

Aplicação tópica do mel no controlo da infeção em feridas crónicas: uma revisão sistemática*

Topical application of honey on infection control in chronic wounds: a systemic review

Patrícia Figueira¹, Fernando Mena Martins² e Manuel Luís Capelas²

¹ Centro Hospitalar de Lisboa Central, E.P.E. – Hospital de São José

² Instituto de Ciências da Saúde – Universidade Católica Portuguesa

Palavras-chave

Mel; Controlo de infeção;
Ferida crónica.

Resumo

O estudo da aplicação tópica do mel em feridas tem vindo a obter um reconhecimento no campo do controlo da infeção. Considerado um apósito de fácil manuseamento, ao qual se identificam e se consagram propriedades distintas de poder anti-inflamatório e antibacteriano local, com atividade fúngica relatada e com resultados benéficos na redução do odor, da dor

e do edema, o mel tem vindo a ser utilizado cada vez mais no tratamento de feridas das mais diversas etiologias. Foi realizada uma revisão sistemática da literatura cujo principal objetivo é avaliar o efeito da aplicação tópica do mel no controlo da infeção em feridas crónicas. A pesquisa efetuada em bases de dados eletrónicas e por busca manual decorreu entre os meses de fevereiro a agosto de 2013, revelando uma amostra final de 8 artigos. O controlo da infeção na ferida crónica foi o principal alvo a analisar nos estudos selecionados e incluídos. A colheita e extração de dados foram realizadas pela autora e posteriormente verificados, de forma independente, por um colega revisor. Foi possível verificar uma ação positiva do uso do mel no controlo da infeção em feridas crónicas, nomeadamente em úlceras de perna, úlceras de pé diabético, úlceras de pressão e feridas pós-operatórias. A evidência encontrada aponta para uma eficaz redução dos microrganismos patogénicos presentes no leito das feridas, observando-se igualmente uma diminuição do edema, odor e exsudado local, resultando numa melhoria significativa da redução do processo infeccioso instalado. A aplicação tópica do mel demonstrou um potencial de atividade positiva no controlo de infeção em feridas crónicas, mas a fraca expressividade dos estudos avaliados não permitiu outro tipo de conclusões, ficando a certeza de que outros estudos e/ou o acesso a outras publicações a decorrer, poderão sedimentar este pressuposto.

Keywords

Honey; Infection control;
Chronic wound.

Abstract

The study of topical application of honey on wounds has been gaining recognition in infection control field. Considered a dressing patch of easy handling, with distinct properties of anti-inflammatory, antibacterial and antifungal local activity, honey has been increasingly used in the

treatment of wounds due to its beneficial results in reducing odor, pain and edema. A systematic literature review was carried out to evaluate the effect of topical application of honey on infection control in chronic wounds. The research conducted in electronic databases and manual search took place between the months of February to August 2013, revealing a final sample of 8 studies. Wound infection control was the primary endpoint. Data collections and analysis were conducted by the author and independently verified by a reviewer colleague. As main result we observed a positive action of the use of honey in the infection control of chronic wounds, particularly in leg ulcers, diabetic foot ulcers, pressure ulcers and post-operative wounds. This evidence points to an effective reduction of pathogenic microorganisms in the wound bed, observing also a decrease in the swelling, odor and local exudates, resulting in a significant improvement of the reduction in the infectious process installed. Honey dressings demonstrated a potential positive activity in infection control in chronic wounds but the low expression of the evaluated studies did not allow us other considerations. More evidence is needed to guide clinical practice.

* Trabalho realizado no âmbito do Mestrado de Feridas e Viabilidade Tecidual efetuado na Universidade Católica Portuguesa.

Introdução

A ferida crónica representa um problema de saúde grave que acarreta consigo constrangimentos e limitações para a Pessoa que a comporta^{13,52,63}. A sua expressividade e prevalência aumentam exponencialmente nos dias de hoje, estando estes indicadores associados ao envelhecimento da população e às comorbilidades que este incremento da esperança média de vida acarreta^{34,62,63}. Por sua vez, a perpetuação no tempo da ferida crónica sucede por uma multiplicidade de fatores, sendo o mais comum e principal a sua infeção^{15,20,23,26,28,32}.

Desde os meados do séc. xx que o aumento gradual da resistência dos microrganismos às diversas terapêuticas antibióticas existentes se destaca como uma das maiores problemáticas no ato de cuidar^{27,36,37,55} e cujos efeitos se refletem não só na saúde global da população, como também, e mais especificamente, na dificuldade sentida pelos profissionais de saúde no controlo da infeção em feridas crónicas.

Paralelamente, a multiplicidade de oferta de apósitos antimicrobianos desafia o profissional de saúde a compreender as suas características e os seus meios de atuação, o que lhe permite ponderar e basear a sua prestação de cuidados em evidências científicas comprovadas, que suportem a correta utilização dos produtos e salvaguardem a integridade da Pessoa com ferida crónica^{14,26,53,64}.

Com base nestas orientações, o estudo realizado debruçou-se sobre as características do apósito de mel, cujas indicações apontam para uma ampla capacidade antimicrobiana tópica^{16,39,41,42,44,46,47}, com um largo espectro de atuação^{6,8,9,10,30,51,56}. Esta curiosidade e interesse surgiram pela necessidade de ver clarificada a evidência associada ao uso da aplicação tópica do mel em feridas crónicas, particularmente no controlo da infeção.

O mel

O mel define-se como uma substância líquida viscosa e açucarada produzida pelas abelhas melíferas – *apis mellifera* – a partir do néctar (uma matéria doce, aromatizada e líquida, recolhida das flores). A abelha reúne este néctar (rico em sacarose) no seu aparelho digestivo (moela), onde é processado e decomposto, através da adição de enzimas digestivas, salivares e água, em dois açúcares mais simples, a frutose e a glicose. O mel é então armazenado nos alvéolos dos favos da colmeia até à sua total

maturação, sendo composto principalmente por água, açúcares simples, vitaminas e sais minerais como o ferro, o cálcio, o potássio e o fósforo⁵.

O uso do mel como poderoso curativo remonta às civilizações egípcias, gregas e romanas que o utilizavam em combinação com outras ervas e plantas medicinais para o tratamento de feridas, doenças e infeções^{27,31}. A sua primeira referência como penso está inscrita no papiro de *Smith*, o mais antigo tratado médico (cuja datação se situa entre 2600 e 2200 a. C.), onde era misturado com argila e linho²⁷. Existem ainda menções de Aristóteles e Dioscórides que descreveram o mel como sendo eficaz em feridas profundas e em decomposição^{27,31,65}. Durante séculos este saber tradicional permaneceu no tratamento de feridas e só com o nascimento da medicina moderna e da descoberta dos antibióticos, este conhecimento medicinal foi retirado da prática comum.

