2009;18(3):93-4.

- 24-Sen CK, Gordillo GM, Roy S, Kirsner R, Lambert L, Hunt TK, Gottrup F, Gurtner GC, Longaker MT. Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy. *Wound Repair Regen* 2009;17(6):763-71.
- 25-Tricco AC, Cogo E, Isaranuwatthai W, Khan PA, Sanmugalingham G, Antony J, Hoch JS, Straus SE. A systematic review of cost-effectiveness analyses of complex wound interventions reveals optimal treatments for specific wound types. *BMC Medicine* 2015; 13(90):1-16.
- 26-Market Research, 2018. Accessed 15 November 2018. <https://www.marketresearch.com/>
- 27-Posnett J, Gottrup F, Lundgren H, Saal G. The resource impact of wounds on health-care providers in Europe. *J Wound Care* 2009;18:154-61.
- 28-Upton D. Psychological aspects of wound care: implications for clinical practice. *JCN* 2014; 28(2):52-7.
- 29-Lopes FM, Bonato ZF. Cuidados aos portadores de úlcera venosa: percepção dos enfermeiros da Estratégia de Saúde da Família. *Rev Eletrônica Enferm* 2012;28:147-58.
- 30-Robinson H, Norton S, Jarrett P, Broadbent, E. The effects of psychological interventions on wound healing: A systematic review of randomized trials. *Br J Health Psychol* 2017; 22: 805-35.
- 31-Costa IKF, Nóbrega WG, Costa IKF, Torres GV, Lira ALBC, Tourinho FSV, Enders BC. Pessoas com úlceras venosas: estudo do modo psicossocial do modelo adaptativo de Roy. *Rev Gaúch Enferm* 2011;32(3): 561-68.
- 32-Potter P, Perry AG. Fundamentos de enfermagem. 6ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008.
- 33-Lara MO, Pereira ACJ, Pinto JSF, Vieira NF, Wichr P. Significado da ferida para portadores de úlceras crônicas. *Cogitare Enferm* 2011;16(3):471-77.

- 34-Bedin LF, Busanello J, Sehnem GD, Silva FM, Poll MA. Estratégias de promoção da autoestima, autonomia e autocuidado das pessoas com feridas crônicas. *Rev Gaúch Enferm* 2014;35(3):61-7
- 35-Silva MH, Jesus MCP, Merighi MAB, Oliveira DM, Biscotto SGPS. O cotidiano do homem que convive com a úlcera venosa crônica: estudo fenomenológico. *Rev Gaúch Enferm* 2013;34(3):95-101.
- 36-Santos VLCG, Sellmer D, Massulo MME. Confiabilidade interobservadores do Pressure Ulcer Scale for Healing (PUSH), em pacientes com úlceras crônicas de perna. *Rev Latinoamericana Enferm* 2007;15(3):391-96.
- 37-Albuquerque ER. Análise da produção bibliográfica sobre qualidade de vida de portadores de feridas crônicas. *SaudPesq* 2011;4(2):147-152
- 38-Naylor WA. A guide to wound management in palliative care. *Int J Palliat Nurs* 2005;11(11):573-79.
- 39-Maddox D. Effects of venous leg ulceration on patients' quality of life. *Nurs Stand* 2012;26(38):42-9.
- 40-Mandelbaum SH, Di Santis EP, Mandelbaum MHS. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares – Parte I. *An Bras Dermatol* 2003;78(4):393-408.
- 41-Santos JS, Vieira ABD, Kamada I. A Rosa Mosqueta no tratamento de feridas abertas: uma revisão. *Rev Bras Enferm* 2009;62(3):457-62.
- 42-Kanj LF, Wilking SV, Phillips TJ. Pressure ulcers. *J. Am. Acad. Dermatol* 1998; 38:517-36.
- 43-Ferreira AM, Frota OP, Rigotti MA, Almeida WA, Moura ES, Christofolletti G. Topical therapy of wounds: availability and use in primary health care centers. *J Nurs UFPE*, 2015;9(5):8401-10.

- 44-Sen CK, Gordillo GM, Roy S, Kirsner R, Lambert L, Hunt TK, Gottrup F, Gurtner GC, Longaker MT. Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy. *Wound Repair Regen* 2009;17:763-71.
- 45-Moseley R, Stewart J, Stephens P, Waddington RJ, Thomas DW. Extracellular matrix metabolites as potential biomarkers of disease activity in wound fluid: lessons learned from other inflammatory diseases? *Br J Dermatol* 2004;150(3):401-13.
- 46-Paggiaro AO, Neto NT, Ferreira MC. Princípios gerais do tratamento de feridas. *Rev Med* 2010;89(3/4):132-36.
- 47-Dreifke MB, Jayasuriya AAB, Jayasuriya AC. Current wound healing procedures and potential care. *Mater Sci Eng* 2015;48:651-62.
- 48-Pereira AL, Bachion MM. Tratamento de feridas: análise da produção científica publicada na Revista Brasileira de Enfermagem de 1970-2003. *Rev Bras Enferm* 2005; 58(2):208-13.
- 49-Ramírez R, Dagnino B. Curación de heridas. Antiguos conceptos para aplicar y entender su manejo avanzado. *Cuad Cir* 2006;20:92-9.
- 50-Azevedo IC. Tratamento de feridas: a especificidade das lesões oncológicas. *SaudPesq* 2014;7(2):303-13
- 51-Dealey C. Cuidando de feridas. 1ed. São Paulo: Atheneu, 1996. 256p
- 52-Godoy JMP, Prado PA. Ácidos gordos essenciais enriquecidos com vitamina A, E e ácido linoleico como pensos em feridas crônicas. *Rev Port Med Geral Fam* 2005;21:193-95.
- 53-Musegante AFA, Olhê LA, Godoy JMP, Godoy MF. Avaliação de curativos hidroativos e hidrogéis na epitalização de feridas em ratas. *HB cient*, 1997;4(3):205-8.
- 54-WHO: Traditional Medicine Strategy 2002–2005. World Health Organization, 2002.
- 55-WHO: The Regional Strategy for Traditional Medicine in the Western Pacific (2011–2020). World Health Organization, 2012.

- 56-Bodeker GC, Ryan TJ, and Ong CK: Traditional approaches to wound healing. *Clin Dermatol* 1999; 17: 93.
- 57-Angelis RC. Fisiologia da nutrição humana: aspectos básicos aplicados e funcionais. São Paulo: Atheneu, 2007
- 58-Mahan K, Escott-Stump S. Krause: alimentos, nutrição e dietoterapia. 11ed. São Paulo: Roca; 2005.1242p
- 59-Ferreira AM, Souza BMV, Rigotti MA, Loureiro MRD. Utilização dos ácidos graxos no tratamento de feridas: uma revisão integrativa da literatura nacional. *Rev Esc Enferm USP* 2012;46(3):752-60.
- 60-Marques SR, Peixoto CA, Messias JB, Albuquerque AR, Silva Junior VA. The effects of topical application of sunflower-seed oil on open wound healing in lambs. *Acta Cir Bras* 2004;19(3):196-209.
- 61-Declair V. Aplicação do triglicerídeos de cadeia média (TCM) na prevenção de úlceras de decúbito. *Rev Bras Enferm* 1994;47(1):27-30.
- 62-Protey C. Investigation of functions of essential fatty acids in the skin. *Br J Dermatol* 1977;97(1):29-38.
- 63-Manhezi AC, Bachion MM, Pereira AL. Utilização de ácidos graxos essenciais no tratamento de feridas. *Rev Bras Enferm* 2008;61(5):620-29.
- 64-Hatanaka E, Curi R. Ácidos graxos e cicatrização: uma revisão. *Rev Bras Farmacogn*, 2007;88(2):53-8.
- 65-Magalhães MSF, Fachine FV, Macedo RN, Monteiro DLS, Oliveira CC, Brito GAC, Moraes ME, Moraes MO. Effect of a combination of medium chain triglycerides, linoleic acid, soy lecithin and vitamins A and E on wound healing in rats. *Acta Cir Bras* 2008;23(3):262-69.

- 66-Mota D, Menezes GD, Santos ICMC, Carvalho MS, Santana MDA, Gama WO, Pinheiro FGMS. Evidências na utilização dos ácidos graxos essenciais no tratamento de feridas. *Ciências Biológicas Saúde Unit*, 2015;2(3):55-64.
- 67-Pieper B, Caliri MH. Nontraditional wound care: A review of the evidence for the use of sugar, papaya/papain, and fatty acids. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2003;30(4):175-83.
- 68-Haddad MCL, Vannuchi MTO, Chenso MZB, Haully MCO. Uso do Açúcar nas Feridas Infectadas. *Rev Bras Enferm* 1983;36:152-63.
- 69-Silva RMP, Pereira AL, Montefusco SRA, Rodrigues FA, Silva ER. Uso do açúcar no tratamento de feridas. *Cadernos de estudos e pesquisas*, 2012;16(36):21-9.
- 70-Dealey C. Cuidando de feridas. 3ed. São Paulo: Atheneu, 2008. 248p
- 71-Alves N, Deana NF. O açúcar refinado no tratamento da infecção por *Pseudomonas* sp. em úlcera por pressão. *Rev Enferm UERJ* 2009;17(2):194-7.
- 72-Haddad MCL, Bruschi LC, Martins EAP. Influência do açúcar no processo de cicatrização de incisões cirúrgicas infectadas. *Rev Latinoam Enferm* 2000;8(1):57-65.
- 73-Rossi GO, Cabral DB, Shimura CMN, Andrade D. Sacarose em feridas infectadas: fundamentação científica e especulações. *Rev RENE*, 2013;14(5):1022-30.
- 74-Lisle J. Use of sugar in the treatment of infected leg ulcers. *Br J Community Nurs* 2002;7(6):40-6.
- 75-González CM, Viveros GJA, Florindo MJ, Jiménez AC. An alternative in the treatment of long standing pressure ulcers. Use of sucrose in 6 patients. *Enferm Clín* 2003;13(3):177-79.
- 76-Biswas A, Bharara M, Hurst C, Gruessner R, Armstrong D, Rilo H. Use of Sugar on the Healing of Diabetic Ulcers: A Review. *J Diabetes Sci Technol* 2010;4(5):1139-45.
- 77-Araujo MAR, Libério SA, Guerra RNM, Ribeiro MNS, Nascimento FRF. Mechanisms of action underlying the antiinflammatory and immunomodulatory effects of propolis: a brief review. *Rev Bras Farmacogn* 2012;22(1):208-19.

- 78-Barbosa MH, Zuffi FB, Maruxo HB, Jorge LLR. Ação terapêutica da própolis em lesões cutâneas. *Acta Paul Enferm* 2009;22(3):318-22.
- 79-Bernardo CLE, Souza IAF, Colavitti C, Garcia C. Própolis: cicatrizante e antibiótico natural. *Rev Bras Enferm* 1990;43(4):101-6.
- 80-Schencke C, Vásquez B, Sandoval C, Sol M. El rol de la miel en los procesos morfofisiológicos de reparación de heridas. *Int J Morphol* 2016;34(1):385-95.
- 81-Burlando B, Cornara L. Honey in dermatology and skin care: a review. *J Cosmet Dermatol* 2013;12(4):306-13
- 82-Nagai T, Inouec R, Inouec H, Suzuki N. Antioxidative activities of some commercially honeys, royal jelly, and propolis. *Food Chem* 2001;75(2):237-40.
- 83-Taormina PJ, Niemira BA, Beuchat LR. Inhibitory activity of honey against foodborne pathogens as influenced by the presence of hydrogen peroxide and level of antioxidant power. *Int J Food Microbiol* 2001;69(3):217-25.
- 84-Campos DCF, Graveto JMGN, Silva MANCGMM. A aplicação do mel no tratamento de Feridas. *Referência* 2009;11(2):117-24
- 85-Melake NA, Eissa NA, Keshk TF, Sleem AS. Prevalence of multidrug-resistant bacteria isolated from patients with burn infection. *Menoufia Med J*, 2015;28(3):677-84.
- 86-Molan PC. The role of honey in the management of wounds. *J Wound Care*, 1999;8(8):415-18.
- 87-Kateel R, Adhikari P, Augustine AJ, Ullal S. Topical honey for the treatment of diabetic foot ulcer: A systematic review. *Complement Ther Clin Pract* 2016;24:130-3.
- 88-Marques ADB, Santos LMD, Magalhães PH, Mourão LF, Feitosa ALM, Silva EA. O uso do mel no tratamento de feridas de difícil cicatrização: revisão sistemática. *REPIS* 2015;1(4):42-51.

- 89-Leite AP, Oliveira BGRB, Soares MF, Barrocas DLR. Uso e efetividade da papaína no processo de cicatrização de feridas: uma revisão sistemática. *Rev Gaúch Enferm* 2012;33(3):198-207.
- 90- Monetta L. Uso da papaína nos curativos feitos pela enfermagem. *Rev Bras Enferm* 1987;40(1):66-73.
- 91-Medina JC, Salomon EAG, Vieira LF, Renesto OV, Figueiredo NMS, Canto WL. Mamão: da cultura ao processamento e comercialização. 1ed. Campinas: ITAL, 1980: 244p
- 92-Sanchez NR, Barone B, Teves DC, Simões MJ, Novo NF, Juliano Y. Aspectos morfológicos e morfométricos da reparação tecidual de feridas cutâneas de ratos com e sem tratamento com solução de papaína a 2 por cento. *Acta Cir Bras* 1993;8(1):18-23.
- 93-Falanga V. Wound bed preparation and the role of enzymes: a case for multiple actions of therapeutic agents. *Wounds* 2002;14(2):47-57.
- 94-Rol JL, Oliveira KA, Vieira LC, Ferreira MCM. Terapia tópica de feridas: utilização de papaína. *Rev Cuid* 2008;2(1):100-10.
- 95-Silva LM. Efeitos benéficos da papaína no processo terapêutico de lesões de pele. In: JORGE, Silvia; DANTAS, Sônia Regina. Abordagem multiprofissional do tratamento de feridas. São Paulo: Atheneu; 2003:123-132.
- 96- Silva CCR, Rogenski NMB. Uso da papaína: conhecimento de enfermeiros em um hospital da cidade de São Paulo. *Rev Estima* 2010;8(1):12-7.
- 97-Capucho HC. Desenvolvimento de formulações tópicas contendo papaína para o tratamento de feridas. 2007. 102f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2007.
- 98- Goodman L, Gilman A. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 5.ed. New York:, Macmillan, 1975. 1704p

- 99- Dowsett C. The use of silver-based dressings in wound care. *Nurs Stand* 2004;19(7):56-60.
- 100-Lansdown AB. Silver. I: Its antibacterial properties and mechanism of action. *J Wound Care* 2002;11(4):125-30.
- 101-Demling RH, De Santi L. Effects of silver on wound management. *Wounds*, 2001;13:4-9.
- 102-Dowsett C. An overview of Acticoat dressing in wound management. *Br J Nurs* 2003;12(19):44-9.
- 103- Lansdown A. A review of the use of silver in wound care: facts and fallacies. *Br J Nurs* 2004;13(6):6-17.
- 104-Moser H, Pereima RR, Pereima MJL. Evolução dos curativos de prata no tratamento de queimaduras de espessura parcial. *Rev Bras Queimaduras* 2013;12(2):60-7.
- 105- Vowden P, Cooper R. An integrated approach to managing wound infection. In: CALNE, Suzie, EWMA position document: management of wound infection. London: Medical Education Partnership Ltd, 2006: 1-17.
- 106- Gupta A, Phung LT, Taylor D, Silver S. Silver resistance Bacterial resistance to silver in wound care genes in plasmids of the IncH incompatibility group and on Escherichia coli chromosome. *Microbiology* 2001;147:3393-02.
- 107- Echeverri MIW, Álvarez CR, Higueta SEH, Idárraga JCW, Franco MME. *Lucilia eximia* (Diptera: Calliphoridae), una nueva alternativa para la terapia larval y reporte de casos en Colombia. *Iatreia* 2010;23(2):107-16.
- 108-Sun X, Jiang K, Chen J, Wub L, Lu H, Wanga A, Wang J. A systematic review of maggot debridement therapy for chronically infected wounds and ulcers. *Int J Infect Dis* 2014;25:32-7.
- 109-Sherman R. Maggot Therapy Takes Us Back to the Future of Wound Care: New and Improved Maggot Therapy for the 21st Century. *J Diabetes Sci Technol* 2009;3(2):336-44.

- 110-Sánchez MC, Chuairé L, Narváez R, Segura NA. Biocirugía: utilización de larvas de insectos necrófagos en la curación de heridas. La terapia larval. *Rev Cienc Salud* 2004;2(2):156-64.
- 111-Sherman RA, Wyle F, Vulpe M, Leuse L, Castillo L. The utility of maggot therapy for treating chronic wounds. *Am J Trop Med Hyg* 1993;49:266.
- 112-Chan D, Fong D, Leung J, Patil NG, Leung G. Maggot Debridement Therapy In Chronic Wound Care. *Hong Kong Med J* 2007;13(5):382-86.
- 113-Mumcuoglu KY. Clinical applications for maggots in wound care. *Am J Clin Dermatol* 2001;2:219-27.
- 114-Courtenay M. The use of larval therapy in wound management in the UK. *J Wound Care* 1999;8(4).
- 115-Patarroyo MA. Terapia larval en la curación de heridas. *Infectio* 2015;19(1):1-2.
- 116-Pinheiro M, Ferraz JB, Junior MAA, Moura AD, Costa MESM, Costa FJMD, Neto VFA, Neto RM, Gama RA. Use of maggot therapy for treating a diabetic foot ulcer colonized by multidrug resistant bacteria in Brazil. *Indian J Med Res* 2015;141:340-42.
- 117-Church JCT. Larva Therapy in Modern Wound Care: A Review. *Primary Intention* 1999;7(2):63-68.
- 118-Téllez GA, Acero MA, Pineda LA, Castaño JC. Larvaterapia aplicada a heridas con poca carga de tejido necrótico y caracterización enzimática de la excreción, secreción y hemolinfa de larvas. *Biomédica* 2012;32(3):312-20.
- 119-Van Der Plas M, Baldry M, Van Dissel J, Jukema G, Nibbering P. Maggot secretions suppress pro-inflammatory responses of human monocytes through elevation of cyclic AMP. *Diabetologia* 2009;52(9):1962-70.

