

Eficácia do mel de grau médico no tratamento de úlceras de pé diabético: uma revisão sistemática

Efficacy of medical grade honey in the treatment of diabetic foot ulcers: a systematic review

Eficacia de la miel de grado médico en el tratamiento de las úlceras del pie diabético: una revisión sistemática

Recebido: 08/03/2022 | Revisado: 15/03/2022 | Aceito: 16/03/2022 | Publicado: 24/03/2022

José William Araújo do Nascimento

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1844-1117>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: jwan@cin.ufpe.br

Geicianfran da Silva Lima Roque

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3799-788X>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: gslr@cin.ufpe.br

Lucia Ingridy Farias Thorpe

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5587-8054>

Universidade Católica de Pernambuco, Brasil

E-mail: ingridy-farias@hotmail.com

Talita das Neves de Morais

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4963-4656>

Faculdade de Enfermagem São Vicente de Paula, Brasil

E-mail: talitamoraisjp42@gmail.com

Fernanda Suely Fontes de Souza Santana

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0806-0070>

Centro Universitário São Miguel, Brasil

E-mail: fernandafontes170785@gmail.com

Eduardo Fernando Gomes Cavalcanti da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2629-1438>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: eduardocoordenacaocaps@gmail.com

Samanta Alves Ramos de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6237-3414>

Centro Universitário UniFavip, Brasil

E-mail: samanta_alves@outlook.com

Gerson Waltrudes da Silva Neto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8457-7859>

Centro Universitário Brasileiro, Brasil

E-mail: gersonwaltrudes@hotmail.com

Jéssica Lucas de Santana

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5054-4220>

Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil

E-mail: jescelucas@hotmail.com

Dário César de Oliveira Conceição

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0543-2764>

Faculdade Santíssima Trindade, Brasil

E-mail: dariodeoliveira89@gmail.com

Resumo

Objetivo: Analisar a eficácia do mel de grau médico no tratamento de úlceras de pé diabético. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática realizada por meio do método PRISMA, nas bases de dados eletrônicas PubMed, Scopus e Web of Science, por meio dos seguintes descritores: “honey”, “wound”, “wound healing”, “honey dressing” e “diabetic foot”. Foram incluídos artigos completos, disponíveis em português, inglês e espanhol, publicados entre janeiro de 2010 a dezembro de 2021, pesquisas conduzidas em humanos e estudos que concentrassem o mel no tratamento de úlceras de pé diabético. **Resultados:** Sete artigos compuseram a amostra final deste estudo, com maior produção da China (n: 03). Todas as pesquisas utilizaram a metodologia do Ensaio Clínico Randomizado, caracterizando as pesquisas como apresentando nível de evidência forte (II). Verificou-se que o tratamento de úlceras de pé diabético com mel obteve uma boa eficácia geral, de tal modo que quatro estudos apresentaram taxas de cicatrização maiores em relação aos seus respectivos grupos controles e tempo de cicatrização menores. Constatou-se

que os resultados apresentados sugeriram que o curativo de mel estava associado a uma taxa maior e um tempo de eliminação bacteriana mais precoce em comparação com outras coberturas. Conclusão: Verificou-se que o mel de grau médico apresentou eficácia no tratamento de úlceras de pé diabético, promovendo taxas elevadas de cicatrização em um menor período e elevada redução de carga bacteriana. Porém, algumas coberturas utilizadas como controles apresentaram eficácias maiores, suscitando estudos mais robustos para uma maior generalização dos resultados.

Palavras-chave: Cicatrização de feridas; Ferimentos e lesões; Mel.

Abstract

Objective: To analyze the effectiveness of medical grade honey in the treatment of diabetic foot ulcers. **Methodology:** This is a systematic review carried out using the PRISMA method, in the electronic databases PubMed, Scopus and Web of Science, using the following descriptors: “honey”, “wound”, “wound healing”, “honey dressing” and “diabetic foot”. Full articles, available in Portuguese, English and Spanish, published between January 2010 and December 2020, research conducted in humans and studies focusing on honey in the treatment of diabetic foot ulcers were included. **Results:** Seven articles made up the final sample of this study, with the highest production in China (n: 03). All studies used the Randomized Clinical Trial methodology, characterizing the studies as presenting a strong level of evidence (II). The treatment of diabetic foot ulcers with honey was found to have good overall efficacy, such that four studies had higher healing rates compared to their respective control groups and shorter healing times. It was found that the results presented suggested that the honey dressing was associated with a higher rate and earlier bacterial clearance time compared to other dressings. **Conclusion:** It was found that medical grade honey was effective in the treatment of diabetic foot ulcers, promoting high healing rates in a shorter period and high bacterial load reduction. However, some coverages used as controls showed greater efficacy, prompting more robust studies for a greater generalization of the results.