Não obstante, as referências do mel face ao seu poder anti-inflamatório sustentaram o seu uso no campo alimentar e tradicional⁵⁴ até que, com a crescente resistência aos antibióticos, a sua utilização renasceu, evoluiu e permitiu que a sua aplicação fosse estudada e certificada^{1,17,31,43,48,59,60,65}.

Dos múltiplos avanços no estudo das suas características, a capacidade anti-inflamatória resultante da aplicação tópica do mel na ferida foi facilmente identificada, por observação direta, através da redução do edema e do exsudado das feridas, traduzindo-se numa ação calmante quando aplicado^{41,42}. A drenagem de todo o edema (característico do processo inflamatório das feridas) fornece um meio rico em troca de substâncias como vitaminas e sais minerais, cruciais para o desenrolar do processo de cicatrização, providenciando energia e oxigénio à ferida, facilitando igualmente a mobilização do tecido de epitelização pelo seu leito. A aplicação tópica do mel, através da sua viscosidade e alto teor de água, cria uma barreira protetora à entrada de microrganismos, suprime a ação inflamatória da ferida e possibilita que o processo de fagocitose das bactérias pelos glóbulos brancos se inicie, produzindo assim um efeito de “limpeza natural” da ferida^{40-42,46,47,49}.

Partindo deste princípio, foi também reconhecido o seu potencial de atividade antibacteriana, tendo-se identificado quais os seus principais componentes responsáveis – osmolaridade, acidez e concentrações reguladas de peróxido de hidrogénio^{41,42}.

Relativamente à sua osmolaridade, o alto teor de açúcar presente no mel capta grande parte da água disponível no leito da ferida, impossibilitando assim a sua utilização pelos múltiplos microrganismos e

bactérias existentes. A forte interação das moléculas de frutose e glicose com as moléculas de água limita grandemente a sua disponibilidade para com as bactérias, ou seja, esta supressão causa a destruição e morte das mesmas e reduz significativamente a sua proliferação^{39,41,42,46,47}. Por sua vez este efeito osmótico é crucial para criar um ambiente húmido ideal, prevenindo que a ferida seque e que o apósito se torne doloroso quando retirado, protegendo igualmente a nova camada de epitélio construída.

No que respeita à sua acidez, o pH do mel foi avaliado entre 3,2 e 4,5 devido à presença de ácido glucónico, formado pela interação entre a glucose e a enzima glicose oxidase (adicionada pela abelha ao néctar na produção do mel)^{22,39,47}. Estima-se que o pH ótimo para a proliferação bacteriana esteja entre 7,2 e 7,4 pelo que o ambiente ácido do mel torna-se benéfico para o impedimento de crescimento de microrganismos patogénicos^{39,47,58} e no combate aos biofilmes (matrizes poliméricas de comunidades bacterianas existentes no leito de feridas crónicas e que impossibilitam o seu processo de regeneração)⁴⁹. Reconhece-se igualmente que a acidificação das feridas aumenta a sua taxa de cicatrização^{24,25}. Deste modo, a ação do peróxido de hidrogénio com a amónia (resultante da decomposição das bactérias) provoca a acidificação do meio, melhorando a taxa de cicatrização da ferida^{22,39,43,47}.

Comparativamente, as concentrações reguladas de peróxido de hidrogénio surgem da interação da enzima glicose oxidase com o ácido glucónico (quando o mel é diluído no leito da ferida), libertando-o assim lentamente e neutralizando-o com o aumento do exsudado^{39,40,45}. Preconiza-se então que a mudança do apósito de mel, nas primeiras aplicações, seja efetuada nas seguintes 24 a 48 horas, para que mantenha toda a sua eficácia clínica⁴⁰. De igual forma, nos estudos efetuados, as concentrações de peróxido de hidrogénio encontradas são em média de 1mmol/L, muito inferiores às utilizadas na água oxigenada como antisséptico (3% – 882mmol/L), pelo que a sua presença torna-se apropriada e não citotóxica, sendo até apontado como o principal fator inibitório da atividade bacteriana^{39,40,47}.

Material e métodos

O desenho deste estudo esteve fundamentado nos manuais *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention*⁶¹ e apoiado no *Systematic Reviews – CRD's guidance for undertaking reviews in health care*¹². O objetivo do presente estudo

é avaliar o efeito da aplicação tópica do mel no controlo da infeção em feridas crónicas.

A seleção das publicações foi definida pelos subseqüentes critérios de inclusão e exclusão. Foram criados critérios de inclusão: (1) estudos em que a população-alvo seja humana e na qual está identificada a existência de uma ferida crónica (segundo a definição de Collier⁷ como sendo aquela cujo processo de cicatrização está a falhar ou que está retida em qualquer uma das fases de cicatrização num período de seis ou mais semanas); (2) estudos em que a principal intervenção é a aplicação tópica do mel em feridas crónicas; (3) estudos que refiram os efeitos da aplicação tópica do mel no controlo da infeção em feridas crónicas.

Foram excluídos: (1) comentários de autor; (2) artigos de opinião; (3) estudos efetuados ou patrocinados pelas marcas registadas de comercialização do produto, sem que seja assegurada a sua imparcialidade.

Face à construção da estratégia de busca, a mesma foi efetuada em bases de dados eletrónicas e pela busca manual.

Deste modo, a duração da pesquisa em bases de dados eletrónicas compreendeu o período entre os meses de fevereiro a maio de 2013, nos idiomas português, inglês, francês e espanhol, sem limitação temporal dos artigos encontrados, uma vez que até esse momento não existia referência e/ou publicação dum revisão sistemática da literatura com o mesmo objetivo que esta. A pesquisa centrou-se especificamente na base de dados *PubMed* e na plataforma *EBSCOhost* (via *site* Ordem dos Enfermeiros) com acesso às seguintes bases de dados – *CINAHL® Plus with Full Text; Database of Abstracts of Reviews of Effects; Cochrane Central Register of Controlled Trials; Cochrane Database of Systematic Reviews; Cochrane Methodology Register; Library, Information Science & Technology Abstracts; Nursing & Allied Health Collection: Comprehensive; MedicLatina; Health Technology Assessments e NHS Economic Evaluation Database*. A última entrada realizou-se dia 23 de maio de 2013 e foram utilizadas as seguintes palavras-chave – *honey, wound infection e chronic wound*.

No que concerne à busca manual efetuada, a mesma decorreu entre os meses de julho e agosto de 2013, sendo abrangidas listagens de Monografias, Dissertações e Teses da Universidade Católica Portuguesa e da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. Foram igualmente consultadas as publicações emanadas de sociedades científicas

nacionais e internacionais, reconhecidas na área de investigação e pesquisa em feridas, como: – a EWMA¹⁹, a *Sociedad Iberolatinoamericana Úlceras y Heridas* (SILAUHE)⁵⁷, a Associação Portuguesa de Tratamento de Feridas (APTferidas)³ e o Grupo Associativo de Investigação em Feridas (GAIF)²¹; bem como os anais e resumos de congressos disponíveis e subordinados ao tema em estudo, com o intuito de tentar abarcar um maior número de publicações.