- 120- Van Der Plas M, Van Der Does A, Baldry M, Dogterom-Ballering H, Gulpen C, Van Dissel J, Nibbering P, Jukema G. Maggot excretions/secretions inhibit multiple neutrophilpro-inflammatory responses. *Microbes Infect* 2007;9:507-14.
- 121- Tamura T, Cazander G, Rooijackers SHM, Trouw LA, Nibbering PH. Excretions/secretions from medicinal larvae (*Lucilia sericata*) inhibit complement activation by two mechanisms. *Wound Repair Regen* 2017; 25(1):41-50.
- 122-Jiang KC, Sun XJ, Wang W, Liu L, Cai Y, Chen YC, Luo N, Yu JH, Cai DY, Wang AP. Excretions/secretions from bacteria-pretreated maggot are more effective against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *PLoS One* 2012;7(11): e49815.
- 123-Nassu MP, Thyssen PJ. Evaluation of larval density *Cochliomyia macellaria* F. (Diptera: Calliphoridae) for therapeutic use in the recovery of tegumentar injuries. *Parasitol Res* 2015;114: 3255-60.
- 124-Wang S, Wang J, Lv D, Diao Y, Zhang Z. Clinical research on the bio-debridement effect of maggot therapy for treatment of chronically infected lesions. *Orthopaedic Surg* 2010;2(3):201-6.
- 125-Wayman J, Nirojogi V, Walker A, Sowinski A, Walker MA. The cost effectiveness of larval therapy in venous ulcers. *J Tissue Viability* 2000;10:91-4.
- 126-Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Diabetes mellitus. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2006.Caderno de Atenção Básica, nº 16.
- 127- Masiero FS, Martins DS, Thyssen PJ. Terapia Larval e a aplicação de larvas para cicatrização: revisão e estado da arte no Brasil e no mundo. *Rev Thema* 2015;12(1):4-14.
- 128-Thakur R, Jain N, Pathak R, Sandhu SS. Practices in Wound Healing Studies of Plants. *Evidence-based Complement Altern Med* 2011; 1-17.

- 129-Hwang JK, Kong TW, Baek NI, Pyun YR. Alpha-Glycosidase inhibitory activity of hexagalloylglucose from the galls of *Quercus infectoria*. *Planta Med* 2000;66(3):273-74.
- 130-Edeoga HO, Okwu DE, Mbaebie BO. Phytochemical constituents of some Nigerian medicinal plants. *Afr J Biotechnol* 2005;4(7):685-88.
- 131-Akinmoladun AC, Obuotor EM, Barthwal MK, Dikshit M, Farombi EO. Ramipril-like activity of *Spondias mombin* linn against no-flow ischemia and isoproterenol-induced cardiotoxicity in rat heart. *Cardiovasc Toxicol* 2010;10(4):295-305.
- 132-Piriz MA, Lima CAB, Jardim VMR, Mesquita MK, Souza ADZ, Heck RM. Plantas medicinais no processo de cicatrização de feridas: uma revisão de literatura. *Rev Bras Plantas Med* 2014;16(3):628-36.
- 133-Schmidt C, Fronza M, Goetttert M, Geller F, Luik S, Flores EMM, Bittencourt CF, Zanetti GD, Heinzmann BM, Laufer S, Merfort I. Biological studies on Brazilian plants used in wound healing. *J Ethnopharmacol* 2009;122:523-32.
- 134-Passaretti T, Guarnieri AP, Filipini R, Alves BCA, Fonseca FLA. Eficácia do uso do Barbatimão (*Stryphnodendron barbatiman*) no processo de cicatrização em lesões: uma revisão de literatura. *ABCS Health Sci* 2016;41(1):51-4.
- 135-Eshun K, Qian H. Aloe vera: a valuable ingredient for the food, pharmaceutical and cosmetic industriesda review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2004;44:91-96.
- 136-Reynolds T, Dweck AC. Aloe vera gel leaf: a review update. *J Ethnopharmacol* 1999;68:3-37.
- 137-Subramanian S, Kumar DS, Arulselvan P. Wound healing potential of *Aloe vera* leaf gel studied in experimental rats. *Asian J Biochem* 2006;1:178-185.
- 138-Radha MH, Laxmipriya NP. Evaluation of biological properties and clinical effectiveness of Aloe vera: A systematic review. *J Traditional Complement Med* 2015: 21-26.

- 139-Ribeiro MM. A Ciência dos Trópicos: a arte médica do Brasil do século XVIII. 1ed. São Paulo: HUCITEC, 1997.
- 140-Nagori BP, Solanki R. Role of Medicinal Plants in Wound Healing. *Res J Med Plants* 2011;5:392-405.
- 141-Brasil. Ministério da Saúde. Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
- 142-Kamboj VP. Herbal medicine. *Current Science* 2000;78(1):35-39.
- 143-WHO: Guidelines for the assessment of herbal medicines. World Health Organization, 1991.
- 144-Hashemi SA,¹ Madani SA, Abediankenari S. The Review on Properties of Aloe Vera in Healing of Cutaneous Wounds. *BioMed Res International* 2015: 1-7.
- 145-Pereira RF, Bártolo PJ. Traditional Therapies for Skin Wound Healing. *Adv wound care* 2016; 5(5):208-29.
- 146-Ahmed EM. Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review. *JAR* 2015;6:105-121
- 147-Pott FS. Uso de hidrogel e hidrocoloide em úlcera por pressão: revisão sistemática e metanálise. 2012. 101f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) – Faculdade de Enfermagem, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2012.
- 148-Irion G. Feridas: novas abordagens, manejo clínico e atlas em cores. 1ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005:408p
- 149-Strohal R, Dissemond J, Jordan O'Brien J, Piaggese A, Rimdeika R, Young T, Apelqvist J. EWMA document: Debridement. An updated overview and clarification of the principle role of debridement. *J Wound Care* 2013;22(1):5.

- 150-Waycaster C, Gilligan A, Milne C. Pressure ulcer treatment in a long-term care setting: wound bed healing with clostridial collagenase ointment versus hydrogel dressing. *Dovepress* 2014; 1:49-56.
- 151-Heyneman A, Beele H, Vanderwee K, Defloor T. A systematic review of the use of hydrocolloids in the treatment of pressure ulcers. *J Clin Nurs* 2008;17(9):1164-73.
- 152-Jones V, Gill D. Hydrocolloid dressings and diabetic foot lesions. *Diabetic Foot J*, 1998;1:127-34.
- 153-Bazzano DC, Álvarez M, Martínez M. Apósitos hidrocoloidales en la cicatrización por segunda intención de heridas quirúrgicas. *Rev méd Urug* 2008;24:32-6.
- 154-Finnie A. Hydrocolloids in wound management: pros and cons. *Br J Community Nurs* 2002;7(7):338-42.
- 155-Thomas S. Hydrocolloids. *J Wound Care* 1992;1:27-30.
- 156-Foster AVM, Spencer S, Edmonds ME. Deterioration of diabetic foot lesions under hydrocolloid dressings. *Practical Diabetes* 1997;14:62-4.
- 157- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Área Técnica de Dermatologia Sanitária. Manual de Condutas para Úlceras Neurotróficas e Traumáticas. Brasília, 2002. Accessed 15 October 2016. http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_feridas_final.pdf.
- 158-Jones V, Grey JE, Harding KG. Wound dressings. *BMJ* 2006;332(7544):777-80.
- 159- Borges EL, Caliri MHL, Haas VJ. Revisão sistemática do tratamento tópico da úlcera venosa. *Rev Latino-Am Enfermagem* 2007;15(6)
- 160-Pinheiro LS, Borges EL, Donoso MTV. Uso de hidrocolóide e alginato de cálcio no tratamento de lesões cutâneas. *Rev Bras Enferm* 2013;66(5): 760-70.
- 161-Andrade FSSD, Clark RMO, Ferreira ML. Efeitos da laserterapia de baixa potência na cicatrização de feridas cutâneas. *Rev Col Bras Cir* 2014;41(2):129-133.

- 162-Barbosa AC, Simões H, Lorga S, Mendes M. Laserterapia de baixa potência no tratamento de úlceras diabéticas um problema de evidência. *Acta Med Port* 2011;24(4):875-80.
- 163-Gramani KS, Gonçalves RC, Rennó ACM, Parizzoto NA. O tratamento fisioterapêutico de úlceras cutâneas venosas crônicas através da laserterapia com dois comprimentos de onda. *Fisioter Bras* 2003;4(1):39-48.
- 164-Bashardoust TS, Macdermid JC, Houghton P, Grewal R. Effects of low power laser irradiation on bone healing in animals: a metaanalysis. *J Orthop Surg Res* 2010;5:1-13
- 165-Abergel RP, Lam TS, Dwyer RM, Lesavoy MA, Uitto J. Control of connective tissue metabolism by lasers: recent developments and future prospects. *J Am Acad Dermatol* 1984;11(6):142-150
- 166-Silveira PCL, Silva LA, Tuon T, Freitas TP, Streck EL, Pinho RA. Efeitos da laserterapia de baixa potência na resposta oxidativa epidérmica induzida pela cicatrização de feridas. *Rev Bras Fisioterapia* 2009; 13(4):281-87.
- 167-Kim YG, Pal SC, Lee SR. Hairless mouse epidermal antioxidants and lipid peroxidation assessed by He-Ne laser. *Lasers Surg Med* 2000;27(5):420-26.
- 168-Bhutani S, Vishwanath G. Hyperbaric oxygen and wound healing. *Indian J Plast Surg* 2012;45(2):316-24.
- 169-Andrade SM, Santos ICRV. Oxigenoterapia hiperbárica para tratamento de feridas. *Rev Gaúch Enferm* 2016;37(2):1-7.
- 170-Dauwe PB, Pulikkottil BJ, Lavery L, Stuzin JM, Rohrich RJ. Does hyperbaric oxygen therapy work in facilitating acute wound healing: a systematic review. *Plast Reconstr Surg* 2014;133(2):208-15.
- 171-Perdrizet GA. Principles and practice of hyperbaric medicine: a medical practitioner's primer, part II. *Conn Med* 2014;78(7):389-400.

- 172-Goldman RJ. Hyperbaric oxygen therapy for wound healing and limb salvage: a systematic review. *PM&R* 2009;1(5):471-89.
- 173-Gill AL, Bell CNA. Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes. *QJM* 2004;97(7):385-95.
- 174-Neck JW, Tuk B, Fijneman EMG, Redeker JJ, Talahatu EM, Tong M. Hyperbaric oxygen therapy for wound healing in diabetic rats: Varying efficacy after a clinically-based protocol. *PLoS One* 2017;12(5):1-23.
- 175-Jimenez CEJ. Terapia de presión negativa: una nueva modalidad terapéutica en el manejo de heridas complejas, experiencia clínica con 87 casos y revisión de la literatura. *Revista Colomb Cir* 2007;22(4):209-24.
- 176-Laney J, Roake J, Lewis DR. Topical negative pressure wound therapy (TNPWT): current practice in New Zealand. *N Z Med J* 2009;122(1295):19-27.
- 177- Dowsett C, Henderson DLV, Searle R. The economic benefits of negative pressure wound therapy in community-based wound care in the NHS. *Int Wound J* 2012;9(5):544-52.
- 178-Ferreira MC, Paggiaro AO. Terapia por pressão negativa-vácuo. *Rev Med* 2010;89(4):142-46.
- 179-Tevanov I, Enescu DM, Bălănescu R, Sterian G, Ulici A. Negative Pressure Wound Therapy (NPWT) to Treat Complex Defect of the Leg after Electrical Burn. *Chirurgia* 2016;111(2):175-79.
- 180-Wunderlich BL, Marcolla B, Souza JA, Araujo EJ, Feijó R, Pereima MJL. Curativo com pressão negativa e matriz de regeneração dérmica: uma nova opção de tratamento para feridas extensas. *Rev Bras Queimaduras* 2011;10(3):78-84.
- 181-Gray M, Peirce B. Is Negative Pressure Wound Therapy Effective for the Management of Chronic Wounds? *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2007;31(3):101-5.

- 182-Argenta LC, Morykwas MJ, Marks MW, DeFranzo AJ, Molnar JA, David LR. Vacuum-assisted closure: state of clinic art. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(7):127-42.
- 183-Kim JJ, Franczyk M, Gottlieb LJ, Song HD. Cost-effective Alternative for Negative-pressure Wound Therapy. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2017; 5(2): e1211.
- 184-Andrade SM, Santos ICRV. Oxigenoterapia hiperbárica para tratamento de feridas. *Rev Gaúch Enferm* 2016;37(2):1-7.7.
- 185-Kapp S, Santamaria N. The financial and quality-of-life cost to patients living with a chronic wound in the community *Int Wound J* 2017;14(6):1108-19.
- 186-KPMG. An Economic Evaluation of Compression Therapy for Venous Leg Ulcers. Melbourne: KPMG, 2013).
- 187-Borges EL, Gomes FSLJ, Saar SRC. Custo comparativo do tratamento de feridas. *Rev Bras Enferm* 1999;52(2):215-22.
- 188-Seaman S. Dressing Selection in Chronic Wound Management. *J Am Podiatr Med Assoc* 2002;92(1):24-33.
- 189-Abdelrahman T, Newton H. Wound dressings: principles and practice. *Wound manage* 2011;29(10):491-5.
- 190-Vowden K, Vowden P. Wound dressings: principles and practice. *Surgery* 2014;32(9):462-67.
- 191-Barr JE. Principles of wound cleansing. *Ostomy wound Manage* 1995;41(7):15-21.
- 192-Carville K. Which dressing should I use? It all depends on the “TIMEING”. *Aust Fam Physician* 2006;35(7).
- 193-Pontieri-Lewis V. Principles for selecting the right wound dressing. *Medsurg Nurs* 1999;8(4).

Tabela 1. Custo unitário e semanal, em reais (R\$) - Brasil, estimado do uso de agentes tópicos, coberturas ou outras estratégias de tratamentos para promover o reparo tecidual ou a cicatrização de feridas de até 2,5 cm².

Tratamento	Custo unitário	Custo semanal
Ácidos Graxos Essenciais (200mL)	23,00	19,94
Alginato de cálcio (10x10cm)	44,94	89,88
Cobertura com prata (10 x 10 cm)	59,00	118,00
Hidrocoloide (10x10cm)	24,00	48,00
Larva estéril (5 larvas/cm ² de tecido lesionado)	0,82 (cada larva)	10,25
Papaína (gel a 2% 100g)	24,20	19,36

4. Artigo 1

***In vitro* evaluation of the association of medicinal larvae (Insecta, Diptera, Calliphoridae) and topical agents conventionally used for the treatment of Wounds**

Aceito na Revista Acta Tropica

<https://www.elsevier.com/journals/acta-tropica/0001-706x/guide-for-authors>

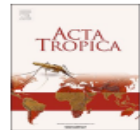
Acta Tropica 190 (2019) 68–72



Contents lists available at ScienceDirect

Acta Tropica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/actatropica



***In vitro* evaluation of the association of medicinal larvae (Insecta, Diptera, Calliphoridae) and topical agents conventionally used for the treatment of wounds**



Franciéle S. Masiero^{a,*}, Delvânia G. Silva^a, Morgana Luchese^a, Thaís Estêrcio^a,
Nieverson V. Pérsio^a, Patricia J. Thyssen^b

^a Department of Microbiology and Parasitology, Institute of Biology, Federal University of Pelotas (UFPEL), Pelotas, RS, Brazil

^b Department of Animal Biology, Institute of Biology, State University of Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

Evaluation of the association of medicinal larvae (Insecta, Diptera, Calliphoridae) and topical agents conventionally used for the treatment of wounds

Franciéle Souza Masiero^{1/+}, Delvânia Gonçalves Silva¹, Morgana Luchese¹, Thaís Estércio¹, Nieverson Vicentin Pérsio¹, Patricia Jacqueline Thyssen²

¹ Department of Microbiology and Parasitology, Federal University of Pelotas – UFPel, PC 96010-900, Capão do Leão, Rio Grande do Sul, Brazil

² Department of Animal Biology, University of Campinas – UNICAMP, PC 13083-862, Campinas, São Paulo, Brazil

+ Corresponding author: franmasiero@hotmail.com

Abstract

Wound healing is a complex process involving multiple biochemical and cellular events and represents a neglected public health issue. As a consequence, millions of people worldwide suffer from chronic wounds. The search for new treatment alternatives is therefore an important issue. In the context of wound healing, Maggot Debridement Therapy (MDT) is an inexpensive treatment with few contraindications and very promising results. This study aimed to evaluate the *in vitro* feasibility and implications of larvae (= MDT) use when combined with topical agents as a strategy to identify additive or synergistic combinations. The weight and survival rate of *Cochliomyia macellaria* (Fabricius) (Insecta, Diptera, Calliphoridae) larvae reared in an *in vitro* wound with either honey, hydrogel, 10% papain gel, essential fatty acids (EFA), collagenase, or silver sulfadiazine were evaluated after 24, 48 and 72 h. Hydrogel (for weight: 24 and 72 h; for survival: 24 h) and 10% papain gel (for

weight: 48 h; for survival: 48 and 72 h) demonstrated the least interference in larval weight gain and survival rate, when compared to the control group. The results obtained in this study showed that the combined use of larvae and hydrogel or 10% papain gel may be promising to maximize the tissue repair. Honey, EFA and collagenase could be used to prepare the bed of the dry wounds to receive the MDT.

Key words. Maggot debridement therapy; *Cochliomyia macellaria*; Blowflies; Wound care; Public health

1. Introduction

Wound healing is a very complex process involving highly regulated factors which should act in concert to repair the injured tissue (Han and Ceilley, 2017). When wound healing does not progress naturally, it generates a significant burden on the patient; and the increased incidence of wounds in turn affects the public health system (Han and Ceilley, 2017). In addition, chronic wounds can adversely affect the life of patients, including adaptation to daily dressing changes, ambulation problems, continual use of medication, pain, damaged self-esteem, and social isolation (Bedin et al., 2014).

A large number of topical agents and dressings are available to treat wounds, which may promote debridement and contribute to the inhibition of microbial growth, thereby creating an environment conducive to healing (Hampton, 2015). Honey, silver sulfadiazine, essential fatty acids (EFAs), papain, hydrogel, and collagenase are among the topical wound treatments most commonly indicated for tegumentary lesions in Brazil (Santos et al., 2011), as well as in other countries (Subrahmanyam, 1991; Pieper and Caliri, 2003; Sarabahi, 2012). The prescription of each product varies according to wound type. These agents are effective at specific stages of wound healing. Thus, the same product cannot be used exclusively

throughout treatment. Lack of available treatments for a given stage of healing will often lead to treatment discontinuation, which in turn can become costly to public health systems.

Wound treatment with larvae of necrophagous blowflies (Insecta, Diptera, Calliphoridae), or maggot debridement therapy (MDT), has been documented as a viable, safe and effective alternative in promoting the healing of intractable lesions (Sherman et al., 2000). Studies have shown that larvae promote an increase in granulation tissue formation (Nassu and Thyssen, 2015; Masiero et al., 2015) with tissue regeneration of about 80% (Sánchez et al., 2004). Furthermore, existing topical agents are unable to provide a continuous supply of active enzymes that have debriding action with concomitant antimicrobial potential (Church, 1999; Ratcliffe et al., 2015; Masiero et al., 2017), stimulate angiogenesis (Téllez et al., 2012), and modulate the immune response, which promotes increased expression of phagocyte receptors for the recognition of pathogens (Van der Plas et al., 2009).

MDT is a controlled therapeutic myiasis, and has been seen as a solution to clinical problems of any etiology associated with specific molecular and cellular alterations that prevent or delay wound healing (Sánchez et al., 2004). It is also effective in preparing wound beds for treatment with other healing modalities (Claxton et al., 2003), and is indicated for patients who do not respond to conventional treatments (Pinheiro et al., 2015), including cases of comorbidities in which no surgical intervention is possible (Wang et al., 2010). Debridement using scissors and scalpel often involves additional removal of healthy tissue (Lewis-Davies, 1996). In MDT, the healthy tissue is left unscathed (Blake et al., 2007).