Keywords: Wound healing; Wounds and injuries; Honey.

Resumen

Objetivo: Analizar la efectividad de la miel grado médico en el tratamiento de las úlceras del pie diabético. **Metodología:** Se trata de una revisión sistemática realizada mediante el método PRISMA, en las bases de datos electrónicas PubMed, Scopus y Web of Science, utilizando los siguientes descriptores: “honey”, “wound”, “wound healing”, “honey dressing” y “diabetic foot”. Se incluyeron artículos completos, disponibles en portugués, inglés y español, publicados entre enero de 2010 y diciembre de 2020, investigaciones realizadas en humanos y estudios centrados en la miel en el tratamiento de las úlceras del pie diabético. **Resultados:** Siete artículos conformaron la muestra final de este estudio, con la mayor producción en China (n: 03). Todos los estudios utilizaron la metodología de Ensayo Clínico Aleatorizado, caracterizándose los estudios como de fuerte nivel de evidencia (II). Se encontró que el tratamiento de las úlceras del pie diabético con miel tiene una buena eficacia general, de modo que cuatro estudios tuvieron tasas de curación más altas en comparación con sus respectivos grupos de control y tiempos de curación más cortos. Se encontró que los resultados presentados sugirieron que el apósito de miel se asoció con una tasa más alta y un tiempo de eliminación de bacterias más temprano en comparación con otros apósitos. **Conclusión:** Se encontró que la miel de grado médico fue efectiva en el tratamiento de las úlceras del pie diabético, promoviendo altas tasas de curación en un período más corto y una alta reducción de la carga bacteriana. Sin embargo, algunas coberturas utilizadas como controles mostraron una mayor eficacia, lo que motivó estudios más robustos para una mayor generalización de los resultados.

Palabras clave: Cicatrización de heridas; Heridas y lesiones; Miel.

1. Introdução

Uma das principais complicações do diabetes mellitus (DM) refere-se às úlceras de pé diabético (UPD), considerada uma condição clínica caracterizada por ulceração e/ou destruição dos tecidos moles dos pés em indivíduos diabéticos, associada a alterações neurológicas periféricas e condições vasculares como doença arterial periférica (DAP), sendo a causa de 20% de todas as internações de pessoas com DM (Brasil, 2016; Nascimento et al., 2021).

As principais complicações resultantes das UPDs incluem infecções e amputação de membros inferiores, que se tornaram uma das principais causas de incapacidade e morte entre pacientes com DM (Tentolouris et al., 2021). Com uma taxa de prevalência de 4 a 10%, as UPDs não apenas constituem um enorme fardo econômico para os pacientes, mas também podem afetar negativamente sua qualidade de vida (Hopkins et al., 2015).

Uma ampla gama de medidas tem sido aplicada no manejo das UPDs, incluindo desbridamento, controle glicêmico e prevenção de infecções; no entanto, a eficácia clínica desses métodos ainda é baixa. Neste contexto, atualmente, as coberturas desempenham um papel fundamental no gerenciamento destas lesões. Diferentes tipos de coberturas podem ser aplicados,

incluindo as convencionais (como de iodo), as funcionais (como hidrocoloide) e coberturas de mel (Zhang et al., 2015).

Recentemente, houve um grande aumento na carga de tratamento de cicatrização de feridas devido à presença de múltiplas bactérias resistentes a medicamentos que podem interferir no processo de reparo destas lesões. Portanto, compostos naturais alternativos têm sido procurados e entre esses está o mel (Gulati et al, 2014). Trata-se de um produto usado há séculos como tratamento de feridas e existe uma riqueza de evidências para demonstrar sua influência positiva no processo de cicatrização, inclusive em feridas crônicas que não cicatrizam (Martinotti et al, 2018; Yilmaz & Aygin, 2020).

Nesta perspectiva, o mel de grau médico (MGM) segue diretrizes rígidas para garantir a segurança e eficácia do mel para fins clínicos (Hermanns et al, 2020). As propriedades deste mel, bem como seus compostos ativos, são cruciais para o processo de cicatrização de feridas. Ele estimula o desbridamento autolítico através de múltiplos mecanismos, gerando uma atividade osmótica que estimula o fluxo linfático como ocorre com a terapia de pressão negativa, criando condições de umidade e limpeza do leito da ferida (Molan & Rhodes, 2015).