Todas as referências bibliográficas das publicações encontradas foram igualmente pesquisadas na procura de potenciais estudos a incluir, a fim de alcançar os resultados finais.

Relativamente ao processamento de dados, este recaiu em dois revisores – investigadora e colega enfermeiro; cada revisor examinou autonomamente os títulos e resumos das publicações encontradas, seguida da leitura total das publicações aceites e passíveis de serem acedidas gratuitamente, selecionando-as tendo por base os critérios de inclusão supracitados.

A extração dos resultados das publicações incluídas foi efetuada inicialmente pela investigadora, sendo posteriormente revista pelo colega enfermeiro

revisor utilizando o *layout* de quadros do programa *ReviewManager* versão 5.2, sugerido pelo *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention*⁶¹.

Resultados

Da estratégia de busca delineada para a pesquisa nas bases de dados eletrónicas obteve-se um total de 46 publicações, 27 pertencentes à base de dados *PubMed* e 19 à plataforma *EBSCOhost*, tendo sido excluídas 44 por não obedecerem aos critérios de inclusão enumerados. Permaneceram então 2 publicações em estudo, estando definidas temporalmente entre dezembro de 2001 e fevereiro de 2012.

Através da busca manual foram ainda incluídas (por obedecerem aos critérios de inclusão definidos) 6 publicações, localizadas temporalmente entre março de 2001 e setembro de 2010, perfazendo assim um total de 8 publicações que finalizaram a amostra em estudo.

Os seguintes quadros resumem as características de cada um dos estudos incluídos, encontrando-se organizados por ordem aleatória de leitura e de inclusão no estudo.

Quadro 1 – Biglari B, Linden PH, Simon A, Aytac S, Gerner HJ, Moghaddam A4 – Use of Medihoney as a non-surgical therapy for chronic pressure ulcers in patients with spinal cord injury

Características do estudo incluído		
Método	ESTUDO DE SÉRIE DE CASOS (observacional prospetivo) Duração do estudo: janeiro a novembro de 2008	
Participantes	20 participantes adultos com lesão medular e úlceras de pressão crónicas (duração da ferida há mais de 3 meses). País: Alemanha Critérios de inclusão: Úlceras de pressão crónicas, de qualquer tamanho, profundidade, grau e colonização bacteriana; tratamento prévio com apósitos direcionados e sem sucesso durante pelo menos 12 semanas. Critérios de exclusão: Não relatados	
Intervenções	Tratamento com mel (<i>Medihoney</i> ®) durante 6 semanas, com realização de penso diário, limpeza da ferida com solução de Ringer e desinfecção da pele circundante com antisséptico (<i>Octenisept</i> ® ou <i>Octeniderm</i> ®), assegurando ausência de contato destes com a ferida. Feridas documentadas semanalmente por observação direta e fotografadas de três em três semanas. Zaragatoas das feridas efetuadas no início do tratamento e diariamente até final da duração do tratamento.	
Resultados	Após 1 semana não foram encontradas quaisquer evidências de isolamento bacteriano nas zaragatoas executadas, mesmo das feridas infetadas inicialmente com <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina (MRSA).	
Notas	5 participantes foram submetidos a desbridamento cirúrgico por necroses extensas secas.	
Risco de vieses		
Viés	Opinião do autor	Suporte para opinião
Geração de sequência aleatória (viés de seleção)	Alto risco	Comentário: Os participantes foram definidos pelo intervalo de tempo de realização do estudo.
Dados incompletos sobre os resultados (viés de atrito)	Baixo risco	Comentário: Todos os participantes terminaram o estudo.
Relato de vieses	Risco não definido	Comentário: Não declarado.

Quadro 2 – Kingsley³⁵ – The use of honey in the treatment of infected wounds: case studies

Características do estudo incluído	
Método	ESTUDO DE CASOS Duração do estudo: Caso 1 – 6 meses; Caso 2 – 8 semanas.
Participantes	2 participantes, um com história de úlcera de perna há 25 anos e outro com uma lesão crónica há 5 meses após biópsia excisional de nódulo mamário. País: Inglaterra Critérios de inclusão: Participantes com diagnóstico de ferida crónica infetada. Critérios de exclusão: Não relatados
Intervenções	Tratamento com mel (<i>Manuka Honey</i> ®) após zaragatoa prévia Caso 1: de dois em dois dias, com limpeza da pele em água tépida, utilização de um apósito secundário não adesivo (<i>N-A Dressing</i> ®) e bandagem do membro durante 6 meses. Caso 2: diariamente com apósito secundário de <i>Aquaform</i> ® durante 2 semanas, alterado para apósito de <i>Coloplast</i> ® para prevenção de reação alérgica local durante mais 1 semana, após a qual se verificou grande sensibilidade aos adesivos aplicados, substituindo-se por <i>Cavilon</i> ® durante mais 5 semanas.
Resultados	Caso 1: Agravamento da infeção comprovada por zaragatoa (presença de <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Pseudomonas</i>) após a 5.ª semana de tratamento, associada a estado febril do participante, mas o investigador refere nesta fase um leito da ferida menos exsudativo e um controlo do odor na realização do penso. Caso 2: Melhoria inicial nas primeiras 8 semanas, com diminuição do exsudado, rubor e edema e crescimento de tecido de granulação, após as quais apresentou zaragatoa positiva para <i>Streptococcus</i> grupo B e foram ainda encontradas leveduras.
Notas	No Caso 1 o participante realizou terapia larvar prévia durante 3 dias e após os 6 meses de tratamento foi submetido a cirurgia vascular continuando com a aplicação de mel durante mais 7 meses até evolução das feridas para a fase de epitelização. No Caso 2 o participante recebeu antibioterapia sistémica direcionada no decorrer do tratamento e foi instruído como efetuar a aplicação tópica de mel. A explicação para o aparecimento de leveduras no leito da ferida foi sugerido pelos autores como uma resposta ao imunocomprometimento da ferida pela irradiação durante 1 ano de radioterapia.
Risco de vieses	
Não aplicável face ao tipo de estudo	

Quadro 3 – Natarajan, Williamson, Grey, Hardins e Cooper⁵⁰ – Healing of an MRSA-colonized, hydroxyurea-induced leg ulcer with honey