In general, contraindications are associated with wounds with increased drainage because they require more frequent changes of airpermeable dressing (Claxton et al., 2003). Eschars have a distinct contraindication profile, as larvae do not feed on hard tissue with low humidity, which represents an inhospitable microenvironment (Thyssen, pers. commun.). But if the extent of eschar present in the wound is not large, there is the possibility of using larvae

to remove the adjacent soft dead tissue. In addition, there are cases in which the larvae may burrow under the eschar, making removal easier (Nordström et al., 2009).

Wound healing is still neglected in the context of public health. As a consequence, millions of people worldwide suffer from chronic wounds (Sen et al., 2009). This makes the search for new treatment alternatives an important public health issue. Few reports exist on the use of MDT associated with other treatments (e.g., Thomas and Andrews, 1999; Smith et al., 2006; Masiero and Thyssen, 2016; Daeschlein et al., 2017). Thus, this study aimed to evaluate the *in vitro* use of larvae combined with topical wound agents (selected among those usually indicated for treating integument injuries) as a strategy to overcome the limitations of each therapeutic approach by itself.

2. Materials and methods

2.1. Source of medical maggots

Colonies of *Cochliomyia macellaria* (Fabricius) (Insecta, Diptera, Calliphoridae) were established from adult flies collected in the field (São Paulo State, Brazil, 22°54'21" S, 47° 03'39" W) using appropriate traps (Moretti et al., 2009) containing raw bovine liver as bait. The specimens collected were taken to the laboratory alive, temporarily anesthetized by freezing at -20 °C for approximately 3 min, identified (Grella and Thyssen, 2011), and transferred to screened plastic cages in a climate-controlled room at 27 ± 1 °C, 70 ± 10% relative humidity, and a 12-h photoperiod. Adult flies were provided water and sugar *ad libitum*. A portion of raw ground beef was used to stimulate the oviposition. The resulting eggs were then used in experiments.

With the aid of a brush, the eggs were removed from the substrate, washed with 1% sodium hypochlorite (NaClO) for disinfection as proposed by Thyssen et al. (2013) and kept on filter paper in a climatic chamber at 25 °C for 12 h, until the larvae hatched.

2.2. Selection and major components of topical agents

A literature search was performed to identify indications, expected actions, and suggested applications for the primary topical agents and treatments used in the wound healing process. Some of the most commonly used topical agents (Fan et al., 2011) are listed in Table 1. The main components of topical agents included in this study follow were as follows:

- Hydrogel: deionized water, glycerin, sodium carboxymethylcellulose, allantoin, benzyl alcohol, methylparaben and propylparaben;
- 10% papain gel: papain, quimiopapain A and B, papaya peptidase and propylene glycol;
- Essential fatty acids (EFA): linoleic, caprylic, capric and lauric acids, soy lecithin, vitamins A and E;
- Collagenase: collagenase and solid Vaseline (= petroleum jelly);
- Silver sulfadiazine: cetostearyl alcohol, cetomacrogol 1000, liquid petrolatum, propylene glycol, methylparaben, propylparaben, butylated hydroxytoluene and purified water;
- Honey: derived from nectar and modified by honey-bees.

2.3. Experimental groups

First, we prepared an *in vitro* wound system (WS) containing a 20 g portion of raw minced beef and artificial blood (“juice” obtained from a 250 g portion of fresh bovine liver triturated in 50 ml of distilled water).

Each WS received 30 newly hatched larvae and 1 g of topical agent (honey, hydrogel, 10% papain gel, EFA, collagenase, or silver sulfadiazine) uniformly distributed throughout the outer surface. The control group received only larvae. To mimic the conditions of an occlusive dressing, the whole set (larvae + topical agent + WS or larvae + WS) was kept wrapped in a double layer of sterile gauze sealed with dermatological adhesive tape. The WS were next kept in 145-mL plastic containers, contained in a larger vessel (300 mL) covered with organza, in order to facilitate manipulation of the samples and to prevent larvae from

escaping. All groups were incubated at approximately 36 ± 1 °C, as done by Čičková et al. (2015). This temperature range corresponds to the wound bed temperature range of 31–35 °C after dressing removal, according to Dini et al. (2015).

To evaluate the association between MDT and topical wound care products, larvae were counted and individually weighed after 24, 48 and 72 h continuously in their respective WS. The duration of each experiment was established considering the minimum (24 h) and maximum (72 h) times that larvae can remain on the wound bed (Figuerola et al., 2006).

Each experimental group was evaluated in triplicate, taking into consideration the type of topical agent and time of exposure. Topical agents were not reapplied during the longer treatments (48 and 72 h) due to the logistics of the *in vitro* experiment, and to avoid escape of larvae. We have chosen to avoid using animals for experimentation whenever possible.

2.4. Data analysis

Analysis of variance (One-way ANOVA), followed by Tukey's multiple comparison test, was performed to assess whether each of the topical agents (independent variable) influenced weight gain or larval survival rates (both dependent variables). The level of significance was $\alpha = 0.05$. All analyses were performed using the PROC GLM (General Linear Models) of the SAS System for Windows statistical software, version 6.12 (SAS Inst Inc., 2006).

3. Results

The results obtained in this study demonstrate that concomitant use of larvae and topical agents can be done successfully. In most cases, the immature larvae surpassed the critical weight, which is defined as the minimal mass at which further growth is unnecessary for a normal course of development. This have also been reported for other Calliphoridae (Ribeiro and Von Zuben, 2010), in particular between 48 and 72 h (< 50 mg) (Table 2).

In the control group, the survival rates for the different experiment durations ranged from 58.8 to 76.6%. In the treatment groups, each topical agent impacted the survival rate in a different way (Table 2). Considering the set of parameters tested, it was observed that *C. macellaria* larvae reared with hydrogel (for weight: 24 and 72 h; for survival: 24 h) or 10% papain gel (for weight: 48 h; for survival: 48 and 72 h) did not differ significantly from the control group (Table 2). Less satisfactory results both for weight and survival rate were observed for combined use of larvae with honey, EFAs, or silver sulfadiazine.

Suggestions for simultaneous treatment options are summarized in Table 1.

4. Discussion

4.1. General comments

This study was designed to evaluate the development rate of *C. macellaria*, in the presence of topical wound healing agents, with a goal of identifying which conventional treatments those are compatible with MDT. Although this species is not commonly used for therapeutic purposes, studies conducted in Brazil demonstrate that it is relatively easy to maintain in the laboratory, and is safe and effective in removing devitalized tissue (Nassu and Thyssen, 2015; Masiero et al., 2015; Masiero and Thyssen, 2016).

Similar wound model studies have been reported to common green bottle fly, *Lucilia sericata* (Meigen), focusing on the effect of six different hydrogels on the larval growth (Thomas and Andrews, 1999), the efficacy of larval debridement (Blake et al., 2007), the investigation of the effects of larval density on tissue consumption and larval size and growth (Wilson et al., 2016), and the evaluation of the impact of transport and further storage on the survival and growth of bagged and free larvae (Čičková et al., 2015). Like other authors, in our study we obtained consistent results using this type of artificial, simple and practical assay, to evaluate only the activity of the larvae. In this respect, we agree with Wilson et al. (2016)

on their assessment of these wound models as not having the same characteristics presented by real wounds.

The survival rates we registered for the control group are slightly smaller than the ones observed previously (on average 78%) for other species of Calliphoridae (Thyssen et al., 2013). This was very likely due to the occlusive environment in which the larvae were kept during the experiment. However, since the larvae from the treatment and control groups were maintained under the same conditions regarding occlusion, the parallel comparisons of weights and survival rates among the control and treatment groups were not impacted by the aforementioned conditions.

4.2. Topical agents versus MDT

Honey has healing and antimicrobial properties (Malone and Tsai, 2016). For this reason, Dickinson (2016) proposed its use to treat foot gangrene by preparing a lesion bed to receive the MDT later. At that time, the lesion bed was kept dry, an improper condition for the larvae to survive. Honey is a viscous substance that can form a barrier along the posterior respiratory apertures, preventing the entry of oxygen that is used by insects to obtain energy. We do not recommend the combined use of MDT and concentrated honey due to a high mortality rate, even though larval weight is not significantly affected after 72 h of contact. On the other hand, the example of Dickinson (2016) is very interesting to be followed.

The use of EFA for wound treatments in Brazil is common (Manhezi et al., 2008), despite the onerous recommendation of twice a day application. Our results show that the EFA + MDT association should be reevaluated due to the low survival rates and the weight gain of the larvae in relation to the control. It is possible that EFA, which are plant oils composed of some acids and vitamins (Angelis, 2007), and other natural plant-derived compounds (Sukontason et al., 2004), are selectively toxic to insects, thus acting as a bio-insecticide. More tests involving the use of smaller amounts of EFA could be conducted to

evaluate the impact of this product on larval development. Meanwhile, the EFA could be used to prepare the bed of the dry wounds to receive the MDT.

Recently, the antimicrobial (bactericidal and bacteriostatic) potential of larval exosecretions have been investigated due to emerging evidence of antibiotic resistant bacteria (Bexfeld et al., 2004). Masiero et al. (2017) have shown that, like other dipteran larvae of the Calliphoridae, the exosecretions of *C. macellaria* possess antimicrobial activity. Among the topical agents investigated here, silver sulfadiazine and honey are the only ones with antimicrobial potential against bacteria and fungi (Dowsett, 2004). As a result, these agents are also indicated for the treatment of serious burns. Although weight gain and survival of larvae in contact with silver sulfadiazine were not satisfactory (except in 24 h for survival), we recommend concomitant and longer use of both in order to achieve a more efficient control of microbial growth in the wound bed. The problem of larval mortality can be circumvented by overdosing of larvae, i.e., an initial application with twice as more larvae as has usually been recommended (Nassu and Thyssen, 2015). Decreasing the amount of silver sulfadiazine during a combined treatment with MDT may also be another option.

Papain and collagenase have usually been recommended for treating eschars because the main mechanism of action is the enzymatic debridement (Table 1). In addition, it is suggested that papain may also has bactericidal action (Leite et al., 2012). Larvae reared on 10% papain gel had a survival rate almost 1.5 times higher than those treated with collagenase, except in 24 h. Papain gel and collagenase are topical agents composed of enzymes, and from the observation of weight gain, not seem to promote severe deleterious effects on larvae. Thus, the differences observed may be associated with the type and quantity of their respective vehicles. Propylene glycol, contained in 10% papain gel, has very low toxicity to humans, but not to insects as pointed out by Thomas and Andrews (1999). While Vaseline, contained in collagenase, because of its consistency similar to honey, can block the

respiratory spiracles of the larvae. Given these circumstances, the combined use of MDT and collagenase may be little or no viable after 24 h. Papain and larvae can be a very beneficial alternative for the treatment of wounds if taken into account the potential bactericidal action of both. The survival of larvae exposed to papain did not differ significantly from the control between 48 and 72 h. However, we recommend avoiding the use of papain gel with propylene glycol in order to achieve a more efficient treatment using MDT + papain gel. Additionally, wounds having extensive areas of eschars may be treated previously with these two topical agents in order to prepare the wound bed to receive the MDT thereafter.

Hydrogel has long been recognized as the standard treatment for necrotic and sloughy wounds (Jones and Milton, 2000). The effect of different types of hydrogels on the larval development of *L. sericata* was studied by Thomas and Andrews (1999) who concluded that a compound, propylene glycol, present in most hydrogels was responsible for the high mortality observed. Smith et al. (2006) sought to determine whether ES delivered from *L. sericata* using a prototype hydrogel wound dressing induced motogenic effects on fibroblastic and epithelial cells.

Their analysis revealed that ES exposure markedly accelerated wound closure. In our study the results for both weight and survival were satisfactory in relation to the control. The hydrogel used herein, differing from papain gel, did not contain propylene glycol. We believe that the association between MDT and hydrogel is beneficial and may be especially useful in wounds with large areas of eschars, since the hydrogel creates a favorable environment for the survival of the larvae. In longer treatments such as 48 and 72 h the problem of larval mortality may be circumvented by overdosing of larvae.

5. Conclusions

The current study identified potential treatment combination strategies for the wounds management, using MDT and various topical agents. The combined use of larvae and hydrogel or 10% papain gel may be promising to maximize the tissue repair, while honey, EFA and collagenase could be used to prepare the bed of the dry wounds to receive the MDT. A better characterization of synergistic combinations, as well as a survey of the benefits (e.g., time reduction and potentiation of efficacy) will require further investigation to make this therapeutic association strategy more acceptable to health practitioners.

Conflict of interest statement

None of the authors have a commercial association that poses a conflict of interest.

Acknowledgements

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) -Finance Code 001. Access register at Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SisGen) - #A60E226.

References

- Angelis, R.C., 2007. Fisiologia da nutrição humana: aspectos básicos aplicados e funcionais. Atheneu, São Paulo.
- Bedin, L.F., Busanello, J., Sehnem, G.D., Silva, F.M., Poll, M.A., 2014. Estratégias de promoção da autoestima, autonomia e autocuidado das pessoas com feridas crônicas. Rev. Gaúch. Enferm. 35 (3), 61–67.
- Bexfeld, A., Nigam, Y., Thomas, S., Ratcliffe, N.A., 2004. Detection and partial characterization of two antibacterial factors from the excretions/secretions of the medicinal

maggot *Lucilia sericata* and their activity against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Microbes Infect.* 6 (14), 1297–1304.

Blake, F.A.S., Abromeit, N., Bubenheim, M., Li, L., Schmelzle, R., 2007. The biosurgical wound debridement: experimental investigation of efficiency and practicability. *Wound Repair Regen.* 15, 756–761.

Čičková, H., Kozánek, M., Takáč, P., 2015. Growth and survival of blowfly *Lucilia sericata* larvae under simulated wound conditions: Implications for maggot debridement therapy. *Med. Vet. Entomol.* 29, 416–424.

Claxton, M.J., Armstrong, D.G., Short, B., Vazquez, J.R., Boulton, A.J., 2003. 5 questions – and answers – about maggot debridement therapy. *Adv. Skin Wound Care* 16, 99–102.

Church, J.C.T., 1999. Larva therapy in modern wound care: a review. *Prim. Intent.* 7 (2), 63–68.

Daeschlein, G., Napp, M., Assadian, O., Von Podewils, S., Reese, K., Hinz, P., Matiassek, J., Spitzmueller, R., Humphreys, P., Junger, M., Kramer, A., 2017. Viability of *Lucilia sericata* maggots after exposure to wound antiseptics. *Int. Wound J.* 14, 512–515.

Dickinson, R., 2016. Honey and larvae in the treatment of foot gangrene: a reflection. *Br.J. Nurs.* 25 (20), 10–14.

Dini, V., Salvo, P., Janowska, A., et al., 2015. Correlation between wound temperature obtained with an infrared camera and clinical wound bed score in venous leg ulcers. *Wounds* 27 (10), 274–278.

Dowsett, C., 2004. The use of silver-based dressings in wound care. *Nurs. Stand.* 19 (7), 56–60.

Fan, K., Tang, J., Escandon, J., Kirsner, R.S., 2011. State of the art in topical woundhealing products. *Plast. Reconstr. Surg.* 127 (1), 44–59.

- Figuerola, L., Uherek, F., Yusef, P., López, L., Flores, J., 2006. Experiencia de terapia larval en pacientes con úlceras crónicas. *Parasitol. Latinoam.* 61, 160–164.
- Grella, M.D., Thyssen, P.J., 2011. Chave taxonômica interativa para espécies de dípteros califorídeos (Infraordem: Muscomorpha) do Brasil. (Accessed 9 January 2015. http://keys.lucidcentral.org/keys/v3/calliphoridae_brazil).
- Hampton, S., 2015. Selecting wound dressings for optimum healing. *Nurs. Times* 111 (49/50), 20–23.
- Han, G., Ceilley, R., 2017. Chronic wound healing: a review of current management and treatments. *Adv. Ther.* 34 (3), 599–610.
- Jones, V., Milton, T., 2000. When and how to use hydrogels. *Nurs. Times. Plus.* 96, 3–4.
- Leite, A.P., Oliveira, B.G.R.B., Soares, M.F., Barrocas, D.L.R., 2012. Uso e efetividade da papaína no processo de cicatrização de feridas: uma revisão sistemática. *Rev. Gaúcha. Enferm.* 33 (3), 198–207.
- Lewis-Davies, C., 1996. Maggots – the alternative to surgical debridement. *Technic* 8–11.
- Malone, M., Tsai, G., 2016. Wound healing with apitherapy: a review of the effects of honey. *J. Apither.* 1 (1), 29–32.
- Manhezi, A.C., Bachion, M.M., Pereira, A.L., 2008. Utilização de ácidos graxos essenciais no tratamento de feridas. *Reben.* 61 (5), 620–628.
- Masiero, F.S., Thyssen, P.J., 2016. Evaluation of conventional therapeutic methods versus maggot therapy in the evolution of healing of tegumental injuries in Wistar rats with and without diabetes mellitus. *Parasitol. Res.* 115 (6), 2403–2407.
- Masiero, F.S., Nassu, M.P., Soares, M.P., Thyssen, P.J., 2015. Histological patterns in healing chronic wounds using *Cochliomyia macellaria* (Diptera: Calliphoridae) larvae and other therapeutic measures. *Parasitol. Res.* 114 (8), 2865–2872.
- Masiero, F.S., Aquino, M.F.K., Nassu, M.P., Pereira, D.I.B., Leite, D.S., Thyssen, P.J., 2017.

- First Record of Larval Secretions of *Cochliomyia macellaria* (Fabricius, 1775) (Diptera: calliphoridae) Inhibiting the Growth of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Neotrop. Entomol.* 46 (1), 125–129.
- Moretti, T.C., Thyssen, P.J., Solis, D.R., 2009. Breeding of the scuttle fly *Megaselia scalaris* in a fish carcass and implications for the use in forensic entomology (Diptera: phoridae). *Entomol. Gen.* 31, 349–353.
- Nordstrom, A., Hansson, C., Karlstrom, L., 2009. Larval therapy as a palliative treatment for severe arteriosclerotic gangrene on the feet. *Clin. Exp. Dermatol.* 34, 683–685.
- Nassu, M.P., Thyssen, P.J., 2015. Evaluation of larval density *Cochliomyia macellaria* F. (Diptera: Calliphoridae) for therapeutic use in the recovery of tegumentary injuries. *Parasitol. Res.* 114 (9), 3255–3260.
- Pieper, B., Caliri, M.H., 2003. Nontraditional wound care: a review of the evidence for the use of sugar, papaya/papain, and fatty acids. *J. Wound Ostomy Continence Nurs.* 30 (4), 175–183.
- Pinheiro, M.A.R.Q., Ferraz, J.B., Junior, M.A.A., Moura, A.D., Costa, M.E.S.M., Costa, F.J.M.D., Neto, V.F.A., Neto, R.M., Gama, R.A., 2015. Use of maggot therapy for treating a diabetic foot ulcer colonized by multidrug resistant bacteria in Brazil. *Indian J. Med. Res.* 141, 340–342.
- Ratcliffe, N.A., Vieira, C.S., Mendonça, P.M., Caetano, R.L., Queiroz, M.M.C., Garcia, E.S., Mello, C.B., Azambuja, P., 2015. Detection and preliminary physico-chemical properties of antimicrobial components in the native excretions/secretions of three species of *Chrysomya* (Diptera, Calliphoridae) in Brazil. *Acta Trop.* 147, 6–11.
- Ribeiro, C.S., Von Zuben, C.J., 2010. Nutritional ecology of blowflies (Diptera, Calliphoridae): estimates of critical larval weight for pupation on two different diets. *Rev. Bras. Entomol.* 54 (4), 661–664.