Constata-se ainda que o MGM aumenta a atividade da plasmina (uma enzima que digere especificamente a fibrina que se liga à superfície da ferida), enquanto seu baixo pH (pH 3,2-4,5) torna o ambiente da ferida menos favorável para proteases destrutivas, aumentando a liberação de oxigênio da hemoglobina. A atividade antimicrobiana do MGM também é orquestrada por meio de uma ampla gama de propriedades, incluindo sua atividade higroscópica que desidrata os microrganismos, o pH ácido que é inóspito para patógenos e a liberação constante de baixas quantidades de peróxido de hidrogênio e moléculas que têm atividade antimicrobiana direta. Além disso, o MGM possui atividade anti-inflamatória e antioxidante, criando um ambiente favorável para a ferida (Yaghoobi et al, 2013; Cremers et al, 2020; Smaropoulos & Cremers, 2020).

Assim, o MGM possui múltiplos mecanismos pelos quais uma mudança benéfica no microambiente da ferida pode ser feita, incluindo a possível redução dos níveis de protease para promover a cicatrização em feridas crônicas. Desta forma, este estudo objetivou analisar a eficácia do mel de grau médico no tratamento de úlceras de pé diabético.

2. Metodologia

Foi realizado um estudo de revisão sistemática da literatura baseada no método Preferred Reporting Items for Systematic Reviews e Meta-Analysis (PRISMA) (Moher et al., 2015). A questão norteadora deste estudo incide em: “Qual a eficácia do mel de grau médico no tratamento de úlceras de pé diabético?”

Para a condução do estudo foi tomado como base as seguintes etapas idealizadas por Pati & Lorusso (2018): 1) Definição da questão norteadora e objetivos da pesquisa; 2) Estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão/ amostragem dos estudos; 3) Busca na literatura; 4) Categorização e análise dos estudos; 5) Apresentação e discussão dos resultados da amostra e; 6) Apresentação e síntese do conhecimento.

A investigação dos estudos ocorreu nas bases de dados eletrônicas - Nacional Institute of Medicine (NIH-PubMed), Scopus e Web of Science, no período de janeiro a fevereiro de 2022. As bases de dados foram selecionadas pela sua grande abrangência de estudos. Para as buscas foram utilizados os seguintes descritores extraídos do Medical Subject Headings (MeSH): “honey”, “wound”, “wound healing”, “honey dressing” e “diabetic foot”. Foram utilizados os operadores booleanos “AND” e “OR” para o cruzamento dos descritores, com aplicações específicas para cada base de dados, conforme demonstrado no Quadro 1.

Quadro 1: Estratégia de busca nas bases de dados, Recife (PE), Brasil, 2022.

| Base de dados (artigos recuperados) | Estratégia de busca |
|-------------------------------------|---|
| PubMed (80) | (((wound) OR (wound healing)) OR (diabetic foot)) AND (honey)) |
| Scopus (69) | (((wound) OR (diabetic foot)) AND (honey)) OR (honey dressing)) |
| Web of Science (112) | (((diabetic foot) OR (wound healing)) AND (honey dressing)) |