Características do estudo incluído	
Método	ESTUDO DE CASO Duração do estudo: 1 mês e 3 semanas.
Participantes	1 participante com história de úlcera de perna maleolar com duração de 2 meses. País: Reino Unido Critérios de inclusão: Não aplicável Critérios de exclusão: Não aplicável
Intervenções	Tratamento prévio com <i>Kaltostat</i> ® e compressão mínima durante 1 mês sem alterações na avaliação da ferida. Tratamento diário com mel (<i>Manuka Honey</i> ®) após zaragatoa inicial, seguido de aplicação do apósito secundário (<i>Duoderm</i> ®) durante 21 dias e sem compressão associada.
Resultados	Zaragatoa inicial: presença de <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina (MRSA). Zaragatoa 7 dias: redução dos níveis <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina (MRSA). Zaragatoa 14 dias: sem presença de quaisquer bactérias (até final da duração do estudo).
Notas	O participante foi instruído a renovar a aplicação de mel e do apósito secundário (<i>Duoderm</i> ®) diariamente após o duche. O participante manteve-se ao longo do estudo sob terapêutica imunossupressora crónica, devido a uma cirurgia de transplantação hepática há 3 anos.
Risco de vieses	
Não aplicável face ao tipo de estudo	

Quadro 4 – Alcaraz e Kelly² – Treatment of an infected venous leg ulcer with honey dressings

Características do estudo incluído	
Método	ESTUDO DE CASO Duração do estudo: 10 dias.
Participantes	1 participante com história de úlcera de perna bilateral com uma duração de 20 anos. País: Reino Unido Critérios de inclusão: Não aplicável Critérios de exclusão: Não aplicável
Intervenções	Perna Direita: Tratamento com mel (<i>Mediboney</i> ®) e compressa não adesiva (<i>N-A Dressing</i> ®), proteção da pele com parafina líquida e bandagem diariamente durante 10 dias. Perna Esquerda: <i>Aquacel</i> ® e compressas secas, proteção da pele com parafina líquida e bandagem diariamente durante 10 dias.
Resultados	Zaragatoas iniciais em ambas as pernas com isolamento de <i>Proteus</i> spp e <i>Coliform bacilli</i> Perna Direita: Redução significativa do exsudado esverdeado e odor, apesar do resultado da zaragatoa (ao fim dos 10 dias de tratamento) apresentar <i>Pseudomonas</i> spp, <i>Proteus</i> spp, <i>Coliform bacilli</i> e <i>Enterococcus</i> spp. Perna Esquerda: Aumento copioso do exsudado esverdeado (com repasse contínuo do penso) e manutenção do odor.
Notas	O participante esteve sob antibioterapia sistêmica endovenosa durante 7 dias passando posteriormente para via oral durante mais 10 dias. Os autores defendem que os resultados apresentados na zaragatoa da perna direita poderão ser indicativos de colonização bacteriana uma vez que os sinais clínicos de infecção tinham diminuído. O participante já tinha sido submetido (previamente ao início do estudo) a antibiótico endovenoso e tratamento em ambas as pernas com <i>Inadine</i> ® (excluído após agravamento do exsudado do leito das feridas).
Risco de vieses	
Não aplicável face ao tipo de estudo	

Quadro 5 – Jull, Walker, Parag, Molan, e Rodgers³³ – Randomized clinical trial of honey-impregnated dressings for venous leg ulcers

Características do estudo incluído		
Método	ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO Duração do estudo: 1 ano e 4 meses (maio de 2004 a setembro de 2005).	
Participantes	368 participantes com úlcera de perna crônica de etiologia venosa ou mista. País: Nova Zelândia Critérios de inclusão: Participantes com 18 ou mais anos, com diagnóstico de úlcera de perna venosa [apresentação clínica e índice pressão tornozelo-braço (IPTB) superior a 0,8] ou mista (apresentação clínica e IPTB superior a 0,7), capazes de tolerar terapia compressiva e aptos a dar consentimento informado. Critérios de exclusão: Participantes com história de diabetes, artrite reumatoide e doença arterial periférica, com alergia ao alginato de cálcio ou ao mel, ou que já tivessem sido submetidos a tratamentos com mel (na úlcera de perna existente).	
Intervenções	Grupo Mel: Tratamento com mel (<i>Manuka Honey</i> ®) seguido de apósito de alginato de cálcio. Grupo Controle: Tratamento determinado pela enfermeira especialista de cada serviço durante as visitas (de entre os apósitos disponíveis, tais como alginatos, hidrofibras, hidrocolóides, hidrogéis, compressas não aderentes, apósitos de iodo e de prata). Todos os pacientes receberam terapia compressiva e a duração da intervenção foi de 12 semanas, sendo que todo o mel utilizado proveio do mesmo lote.	
Resultados	Incidência Clínica de Infecção Grupo Mel: 32/187 participantes (17,1%); Grupo Controle: 40/181 participantes (22,1%).	
Notas	Resultados sem diferença estatística significativa.	
Risco de vieses		
Viés	Opinião do autor	Suporte para opinião
Geração de sequência aleatória (viés de seleção)	Baixo risco	Citação: “a sequência de alocação foi estratificada por cada serviço de enfermagem e índice de Margolis”.
Ocultação da alocação (viés de seleção)	Baixo risco	Citação: “os participantes foram aleatoriamente definidos para um dos dois grupos através de uma central de telefones independente”.

Participantes e investigadores cegos para informações que comprometem a avaliação dos estudos (viés de desempenho)	Alto risco	Citação: “estudo aberto multicêntrico” Citação: “a enfermeira investigadora não era cega para a alocação”.
Avaliação cega dos resultados (viés de detecção)	Alto Risco	Citação: “os resultados foram determinados pela enfermeira investigadora”.
Dados incompletos sobre os resultados (viés de atrito)	Baixo risco	Comentário: Todos os participantes terminaram o estudo.
Relato de vieses	Alto risco	Citação: “é possível que o efeito do tratamento estudado possa ter sido diluído uma vez que se permitiu utilizar um vasto leque de apósitos no grupo controle”.

Quadro 6 – Hammouri²⁹ – The role of honey in the management of diabetic foot ulcers

Características do estudo incluído	
Método	CASO-CONTROLO Duração do estudo: 5 anos.
Participantes	203 participantes com úlceras de pé diabéticas recorrentes. País: Jordânia Critérios de inclusão: Participantes que eram admitidos com úlceras de pé diabético nos serviços de cirurgia dos 4 hospitais distritais entre 1996 e 2001. Critérios de exclusão: Não relatados
Intervenções	Desbridamento prévio das feridas em ambos os grupos. Grupo I: Lavagem com iodopovidona e peróxido de hidrogénio (3:1), seguido de compressa embebida no leito da ferida com a mesma solução. Grupo II: Lavagem com solução salina seguido da aplicação de gaze impregnada com mel comercial. Realização de penso 3 x dia em ambos os grupos. Zaragatoas prévias foram efetuadas a todos os participantes de ambos os grupos, isolando sobretudo <i>Pseudomonas</i> e <i>Escherichia coli</i> , passando a semanais até “negativação” dos resultados. Os participantes foram seguidos durante 6 semanas.
Resultados	Grupo I: 38 participantes apresentaram zaragatoa estéril ao fim da primeira semana, 43 ao fim da segunda semana e restantes 19 após seis semanas. Grupo II: 70 participantes apresentaram zaragatoa estéril ao fim da primeira semana, 12 ao fim da segunda semana e restantes 18 após quatro semanas. Do total de participantes, 60 apresentaram nas zaragatoas iniciais isolamento de estirpes multirresistentes a antibióticos e foram divididos igualmente nos dois grupos – ao 17.º dia de tratamento 5 participantes do Grupo I exibiram zaragatoa estéril em comparação com 15 do Grupo II.
Notas	10 participantes do Grupo I foram tratados à semelhança do Grupo II, após falha na resposta à ferida face ao primeiro tratamento (sendo que 8 melhoraram significativamente). 3 participantes foram excluídos por morte devido a outras patologias.