- Sánchez, M.C., Chuairé, L., Narváez, R., Segura, N.A., 2004. Biocirugía: utilización de larvas de insectos necrófagos en la curación de heridas. La terapia larval. Ver. Cienc. Salud. 2 (2), 156–164.
- Santos, J.B., Porto, S.G., Suzuki, L.M., Sostizzo, L.Z., Antoniazzi, J.L., 2011. Avaliação e tratamento de feridas: orientações aos profissionais de saúde. (Accessed 3 January 2018. <http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/34755/000790228.pdf>).
- Sarabahi, S., 2012. Recent advances in topical wound care. Indian J. Plast. Surg. 45 (2), 379–387.
- SAS Institute Incorporation, 2006. S.A.S. User's Guide: Statistics, Version 6.12. S.A.S. Institute Inc, Cary.
- Sen, C.K., Gordillo, G.M., Roy, S., Kirsner, R., Lambert, L., Hunt, T.K., Gottrup, F., Gurtner, G.C., Longaker, M.T., 2009. Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy. Wound Repair Regen. 17 (6), 763–771.
- Sherman, R.A., Hall, M.J., Thomas, S., 2000. Medicinal maggots: an ancient remedy for some contemporary afflictions. Ann. Rev. Entomol. 45, 55–81.
- Smith, A.G., Powis, R.A., Pritchard, D.I., Britland, S.T., 2006. Greenbottle (*Lucilia sericata*) larval secretions delivered from a prototype hydrogel wound dressing accelerate the closure of model wounds. Biotechnol. Prog. 22, 1690–1696.
- Subrahmanyam, M., 1991. Topical application of honey in treatment of burns. Br. J. Surg. 78 (4), 497–498.
- Sukontason, K.L., Boonchu, N., Sukontason, K., Choochote, W., 2004. Effects of eucalyptol on house fly (Diptera: Muscidae) and blow fly (Diptera: Calliphoridae). Rev. Inst. Med. Trop. 46 (2), 97–101.

- Téllez, G.A., Acero, M.A., Pineda, L.A., Castaño, J.C., 2012. Larvaterapia aplicada a heridas con poca carga de tejido necrótico y caracterización enzimática de la excreción, secreción y hemolinfa de larvas. *Rev. Biomédica*. 32 (3), 312–320.
- Thomas, S., Andrews, A., 1999. The effect of hydrogel dressings on maggot development. *J. Wound Care* 8, 75–77.
- Thyssen, P.J., Nassu, M.P., Nitsche, M.J.T., Leite, D., 2013. Sterilization of immature blowflies (Calliphoridae) for use in larval therapy. *J. Med. Sci.* 4, 405–409.
- Van Der Plas, M., Baldry, M., Van Dissel, J., Jukema, G., Nibbering, P., 2009. Maggot secretions suppress pro-inflammatory responses of human monocytes through elevation of cyclic AMP. *Diabetology* 52 (9), 1962–1970.
- Wang, S., Wang, J., Lv, D., Diao, Y., Zhang, Z., 2010. Clinical research on the bio-debridement effect of maggot therapy for treatment of chronically infected lesions. *Orthopaedic. Surg.* 2 (3), 201–206.
- Wilson, M.R., Nigam, Y., Jung, W., Knight, J., Pritchard, D.I., 2016. The impacts of larval density and protease inhibition on feeding in medicinal larvae of the greenbottle fly *Lucilia sericata*. *Med. Vet. Entomol.* 30, 1–7.

Table 1

Summary of the main types of topical agents/treatments used in the wound healing process: indications, expected actions, recommended and suggested applications, in the latter case considering the combination of two simultaneous treatments.

Types of Topical Agents/ Treatments	Indication	Expected Action	Recommended Application	Suggested Application for Topical Agents + MDT
Honey	Burns, foot infections, ulcers, surgical wounds	Inflammatory and antimicrobial activity	twice a week; if there is exudate, change dressing more often	24 h
Hydrogel	Small to moderate draining wounds; Partial/full thickness wounds; pressure ulcers and skin tears, neuropathic (diabetic) and venous stasis ulcers	Autolytic debridement	12 h	24 – 72 h
10% papain gel	wounds with or without infection, sores, ulcers, and eschars	Enzymatic debridement	12 h	24 – 72 h
Essential fatty acids (EFA)	Pressure ulcers, venous stasis ulcers, with or without infection, to prevent pressure ulcers and other skin problems	Improved chemotaxis and angiogenesis	Twice per day	24 h
Collagenase	Eschars, pressure ulcers, venous stasis ulcers	Enzymatic debridement	24 h	24 h
Silver sulfadiazine	Infected wounds in patients with second- and third-degree burns	Antimicrobial activity	12 h	24 – 72 h
Maggot debridement therapy (MDT)	Any wounds with non-viable tissue, except for large eschars	Inflammatory and antimicrobial activity, angiogenesis, enzymatic debridement; hastened growth of granulation tissue	24 – 72 h	–

F.S.

Table 2

Mean and standard deviation of the weight gain (mg) and the survival rate (%) of *Cochliomyia macellaria* (Insecta, Diptera, Calliphoridae) larvae without (= control group) and with the association of the different topical agents after observations of 24, 48 and 72 h.

Experimental Groups	Weight gain (mg)			Survival rate (%)		
	24 h	48 h	72 h	24 h	48 h	72 h
Honey	6.56 ± 3.16 (a)	30.78 ± 8.16 (a)	58.25 ± 4.40 (a)	51.1 (a)	41.1 (a)	37.7 (a)
Hydrogel	17.81 ± 6.55 (b)	53.67 ± 9.24 (b)	60.13 ± 5.45 (a)	71.1 (b)	42.2 (a)	51.1 (b)
10% papain gel	13.01 ± 3.72 (c)	66.95 ± 10.01 (c)	54.06 ± 6.06 (b)	62.2 (c)	56.6 (b)	60.0 (c)
Essential fatty acids (EFA)	12.45 ± 3.81 (c)	34.74 ± 14.61 (a)	53.62 ± 7.23 (b)	56.6 (a, c)	37.7 (a, c)	34.4 (a)
Collagenase	14.22 ± 3.43 (c)	57.44 ± 10.19 (b)	54.87 ± 6.48 (b)	80.0 (b)	37.7 (a, c)	46.6 (b)
Silver sulfadiazine	7.96 ± 1.90 (a)	57.92 ± 7.73 (b)	53.81 ± 5.99 (b)	77.7 (b)	42.2 (a)	41.1 (a, b)
Control	17.96 ± 6.87 (b)	76.24 ± 6.42 (c)	59.06 ± 4.81 (a)	76.6 (b)	58.8 (b)	65.5 (c)
ANOVA values	F = 10.9255	F = 83.5086	F = 6.8133	F = 4.7338	F = 4.1714	F = 3.2673
	p < 0.0001*	p < 0.0001*	p < 0.0001*	p = 0.0080*	p = 0.0131*	p = 0.0317*

* There was a significant difference when $p < 0.05$; () same letters in the same column means that there is no significant difference.

8. Conclusões Gerais

Existem variados tratamentos para a promoção da cicatrização, cabe ao profissional com conhecimento técnico aprofundado elencar a conduta apropriada, diante de características particulares de pacientes e de suas feridas.

Este estudo mostra que tanto a aplicação direta das larvas quanto a de seus produtos (exosecreções), podem vir a ser uma eficiente alternativa para o tratamento de feridas, promovendo à reparação tecidual quanto ao controle microbiano.

O uso combinado de larvas e agentes tópicos cicatrizantes, tais como o hidrogel ou a papaína em gel 10%, pode ser uma estratégia promissora para maximizar o reparo tecidual, enquanto mel, ácidos graxos essenciais e collagenase poderiam ser usados para preparar o leito das feridas secas para receber a terapia larval.

Referências

ABDELRAHMAN, T.; NEWTON, H. Wound dressings: principles and practice. **Wound management**, v.29, n.10, p.491-495, 2011.

ABERGEL, R.P.; LAM, T.S.; DWYER, R.M.; LESAVOY, M.A.; UITTO, J. Control of connective tissue metabolism by lasers: recent developments and future prospects. **Journal American Academy of Dermatology**, v.11, n.6, p.142-150, 1984.

AEBI, H. Catalase in vitro. **Methods in Enzymology**, v.105, p.121-126, 1984.

AHMED, E.M. Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review. **JAR**, v.6, p.105-121, 2015.

AKASHDEEP, G.; ARCHANA, D.; DIVYA, J. Microsponges laden gels for topical delivery: A novel approach. **The Pharma Innovation Journal**, v.5, n.6, p.39-43, 2016.

AKINMOLADUN, A.C.; IBUKUN, E.A.; AKINRINLOLA, B.L.; ONIBON, T.R.; AKINBOBOYE, A.O.; OBUOTOR, E.M.; FAROMBI, E.O. Chemical constituents and antioxidant activity of *Alstonia boonei*. **African Journal of Biotechnology**, v.6, n.10, p.1197-1201, 2007.

AKSENOV, M.Y.; MARKESBERY, W.R. Changes in thiol content and expression of glutathione redox system genes in the hippocampus and cerebellum in Alzheimer's disease. **Neuroscience Letters**, v.302, p.141-145, 2001.

ALBUQUERQUE, E.R. Análise da produção bibliográfica sobre qualidade de vida de portadores de feridas crônicas. **Saúde e Pesquisa**, v.4, n.2, p.147-152, 2011.

ALI, S.F.; LEBEL, C.P.; BONDY, S.C. Reactive oxygen species formation as a biomarker of methylmercury and trimethyltin neurotoxicity. **Neurotoxicology**, v.13, p.637-648, 1992.

ALVAREZ, O.M.; KALINSKI, C.R.N., NUSBAUM, B.S.N. Incorporating Wound Healing Strategies to Improve Palliation (Symptom Management) in Patients with Chronic Wounds. **Journal of Palliative Medicine**, v.10, n.5, 2007.

ALVES, N.; DEANA, N.F. O açúcar refinado no tratamento da infecção por *Pseudomonas* sp. em úlcera por pressão. **Revista de Enfermagem da UERJ**, v.17, n.2, p.194-197, 2009.

ANDRADE, C.C.D.; ALMEIDA, C.F.S.C.; PEREIRA, W.E.; ALEMÃO, M.M.; BRANDÃO, C.M.R.; BORGES, E.L. Custos do tratamento tópico de pacientes com úlcera por pressão. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v.50, n.2, p.295-301, 2016.

ANDRADE, C.C.D.; ALMEIDA, C.F.S.C.; PEREIRA, W.E.; ALEMÃO, M.M.; BRANDÃO, C.M.R.; BORGES, E.L. Custos do tratamento tópico de pacientes com úlcera por pressão. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v.50, n.2, p.295-301, 2016.

ANDRADE, F.S.S.D.; CLARK, R.M.O.; FERREIRA, M.L. Efeitos da laserterapia de baixa potência na cicatrização de feridas cutâneas. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgias**, v.41, n.2, p.129-133, 2014.

ANDRADE, S.M.; SANTOS, I.C.R.V. Oxigenoterapia hiperbárica para tratamento de feridas. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v.37, n.2, p.1-7, 2016.

ANGELIS, R.C. Fisiologia da nutrição humana: aspectos básicos aplicados e funcionais. São Paulo: Atheneu, 2007

ARAUJO, M.A.R.; LIBÉRIO, S.A.; GUERRA, R.N.M.; RIBEIRO, M.N.S.; NASCIMENTO, F.R.F. Mechanisms of action underlying the antiinflammatory and immunomodulatory effects of propolis: a brief review. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.22, n.1, p.208-219, 2012.

ARORA, S.; SING, L.C.; BAPTISTA, C. Antibacterial activity of *Lucilia cuprina* maggot extracts and its extraction techniques. **International Journal of Integrative Biology**, v.9, n.1, p.43-48, 2010.

AYELLO, E.A.; DOWSETT, C.; SCHULTZ, G.S.; SIBBALD, R.G.; FALANGA, V.; HARDING, K.; ROMANELLI, M.; STACEY, M.; TEOT, L.; VANSCHIEDT, W. TIME heals all wounds. **Nursing**, v.34, n.4, p.26-41, 2004.

AZEVEDO, I.C. Tratamento de feridas: a especificidade das lesões oncológicas. **Saúde e Pesquisa**, v.7, n.2, p.303-13, 2014.

BAER, W.S. The treatment of chronic osteomyelitis with the maggot (larva of the blow fly). **Journal of bone and joint surgery**, v.13, p.438-475, 1931.

BALLARD, K.; BAXTER, H. Developments in wound care for difficult to manage wounds. **British Journal of Nursing**, v.9, n.7, p.405-412, 2000.

BARBOSA, A.C.; SIMÕES, H.; LORGA, S.; MENDES, M. Laserterapia de baixa potência no tratamento de úlceras diabéticas um problema de evidência. **Acta Médica Portuguesa** v.24, n.4, p.875-880, 2011.

BARBOSA, M.H.; ZUFFI, F.B.; MARUXO, H.B.; JORGE, L.L.R. Ação terapêutica da própolis em lesões cutâneas. **Acta Paulista de Enfermagem**, v.22, n.3, p.318-22, 2009.

BARICHELO, J.M.; MORISHITA, M.; TAKAYAMA, K.; NAGAI, T. Absorption of insulin from pluronic F-127 gels following subcutaneous administration in rats. **International journal of pharmaceutics**, v.184, n.2, p.189-198, 1999.

BARICHELO, J.M.; MORISHITA, M.; TAKAYAMA, K.; NAGAI, T. Encapsulation of hydrophilic and lipophilic drugs in PLGA nanoparticles by the nanoprecipitation method. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.25, n.4, p.471-476, 1999.

BARNES, K.M.; GENNARD, D.E.; DIXON, R.A. An assessment of the antibacterial activity in larval excretion/secretion of four species of insects recorded in association with corpses, using *Lucilia sericata* Meigen as the marker species. **Bulletin of entomological research**, v.100, n.6, p.635-640, 2010.

BARR, J.E. Principles of wound cleansing. **Ostomy wound Management**, v.41, n.7, p.15-21, 1995.

BASHARDOUST, T.S.; MACDERMID, J.C.; HOUGHTON, P.; GREWAL, R. Effects of low power laser irradiation on bone healing in animals: a metaanalysis. **Journal Orthopedic Surgery Research** v.5, p.1-13, 2010.

BAUMGARTNER, D.L.; GREENBERG, B. Distribution and medical ecology of the blowflies (Diptera: Calliphoridae) of Peru. **Annals of the Entomological Society of America**, v.78, p.565-587, 1985.

BAZZANO, D.C.; ÁLVAREZ, M.; MARTÍNEZ, M. Apósitos hidrocoloidales en la cicatrización por segunda intención de heridas quirúrgicas. **Revista médica Uruguaya**, v.24, p.32-36, 2008.

BEDIN, L.F.; BUSANELLO, J.; SEHNEM, G.D.; SILVA, F.M.; POLL, M.A. Estratégias de promoção da autoestima, autonomia e autocuidado das pessoas com feridas crônicas. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v.35, n.3, p.61-67, 2004.

BELL, N.J.; THOMAS, S. Use of sterile maggots to treat panniculitis in an aged donkey. **Veterinary Record**, v.149, p.768-770, 2001.

BENZIE, I.; STRAIN, J. (1999) Ferric reducing/antioxidant power assay: direct measure of total antioxidant activity of biological fluids and modified version for simultaneous measurement of total antioxidant power and ascorbic acid concentration. **Methods in Enzymology**, v. 299, p.15-27, 1999.

BERGLUND, C. The Use of Maggots in Canine, Feline and Equine Wound Care. **Swedish University of Agricultural Sciences**, v.509, p.1-24, 2013.

BERNARDO, C.L.E.; SOUZA, I.A.F.; COLAVITTI, C.; GARCIA, C. Própolis: cicatrizante e antibiótico natural. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v.43, n.4, p.101-106, 1990.

BEXFIELD, A.; BOND, A.E.; MORGAN, C.; WAGSTAFF, J.; NEWTON, R.P.; RATCLIFFE, N.A.; DUDLEY, E.; NIGAM, Y. Amino acid derivatives from *Lucilia sericata* excretions/secretions may contribute to the beneficial effects of maggot therapy via increased angiogenesis. **British journal of dermatology**, v.162, n.3, p.554-562, 2010.

BEXFIELD, A.; NIGAM, Y.; THOMAS, S.; RATCLIFFE, N.A. Detection and partial characterisation of two antibacterial factors from the excretions/secretions of the medicinal maggot *Lucilia sericata* and their activity against methicillinresistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). **Microbes and Infection**, p. 1297-1304, 2004.

BHARDWAJ, R.; BLANCHARD, J. Controlled-release delivery system for the a-MSH analog melanotan-I using Poloxamer 407. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.85, n.9, p.915-919, 1996.

BHUTANI, S.; VISHWANATH, G. Hyperbaric oxygen and wound healing. **Indian Journal Plastic of Surgery**, v.45, n.2, p.316-324, 2012.

BIAN, H.; YANG, Q.; MA, T.; LI, W.; DUAN, J.; WEI, G.; WU, X.; MU, F.; LIN, R.; WEN, A.; XI, M. Beneficial effects of extracts from *Lucilia sericata* maggots on burn wounds in rats. **Molecular Medicine Reports**, v.16, n.5, p.7213-7220, 2017.

BINIĆ, I.; JANKOVIĆ, A.; JANKOVIĆ, D.; JANKOVIĆ, I.; VRUCINIĆ, Z. Evaluation of healing and antimicrobiological effects of herbal therapy on venous leg ulcer: pilot study. **Phytotherapy research**, v.24, n.2, p.277-282, 2010.

BJARNSHOLT, T.; KIRKETERP-MØLLER, K.; JENSEN, P.Ø.; MADSEN, K.G.; PHIPPS, R.; KROGFELT, K.; HØIBY, N.; GIVSKOV, M. Why chronic wounds will not heal: a novel hypothesis. **Wound repair and regeneration**, v.16, n.1, p.2-10, 2008.

BLAKE, F.A.S.; ABROMEIT, N.; BUBENHEIM, M.; LI, L.; SCHMELZLE, R. The biosurgical wound debridement: experimental investigation of efficiency and practicability. **Wound Repair and Regeneration** v.15, p.756-761, 2007.