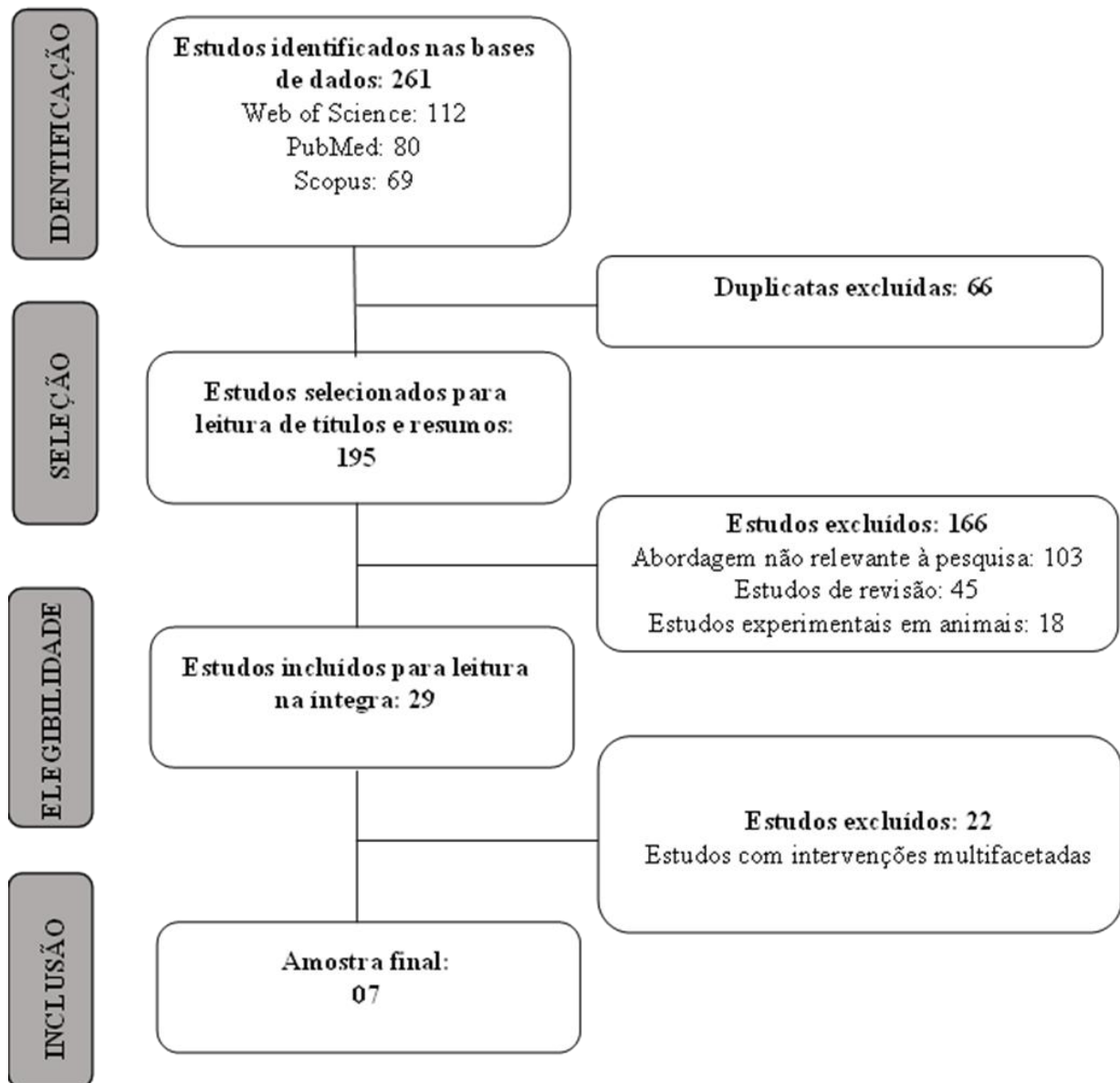
Fonte: Dados obtidos no estudo.

Os artigos selecionados atenderam aos seguintes critérios de inclusão: textos completos, disponíveis em português, inglês ou espanhol, publicados entre janeiro de 2010 a dezembro de 2021; pesquisas conduzidas em humanos; estudos que concentrassem o MGM no tratamento de UPDs. Foram excluídos artigos duplicados nas bases de dados (duplicatas), estudos de revisão, editoriais, artigos de opinião, dissertações e teses, pesquisas com temática não relevante a questão norteadora da pesquisa e os estudos que avaliaram intervenções multifacetadas, pois isso dificultava o isolamento e a atribuição do efeito da cobertura de mel nas UPDs.

Para garantir o registro conjunto de informações relevantes ao tema, foi utilizado o instrumento proposto por Nascimento et al. (2021), adaptado para este estudo com as seguintes variáveis: dados de identificação (título, autores, periódico, ano de publicação, país de origem do estudo, fator de impacto segundo o Journal Citation Reports – JCR, qualis e base de dados), delineamento metodológico (tipo/abordagem do estudo e nível de evidência) e principais resultados (número de participante dos estudos, classificação de Wagner das UPDs, tempo de acompanhamento do tratamento das lesões e principais resultados identificados).

Após a aplicação dos filtros de pesquisa nas bases de dados, inicialmente foram encontrados 261 artigos. Os artigos duplicados (66) foram registrados apenas uma vez, totalizando em 195 para leitura dos títulos e resumos. Nesta etapa foram excluídas 103 publicações que não tinham abordagem relevante a temática deste estudo, 45 estudos de revisão e 18 estudos experimentais realizados em animais. Sendo assim, 29 publicações foram selecionadas para leitura na íntegra, porém 22 foram excluídas por serem estudos com intervenções multifacetadas. Desta forma, sete artigos constituíram a amostra final desta revisão, conforme explicitado na Figura 1.

Figura 1: Fluxograma do processo de seleção do estudo, Recife (PE), Brasil, 2022.



Fonte: Dados obtidos no estudo.