Risco de vieses		
Viés	Opinião do autor	Suporte para opinião
Geração de sequência aleatória (viés de seleção)	Alto risco	Citação: “entre 1996 e 2001, 203 participantes consecutivos com úlceras de pé diabético que foram admitidos nos departamentos cirúrgicos dos 4 hospitais distritais foram tratados usando dois métodos diferentes”.
Ocultação da alocação (viés de seleção)	Alto risco	Citação: “participantes foram alocados aleatoriamente nos dois grupos após consentimento informado ter sido obtido”.
Participantes e investigadores cegos para informações que comprometem a avaliação dos estudos (viés de desempenho)	Risco não definido	Comentário: Não declarado.
Avaliação cega dos resultados (viés de detecção)	Risco não definido	Comentário: Não declarado.
Dados incompletos sobre os resultados (viés de atrito)	Baixo risco	Comentário: Todos os participantes foram seguidos até final do estudo e os que não terminaram o estudo foram excluídos.
Relato de vieses	Risco não definido	Comentário: Não declarado.

Quadro 7 – Cooper, Molan, Krishnamoorthy e Harding¹¹ – The use of honey in a recalcitrant wound following surgical treatment of hidradenitis suppurativa

Características do estudo incluído	
Método	ESTUDO DE CASO Duração do estudo: 8 meses.
Participantes	1 participante com ferida crônica axilar (3 meses) decorrente de procedimento cirúrgico para tratamento de hidrosadenite supurativa. Local: Unidade de Pesquisa de Feridas – Departamento de Cirurgia País: Reino Unido Critérios de inclusão: Não aplicável Critérios de exclusão: Não aplicável
Intervenções	Zaragatoa inicial com isolamento de <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina (MRSA). Penso diário após cuidados de higiene com compressa impregnada em mel (<i>Manuka Honey</i> ®) seguido de apósito absorvente (no domicílio). Observações e zaragatoas semanais no local do estudo.
Resultados	Após a primeira semana não foi detetado crescimento bacteriano na zaragatoa.
Notas	Instrução ao participante da realização do tratamento. Antibioterapia oral direcionada durante os primeiros 7 dias.
Risco de vieses	
Não aplicável face ao tipo de estudo	

Quadro 8 – Moghazy, Shams, Adly, Abbas, El-Badawy, Elsakka *et al.*³⁸ – The clinical and cost effectiveness of bee honey dressing in the treatment of diabetic foot ulcers

Características do estudo incluído	
Método	ESTUDO DE SÉRIE DE CASOS Duração: 3 meses.
Participantes	30 participantes com úlcera de pé diabético infetada. Local: Departamento de Cirurgia – Hospital Universitário País: Egito Critérios de inclusão: Participantes com duração de úlcera de pé diabético há pelo menos 3 meses. Critérios de exclusão: Participantes a aguardar amputação por compromisso vascular ou toxemia; doentes imunocomprometidos por tratamento de quimioterapia ou esteroides.
Intervenções	Zaragatoas prévias efetuadas a todos os participantes. Antibioterapia combinada durante 5 dias em feridas com sinais de infecção. Em caso de infecção declarada após zaragatoa, a antibioterapia era direcionada à bactéria isolada. Tratamento com compressa embebida em mel (comercial) seguida de ligadura. Feridas lavadas com água tépida. Frequência da realização do penso dependeu da quantidade do exsudado mas era recomendado 1 x dia ou em caso de repasse as vezes que fossem necessárias.
Resultados	Inicialmente todos os participantes demonstraram sinais clínicos de infecção. Após o primeiro mês, 27 participantes demonstraram uma melhoria significativa, 2 participantes foram sujeitos a amputação e 1 participante demonstrou sinais inflamatórios persistentes. As observações foram documentadas por fotos e as avaliações das feridas e zaragatoas foram realizadas mensalmente. Nenhuma ferida no final do estudo ficou estéril, mas do total dos 7 microrganismos isolados inicialmente, 5 foram erradicados no final do estudo.
Notas	Microrganismos isolados: <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus</i> , <i>Klebsiella</i> spp, <i>Providentia</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . Microrganismos não erradicados: <i>Staphylococcus epidermidis</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . Apesar da existência de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> em feridas de dois participantes, não foi verificada qualquer manifestação clínica de infecção. Cuidadores e participantes com formação dada pelos investigadores para realização dos tratamentos.

Risco de vieses		
Viés	Opinião do autor	Suporte para opinião
Geração de sequência aleatória (viés de seleção)	Alto risco	Citação: “participantes selecionados aleatoriamente consoante entrada no Departamento de Cirurgia”.
Ocultação da alocação (viés de seleção)	Alto risco	Citação: “a seleção dos participantes foi feita, alocando aleatoriamente os participantes presentes no Departamento de Cirurgia”.
Participantes e investigadores cegos para informações que comprometem a avaliação dos estudos (viés de desempenho)	Risco não definido	Comentário: Não declarado.
Avaliação cega dos resultados (viés de detecção)	Risco não definido	Comentário: Não declarado.
Dados incompletos sobre os resultados (viés de atrito)	Baixo risco	Comentário: Todos os participantes foram seguidos até final do estudo e os que não terminaram o estudo foram excluídos.
Relato de vieses	Risco não definido	Comentário: Não declarado.

Discussão

Dada a grande heterogeneidade da amostra em estudo e a diversidade de dados encontrados, o cruzamento de resultados não foi permitido. A dificuldade de comparações entre si impossibilitou a progressão para uma revisão sistemática da literatura com metanálise, tendo-se então realizado uma sumarização narrativa dos dados para posterior discussão, estruturando-se conforme a etiologia das feridas em estudo.

Úlceras de Perna

Das quatro publicações incluídas neste grupo de lesões, 1 reporta-se a um ensaio clínico randomizado (Quadro 5) e as outras 3 a estudos de caso (Quadro 2 – caso 1, Quadros 3 e 4).

As propriedades do mel na redução do odor e no controlo do exsudado em feridas crónicas foram as mais evidenciadas nestes resultados. De igual forma a atividade anti-inflamatória e antibacteriana ficou demonstrada pela redução do número de microrganismos isolados laboratorialmente. Destacou-se a alta sensibilidade da bactéria *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (*MRSA*) face à aplicação tópica do mel.