BOHLING, M.W.; HENDERSON, R.A. Differences in Cutaneous Wound Healing Between Dogs and Cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.36, n.4, p.687-692, 2006.

BOHLING, M.W.; HENDERSON, R.A.; SWAIM, S.F.; KINCAID, S.A.; WRIGHT, J.C. Cutaneous wound healing in the cat: a macroscopic description and comparison with cutaneous wound healing in the dog. **Veterinary surgery**, v.33, n.6, p.579-587, 2004.

BOHOVA, J.; MAJTAN, J.; MAJTAN, V.; TAKAC, P. Selective Antibiofilm Effects of *Lucilia sericata* Larvae Secretions/Excretions against Wound Pathogens. **Evidence-based complementary and alternative medicine**, p.1-9, 2014

BONN, D. Maggot therapy: an alternative for wound infection. **Lancet**, v.356, n.9236, p.1174, 2000.

Borges Eliane Lima. Feridas: Como tratar. Belo Horizonte: Coopmed, 2001. 357p.
BORGES, E.L.; CALIRI, M.H.L.; HAAS, V.J. Revisão sistemática do tratamento tópico da úlcera venosa. **Revista Latino-Americana Enfermagem**, v.15, n.6, 2007.

BRADFORD, M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein–dye binding. **Analytical Biochemistry**, v.72, p.248-254, 1976.

BRADFORD, M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. **Analytical biochemistry**, v.72, p.248-254, 1976.

BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

BREM, H.; STOJADINOVIC, O.; DIEGELMANN, R.F.; TOMIC-CANIC, M. Molecular markers in patients with chronic wounds to guide surgical debridement. **Molecular medicine**, v.13, n.1, p.30-39, 2007.

BREM, H.; TOMIC-CANIC, M. Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. **Journal of clinical investigation**, v.117, n.5, p.1219-1222, 2007.

BRITLAND, S.; SMITH, A.; FINTER, W.; EAGLAND, D.; VOWDEN, K.; VOWDEN, P.; TELFORD, G.; BROWN, A.; PRITCHARD, D. Recombinant *Lucilia sericata* chymotrypsin in a topical hydrogel formulation degrades human wound eschar ex vivo. **Biotechnology Progress**, v.27, n.3, p.870-874, 2011.

BROWN, A.; HOROBIN, A.; BLOUNT, D.G.; HILL, P.J.; ENGLISH, J.; RICH, A.; WILLIAMS, P.M.; PRITCHARD, D.I. Blow fly *Lucilia sericata* nuclease digests DNA associated with wound slough/eschar and with *Pseudomonas aeruginosa* biofilm. **Medicinal and Veterinary Entomology**, v.26, n.4, p.432-439, 2012.

BURLANDO B, CORNARA L. Honey in dermatology and skin care: a review. **Journal Cosmetic Dermatology**, v.12, n.4, p.306-313, 2013.

CAMPOS, D.C.F.; GRAVETO, J.M.G.N.; SILVA, M.A.N. A aplicação do mel no tratamento de Feridas. **Referência**, v.11, n.2, p.117-124, 2009.

CANDIDO LC. **Nova abordagem no tratamento de feridas**. São Paulo: SENAC; 2001.

CAO, Y.; DAI, B.; WANG, Y.; HUANG, S.; XU, Y.; CAO, Y.; GAO, P.; ZHU, Z.; JIANG, Y. In vitro activity of baicalein against *Candida albicans* biofilms. **International journal of antimicrobial agents**, v.32, n.1, p.73-77, 2008.

CAPUCHO, Helaine Carneiro. **Desenvolvimento de formulações tópicas contendo papaína para o tratamento de feridas**. 2007. 102f. Dissertação

(Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2007.

CARNWATH, R.; GRAHAM, E.M.; REYNOLDS, K.; POLLOCK, P.J. The antimicrobial activity of honey against common equine wound bacterial isolates. **Veterinary Journal**, v.199, n.1, p.110-114, 2014.

CARVILLE, K. Which dressing should I use? It all depends on the “TIMEING”. **Australian family physician**, v.35, n.7, 2006.

CASTRO, G.; C.; ARACELI, A.; JUAN, M.C.; ALEJANDRO, E.; FLORES, J.; GARCÍA, T.; HERNÁNDEZ, S. Guía clínica basada en evidencia para el manejo del pie diabético. **Medicina Interna do México**, v.25, n.6, p.481-526, 2009.

CAZANDER, G.; PRITCHARD, D.I.; NIGAM, Y.; JUNG, W.; NIBBERING, P.H. Multiple actions of *Lucilia sericata* larvae in hard-to-heal wounds: larval secretions contain molecules that accelerate wound healing, reduce chronic inflammation and inhibit bacterial infection. **Bioessays**, v.35, n.12, p.1083–1092, 2013.

CAZANDER, G.; SCHREURS, M.W.; RENWARIN, L.; DORRESTEIJN, C.; HAMANN, D.; JUKEMA, G.N.. Maggot excretions affect the human complement system. *Wound Repair Regeneration*, v.20, n.6, p.879-886, 2012.

CAZANDER, G.; VAN DE VEERDONK, M.C.; VANDENBROUCKE-GRAULS, C.M.; SCHREURS, M.W.; JUKEMA, G.N. Maggot excretions inhibit biofilm formation on biomaterials. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v.468, n.10, p.2789-2796, 2010.

CEROVSKÝ, V.; ZDÁREK, J.; FUCÍK, V.; MONINCOVÁ, L.; VOBURKA, Z.; BÉM, R. Lucifensin, the long-sought antimicrobial factor of medicinal maggots of the blowfly *Lucilia sericata*. **Cellular and molecular life sciences**, v.67, n.3, p.455-466, 2010.

CHAMBERS, L.; WOODROW, S.; BROWN, A.P.; HARRIS, P.D.; PHILLIPS, D.; HALL, M.; CHURCH, J.C.T.; PRITCHARD, D.I. Degradation of extracellular matrix components by defined proteases from greenbottle larva *Lucilia sericata* used for clinical debridement of non-healing wounds. **The British Journal of Dermatology** 148: 14-23, 2003.

CHAN, D.; FONG, D.; LEUNG, J.; PATIL, N.G.; LEUNG, G. Maggot Debridement Therapy In Chronic Wound Care. **Hong Kong Medical Journal**, v.13, n.5, p.382-386, 2007.

CHAN, K.; DELFERT, D.; JUNGER, K.D. A direct colorimetric assay for Ca^{2+} -ATPase activity. **Analytical Biochemistry**, v.157, p.375-378, 1986.

CHIEN, Yie. **Novel Drug Delivery systems**. New York: Marcel Dekker, 1992. 499p.

CHILDS, D.R.; MURTHY, A.S. Overview of Wound Healing and Management, **The Surgical Clinics of North America**, v.97, p.189-207, 2017.

CHRISTENSEN, G.D.; SIMPSON, W.A.; YOUNGER, J.J.; BADDOUR, L.M.; BARRET, F.F.; MELTON, D.M.; BEACHEY, E.H. Adherence of Coagulase-Negative Staphylococci to Plastic Tissue Culture Plates: a Quantitative Model for the Adherence of Staphylococci to Medical Devices. **Journal of Clinical Microbiology**, v.22, n.6, p.996-1006, 1985.

CHURCH, J.C.T. Larva Therapy in Modern Wound Care: A Review. **Primary Intention**, p.63-68, 1999.

CLAEYS, A.; GAUDY-MARQUESTE, C.; PAULY, V.; PELLETIER, F.; TRUCHETET, F.; BOYE, T.; AUBIN, F.; SCHMUTZ, J.L.; GROB, J.J.; RICHARD, M.A. Management of pain associated with debridement of leg ulcers: a randomized, multicentre, pilot study comparing nitrous oxide-oxygen mixture inhalation and lidocaine-prilocaine cream. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v.25, n.2, p.138-144, 2011.

COSTA, I.K.F.; NÓBREGA, W.G.; COSTA, I.K.F.; TORRES, G.V.; LIRA, A.L.B.C.; TOURINHO, F.S.V.; ENDERS, B.C. Pessoas com úlceras venosas: estudo do modo psicossocial do modelo adaptativo de Roy. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v.32, n.3, p. 561-568, 2011.

COSTERTON, J.W.; STEWART, P.S.; GREENBERG, E.P. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. **Science** v.284, p.1318–1322, 1999.
COURTENAY, M. The use of larval therapy in wound management in the UK. **Journal of Wound Care**, v.8, n.4, 1999.

DA SILVA, C.R.; OLIVEIRA, M.B.N.; MOTTA, E.S.; DE ALMEIDA, G.S.; VARANDA, L.L.; DE PÁDULA, M.; LEITÃO, A.C.; CALDEIRA-DE-ARAÚJO, A. Genotoxic and cytotoxic safety evaluation of papain (*Carica papaya* L.) using in vitro assays. **Journal of biomedicine & biotechnology**, p.1-8, 2010.

DÁRIO, G.M.; DA SILVA, G.G.; GONÇALVES, D.L.; SILVEIRA, P.; JUNIOR, A.T.; ANGIOLETTI, E.; BERNARDIN, A.M. Evaluation of the healing activity of

therapeutic clay in rat skin wounds. **Materials Science and Engineering**, v.43, p.109-116, 2014.

DARWIN, E.; TOMIC-CANIC, M. Healing Chronic Wounds: Current Challenges and Potential Solutions. **Healing Chronic Wounds: Current Challenges and Potential Solutions. Current Dermatology Reports**, v.7, n.4, p.296–302, 2018.

DAUWE, P.B.; PULIKKOTTIL, B.J.; LAVERY, L.; STUZIN, J.M.; ROHRICH, R.J. Does hyperbaric oxygen therapy work in facilitating acute wound healing: a systematic review. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v.133, n.2, p.208-215, 2014.

DAVIES, C.E.; HILL, K.E.; NEWCOMBE, R.G.; STEPHENS, P.; WILSON, M.J.; HARDING, K.G., THOMAS, D.W. A prospective study of the microbiology of chronic venous leg ulcers to reevaluate the clinical predictive value of tissue biopsies and swabs. **Wound Repair Regeneration**, v.15, p.17-22, 2007.

DAVIS, James; MCLISTER, Anna. Introduction to Wound Management. In: DAVIS, James. **Smart Bandage Technologies: Design and Application**. Ulster: Academic Press, 2016. p. 1-35

DEALEY, Carol. **Cuidando de feridas**. 1ed. São Paulo: Atheneu, 1996. 256p

DEALEY, Carol. **Cuidando de feridas**. 3ed. São Paulo: Atheneu, 2008. 248p

DEAR, J.P. A revision of New World Crysomini (Diptera: Calliphoridae). **Revista Brasileira de Zoologia**, v.3, p.109-169, 1985.

DECLAIR, V. Aplicação do triglicerídeos de cadeia média (TCM) na prevenção de úlceras de decúbito. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v.47, n.1, p.27-30, 1994.

DECLAIR, V. Tratamento de úlceras crônicas de difícil cicatrização com ácido linoleico. **Jornal Brasileiro de Medicina**, v.82, n.6, p.36-41, 2002.

DEMLING, R.H., DE SANTI L. Effects of silver on wound management. **Wounds**, v.13, p.4-9, 2001.

DESAI, S.D.; BLANCHARD, J. In vitro evaluation of pluronic F127-based controlled-release ocular delivery systems for pilocarpine. **Journal of pharmaceutical sciences**, v.87, n.2, p.226-230, 1998.

DHALL, S.; DO, D.; GARCIA, M.; WIJESINGHE, D.S.; BRANDON, A.; KIM, J.; SANCHEZ, A.; LYUBOVITSKY, J.; GALLAGHER, S.; NOTHNAGEL, E.A.; CHALFANT, C.E.; PATEL, R.P.; SCHILLER, N.; MARTINS-GREEN, M. A novel model of chronic wounds: importance of redox imbalance and biofilm-forming bacteria for establishment of chronicity. **PLoS One**, v.9, n.10, p.1-17, 2014.

Dicke, R.J. Maggot therapy of actinomycosis. **Journal of Economic Entomology**, v.46, p.706–707, 1953.

DICKINSON, R. Honey and larvae in the treatment of foot gangrene: a reflection. **British Journal of Nursing**, v.25, n.20, p.10-14, 2016.

DIXON, O.H.J. The treatment of chronic osteomyelitis and other suppurative infections with live maggots (larva of the blowfly). **Veterinary Bull**, v.27, p.16-20, 1933.

DOWSETT, C. An overview of Acticoat dressing in wound management. **British Journal of Nursing**, v.12, n.19, p.44-49, 2003.

DOWSETT, C. Moisture in wound healing: exudate management. **British journal of community nursing**, v.16, n.6, p.6-12, 2011.

DOWSETT, C. The use of silver-based dressings in wound care. **Nursing Standard**, v.19, n.7, p.56-60, 2004.

DOWSETT, C. The use of silver-based dressings in wound care. **RCNi**, v.19, n.7, p.56-60, 2004.

DREIFKE, M.B.; JAYASURIYA, A.A.; A. B, JAYASURIYA, A.C. Current wound healing procedures and potential care. **Materials Science and Engineering**, v.48, p.651-662, 2015.

DREIFKE, M.B.; JAYASURIYA, A.A.; JAYASURIYA, A.C. Current wound healing procedures and potential care. **Materials Science and Engineering**, v.48, p.651-662, 2015.

DUMVILLE, J.C.; WORTHY, G.; MARTIN BLAND, J.; CULLUM, N.; DAWSON, C.; IGLESIAS, C.; MITCHELL, J.L.; NELSON, E.A.; SOARES, M.O.; TORGERSON, D.J. Larval therapy for leg ulcers (VenUS II): randomised controlled trial. **BMJ**, v.338, p.1-19, 2009.

DUNNILL, C.; PATTON, T.; BRENNAN, J.; BARRETT, J.; DRYDEN, M.; COOKE, J.; LEAPER, D.; GEORGOPOULOS, N.T. International Wound Journal, v.14, n.1, p.89-96, 2017.

ECHEVERRI, M.I.W.; ÁLVAREZ, C.R.; HIGUITA, S.E.H.; IDÁRRAGA, J.C.W.; FRANCO, M.M.E. *Lucilia eximia* (Diptera: Calliphoridae), una nueva alternativa para la terapia larval y reporte de casos en Colombia. **Iatreia** v.23, n.2, p.107-116, 2010.

EDEOGA, H.O.; OKWU, D. E, MBAEBIE, B. O. Phytochemical constituents of some Nigerian medicinal plants. **African Journal of Biotechnology**, v. 4, n. 7, p. 685-688, 2005.

EDWARDS, R.; HARDING, K.G. Bacteria and wound healing. **Current opinion in infectious diseases**, v.17, p.91-96, 2004.

EL-BASSIONY, G.M.; STOFFOLANO, J.G. In vitro antimicrobial activity of maggot excretions/secretions of *Sarcophaga* (Liopygia) argyrostoma (Robineau-Desvoidy). **Full Length Research Paper**, v.10, n.27, p.1036-1043, 2016.

ELLMAN, G.L.; COURTNEY, K.D.; ANDRES, V.; FEATHERSTONE, R.M. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. **Biochemical Pharmacology**, v.7, p.88-95, 1961.

EREL, O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. **Clinical biochemistry**, v.37, n.4, p.277-285.

ESTERBAUER, H.; CHEESEMAN, K.H. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. **Methods in Enzymology**, v.186, p.407-421, 1990.

EVANS, P. Larvae therapy and venous leg ulcers: reducing the 'yuk factor'. **Journal Wound Care**, v.11, p.407-408, 2002.

FALANGA, V. Wound bed preparation and the role of enzymes: a case for multiple actions of therapeutic agents. **Wounds**, v.14, n.2, p.47-57, 2002.

FERREIRA, A.M.; FROTA, O.P.; RIGOTTI, M.A.; ALMEIDA, W.A.; MOURA, E.S.; CHRISTOFOLETTI, G. Topical therapy of wounds: availability and use in primary health care centers. **Journal of Nursing UFPE on line**, v.9, n. 5, p.8401-8410, 2015.

FERREIRA, A.M.; SOUZA, B.M.V.; RIGOTTI, M.A.; LOUREIRO, M.R.D. Utilização dos ácidos graxos no tratamento de feridas: uma revisão integrativa da literatura nacional. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v.46, n.3, p.752-760, 2012.

FERREIRA, M.C.; PAGGIARO, A.O. Terapia por pressão negativa-vácuo. **Revista de Medicina**, v.89, n.4, p.142-146, 2010.

FERREIRA, M.C.; TUMA, JR. P.; CARVALHO, V.F.; KAMAMOTO, F. Complex wounds. **Clinics**, v.61, p.571-578, 2006.

FERREIRA, M.J.M. Sinantropia de Calliphoridae (Diptera) em Goiânia, Goiás. **Revista Brasileira de Biologia**, v.43, p.199-210, 1983.

FIGUEROA, L.; UHEREK, F.; YUSEF, P.; LÓPEZ, L.; FLORES, J. Experiencia de terapia larval en pacientes con úlceras crónicas. **Parasitología Latinoamericana**, v.61, p.160-164, 2006.

FINNIE, A. Hydrocolloids in wound management: pros and cons. **British Journal of Community Nursing**, Londres, v.7, n.7, 2002.

FOSTER, A.V.M.; SPENCER, S.; EDMONDS, M.E. Deterioration of diabetic foot lesions under hydrocolloid dressings. **Practical Diabetes**, v.14, p.62-64, 1997.

Fried, Joel. **Polymer Science and Technology**. Prentice-Hall: New Jersey, 1998. 688p.

FRYKBERG, R.G.; BANKS, J. Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. **Advances in wound care**, v.4, n.9, p.1-23, 2015.

FÜRSTENAU, C.R.; TRENTIN, D.S.; GOSSENHEIMER, A.N.; RAMOS, D.B.; CASALI, E.A.; BARRETO-CHAVES, M.L.; SARKIS, J.J.F. Ectonucleotidase activities

are altered in serum and platelets of L-NAME-treated rats. **Blood Cells, Molecules, and Diseases**, v.41, p.223-229, 2008.

GILL, A.L.; BELL, C.N.A. Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes. **QJM**, v.97, n.7, p. 385-395, 2004.

GIUSTI, G.; Galanti, B. Colorimetric method. Adenosine deaminase. In H. U. Bergmeyer (Ed.), **Methods of enzymatic analysis**. 3ed. Bergmeyer: Weinheim, 1984. p.315–3233).

GJØDSBØL, K.; CHRISTENSEN, J.J.; KARLSMARK, T.; JØRGENSEN, B.; KLEIN, B.M.; KROGFELT, K.A. Multiple bacterial species reside in chronic wounds: a longitudinal study. **International Wound Journal**, v.3, p.225-231, 2006.

GODOY, J.M.P.; PRADO, P.A. Ácidos gordos essenciais enriquecidos com vitamina A, E e ácido linoleico como pensos em feridas crônicas. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, v.21, p.193-195, 2005.