Os artigos selecionados foram submetidos à classificação do nível de evidência, a partir do instrumento de Classificação Hierárquica das Evidências para Avaliação dos Estudos (Stillwell et al., 2010). Segundo esta classificação, os níveis I e II são considerados evidências fortes, III e IV moderadas e V a VII fracas. Salienta-se que este estudo preservou os aspectos éticos de tal forma que todos os autores das publicações analisadas foram referenciados apropriadamente, mediante a Lei de Direitos Autorais nº 9.610 de 19 de Fevereiro de 1998 (Brasil, 1998).

3. Resultados

Do total de sete artigos analisados, observa-se, no Quadro 2, maior frequência de publicação em 2015 (n: 02) e 2017 (n: 02) e maior produção da China (n: 03). Em relação aos Qualis dos periódicos da amostra, quatro estudos são classificados como A2 pela CAPES. Quanto ao fator de impacto destes periódicos, o International Wound Journal apresentou o JCR mais elevado (3.315). Referente à abordagem dos artigos encontrados, verifica-se que todos utilizaram o Ensaio Clínico

Randomizado (ECR), caracterizando as pesquisas como apresentando nível de evidência forte (II), mediante a classificação utilizada para análise.

Quadro 2: Caracterização dos artigos da amostra final, Recife (PE), Brasil, 2022.

| ID | Autoria/ ano | País | Periódico (Qualis – JCR) | Design do estudo (NE*) | Objetivos |
|----|-----------------------|----------------|---|------------------------|---|
| 01 | Guo & Fu 2013 | China | West China Medical Journal ^e | ECR (II) | Avaliar a eficácia do mel no tratamento de UPDs. |
| 02 | Kamaratos et al. 2014 | Grécia | International Wound Journal (A2 – 3.315) | ECR (II) | Investigar o efeito de coberturas impregnadas com mel na cicatrização de úlceras neuropáticas do pé diabético. |
| 03 | Imran et al. 2015 | Arábia Saudita | Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan (0.711) ⁺ | ECR (II) | Avaliar o papel da cobertura impregnada de mel no tratamento de UPD de grau 1 ou 2 de Wagner em comparação com curativo salino normal. |
| 04 | Siavash et al. 2015 | Irã | International Wound Journal (A2 – 3.315) | ECR (II) | Avaliar a eficácia da geleia real tópica na cicatrização de UPDs. |
| 05 | Tsang et al. 2017a | China | Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine (A2 – 2.630) | ECR (II) | Investigar a eficácia da nanocristalina de prata contra o mel de Manuka e curativo convencional na cicatrização de UPDs. |
| 06 | Tsang et al. 2017b | China | Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine (A2 – 2.630) | ECR (II) | Examinar a eficácia preliminar da nanocristalina de prata contra o mel de manuka e curativo convencional na cicatrização de UPD em termos de cicatrização de úlcera, infecção de úlcera e inflamação. |
| 07 | Bashir et al. 2018 | Paquistão | Pakistan Armed Forces Medical Journal ^e | ECR (II) | Avaliar e comparar a eficácia do tratamento assistido a vácuo com o curativo de mel na duração da cicatrização de UPDs. |

Notas: *NE - Nível de evidência; ⁺Sem registros de Qualis; ^eSem registros de Qualis e fator de impacto. Fonte: Dados obtidos no estudo.

Por meio do Quadro 3 é possível analisar algumas informações importantes acerca dos estudos realizados. No total, 342 pacientes com UPDs foram tratados com o MGM e 339 controles foram incluídos nas análises. Participaram dos estudos, pacientes com UPDs classificadas entre 0 a III pela Classificação de Wagner, com um tempo de acompanhamento variando de 4 semanas a 3 meses.

Verificou-se que o tratamento de UPDs com mel obteve uma boa eficácia geral, de tal modo que quatro estudos apresentaram taxas de cicatrização maiores em relação aos seus respectivos grupos controles e tempo de cicatrização menores (ID01, ID02, ID03 e ID06). No geral a taxa de cicatrização variou de 50% a 78,13% nos grupos tratados com mel e 35,5% a 81,8% nos grupos controles. O tempo de cicatrização nos grupos mel apresentou um valor mínimo de 18 dias e um máximo de 28,8 dias, ao passo que nos grupos controles os valores ficaram entre 18,2 a 29 dias, demonstrando que o mel apresentou resultados superiores às coberturas utilizadas como controles nas comparações realizadas. Verificou-se também que os resultados apresentados sugeriram que a cobertura de MGM estava associada a uma taxa maior e um tempo de eliminação bacteriana mais precoce em comparação com outras coberturas.