O ensaio clínico randomizado demonstra um patamar de entendimento e evidência elevado, pelo que ficou demonstrado cientificamente não existir uma melhoria estatística significativa em termos de controlo de infeção com o uso de mel no tratamento de úlceras de perna de etiologia venosa ou mista. No entanto, os autores deste estudo relatam que a ação do mel pode ter sido menos expressiva uma vez que no grupo controlo foram utilizados diversos tipos

de apósitos, facto que poderá ter dissolvido o real efeito do mel aplicado (viés relatado e evidenciado na publicação).

Úlceras de Pé Diabético

Nos dois estudos incluídos que abordam esta ferida (caso-controle – Quadro 6 – e estudo de série de casos – Quadro 8) os resultados evidenciaram um bom controlo da infeção através da aplicação tópica do mel (em ambos os casos do tipo comercial), nomeadamente na “negativação” das estirpes bacterianas de *Pseudomonas*, *Escherichia-coli*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus*, *Klebsiella spp* e *Providentia*.

Através dos resultados emanados do estudo de caso-controle podemos considerar, pela sua natureza, a existência de achados expressivos do efeito positivo da aplicação tópica do mel em feridas crónicas desta etiologia, estando esta afirmação sustentada num nível de evidência mais elevado face ao estudo de série de casos. Com estes achados, a generalização dos resultados não se torna possível uma vez que se trata de um número reduzido de participantes, traduzindo-se num significado pouco representativo da população, pelo que novos ensaios devem ser conduzidos neste âmbito.

Úlceras de Pressão

Na publicação avaliada – estudo de série de casos (Quadro 1) – ficou demonstrado, através de resultados de zaragoas, que das feridas infetadas inicialmente [incluindo com a estirpe de *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (*MRSA*)] todas se encontraram estéreis no final do estudo.

Face aos resultados encontrados, o efeito do mel neste tipo de feridas não pode assim ser determinado dada à pequena amostra de participantes do estudo. No entanto, a sua expressão foi positiva, justificando-se a realização de futuros estudos neste domínio.

Feridas Pós-Operatórias

Face a este tipo de feridas e dos dois estudos de casos incluídos (Quadro 2 – caso 2 e Quadro 7), verificou-se uma vez mais a capacidade antibacteriana local da aplicação do mel na ferida crónica, com relevante estimulação do sistema imunitário e do crescimento tecidual *in loco*, permitindo um controlo infeccioso do leito da lesão, refletindo-se numa reativação do processo de cicatrização das feridas.

Apesar dos resultados terem sido favoráveis, a sua expressão é muito específica para os casos referidos possuindo assim uma evidência científica muito reduzida.

Conclusão

As publicações avaliadas reafirmam as propriedades principais atribuídas ao uso do apósito de mel no leito da ferida crónica, destacando-se a sua capacidade na diminuição da carga microbiana e na redução do odor e do edema, tornando-o assim capaz de induzir um efeito positivo no controlo da infeção local.

Descrevo como principal limitação deste trabalho o facto de ser composto sobretudo por estudos de baixa evidência científica e sem objetivos comuns entre eles para que possam ser comparados, não permitindo assim progredir para uma meta-análise e generalização dos resultados.

Relativamente às principais implicações para a prática de cuidados de saúde, saliento que a aplicação tópica do mel demonstrou ter um sólido potencial para poder afetar diretamente a carga microbiana da ferida crónica, sendo igualmente capaz de efetuar uma gestão eficaz no controlo do exsudado, do odor e da dor, repercutindo-se num leito de ferida mais saudável e apto à possível regeneração, espelhando-se numa melhoria da qualidade de vida para a Pessoa com ferida crónica, nomeadamente na expressividade que a ferida pode ter na execução das suas atividades de vida diárias.

No que diz respeito às principais implicações para a investigação, relato a necessidade de novos estudos serem conduzidos neste sentido para que seja possível comprovar a capacidade descrita na literatura do

apósito de mel como um agente antimicrobiano de largo espectro de ação e com capacidades descritas na redução da infeção.

Por conseguinte, pode ser declarado que o efeito da aplicação tópica do mel no controlo da infeção em ferida crónica é potencialmente positivo, resultado este sustentado pelos dados apresentados nos estudos avaliados. No entanto, e à luz dos achados discutidos, não é possível inferir outro tipo de conclusão devido à fraca expressividade científica dos estudos que constituíram este trabalho.

Apesar de não ter sido possível progredir para uma fase de metanálise, esta revisão sistemática da literatura poderá classificar-se num nível de evidência 3a- (heterogeneidade problemática), segundo o *Centre for Evidence-Based Medicine – Oxford*¹⁸, conseguindo demonstrar, dentro das suas limitações, o estado atual de conhecimento sobre a aplicação tópica de mel no controlo da infeção em feridas crónicas.

Referências

1. Ahmed AK, Hoekstra MJ, Hage JJ, Karim RB. Honey-medicated dressing: transformation of an ancient remedy into modern therapy. *Ann Plast Surg.* 2003; 50(2):143-7.
2. Alcaraz A, Kelly J. Treatment of an infected venous leg ulcer with honey dressings. *Br J Nurs.* 2002; 11(13):859-60, 862, 864-6.
3. APTFeridas.org [Internet]. Associação Portuguesa de Tratamento de Feridas. [atualizado 2013; acedido 2013 Jul 22]. Disponível em: <http://www.aptfidas.com>.
4. Biglari B, Linden PH, Simon A, Aytac S, Gerner HJ, Moghaddam A. Use of Medihoney as a non-surgical therapy for chronic pressure ulcers in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2012; 50(2):165-9. doi: 10.1038/sc.2011.87.
5. Biri M, Albert JMA. *Moderna criação das abelhas*. Barcelona: Editorial De Vecchi; 1979.
6. Blaser G, Santos K, Bode U, Vetter H, Simon A. Effect of medical honey on wounds colonised or infected with MRSA. *Journal of Wound Care.* 2007; 16(8):325-8.
7. Collier M. Understanding wound inflammation. *Nursing Times* [Internet]. 2003 Jun [acedido 2013 Jan 10]; 99(25); [cerca de 1p]. Disponível em: <http://www.nursingtimes.net/home/clinical-zones/wound-care/understanding-wound-inflammation/205361.article>.
8. Cooper R, Molan P. The use of honey as an antiseptic in managing *Pseudomonas* infection. *J Wound Care.* 1999; 8(4):161-4.
9. Cooper RA, Lindsay E, Molan PC. Testing the susceptibility to manuka honey of streptococci isolated from wound swabs. *Journal of ApiProduct & ApiMedical Science.* 2011; 3(3):117-22. doi: 10.3896/IBRA.4.03.3.02.
10. Cooper RA, Molan PC, Harding KG. Antibacterial activity of honey against strains of *Staphylococcus Aureus* from infected wounds. *J R Soc Med.* 1999; 92(6):283-5.
11. Cooper RA, Molan PC, Krishnamoorthy L, Harding KG. The use of honey in healing a recalcitrant wound following surgical treatment of hidradenitis suppurativa. The University of Waikato [Internet]. 2001 [acedido 2013 Jul 31]. Disponível em: <http://researchcommons.waikato.ac.nz/handle/10289/2147>.