GOLDMAN, R.J. Hyperbaric oxygen therapy for wound healing and limb salvage: a systematic review. **PM&R**, v.1, n.5, p. 471-489, 2009.

Golinkin, H.S., 1979. Process for fracturing well formations using aqueous gels. US Patent No. US 4137182.

GONZÁLEZ, C.M.; VIVEROS, G.J.A.; FLORINDO, M.J.; JIMÉNEZ, A.C. An alternative in the treatment of long standing pressure ulcers. Use of sucrose in 6 patients. **Enfermería clínica**, v.13, n.3, p.177-179, 2003.

GOODMAN, Louis; GILMAN Alfred (1975) **The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 5.ed. New York:, Macmillan, 1975. 1704p

GOSAIN, A.; DIPIETRO, L.A. Aging and wound healing. **World Journal of Surgical**, v.28, p.321-326, 2004.

GRAMANI, K. S.; GONÇALVES, R.C.; RENNÓ, A.C. M.; PARIZZOTO, N.A. O tratamento fisioterapêutico de úlceras cutâneas venosas crônicas através da laserterapia com dois comprimentos de onda. **Fisioterapia Brasil**, v.4, n.1, p. 39-48, 2003.

GRAY, M.; PEIRCE, B. Is Negative Pressure Wound Therapy Effective for the Management of Chronic Wounds? **Journal of wound, ostomy, and continence nursing**, v.31, n.3, p.101-105, 2004.

GRELLA, M.D., THYSSEN, P.J. (2011) Chave taxonômica interativa para espécies de dípteros califorídeos (Infraordem: Muscomorpha) do Brasil. Disponível em: <http://keys.lucidcentral.org/keys/v3/calliphoridae_brazil>. Acesso em: 09 de janeiro de 2015.

GUIMARÃES, José Henrique; PAPAVERO, Nelson. **Myiasis in man and animals in the Neotropical Region**. Bibliographic database. São Paulo: Plêiade/Fapesp, 1999. 308 p.

GUO, S.; DIPIETRO, L.A. Factors affecting wound healing. **Journal of Dental Research**, v.89, p.219-229, 2010.

GUPTA, A.; PHUNG, L.T.; TAYLOR, D.; SILVER, S. Silver resistance Bacterial resistance to silver in wound care genes in plasmids of the IncH incompatibility group and on Escherichia coli chromosome. **Microbiology**, v.147, p.3393-3402, 2001.

HADDAD, M.C.L.; BRUSCHI, L.C.; MARTINS, E.A.P. Influência do açúcar no processo de cicatrização de incisões cirúrgicas infectadas. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v.8, n.1, p.57-65, 2000.

HADDAD, M.C.L.; VANNUCHI, M.T.O.; CHENSO, M.Z.B.; HAULY, M.C.O. Uso do Açúcar nas Feridas Infectadas. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v.36, p. 152 - 163, 1983.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J.M.; GROOTVELD, M. Methods for the measurements of hydroxyl radicals in biomedical systems; deoxyribose degradation and aromatic hydroxylation. **Methods of biochemical analysis**, v.33, p.59-90, 1988.

HALTER, J.B.; MUSI, N.; MCFARLAND, S.; HORNE, F.; CRANDALL, J.P.; GOLDBERG, A.; HARKLESS, L.; HAZZARD, W.R.; HUANG, E.S.; KIRKMAN, M.S.; PLUTZKY, J.; SCHMADER, K.E.; ZIEMAN, S.; HIGH, K.P. Diabetes and cardiovascular disease in older adults: current status and future directions. **Diabetes**, v.63, n.8, p.2578-2589, 2014.

HAMPTON, S. Selecting wound dressings for optimum healing. **Nursing Times**, Londres, v.111, n.49/50, p.20-23, 2015.

HAMPTON, Sylvie; COLLINS, Fiona. **Tissue Viability**. 1ed. London: Whurr Publications, 2003. 220p.

HAN, G., CEILLEY, R. Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments. **Advances in Therapy**, v. 34, n. 3, p. 599-610, 2017.

HAN, G.; CEILLEY, R. Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments. **Advances in therapy**, v.34, n.3, p.599-610, 2017.

HARDING, Katrina. Understanding healing after skin breakdown. In: MARKS, Ronald. Skin breakdown – the silent epidemic. Hull: Smith and Nephew Foundation, 2007. p.13-16.

HARRIS, L.G.; BEXFIELD, A.; NIGAM, Y.; ROHDE, H.; RATCLIFFE, N.A.; MACK, D. Disruption of Staphylococcus epidermidis biofilms by medicinal maggot *Lucilia sericata* excretions/secretions. **International Journal of Artificial Organs**, v.32, n.9, p.555-564, 2009.

HARRIS, L.G.; NIGAM, Y.; SAWYER, J.; MACK, D.; PRITCHARD, D.I. *Lucilia sericata* chymotrypsin disrupts protein adhesin-mediated staphylococcal biofilm formation. **Applied and Environmental Microbiology**, v.79, n.4, p.1393-1395, 2013.

HASSAN, M.I.; MOHAMED, A.F.; TAHER, F.; REDA, M. Antimicrobial Activities of Chitosan Nanoparticles Prepared from *Lucilia Cuprina* Maggots (Diptera: Calliphoridae). **Journal of the Egyptian Society of Parasitology**, v.46, n.3, p.563-570, 2016.

HATANAKA, E.; CURI R. Ácidos graxos e cicatrização: uma revisão. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.88, n.2, p.53-58, 2007.

HEYNEMAN, A.; BEELE, H.; VANDERWEE, K.; DEFLOOR, T. A systematic review of the use of hydrocolloids in the treatment of pressure ulcers. Malden, **Journal of Clinical Nursing**, v.17, n.9, p.1164-1173, 2008.

HOLT, D.E.; GRIFFIN, G. Bite Wounds in Dogs and Cats. **Veterinary Clinics of Small Animal Practice**, v.30, n.3, p.669-679, 2000.

HOROBIN, A.J.; SHAKESHEFF, K.M.; PRITCHARD, D.I. Maggots and wound healing: an investigation of the effects of secretions from *Lucilia sericata* Larvae upon

the migration of human dermal fibroblasts over a fibronectin-coated surface. **Wound Repair Regeneration**, v.13, p.422-433, 2005.

HOROBIN, A.J.; SHAKESHEFF, K.M.; PRITCHARD, D.I. Promotion of human dermal fibroblast migration, matrix remodelling and modification of fibroblast morphology within a novel 3D model by *Lucilia sericata* larval secretions. **Journal of investigative dermatology**, v.126, n.6, p.1410-1418, 2006.

HOROBIN, A.J.; SHAKESHEFF, K.M.; WOODROW, S.; ROBINSON, C.; PRITCHARD, D.I. Maggots and wound healing: the effects of *Lucilia sericata* larval secretions upon human dermal fibroblasts. **British Journal of Dermatology**, v.148, p.923-933, 2003.

HOSGOOD, G. Stages of wound healing and their clinical relevance. **Veterinary Clinics of Small Animal Practice**, v.36, p.667-685, 2006.

HOWE, Lisa; HOOTHE, Harry. **Soft Tissue Surgery in Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. Philadelphia: Elsevier, 2015. 625p.

HWANG, J.K.; KONG, T.W.; BAEK, N.I.; PYUN, Y.R. Alpha-Glycosidase inhibitory activity of hexagalloylglucose from the galls of *Quercus infectoria*. **Planta Medica**, São Paulo, v.66, n.3, p. 273–274, 2000.

ICHIMIYA, T.; TAKEOKA, K.; HIRAMATSU, K.; HIRAI, K.; YAMASAKI, T.; NASU, M. The Influence of Azithromycin on the Biofilm Formation of *Pseudomonas aeruginosa* in vitro. **Chemotherapy**, v.42, n.3, p.186-191, 1996.

IRION, Glenn. **Feridas: novas abordagens, manejo clínico e atlas em cores**. 1ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. 408p

IVERSEN, E. Methods of treating injuries or work animals. **Buffalo Bulletin**, v.15, p.34-37, 1996.

JACOBS, Danny O. First Exposure to General Surgery. In: ERDMANN, Detlev; STOKES Tracey H, 2007 (Org). Wound healing and wound management. Carolina do Norte: McGraw-Hill, 2007. p.121-135.

JAIN, N.K. **Controlled and Novel drug delivery system**. CBS Publications: New Delhi, 1997. 115p.

JAMES, G.A.; SWOGGER, E.; WOLCOTT, R.; PULCINI, E.D.; SECOR, P.; SESTRICH, J.; COSTERTON, J.W.; STEWART, P.S. Biofilms in chronic wounds. **Wound Repair Regeneration**, v.16, n.1, p.37-44, 2008.

JÄRBRINK, K.; NI, G.; SÖNNERGREN, H.; SCHMIDTCHEN A.; PANG, C.; BAJPAI, R.; CAR J. The humanistic and economic burden of chronic wounds: a protocol for a systematic review. **Systematic Reviews**, v.6, n.15, p.1-7, 2017.

JIANG, K.C.; SUN, X.J.; WANG, W.; LIU, L.; CAI, Y.; CHEN, Y.C.; LUO, N.; YU, J.H.; CAI, D.Y.; WANG, A.P. Excretions/secretions from bacteria-pretreated maggot are more effective against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. **PLoS One**, v.7, n.11, e49815, 2012.

JIMENEZ, C.E.J. Terapia de presión negativa: una nueva modalidad terapéutica en el manejo de heridas complejas, experiencia clínica con 87 casos y revisión de la literatura. **Revista colombiana de cirugía**, v.22, n.4, p.209-224, 2007.

JONES, G.; WALL, R. Maggot-therapy in veterinary medicine. **Research in veterinary science**, v.85, n.2, p.394-398, 2008.

JONES, V.; GILL, D. Hydrocolloid dressings and diabetic foot lesions. **The Diabetic Foot Journal**, v.1, p.127–134, 1998.

JONES, V.; GREY, J.E.; HARDING, K.G. Wound dressings. **BMJ**, v.332, n.7544, p.777-780, 2006.

KANJ, L.F.; WILKING, S.V.; PHILLIPS, T.J. Pressure ulcers. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v.38, p.517-36, 1998.

KAPP, S., SANTAMARIA, N. The financial and quality-of-life cost to patients living with a chronic wound in the community. **International Wound Journal**, v.14, n.6, p.1108-1119, 2017.

KERRIDGE, A.; LAPPIN-SCOTT, H.; STEVENS, J.R. Antibacterial properties of larval secretions of the blowfly, *Lucilia sericata*. **Medical and veterinary entomology**, v.19, n.3, p.333-337, 2005.

KIM, J.J.; FRANCZYK, M.; GOTTLIEB, L.J.; SONG, H.D. Cost-effective Alternative for Negative-pressure Wound Therapy. **Plastic and Reconstructive Surgery Global Open**, v. 5, n.2, p.e1211, 2017.

KIM, Y.G.; PAL, S.C.; LEE, S.R. Hairless mouse epidermal antioxidants and lipid peroxidation assessed by He-Ne laser. **Lasers in surgery and medicine**, v.27, n.5, p.420-426, 2000.

KOČIŠOVÁ, A.; ČONKOVÁ, E.; PISTL, J.; TOPORČÁK, J. First non-conventional veterinary treatment of skin infections with blowfly larvae (calliphoridae) in Slovakia. **Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy**, v.47, p.487-490, 2003.

KOLATA, R.J.; KRAUT, N.H.; JOHNSTON, D.E. Patterns of trauma in urban dogs and cats: A study of 1,000 cases. **JAVMA** v.164, n.5, p.499-502, 1974.

KRUGLIKOVA, A.A. Antimicrobial components of haemolymph and excretion of Larvae *Lucilia sericata* (Meigen) (Diptera, Calliphoridae). **Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology**, v.47, n.6, p.534-542, 2011.

KUMAR S.; WONG P.F.; LEAPER, D.J. What is New in Wound Healing? **Turkish Journal of Medical Sciences**, v.34, p.147-160, 2004.

KURAHASHI, T.; FUJII, J. Roles of Antioxidative Enzymes in Wound Healing. **The International Journal of Developmental Biology**, v.3, p.57-70, 2015.

LANEY, J.; ROAKE, J.; LEWIS, D.R. Topical negative pressure wound therapy (TNPWT): current practice in New Zealand. **New Zealand Medical Journal**, v.122, n.1295, p.19-27, 2009.

LANSDOWN, A. A review of the use of silver in wound care: facts and fallacies. **British Journal of Nursing**, v.13, n.6, p.6-17, 2004.

LANSDOWN, A.B. Silver. I: Its antibacterial properties and mechanism of action. **Journal of Wound Care**, v.11, n.4, p.125-130, 2002.

LARA, M.O.; PEREIRA, A.C.J.; PINTO, J.S.F.; VIEIRA, N.F.; WICHR, P. Significado da ferida para portadores de úlceras crônicas. **Cogitare Enfermagem**, v.16, n.3, p.471-477, 2011.

LAZARUS, G.S.; COOPER, D.M.; KNIGHTON, D.R.; MARGOLIS, D.J.; PECORARO, R.E.; RODEHEAVER, G.; ROBSON, M.C. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. **Archives of dermatology**, v.130, p.489-493, 1994.

LEE, B.J.; LEE, T.S.; CHA, B.J.; KIM, S.H.; KIM, W.B. Percutaneous absorption and histopathology of a poloxamer-based formulation of capsaicin analog. **International Journal of Pharmaceutics**, v.159, n.1, p.103-114, 1997.

LEITE, A.P.; OLIVEIRA, B.G.R.B.; SOARES, M.F.; BARROCAS, D.L.R. Uso e efetividade da papaína no processo de cicatrização de feridas: uma revisão sistemática. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v.33, n.3, p.198-207, 2012.

LI, Y.; WANG, S.; HUANG, R.; HUANG, Z.; HU, B.; ZHENG, W.; YANG, G.; JIANG, X. Evaluation of the effect of the structure of bacterial cellulose on full thickness skin wound repair on a microfluidic chip. **Biomacromolecules**, v.16, n.3, p.780-789, 2015.

LINDHOLM, C.; SEARLE, R. Wound management for the 21st century: combining effectiveness and efficiency. **International Wound Journal**, v.13, n.2, p. 5-15, 2016.
LIPSKY, B.A.; HOEY, C. Topical antimicrobial therapy for treating chronic wounds. **Clinical Infectious Diseases**, v.49, n.10, p.1541-1549, 2009.

LISLE, J. Use of sugar in the treatment of infected leg ulcers. **British journal of community nursing**, v.7, n.6, p.40-46, 2002.

LITJENS, P.; LESSINGER, A.C.; DE AZEREDO-ESPIN, A.M.L. Characterization of the screwworm flies *Cochliomyia hominivorax* and *Cochliomyia macellaria* by PCR-RFLP of mitochondrial DNA. **Medical and Veterinary Entomology**, v.15, n.2, p.183-188, 2001.

LIVINGSTON, S.K. The therapeutic active principle of maggots with a description of its clinical application in 567 cases. **Journal of bone and joint surgery**, v.18, p.751-756, 1936.

LOBMANN, R.; SCHULTZ, G.; LEHNERT, H. Proteases and the diabetic foot syndrome: mechanisms and therapeutic implications. **Diabetes Care**, v.28, p.461-471, 2005.

LOPES, F.M.; BONATO, Z.F. Cuidados aos portadores de úlcera venosa: percepção dos enfermeiros da Estratégia de Saúde da Família. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v.28, p.147-158, 2012.

MACRI, L.; CLARK R.A. Tissue engineering for cutaneous wounds: Selecting the proper time and space for growth factors, cells and the extracellular matrix. **Skin pharmacology and physiology**, v.22, p.83-93, 2009.

MADDOX, D. Effects of venous leg ulceration on patients' quality of life. **Nursing standard**, v.26, n.38, p.42-49, 2012.

MAGALHÃES, M.S.F.; FECHINE, F.V.; MACEDO, R.N.; MONTEIRO, D.L.S.; OLIVEIRA, C.C.; BRITO, G.A.C.; MORAES, M.E.; MORAES, M.O. Effect of a combination of medium chain triglycerides, linoleic acid, soy lecithin and vitamins A and E on wound healing in rats. **Acta cirúrgica brasileira**, v.23, n.3, p.262-269, 2008.

MAH, T.F.; O'TOOLE, G.A. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents. **Trends Microbiology**, v.9, n.1, p.34-39, 2001.

MAHAN, Kathleen; ESCOTT-STUMP, Sylvia. **Krause: alimentos, nutrição e dietoterapia**. 11ed. São Paulo: Roca; 2005.1242p.

MALONE, M., TSAI, G. Wound healing with Apitherapy: A Review of the Effects of Honey. **Journal of Apitherapy**, v. 1, n.1, p. 29-32, 2016.

MANDELBAUM, S.H.; DI SANTIS, E.P.; MANDELBAUM, M.H.S. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares – Parte I. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v.78, n.4, p.393-408, 2003.

MANHEZI, A.C.; BACHION, M.M.; PEREIRA, A.L. Utilização de ácidos graxos essenciais no tratamento de feridas. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v.61, n.5, p.620-629, 2008.

MANTLE, D.; GOK, M.A.; LENNARD, T.W.J. Adverse and beneficial effects of plant extracts on skin and skin orders. **Adverse Drug Reactions and Toxicological Reviews**, v.20, p.89-103, 2001.

MARCONDES, Carlos Brisola. **Terapia Larval: de lesões de pele causadas por diabetes e outras doenças**. Santa Catarina: Editora da UFSC, 2006.

MARQUES, A.D.B.; SANTOS, L.M.D.; MAGALHÃES, P.H.; MOURÃO, L.F.; FEITOSA, A.L.M.; SILVA, E.A. O uso do mel no tratamento de feridas de difícil cicatrização: revisão sistemática. **Revista Prevenção de Infecção e Saúde**, v.1, n.4, p.42-51, 2015.

MARQUES, S.R.; PEIXOTO, C.A.; MESSIAS, J.B.; ALBUQUERQUER, A.R.; SILVA JUNIOR, V.A. The effects of topical application of sunflower-seed oil on open wound healing in lambs. **Acta cirúrgica brasileira**, v.19, n.3, p.196-209, 2004.

MASIERO, F.S., AQUINO, M.F.K., NASSU, M.P., PEREIRA, D.I.B., LEITE, D.S., THYSSEN, P.J. First Record of Larval Secretions of *Cochliomyia macellaria* (Fabricius, 1775) (Diptera: Calliphoridae) Inhibiting the Growth of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. **Neotropical Entomology**, v. 46, n. 1, p. 125-129, 2017.

MASIERO, F.S.; MARTINS, D.S.; THYSSEN, P.J. Terapia Larval e a aplicação de larvas para cicatrização: revisão e estado da arte no Brasil e no mundo. **Revista Thema**, v.12, n.1, p.4-14, 2015.

MASIERO, F.S.; NASSU, M.P.; SOARES, M.P.; THYSSEN, P.J. Histological patterns in healing chronic wounds using *Cochliomyia macellaria* (Diptera: Calliphoridae) larvae and other therapeutic measures. **Parasitology Research**, v.114, n.8, p.2865-2872, 2015.