Quadro 3: Análise da eficácia do uso do MGM no tratamento de UPDs, Recife (PE), Brasil, 2022.

| ID | Tamanho da amostra MGM/Controle | Classificação de Wagner | Tempo de acompanhamento | Principais resultados |
|----|---------------------------------|-------------------------|-------------------------|---|
| 01 | 33/35 | II-III | 4 semanas | <ul style="list-style-type: none">No grupo de mel, a taxa de eliminação bacteriana e área de cicatrização foram significativamente maiores do que os grupos de controle;No grupo do mel, o tempo médio de eliminação bacteriana, tempo de desbridamento da ferida e tempo de tratamento foram menores. |
| 02 | 32/31 | I-II | 6 semanas | <ul style="list-style-type: none">Tempo médio de cicatrização: grupo mel: 31 ± 4 dias; grupo controle: 43 ± 3 dias.Porcentagem de ferida estéril: grupo mel: 78,13%, 15,62%, 38,7%, 6,25% para I, II, III, IV semana, respectivamente; grupo controle: 35,5%, 12,9%, 0%, 12,9% para I, II, IV, VI semana, respectivamente. |
| 03 | 179/169 | I-II | 3 meses | <ul style="list-style-type: none">Taxa de cicatrização da ferida: grupo mel: 75,97%; grupo controle: 57,39%Tempo de cicatrização da ferida: grupo mel: 18 dias (intervalo de 6 a 120 dias); grupo controle: 29 dias (intervalo de 7 a 120 dias) |
| 04 | 32/32 | 0-III | 3 meses | <ul style="list-style-type: none">A taxa de redução de profundidade, comprimento e largura, duração da cicatrização completa e incidência de cicatrização completa não mostraram nenhuma diferença significativa. |
| 05 | 11/11 | – | 12 semanas | <ul style="list-style-type: none">Taxa de cicatrização da ferida: grupo mel: 50,7%; grupo controle: 81,8%Taxa de redução do tamanho da úlcera: grupo mel: 86,12%; grupo controle: 97,45%O curativo de nanocristalina de prata apresentou uma maior taxa de redução de microrganismos, embora não significativa. |
| 06 | 11/10 | – | 12 semanas | <ul style="list-style-type: none">Taxa de cicatrização de feridas: grupo Mel: 50%; grupo controle: 40%Taxa de redução do tamanho da úlcera: grupo Mel: 86,21%; grupo controle: 75,17% |
| 07 | 44/51 | I-II | 6 semanas | <ul style="list-style-type: none">Tempo de cicatrização da ferida: grupo mel: 28,8 dias; grupo controle: 18,2 dias.A aplicação de pressão negativa mostrou-se mais eficaz na cicatrização de feridas. |

Fonte: Dados obtidos no estudo.

4. Discussão

Este estudo analisou a produção científica a respeito da eficácia do MGM no tratamento de UPDs. O mel tem sido usado para tratar feridas em muitas culturas do mundo há milhares de anos. Junto com o desenvolvimento da medicina moderna, o uso clínico do mel diminuiu, no entanto, seu efeito na cicatrização de feridas tornou-se popular novamente nos últimos anos. Após os estudos realizados, foi relatado que o mel não era apenas uma solução com alto teor de açúcar, mas também um curativo biológico com um grande número de componentes bioativos que podem acelerar o processo de cicatrização de feridas (Molan & Rhodes, 2015).

À luz dos resultados verificou-se que o MGM apresentou bons desfechos no tratamento de UPDs. Salienta-se o fato de que estas lesões possuem características diferentes de outras feridas, em termos de natureza polimicrobiana da infecção, comprometimento da vascularização do tecido, perda de sensibilidade e infecção potencialmente profunda (Nascimento et al., 2020).

Para acelerar a taxa de cicatrização de UPDs, como cobertura, o MGM proporciona um ambiente úmido com propriedades antimicrobianas, tem efeitos anti-inflamatórios, reduz edema e exsudatos, promove angiogênese e formação de

tecido de granulação, induz a contração da ferida, estimula a síntese de colágeno, facilita o desbridamento e acelera a epitelização da ferida (Al-Waili et al., 2011).

Estudos adicionais mostraram que o MGM pode ativar macrófagos, assim, uma ferida não cicatrizada pode mudar de um estado inflamatório crônico para um estado de hiperplasia e reconstrução sob a ativação de macrófagos. Além disso, o MGM também pode melhorar a mitose de linfócitos B e linfócitos T e promover a fagocitose de neutrófilos, aumentando assim a atividade antibacteriana e melhorando o reparo das UPDs (Geng et al., 2013).