12. CRD, University of York [Internet]. Systematic Reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care. National Institute for Health Research [atualizado 2014 Mar 26; acessido 2013 Jan 17]. Disponível em: http://www.york.ac.uk/inst/crd/index_guidance.htm.
13. Dealey C. O tratamento de doentes com feridas crónicas. In: *Tratamento de feridas. Um guia para enfermagem*. Lisboa: Climepsi Editores; 2006. pp. 139-196.
14. Dealey C. Produtos para o tratamento de feridas. In: *Tratamento de feridas. Um guia para enfermagem*. Lisboa: Climepsi Editores; 2006. pp. 101-38.
15. Dealey C. Tratamento de doentes com feridas. In: *Tratamento de feridas. Um guia para enfermagem*. Lisboa: Climepsi Editores; 2006. pp. 31-74.
16. Dustman JH. Antibacterial effect of honey. Apimondia Foundation. Apiacta [Internet]. 1979 [acessido 2013 Mar 03]; 1: [cerca de 4 p.]. Disponível em: http://www.apimondiafoundation.org/cgi-bin/index.cgi?sid=&zzone=cm&s&action=search&categ_id=135&search_ordine=descriere.
17. Efem SEE. Clinical observations on the wound healing properties of honey. *Brit J Surg*. 1988; 75(7):679-81.
18. Essential Evidence Plus.com [Internet]. John Wiley & Sons, Inc. [atualizado 2014; acessido Dez 03]. Disponível em: https://www.essentialevidenceplus.com/product/ebm_loe.cfm?show=oxford.
19. EWMA.org [Internet]. European Wound Management Association. [atualizado 2014; acessido 2013 Jan 21]. Disponível em: <http://www.ewma.org/english.html>.
20. Fonder MA, Lazarus GS, Cowman DA, Aronson-Cook B, Kohli AR, Mamelak AJ. Treating the chronic wound: A practical approach to the care of nonhealing wounds and wound care dressings. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58(2):185-206. doi: 10.1016/j.jaad.2007.08.048.
21. GAIF.net [Internet]. Grupo Associativo de Investigação em Feridas. [atualizado 2014; acessido 2013 Jul 21]. Disponível em: <http://www.gaif.net>.
22. Gamelas C, Oliveira I, Galvão M. pH no control do microambiente das feridas crónicas. *Revista Sinais Vitais*. 2010; 93:55-61.
23. Gardner SE, Frantz RA. Carga bacteriana da ferida. In: Baranoski S, Ayello E. *O Essencial sobre o tratamento de feridas*. Princípios práticos. Lisboa: Lusodidacta; 2006. pp. 105-34.
24. Gethin G. The significance of surface pH in chronic wounds. *Wounds UK* [Internet]. 2007 [acessido 2013 Jan 14]; 3(3): [cerca de 5 p.]. Disponível em: <http://www.wounds-uk.com/journal-articles/the-significance-of-surface-ph-in-chronic-wounds-1>.
25. Gethin GT, Cowman S, Conroy R. The impact of manuka honey dressings on the surface pH of chronic wounds. *International Wound Journal*. 2008; 5(2):185-94. doi: 10.1111/j.1742-481X.2007.00424.x.
26. Gottrup F, Apelqvist J, Bjansholt T, Cooper R, Moore Z, Peters EJG, et al. EWMA Document: Antimicrobials and Non-healing Wounds – Evidence, controversies and suggestions. *J Wound Care* [Internet]. 2013 [acessido 2013 Jul 15]; 22 (5 Suppl): [cerca de 92p.]. Disponível em: <http://www.magonlineibrary.com/toc/jowc/22/Sup5>.
27. Gottrup F, Leaper D. Wound healing: Historical Aspects. *EWMA Journal* [Internet]. Outono 2004 [acessido Fev 22]; 4(2): [cerca de 6 p.]. Disponível em: <http://ewma.org/english/publications/ewma-journal/latest-issues.html>.
28. Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res*. 2010 Mar; 89(3): 219-29. Epub 2010 Feb 5. doi: 10.1177/0022034509359125.
29. Hammouri SK. The role of honey in the management of diabetic foot ulcers. *JRMS* [Internet]. 2004 Dez [acessido 2013 Jul 07]; 11(2): [cerca de 3p.]. Disponível em: http://www.researchgate.net/publication/265063761_The_role_of_honey_in_the_management_of_diabetic_foot_ulcers.
30. Henriques AF, Jenkins RE, Burton NF, Cooper RA. The intracellular effects of manuka honey on *Staphylococcus aureus*. *Eur J Clin Microbiol* [Internet]. 2010 Jan [citado 2013 Mai 3]; 29(1): [cerca de 1p.]. Disponível em: <http://link.springer.com/article/10.1007/s10096-009-0817-2>.
31. Jones R. Honey and healing through the ages. *Journal of ApiProduct and ApiMedical Science* [Internet]. 2009 [acessido 2013 Mai 07]; 1(1): [cerca de 4 p.]. Disponível em: <http://ibrabee.org.uk/index.php/ibra-bee-research-journals-publications/jas/item/3111-jaas-vol-1-issue-1-2009>.
32. Jones V, Bale S, Harding K. Cicatrização de feridas agudas e crónicas. In: Baranoski S, Ayello E. *O Essencial sobre o tratamento de feridas*. Princípios práticos. Lisboa: Lusodidacta; 2006. pp. 71-90.
33. Jull A, Walker N, Parag V, Molan P, Rodgers A. Randomized clinical trial of honey impregnated dressings for venous leg ulcers. *Brit J Surg*. 2008;95(2):175-82. doi: 10.1002/bjs.6059.
34. Justiniano A. Feridas crónicas – Fisiopatologia e tratamento. *Cadernos de Saúde* [Internet]. 2010 [acessido 2012 Dez 02]; 3: [cerca de 6p.]. Disponível em: http://www.cadernosdesaude.org/menu/arquivo_especiais.html.
35. Kingsley A. The use of honey in the treatment of infected wounds: case studies. *Br J Nurs*. 2001; 10(22 Suppl):S13-6, S18, S20.
36. Lecour H. Infecção em cuidados de saúde – Perspetiva atual. *Cadernos de Saúde* [Internet]. 2010 [acessido 2012 Dez 02]; 3: [cerca de 7p.]. Disponível em: http://www.cadernosdesaude.org/menu/arquivo_especiais.html.
37. Lito LM. Epidemiologia da infecção hospitalar. *Cadernos de Saúde* [Internet]. 2010 [acessido 2012 Dez 02]; 3: [cerca de 7 p.]. Disponível em: http://www.cadernosdesaude.org/menu/arquivo_especiais.html.
38. Moghazy AM, Shams ME, Adly OA, Abbas AH, El-Badawy MA, Elsakka DM, et al. The clinical and cost effectiveness of bee honey dressing in the treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetes Res Clin Pr*. 2010; 89(3):276-81. doi: 10.1016/j.diabres.2010.05.
39. Molan P. Honey: antimicrobial actions and role in disease management. The University of Waikato [Internet]. 2009 [acessido 2013 Jan 31]. Disponível em: <http://researchcommons.waikato.ac.nz/handle/10289/6096>.
40. Molan P. *Re-introduction of honey in the management of wounds and ulcers – theory and practice*. The University of Waikato [Internet]. 2002 [acessido 2013 Jan 31]. Disponível em: <http://researchcommons.waikato.ac.nz/handle/10289/203>.
41. Molan P. The antibacterial activity of honey: 1. The nature of the antibacterial activity. The University of Waikato [Internet]. 1992 [acessido 2013 Jan 31]. Disponível em: <http://researchcommons.waikato.ac.nz/handle/10289/2094>.
42. Molan P. The antibacterial activity of honey: 2. Variation in the potency of the antibacterial activity. The University of Waikato [Internet]. 1992 [acessido 2013 Jan 31]. Disponível em: <http://researchcommons.waikato.ac.nz/handle/10289/2140>.
43. Molan P. The evidence and the rationale for the use of honey as a wound dressing. The University of Waikato [Internet]. 2011 [acessido 2013 Jan 31]. Disponível em: <http://researchcommons.waikato.ac.nz/handle/10289/6095>.
44. Molan P. The role of honey in the management of wounds. The University of Waikato [Internet]. 1999 [acessido 2013 Jan 31]. Disponível em: <http://researchcommons.waikato.ac.nz/handle/10289/2041>.
45. Molan P. Using honey in wound care. The University of Waikato [Internet]. 2006 [acessido 2013 Jan 31]. Disponível em: <http://researchcommons.waikato.ac.nz/handle/10289/2030>.
46. Molan P. Why honey is effective as a medicine. 1. Its use in modern medicine. The University of Waikato [Internet]. 1999 [acessido 2013 Jan 31]. Disponível em: <http://researchcommons.waikato.ac.nz/handle/10289/2059>.
47. Molan P. Why honey is effective as a medicine. 2. The scientific explanation of its effects. The University of Waikato [Internet]. 2001 [acessido 2013 Jan 31]. Disponível em: <http://researchcommons.waikato.ac.nz/handle/10289/2060>.
48. Moore AO, Smith LA, Campbell F, Seers K, McQuay HJ, Moore RA. Systematic review of the use of honey as a wound dressing. *BMC Complement Altern Med*. 2001; 1:2. doi: 10.1186/1472-6882-1-2.
49. Mota MC, Melo SC, Costa TP. Estratégias de gestão de biofilmes em feridas crónicas: uma revisão da literatura. *Journal of Tissue Regeneration & Healing* [Internet]. Outubro-março 2012 [acessido 2013 Fev 21]; 1: [cerca de 9 p.]. Disponível em http://www.trh-journal.com/home_page/revista-atual/.