MASIERO, F.S.; THYSSEN, P.J. Evaluation of conventional therapeutic methods versus maggot therapy in the evolution of healing of tegumental injuries in Wistar rats with and without diabetes mellitus. **Parasitology Research**, v.115, n.6, p. 2403-2407, 2016.

MCCAUGHAN, D.; CULLUM, N.; DUMVILLE, J. VenUS II Team. Patients' perceptions and experiences of venous leg ulceration and their attitudes to larval therapy: an in-depth qualitative study. **Health Expectations**, v.18, n.4, p.527-541, 2015.

MEDINA, J.C.; SALOMON, E.A.G.; VIEIRA, L.F.; RENESTO, O.V.; FIGUEIREDO, N.M.S.; CANTO, W.L. **Mamão: da cultura ao processamento e comercialização**. 1ed. Campinas: ITAL, 1980. 244p

MELAKE, N.A.; EISSA, N.A.; KESHK, T.F.; SLEEM, A.S. Prevalence of multidrug-resistant bacteria isolated from patients with burn infection. **Menoufia Medical Journal**, Cairo, v.28, n.3, p.677-684, 2015.

MENDONCA, D.; DREW, P.; HARDING, K. A pilot study on the effect of topical negative pressure on quality of life. **Journal of wound care**, v.16, p.49-53, 2007.

MENDONÇA, D.V.C.; LAGE, L.M.R.; LAGE, D.P.; CHÁVEZ-FUMAGALLI, M.A.; LUDOLF, F.; ROATT, B.M.; MENEZES-SOUZA, D.; FARACO, A.A.G.; CASTILHO, R.O.; TAVARES, C.A.P.; BARICHELLO, J.M.; DUARTE, M.C.; COELHO, E.A.F. Poloxamer 407 (Pluronic® F127)-based polymeric micelles for amphotericin B: In vitro biological activity, toxicity and in vivo therapeutic efficacy against murine tegumentary leishmaniasis. **Experimental Parasitology**, v.169, p.34-42, 2016.

MENKE, N.B.; WARD, K.R.; WITTEN, T.M.; BONCHEV, D.G.; DIEGELMANN, R.F. Impaired wound healing. **Clinics in Dermatology**, v.25, p.19-25, 2007.

METCALF, D.G.; BOWLER, P.G. Biofilm delays wound healing: A review of the evidence. **Burns Trauma**, v.1, n.1, p.5-12, 2013.

MIGUEL, D.C.; YOKOYAMA-YASUNAKA, J.K.; ANDREOLI, W.K.; MORTARA, R.A.; ULIANA, S.R. Tamoxifen is effective against Leishmania and induces a rapid alkalinization of parasitophorous vacuoles harbouring Leishmania (Leishmania) amazonensis amastigotes. **Journal of antimicrobial chemotherapy**, v.60, n.3, p.526-534, 2007.

MINATEL, D.G., FRADE, M.A., FRANCA, S.C., ENWEMEKA, C.S. Phototherapy promotes healing of chronic diabetic leg ulcers that failed to respond to other therapies. **Lasers in surgery and medicine**, v.41, p.433-441, 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Caso complexo. Ilhas das Flores. Fundamentação teórica. Feridas. Guia de Vigilância Epidemiológica. 6ª. edição. 2005.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Área Técnica de Dermatologia Sanitária. Manual de Condutas para Úlceras Neurotróficas e Traumáticas. Brasília, 2002. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_feridas_final.pdf. Acesso em: 15 out 2016.

MISRA, H.P.; FRIDOVICH, I. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. **Journal of Biological Chemistry**, v.247, p.3170-3175, 1972.

MOHAMED, S.H.; MAHMOUD, S.M.; MOHAMED, M.S.; KHALIL, W.S.; MOHAMED, M.I. Antibiofilm activity of papain enzyme against pathogenic *Klebsiella pneumonia*. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v.8, n.6, p.163-168, 2018.

MOLAN, P.C. The role of honey in the management of wounds. **Journal of Wound Care**, v.8, n.8, p.415-418, 1999.

MONETTA L. Uso da papaína nos curativos feitos pela enfermagem. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v.40, n.1, p.66-73, 1987.

MORETTI, T.C., THYSSEN, P.J., SOLIS, D.R. Breeding of the Scuttle Fly *Megaselia scalaris* in a fish Carcass and Implications for the use in Forensic Entomology (Diptera: Phoridae). **Entomologia Generalis**, v. 31, p. 349-353, 2009.

MORETTI, T.C.; THYSSEN, P.J. Miíase primária em coelho doméstico causada por *Lucilia eximia* (Diptera: Calliphoridae) no Brasil: relato de caso. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.58, n.1, p.28-30, 2006.

MOSELEY, R.; STEWART, J.; STEPHENS, P.; WADDINGTON, R.J.; THOMAS, D.W. Extracellular matrix metabolites as potential biomarkers of disease activity in wound fluid: lessons learned from other inflammatory diseases? **British journal of dermatology**, v.150, n.3, p.401-413, 2004.

MOSER, H.; PEREIMA, R.R.; PEREIMA, M.J.L. Evolução dos curativos de prata no tratamento de queimaduras de espessura parcial. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v.12, n.2, p.60-67, 2013.

MOSMANN T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, v.65, p.55-63, 1983.

MOTA, D.; MENEZES, G.D.; SANTOS, I.C.M.C.; CARVALHO, M.S.; SANTANA, M.D.A.; GAMA, W.O.; PINHEIRO, F.G.M.S. Evidências na utilização dos ácidos graxos essenciais no tratamento de feridas. **Ciências Biológicas e de Saúde Unit**, v.2, n.3, p.55-64, 2015.

MOYER, K.E.; SAGGERS, G.C.; EHRLICH, H.P. Effects of interleukin-8 on granulation tissue maturation. **Journal of Cellular Physiology**, v.193, p.173-179, 2002.

MULDER, J.B. The medical marvels of maggots. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.195, p.1491-1499, 1989.

MUMCUOGLU, K.Y. Clinical applications for maggots in wound care. **American Journal of Clinical Dermatology**, v.2, p.219-227, 2001.

MUN, J.; SEUNG-MIN, R.; SANG-CHANG, K.; JUN-OUK, H.; YOUNG-HOON, K.; DONG-HYUN, K.; SOON-MYUNG, J.; SOON-I, L.; WOON-MOK, S.; HEE-JAE, C.; MEESUN, O. A case of oral myiasis caused by *Lucilia sericata* (Diptera: Calliphoridae) in Korea. **Korean journal of parasitology**, v.51, n.1, p.119-123, 2013.

MUSEGANTE, A.F.A.; OLHÊ, L.A.; GODOY, J.M.P.; GODOY, M.F. Avaliação de curativos hidroativos e hidrogéis na epitalização de feridas em ratas. **HB científica**, v.4, n.3, p.205-208, 1997.

NAEINI, A.T.; MIRI, R.; SHAFIEI, N.; TABANDEH, M.R.; ORYAN, A.; NAZIFI, S. Effects of topical application of *Calendula officinalis* gel on collagen and hydroxyproline content of skin in rats. **Comparative Clinical Pathology**, v.21, p.253-257, 2012.

NAGAI, T. INOUEC, R.; INOUEC, H.; SUZUKI, N. Antioxidative activities of some commercially honeys, royal jelly, and propolis. **Food chemistry**, v.75, n.2, p.237-240, 2001.

NAGORI, B.P.; SOLANKI, R. Role of Medicinal Plants in Wound Healing. **Research Journal of Medicinal Plants**, v.5, p.392-405, 2011.

NASSU, M.P.; THYSSEN, P.J. Evaluation of larval density *Cochliomyia macellaria* F. (Diptera: Calliphoridae) for therapeutic use in the recovery of tegumentary injuries. **Parasitology Research**, v.114, n.9, p.3255-3260, 2015.

National Pressure Ulcer Advisory Panel. 1998. Disponível em: <<http://npuap.org/resources/educational-and-clinical-resources/push-tool/>>. Acesso em: 7 Jun 2018.

NAYLOR, W.A. A guide to wound management in palliative care. **International Journal of Palliative Nursing**, v.11, n.11, p.573-579, 2005.

NEMOTO, K.; HIROTA, K.; ONO, T.; MURAKAMI, K.; MURAKAMI, K.; NAGAO D.; MIYAKE, Y. Effect of Varidase (streptokinase) on biofilm formed by *Staphylococcus aureus*. **Chemotherapy** v.46, p.111-115, 2000.

NGO, D.H.; KIM, S.K. Antioxidant effects of chitin, chitosan, and their derivatives. **Advances in food and nutrition research**, v.73, p.15-31, 2014.

NIGAM, Y.; DUDLEY, E.; BEXFIELD, A.; BOND A, E.; EVANS, J.; JAMES, J. The Physiology of Wound Healing by the Medicinal Maggot, *Lucilia sericata*. **Advances in Insect Physiology**, v.39, p.39-81, 2010.

NWOMEH, B.C.; YAGER, D.R.; COHEN, I.K. Physiology of the chronic wound. **Clinics in Plastic Surgery**, v.25, p.341-56, 1998.

O'CONNELL, K.; WARDLAW, J.L. Unique therapies for difficult wounds. **Today's Veterinary Practice**, v.1, p.10-16, 2011.

O'TOOLE, G.A. Microtiter Dish Biofilm Formation Assay. **Journal of Visualized Experiments**, v.47, p.2437, 2011.

PAGGIARO, A.O.; NETO, N.T.; FERREIRA, M.C. Princípios gerais do tratamento de feridas. **Revista de medicina (São Paulo)**, v.89, n.3/4, p.132-136, 2010.

PASSARETTI, T.; GUARNIERI, A.P.; FILIPINI, R.; ALVES, B.C.A.; FONSECA, F.L.A. Eficácia do uso do Barbatimão (*Stryphnodendron barbatiman*) no processo de cicatrização em lesões: uma revisão de literatura. **ABCS health sciences**, v.41, n.1, p.51-54, 2016.

PATARROYO, M.A. Terapia larval en la curación de heridas. **Infectio**, v.19, n.1, p.1-2, 2015.

PAUL, A.G.; AHMAD, N.W.; LEE, H.L.; ARIFF, A.M.; SARANUM, M.; NAICKER, A.S.; OSMAN, Z. Maggot debridement therapy with *Lucilia cuprina*: a comparison with conventional debridement in diabetic foot ulcers. **International Wound Journal**, v.6, n.1, p.39-46, 2009.

Pavletic Michael. **Atlas of Small Animal Wound Management and Reconstructive Surgery**. Hoboken: Willey Backwell, 2018.851p.

PERDRIZET, G.A. Principles and practice of hyperbaric medicine: a medical practitioner's primer, part II. **Connecticut medicine**, v.78, n.7, p.389-400, 2014.

PEREIRA, A.L.; BACHION, M.M. Tratamento de feridas: análise da produção científica publicada na Revista Brasileira de Enfermagem de 1970-2003. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 58, n.2, p.208-213, 2005.

PEREIRA, R.F. BÁRTOLO, P.J. Traditional Therapies for Skin Wound Healing. **Advances in Wound Care**, p.1-22, 2016.

PERINI, J.A.; ANGELI-GAMBA, T.; ALESSANDRA-PERINI, J.; FERREIRA, L.C.; NASCIUTTI, L.E.; MACHADO, D.E. Topical application of Acheflan on rat skin injury accelerates wound healing: a histopathological, immunohistochemical and biochemical study. **BMC Complement Alternative Medicine**, v.15, n.203, p.1-8, 2015.

PIEPER, B.; CALIRI, M.H.L. Nontraditional wound care: A review of the evidence for the use of sugar, papaya/papain, and fatty acids. **Journal of wound care**, v.30, n.4, p.175-183, 2003.

PINHEIRO, L.S.; BORGES, E.L.; DONOSO, M.T.V. Uso de hidrocolóide e alginato de cálcio no tratamento de lesões cutâneas. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 66, n.5, p.760-770, 2013.

PINHEIRO, M.; FERRAZ, J.B.; JUNIOR, M.A.A.; MOURA, A.D.; COSTA, M.E.S.M.; COSTA, F.J.M.D.; NETO, V.F.A.; NETO, R.M.; GAMA, R.A. Use of maggot therapy for treating a diabetic foot ulcer colonized by multidrug resistant bacteria in Brazil. **Indian Journal of Medical Research**, v.141, p.340-342, 2015.

PIRIZ, M.A.; LIMA, C.A.B.; JARDIM, V.M.R.; MESQUITA, M.K.; SOUZA, A.D.Z.; HECK, R.M. Plantas medicinais no processo de cicatrização de feridas: uma revisão de literatura. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v.16, n.3, p.628-636, 2014.

PONTIERI-LEWIS, V. Principles for selecting the right wound dressing. **Medsurg Nursing**, v.8, n.4, 1999.

POSNETT J, FRANKS PJ. The burden of chronic wounds in the UK. **Nursing Times**, v.104, n.3, p.44-45, 2008.

POSNETT, J.; GOTTRUP, F.; LUNDGREN, H.; SAAL, G. The resource impact of wounds on health-care providers in Europe. **Wound Care**, v.18, n.4, p.154-161, 2009.

POTT, Franciele Soares. **Uso de hidrogel e hidrocoloide em úlcera por pressão: revisão sistemática e metanálise**. 2012. 101f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) – Faculdade de Enfermagem, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2012.

POTTER, Patricia; PERRY, Anne Griffin. **Fundamentos de enfermagem**. 6ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008. 1976p.

PRETE, P.E. Growth effects of *Phaenicia sericata* larval extracts on fibroblasts: mechanism for wound healing by maggot therapy. **Life Sciences**, v.60, n.8, p.505-510, 1997.

PROTEY C. Investigation of functions of essential fatty acids in the skin. **British Journal of Dermatology**, v.97, n.1, p.29-38, 1977.

QURASHI, M.S., THORSTEINSON, A.J. Toxicity of Some Straight Chain Saturated Fatty Acids to House Fly Larvae. **Journal of Economic Entomology**, v. 58, n. 3, p. 400-402, 1965.

RAMÍREZ, R.; DAGNINO, B. Curación de heridas. Antiguos conceptos para aplicar y entender su manejo avanzado. **Cuadernos de cirugía**, v.20, p.92-99, 2006.

REITER, K.C.; VILLA, B.; PAIM, T.G.S.; SAMBRANO, G.E.; OLIVEIRA, F.; D'AZEVEDO, P.A. Enhancement of anti staphylococcal activities of six antimicrobials against G-negative methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*: an *in vitro* model. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v.74, p.101-105, 2012.

REVDIWALA, S.; RAJDEV, B.M.; MULLA, S. Characterization of Bacterial Etiologic Agents of Biofilm Formation in Medical Devices in Critical Care Setup. **Critical Care Research and Practice**, p.1-7, 2012.

REY, Louis; MAY, Joan. **Freeze-drying/lyophilization of pharmaceutical and biological products**. Marcel Dekker: New York, 1999. 487p.

REY, M.; CASTANEDA, A.; GONZÁLEZ, J.; ACERO, V.; SEGURA, A.; ZAPATA C.; GAONA, M.A.; RÍOS, D.; BELLO, F. Evaluación de la terapia larval en el proceso de curación de heridas infectadas con *Pseudomonas aeruginosa* en conejos. **Revista de ciencia y salud**, v.6, p.9-24, 2008.

REY, M.; CASTAÑEDA, A.; GONZÁLEZ, J.; ACERO, V.M.; SEGURA, N.A.; BELLO, F. Evaluación de la terapia larval aplicada a cuatro casos clínicos de animales en Bogotá (Colombia). **Revista Colombiana de Entomología**, v.36, p.254-259, 2010.

RIBEIRO, Marcia Moises. **A Ciência dos Trópicos: a arte médica do Brasil do século XVIII**. 1ed. São Paulo: HUCITEC, 1997. 150p.

ROBINSON, W. Stimulation of healing in non-healing wounds: By Allantoin Occurring in Maggot Secretions and of Wide Biological Distribution. **JBJS**, v.17, n.2, p.267-271, 1935.

ROBINSON, W.; NORWOOD, V.H. The role of surgical maggots in the disinfection of osteomyelitis and other infected wounds. **Journal of Bone and Joint Surgery**, v.15, p.409-412, 1933.

ROL, J.L.; OLIVEIRA, K.A.; VIEIRA, L.C.; FERREIRA, M.C.M. Terapia tópica de feridas: utilização de papaína. **Revista Cuidarte Enfermagem**, v.2, n.1, p.100-110, 2008.

ROSSI, G.O.; CABRAL, D.B.; SHIMURA, C.M.N.; ANDRADE, D. Sacarose em feridas infectadas: fundamentação científica e especulações. **Revista da rede de enfermagem do Nordeste**, v.14, n.5, p.1022-1030, 2013.

SÁNCHEZ, M.C.; CHUAIRE, L.; NARVÁEZ, R.; SEGURA, N.A. Biocirugía: utilización de larvas de insectos necrófagos en la curación de heridas. La terapia larval. **Revista Ciencias de la Salud (Bogotá)**, v.2, n.2, p.156-164, 2004.

SANCHEZ, N.R.; BARONE, B.; TEVES, D.C.; SIMÕES, M.J.; NOVO, N.F.; JULIANO, Y. Aspectos morfológicos e morfométricos da reparação tecidual de feridas cutâneas de ratos com e sem tratamento com solução de papaína a 2 por cento. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.8, n.1, p.18-23, 1993.

SANTOS, J.B.; PORTO, S.G.; SUZUKI, L.M.; ANTONIAZZI, J.L.; ECHER, E.C. Avaliação e tratamento de feridas: orientações aos profissionais de saúde. Porto Alegre: Assessoria de Comunicação Social HCPA, 2011.

SANTOS, J.S.; VIEIRA, A.B.D.; KAMADA, I. A Rosa Mosqueta no tratamento de feridas abertas: uma revisão. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v.62, n.3, p.457-462, 2009.

SANTOS, V.L.C.G.; SELLMER, D.; MASSULO, M.M.E. Confiabilidade interobservadores do Pressure Ulcer Scale for Healing (PUSH), em pacientes com úlceras crônicas de perna. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v.15, n.3, p.391-396, 2007.

SAROHA, K.; SINGH, S.; AGGARWAL, A.; NANDA, S. Transdermal gels-an alternative vehicle for drug delivery. **IJPCBS**, v.3, n.3, p.495-503, 2013.

SAS Institute Incorporation. S.A.S. user's guide: statistics, version 6.12. S.A.S. Institute Inc, Cary. Disponível em: <https://www.asa.com/pt_br/home.html> Acesso em: 08 de novembro de 2017.

SCHENCKE, C.; VÁSQUEZ, B.; SANDOVAL, C.; SOL, M. El rol de la miel en los procesos morfofisiológicos de reparación de heridas. **International journal of morphology**, v.34, n.1, p.385-395, 2016.

SCHMIDT, C.; FRONZA, M.; GOETTERT, M.; GELLER, F.; LUIK, S.; FLORES E.M.M.; BITTENCOURT, C.F.; ZANETTI, G.D.; HEINZMANN, B.M.; LAUFER, S.; MERFORT, I. Biological studies on Brazilian plants used in wound healing. **Journal of Ethnopharmacology**, v.122, p.523-532, 2009.