Outras pesquisas mostraram que o MGM pode oferecer outros oligoelementos essenciais, que podem auxiliar no processo de cicatrização destas feridas. Uma revisão sistemática anterior que avaliou os efeitos da cobertura em UPDs indicou que o tempo total de tratamento, o tempo médio de purga das úlceras, a área cicatrizada e a proporção de bactérias no grupo de cobertura de mel foram melhores do que no grupo controle, respectivamente, com diferenças estatisticamente significativas (Tian et al., 2014).

Salienta-se que o MGM pode contribuir de diversas maneiras para facilitar o processo de cicatrização das UPDs: mantendo as úlceras úmidas, permitindo a migração epidérmica e estimulação de citocinas inflamatórias (por exemplo, TN- α , IL-6, IL-1 β) por macrófagos (Eddy et al. 2008). Destaca-se ainda que fatores psicológicos também podem estar envolvidos neste processo, uma vez que o mel é conhecido como remédio sagrado em alguns países, a exemplo do Egito (Cruz et al., 2020).

Por meio dos estudos analisados, verificou-se que o MGM obteve excelentes resultados antibacterianos no tratamento das UPDs. As razões desse resultado podem estar relacionadas às ações bacteriostáticas e bactericidas do mel (Imran et al., 2015). Esta atividade tem sido atribuída à sua hiperosmolaridade, acidez ou outras propriedades não totalmente elucidadas. Nisto, o peróxido de hidrogênio é produzido na diluição do mel pela atividade enzimática das oxidases adicionadas ao néctar pelas abelhas e tem sido sugerido como o principal fator antibacteriano em pelo menos alguns tipos de mel (Girma et al., 2019). Além de ser um antisséptico, ele estimula a quimiotaxia de macrófagos, induz a expressão do fator de crescimento endotelial vascular em nível transcricional e conseqüentemente promove a angiogênese e estimula a proliferação de fibroblastos, além de possuir ação antioxidante, protegendo o meio local da ferida diabética do estresse oxidativo (Girma et al., 2019).

Um ponto de esclarecimento importante se diz respeito as baixas taxas de cicatrização observadas nas UPDs serem devido, provavelmente, à ausência de insulina ou à falta de resposta à insulina. Neste sentido, além dos efeitos do MGM destacados anteriormente, ele também pode auxiliar neste processo por ter um efeito mimético à insulina: quando administrado por inalação como aerossol, o MGM reduziu significativamente a glicose no sangue pós-prandial e em jejum (Molan & Betts, 2008).

Neste contexto, reiterando que as UPDs geralmente levam mais tempo para cicatrizar e, por esse motivo, o custo da cobertura pode ser um problema, o custo total no tratamento deste tipo de ferida com MGM é relativamente mais barato, podendo ser mais efetivo, ofertando, desta forma, uma opção econômica e prática para o manejo de úlceras de feridas em pacientes diabéticos. Porém, devido à complexidade das UPDs e dos mecanismos fisiopatológicos ainda não esclarecidos totalmente, o uso do MGM nestes pacientes requer mais ensaios clínicos robustos em diferentes regiões do mundo (Nascimento et al., 2020).

5. Conclusão

Verificou-se que o MGM apresentou boa eficácia no tratamento de UPDs, promovendo taxas elevadas de cicatrização em um menor período e elevada redução de carga bacteriana. Porém, algumas coberturas utilizadas como controles apresentaram melhores resultados, suscitando estudos mais robustos para uma maior generalização dos resultados. Neste

sentido, não se pode fazer maiores inferências e recomendações acerca deste tratamento para este tipo específico de ferida.

Desta forma, mais pesquisas são necessárias para investigar os mecanismos envolvidos no tratamento destas lesões por meio do MGM. Estudos futuros precisam coletar informações abrangentes para comprovar o efeito destas coberturas no tratamento de UPDs. Claramente, pesquisas de grande escala, multicêntricas e prospectivas seriam justificadas para explicar potenciais fatores de viés que possam ser identificados.