50. Natarajan S, Williamson D, Grey J, Harding KG, Cooper RA. Healing of an MRSA-colonized, hydroxyurea-induced leg ulcer with honey. *J Dermatolog Treat.* 2001; 12(1):33-6.
51. Okhiria OA, Henriques AFM, Burton NF, Peters A, Cooper RA. Honey modulates biofilms of *Pseudomonas aeruginosa* in a time and dose dependent manner. *Journal of ApiProduct & ApiMedical Science.* 2009 Fev; 1(1): 6-10. doi: 10.3896/IBRA.4.01.1.03.
52. Oliveira NMSS. Qualidade de vida do utente com ferida crónica. *Revista Sinais Vitais.* 2007; 72:35-8.
53. Ovington L. Tratamento de feridas: agentes de limpeza e pensos. In: Morison MJ. *Prevenção e tratamento de úlceras de pressão.* Lisboa: Luso-ciência; 2004. pp.145-65.
54. Paixão VC. Aplicações correntes do mel. In: *O Mel – Produção, Tecnologia, Comercialização.* Lisboa: Clássica Editora; 1996. pp.128-43.
55. Papi M. Wound healing and fine art: What is possible to learn? *EWMA Journal* [Internet]. Outono 2004; 4(2): [cerca de 4 p.]. Disponível em: <http://ewma.org/english/publications/ewma-journal/latest-issues.html>.
56. Shenoy VP, Ballal M, Shivananda PG, Bairy I. Honey as an Antimicrobial Agent against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from infected wounds. *J Glob Infect Dis.* 2012; 4(2):102-05. doi: 10.4103/0974-77X.96770.
57. SILAUHE.org [Internet]. Sociedad Ibero-latinoamericana Úlceras y Heridas. [atualizado 2014; acedido 2013 Jul 21]. Disponível em: <http://silauhe.org/es/multilang/pt/?file=kop1.php>.
58. Simon A, Traynor K, Santos K, Blaser G, Bode U, Molan P. Medical honey for wound care – still the latest resort? The University of Waikato [acedido 2013 Jan 31]. Disponível em: <http://researchcommons.waikato.ac.nz/handle/10289/5363>.
59. Song JJ, Salcido R. Use of honey in wound care an update. *Adv Skin Wound Care.* 2011; 24(1):40-4. doi:10.1097/01.ASW.0000392731.34723.06.
60. Stephen-Haynes J. Evaluation of honey-impregnated tulle dressing in primary care. *Br J Community Nurs.* 2004; Suppl: S21-7.
61. The Cochrane Collaboration [Internet]. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0. [atualizado 2014; acedido 2012 Dez 05]. Disponível em: <http://www.cochrane.org/handbook>.
62. Werdin F, Tennenhaus M, Schaller HE, Rennekampff HO. Evidence-based Management Strategies for Treatment of Chronic Wounds. *Eplasty.* 2009; 9:19.
63. WHO.int [Internet]. *Relatório Mundial de Saúde 2008: Cuidados de Saúde Primários – Agora mais do que nunca.* World Health Organization [atualizado 2014; acedido 2014 Fev 7]. Disponível em: <http://www.who.int/eportuguese/publications/pt/>.
64. World Union of Wound Healing Societies (WUWHS) [Internet]. *Wounds UK Best Practice Statement. The use of topical antimicrobial agents in wound management.* London MEP Ltd. 2013 [atualizado 2014; acedido 2013 Set 27]. Disponível em: <http://www.woundsinternational.com/clinical-guidelines/best-practice-statement-the-use-of-topical-antimicrobial-agents-in-wound-management>.
65. Zumla A, Lulat A. Honey – a remedy rediscovered. *J R Soc Med.* 1989; 82(7):384-85.