SEAMAN, S. Dressing Selection in Chronic Wound Management. **Journal of the American Podiatric Medical Association**, v.92, n.1, p.24-33, 2002.

Secretaria Municipal da Saúde. Manual de assistência integral às Pessoas com Feridas. Ribeirão Preto, 2011. Disponível em: http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1340367448manual_feridas_2011.pdf. Acesso em: 07 nov 2016.

SEN, C.K. The general case for redox control of wound repair. **Wound Repair Regeneration**, v.11, p.431-438, 2003.

SEN, C.K.; GORDILLO, G.M.; ROY, S.; KIRSNER, R.; LAMBERT, L.; HUNT, T.K.; GOTTRUP, F.; GURTNER, G.C.; LONGAKER, M.T. Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy. **Wound repair and regeneration**, v.17, p.763-771, 2009.

SENEL, S.; MCCLURE, S.J. Potential applications of chitosan in veterinary medicine. **Advanced drug delivery reviews**, v.56, n.10, p.1467-1480, 2004.

SHERMAN, R. Maggot Therapy Takes Us Back to the Future of Wound Care: New and Improved Maggot Therapy for the 21st Century. **Journal of Diabetes Science and Technology**, v.3, n.2, p.336-344, 2009.

SHERMAN, R.; HALL, M.J.R.; THOMAS, S. Medical Maggots: an Ancient Remedy for some Contemporary Afflictions. **Annual Reviews Entomology**, v. 45, p.55-81, 2000.

SHERMAN, R.A. Maggot Therapy for Foot and Leg Wounds. **The International Journal of Lower Extremity Wounds**, v. 1, n. 2, p. 135-142, 2002.

SHERMAN, R.A. Mechanisms of Maggot-Induced Wound Healing: What Do We Know, and Where Do We Go from Here? **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, p.1-13, 2014.

SHERMAN, R.A.; STEVENS, H.; NG, D.; IVERSEN, E. Treating wounds in small animals with maggot debridement therapy: a survey of practitioners. **Veterinary Journal**, v.173, p.138-143, 2007.

SHERMAN, R.A.; WYLE, F.; VULPE, M.; LEUSE, L.; CASTILLO, L. The utility of maggot therapy for treating chronic wounds. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v.49, p.266, 1993.

SHERMAN, R.A.; WYLE, F.A.; VULPE, M. Maggot debridement therapy for treating pressure ulcers in spinal cord injury patients. **Journal of spinal cord medicine**, v.18, p.71-74, 1995.

SHETTY, S.; UDUPA, S.; UDUPA, L. Evaluation of Antioxidant and Wound Healing Effects of Alcoholic and Aqueous Extract of Ocimum sanctum Linn in Rats. **Evidence Based Complementary Alternative Medicine**, v.5, n.1, p.95-101, 2008.

SHUKLA, A.; RASIK, A.M.; JAIN, G.K.; SHANKAR, R.; KULSHRESTHA, D.K.; DHAWAN, B.N. In vitro and in vivo wound healing activity of asiaticoside isolated from *Centella asiatica*. **Journal of ethnopharmacology**, v.65, n.1, p.1-11, 1999.

SHUKLA, A.; RASIK, A.M.; PATNAIK, G.K. Depletion of reduced glutathione, ascorbic acid, vitamin E and antioxidant defence enzymes in a healing cutaneous wound. **Free Radical Research**, v.26, p.93-101, 1997.

SIDHU, G.S.; MANI, H.; GADDIPATI, J.P.; SINGH, A.K.; SETH, P.; BANAUDHA, K.K.; PATNAIK, G.K.; MAHESHWARI, R.K. Curcumin enhances wound healing in streptozotocin induced diabetic rats and genetically diabetic mice. **Wound Repair Regeneration**, v.7, n.5, p.362-374, 1999.

Silva LM. Efeitos benéficos da papaína no processo terapêutico de lesões de pele. In: JORGE, Silvia; DANTAS, Sônia Regina. Abordagem multiprofissional do tratamento de feridas. São Paulo: Atheneu; 2003. p. 123-132.

SILVA, C.C.R.; ROGENSKI, N.M.B. Uso da papaína: conhecimento de enfermeiros em um hospital da cidade de São Paulo. **Revista Estima**, v.8, n.1, p.12-17, 2010.

SILVA, M.H.; JESUS, M.C.P.; MERIGHI, M.A.B.; OLIVEIRA, D.M.; BISCOTTO, S.G.P.S. O cotidiano do homem que convive com a úlcera venosa crônica: estudo fenomenológico. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v.34, n.3, p.95-101, 2013.

SILVA, R.M.P.; PEREIRA, A.L.; MONTEFUSCO, S.R.A.; RODRIGUES, F.A.; SILVA, E.R. Uso do açúcar no tratamento de feridas. **Cadernos de estudos e pesquisas**, v.16, n.36, p.21-29, 2012.

SILVA, Roberto Carlos Lyra et al. **Feridas: fundamentos e atualizações em enfermagem**. 2ed. São Caetano do Sul: Yendis; 2007. 508p

SILVEIRA, P.C.L.; SILVA, L.A.; TUON, T.; FREITAS, T.P.; STRECK, E.L.; PINHO, R.A. Efeitos da laserterapia de baixa potência na resposta oxidativa epidérmica induzida pela cicatrização de feridas. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v.13, n.4, p.281-287, 2009.

SMANIOTTO, P.H.S.; GALLI, R.; CARVALHO, V.F.; FERREIRA, M.C. Tratamento clínico das feridas – curativos. **Revista de medicina (São Paulo)**, v.89, n.3/4, p.137-141, 2010.

SMITH, A.G.; POWIS, R.A.; PRITCHARD, D.I.; BRITLAND, S.T. Greenbottle (*Lucilia sericata*) larval secretions delivered from a prototype hydrogel wound dressing accelerate the closure of model wounds. **Biotechnology Progress**, v.22, p.1690-1696, 2006.

SOJKA, M.; VALACHOVA, I.; BUCEKOVA, M.; MAJTAN, J. Antibiofilm efficacy of honey and bee-derived defensin-1 on multispecies wound biofilm. **International journal of medical microbiology**, v.65, n.4, p.337-344, 2016.

SONEJA, A.; DREWS, M.; MALINSKI, T. Role of nitric oxide, nitroxidative and oxidative stress in wound healing. **Pharmacological Reports**, v.57, p.108-119, 2005.

SONG, C.; YU, H.; ZHANG, M.; YANG, Y.; ZHANG, G. Physicochemical properties and antioxidant activity of chitosan from the blowfly *Chrysomya megacephala* larvae. **International journal of biological macromolecules**, v.60, p.347-354, 2013.

STEENVOORDE, P.; BUDDINGH, T.J.; VAN ENGELAND, A.; OSKAM J. Maggot therapy and the "yuk" factor: an issue for the patient? **Wound Repair Regeneration**, v.13, n.3, p.350-352, 2005.

STEENVOORDE, P.; JACOBI, C.E.; VAN DOORN, L.; OSKAM, J. Maggot debridement therapy of infected ulcers: patient and wound factors influencing outcome—a study on 101 patients with 117 wounds. **Annals of the Royal College of Surgeons of England**, v.89, n.6, p.596–602, 2007.

STEPANOVIC, S.; VUKOVIC, D.; HOLA, V.; BONAVENTURA, G.D.; DJUKIC, S.; CIRKOVIC, I.; RUZICKA, F. Quantification of biofilm in microtiter plates: overview of testing conditions and practical recommendations for assessment of biofilm production by staphylococci, **APMIS** v.115, p.891-899, 2007.

STEWART, P.S. Theoretical aspects of antibiotic diffusion into microbial biofilms. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v.40, p.2517-2522, 1996.

STEWART, P.S.; COSTERTON, J.W. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. **Lancet**, v.358, n.9276, p.135-138, 2001.

STRATTON, L.P.; DONG, A.; MANNING, M.C.; CARPENTER, J.F. Drug delivery matrix containing native protein precipitates suspended in a poloxamer gel. **Journal of pharmaceutical sciences**, v.86, n.9, p.1006-1010, 1997.

STUEHR, D.J.; NATHAN, C.F. Nitric oxide. A macrophage product responsible for cytostasis and respiratory inhibition in tumor target cells. **Journal of Experimental Medicine**, v.169, p.1543-1555, 1989.

SUN, X.; JIANG, K.; CHEN, J.; WUB, L.; LU, H.; WANG, A.; WANG, J. A systematic review of maggot debridement therapy for chronically infected wounds and ulcers. **International Journal of Infectious Diseases**, v.25, p.32-37, 2014.

TAMURA, T.; CAZANDER, G.; ROOIJAKKERS, S.H.M.; TROUW, L.A.; NIBBERING, P.H. Excretions/secretions from medicinal larvae (*Lucilia sericata*) inhibit complement activation by two mechanisms. **Wound Repair Regeneration**, v. 25, n.1, p.41-50, 2017.

TAORMINA, P.J.; NIEMIRA, B.A.; BEUCHAT, L.R. Inhibitory activity of honey against foodborne pathogens as influenced by the presence of hydrogen peroxide and level of antioxidant power. **International journal of food microbiology**, v. 69, n. 3, p. 217-225, 2001.

TARONE, A.M.; PICARD, C.J.; SPIEGELMAN, C.; FORAN, D.R. Population and Temperature Effects on *Lucilia sericata* (Diptera: Calliphoridae) Body Size and Minimum Development Time. **Journal of Medical Entomology**, v.48, n.5, p.1062-1068, 2011.

TÉLLEZ, G.A.; ACERO, M.A.; PINEDA, L.A.; CASTAÑO, J.C. Larvaterapia aplicada a heridas con poca carga de tejido necrótico y caracterización enzimática de la excreción, secreción y hemolinfa de larvas. **Biomédica**, v.32, n.3, p.312-320, 2012.

TEVANOV, I.; ENESCU, D.M.; BĂLĂNESCU, R.; STERIAN, G.; ULICI, A. Negative Pressure Wound Therapy (NPWT) to Treat Complex Defect of the Leg after Electrical Burn. **Chirurgia**, v.111, n.2, p.175-179, 2016.

THAKUR, R.; JAIN, N.; PATHAK, R.; SANDHU, S.S. Practices in Wound Healing Studies of Plants. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, p. 1-17, 2011.

THIEMAN, A. Treatment of a deep injection abscess using sterile maggots in a donkey: a case report. **World Wide Wounds**, 2003.

THOMAS, S. Hydrocolloids. **Journal of Wound Care**, v.1, p.27-30, 1992.

THOMAS, S.; JONES, M.; SHUTLER, S.; JONES, S. Using larvae in modern wound management. **Journal Wound Care**, v.5, n.2, p.60-69, 1996.

THYSSEN, P. J.; NASSU, M. P.; NITSCHKE, M. J. T.; LEITE, D. Sterilization of immature blowflies (Calliphoridae) for use in larval therapy. **Journal of Medicine and Medical Sciences**, v. 4, n.10, p. 405-409, 2013.

TURNER, B. Blowfly maggots: the good, the bad and the ugly. **Comparative Clinical Pathology**, v.14, p.81-85, 2005.

UGURALP S.; AKIN, M.; KARABULUT, A.B.; HARMA, B.; KIZILTAY, A.; KIRAN, T.R.; HASIRCI, N. Reduction of peritoneal adhesions by sustained and local administration of epidermal growth factor. **Pediatric Surgery International**, v.24, n.2, p.191-197, 2008.

VALACHOVÁ, I.; BOHOVÁ, J.; KOZÁNEK, M.; TAKÁČ, P.; MAJTÁN, J. *Lucilia sericata* medicinal maggots: a new source of antimicrobial compounds. In book: Microbial pathogens and strategies for combating them: science, technology and education Publisher. **Formatex Research Center**, p.1745-1753, 2013.

VALACHOVA, I.; PROCHAZKA, E.; BOHOVA, J.; NOVAK, P.; TAKAC, P.; MAJTAN, J. Antibacterial properties of lucifensin in *Lucilia sericata* maggots after septic injury. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v.4, n.5, p.358-361, 2014.

VAN DER PLAS, M.; BALDRY, M.; VAN DISSEL, J.; JUKEMA, G.; NIBBERING, P. Maggot secretions suppress pro-inflammatory responses of human monocytes through elevation of cyclic AMP. **Diabetologia**, v.52, n.9, p.1962-1970, 2009.

VAN DER PLAS, M.; VAN DER DOES, A.; BALDRY, M.; DOGTEROM-BALLERIN, H.; GULPEN, C.; VAN DISSEL, J.; NIBBERING, P.; JUKEMA, G. Maggot excretions/secretions inhibit multiple neutrophilpro-inflammatory responses. **Microbes and Infection**, v.9, p.507-514, 2007.

VAN DER PLAS, M.J.; DAMBROT, C.; DOGTEROM-BALLERIN, H.C.; KRUIHOF, S.; VAN DISSEL, J.T.; NIBBERING, P.H. Combinations of maggot excretions/secretions and antibiotics are effective against *Staphylococcus aureus* biofilms and the bacteria derived therefrom. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy** v.65, n.5, p.917-923, 2010.

VAN DER PLAS, M.J.; JUKEMA, G.N.; WAI, S.W.; DOGTEROM-BALLERING, H.C.; LAGENDIJK, E.L.; VAN GULPEN, C.; VAN DISSEL, J.T.; BLOEMBERG, G.V.; NIBBERING, P.H. Maggot excretions/secretions are differentially effective against biofilms of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.61, n.1, p.117-122, 2008.

VAN DER PLAS, M.J.A.; BALDRY, M.; VAN DISSEL, J.T.; JUKEMA, G.N.; NIBBERING, P.H. Maggot secretions suppress pro-inflammatory responses of human monocytes through elevation of cyclic AMP. **Diabetologia**, v.52, p.1962-1970, 2009.

VIGANI, A.; SCHNOKE, A.; POZZI, A. Maggot Debridement and Leech Therapy as Treatment of a Partial Digital Amputation Injury in a Dog. **Wounds**, v.23, n.5, p.9-15, 2011.

VOLK, S.W.; BOHLING, M.W. Comparative wound healing--are the small animal veterinarian's clinical patients an improved translational model for human wound healing research? **Wound Repair Regeneration**, v.21, n.3, p.372-381, 2013.

VOWDEN P., VOWNDEN, K. The economic impact of hard-to heal wounds: promoting practice change to address passivity in wound management. **Wounds International**, v.7, n.2, p.10-15, 2016.

VOWDEN, K.; VOWDEN, P. Wound dressings: principles and practice. **Surgery**, v.32, n.9, p.462-467, 2014.

VOWDEN, Peter; COOPER, Rose. An integrated approach to managing wound infection. In: CALNE, Suzie, EWMA position document: management of wound infection. London: Medical Education Partnership Ltd, 2006. p. 1-17.

WALDRON, D.R.; TREVOR, P. Management of superficial skin wounds. In **Textbook of Small Animal Surgery**. 2ed. Slatter: Philadelphia, 1993, p 269.

WALSHE C. Living with a venous leg ulcer: a descriptive study of patients experiences. **Journal of advanced nursing**, v.22, n.6, p.1092-1100, 1995.

WANG, S.; WANG, J.; LV, D.; DIAO, Y.; ZHANG, Z. Clinical research on the bio-debridement effect of maggot therapy for treatment of chronically infected lesions. **Orthopaedic Surgery**, v.2, n.3, p.201-206, 2010.

WANG, T.; ZHU, X.K.; XUE, X.T.; WU D.Y. Hydrogel sheets of chitosan, honey and gelatin as burn wound dressings. **Carbohydrate Polymers**, v.88, n.1, p.75-83, 2012.

WAYMAN, J.; NIROJOGI, V.; WALKER, A.; SOWINSKI, A.; WALKER, M.A The cost effectiveness of larval therapy in venous ulcers. **Jornal of Tissue Viability**, v.10, p.91-94, 2000.

WEINSTEIN, A.L.; LALEZARZADEH, F.D.; SOARES, M.A.; SAADEH, P.B.; CERADINI, D.J. Normalizing dysfunctional purine metabolism accelerates diabetic wound healing. **Wound Repair Regeneration**, v.23, n.1, p.14-21, 2015.

WERDIN, F.; TENENHAUS, M.; RENNEKAMPFF, H.O. Chronic wound care. **Lancet**, v.372, p.1860-1862, 2008.

WERNER, S.; KRIEG, T.; SMOLA, H. Keratinocyte–Fibroblast Interactions in Wound Healing. **Journal of Investigative Dermatology**, v.127, n.5, p.998-1008, 2007.

WHITAKER, I.S.; TWINE, C.; WHITAKER, M.J.; WELCK, M.; BROWN, C.S.; SHANDALL, A. Larval therapy from antiquity to the present day: mechanisms of action, clinical applications and future potential. **Postgraduate Medical Journal**, v.83, n.980, p.409-13, 2007.

WOLFF, H.; HANSSON, C. Larval therapy – an effective method of ulcer debridement. **Clinical and Experimental Dermatology**, v.28, n.2, p.134-137, 2003.

WOLLINA, U.; KARTE, K.; HEROLD, C.; LOOKS A. Biosurgery in wound healing-the renaissance of maggot therapy. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v.14, p.285-289, 2000.

WOLLINA, U.; LIEBOLD, K.; SCHMIDT, W.D.; HARTMANN, M.; FASSLER, D. Biosurgery supports granulation and debridement in chronic wounds – clinical data and remittance spectroscopy measurement. **International Journal of Dermatology**, v.41, n.10, p.635-639, 2002.

Wounds International. International consensus: Optimising wellbeing in people living with a wound. **Wounds International**, p.1-13, 2012.

WUNDERLICH, B.L.; MARCOLLA, B.; SOUZA, J.A.; ARAUJO, E.J.; FEIJÓ, R.; PEREIMA, M.J.L. Curativo com pressão negativa e matriz de regeneração dérmica:

uma nova opção de tratamento para feridas extensas. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v.10, n.3, p.78-84, 2011.

YAN, L.; CHU, J.; LI, M.; WANG, X.; ZONG, J.; ZHANG, X.; SONG, M.; WANG, S. Pharmacological Properties of the Medical Maggot: A Novel Therapy Overview. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, p.1-11, 2018.

ZAULI-NASCIMENTO, R.C.; MIGUEL, D.C.; YOKOYAMA-YASUNAKA, J.K.; PEREIRA, L.I.; PELLI DE OLIVEIRA, M.A.; RIBEIRO-DIAS, F.; DORTA, M.L.; ULIANA, S.R. In vitro sensitivity of Leishmania (Viannia) braziliensis and Leishmania (Leishmania) amazonensis Brazilian isolates to meglumine antimoniate and amphotericin B. **Tropical medicine and international health**, v.15, n.1, p.68-76, 2010.

ZHANG, T.C.; BISHOP, P.L. Evaluation of substrate and pH effects in a nitrifying biofilm. **Water environment research**, v.68, p.1107–1115, 1996.