Referências

- Al-Waili, N., Salom, K. & Al-Ghamdi, A.A. (2011). Honey for wound healing, ulcers and burns; data supporting its use in clinical practice. *Scientific World Journal*. 11, 766-787.
- Bashir, U., Maqsood, R. & Shabbir, H. (2018). Comparing negative pressure wound treatment with honey dressing in healing of foot ulcers in diabetics. *Pakistan Armed Forces Medical Journal*. 68(1), 34-38.
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). (1998). *Lei no 9.610, de 19 de fevereiro de 1998, que altera, atualiza e consolida a legislação sobre direitos autorais e dá outras providências*. Diário Oficial da União. Brasília: Ministério da Saúde. Recuperado de http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19610.htm
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). (2016). *Manual do pé diabético: estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica*. Brasília: Ministério da Saúde. Recuperado de http://www.as.saude.ms.gov.br/wp-content/uploads/2016/06/manual_do_pe_diabetico.pdf
- Cremers, N., Belas, A., Santos Costa, S., Couto, I., de Rooster, H. & Pomba, C. (2020). In vitro antimicrobial efficacy of two medical grade honey formulations against common high-risk meticillin-resistant staphylococci and *Pseudomonas* spp. pathogens. *Vet Dermatol*. 31(2), 90-96.
- Cruz, I.D., Monteiro, D.S.D., Silva, M.A., Carreiro, B.O., Amorim, E.G. & Costa, R.R.O. (2020). Benefícios do uso do mel no tratamento do pé diabético: Scoping Review. *Research, Society and Development*. 9(7), e956974663.
- Geng, A.X., Wu, Y.H., Xu, X.Y. & Zhang, C.G. (2013). The application of honey on the treatment of wounds. *Chin. J. Nurs*. 48, 1048-1051.
- Girma, A., Seo, W. & She, R.C. (2019). Antibacterial activity of varying UMF-graded Manuka honeys. *PLoS One*. 14(10), e0224495.
- Gulati, S., Qureshi, A., Srivastava, A., Kataria, K., Kumar, P. & Ji, A.B. (2014). A Prospective Randomized Study to Compare the Effectiveness of Honey Dressing vs. Povidone Iodine Dressing in Chronic Wound Healing. *Indian J Surg*. 76(3), 193-198.
- Guo, C.L. & Fu, X. Y. (2013). Research on effect evaluation of local treatment of patients with diabetic foot ulcers using honey dressing. *Med J West China*. 7, 977-980.
- Hermanns, R., Mateescu, C., Thrasyvoulou, A., Tananaki, C., Wagener, F.A.D.T.G. & Cremers, N.A.J. (2020). Defining the standards for medical grade honey. *Journal of Apicultural Research*. 59(2), 125-135.
- Hopkins, R. B., Burke, N., Harlock, J., Jegathisawaran, J. & Goeree, R. (2015). Economic burden of illness associated with diabetic foot ulcers in Canada. *BMC Health Serv. Res*. 15, 1-9.
- Imran, M., Hussain, M. B., & Baig, M. (2015). A randomized, controlled clinical trial of honey-impregnated dressing for treating diabetic foot ulcer. *J Coll Physicians Surg Pak*. 25(10), 721-725.
- Kamaratos, A. V., Tzirogiannis, K. N., Iraklianiou, S. A., Panoutsopoulos, G. I., Kanellos, I. E. & Melidonis, A. I. (2014). Manuka honey-impregnated dressings in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers. *Int. Wound J*. 11(3), 259-263.
- Martinotti, S., Bucekova, M., Majtan, J. & Ranzato, E. (2018). Honey: an effective regenerative medicine product in wound management. *Curr Med Chem*. 26(27), 5230-5240.
- Moher, D., Shamseer, L., Clarke, M.; Ghersi, D., Liberati, A., Petticrew, M., et al (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst. Rev*. 4(1), 1-9.
- Molan, P. & Rhodes, T. (2015). Honey: A Biologic Wound Dressing. *Wounds*. 27(6), 141-151.
- Molan, P. C., & Betts, J. A. (2008). Using honey to heal diabetic foot ulcers. *Advances in Skin & Wound Care*, 21(7), 313-316.
- Nascimento, J. W. A., Silva, E. C. S., Roque, G. S. L., Ferreira Júnior, M. L. & Jesus, S. B. (2020). Correlation between the type of footwear with physical changes in diabetic. *Rev Enferm UFPI*. 9, e10189.
- Nascimento, J. W. A., Santos, R. S., Santos, T. M. R., Silva, A. L. B., Rodrigues, L. D. C., Silva, V. W., et al. (2021). Complications associated with intimate partner violence in pregnant women: a systematic review. *Int. J. Dev. Res*. 11(7), 48924-48928.
- Pati, D. & Lorusso, L. N. (2018). How to Write a Systematic Review of the Literature. *HERD*. 11(1), 15-30.
- Siavash, M., Shokri, S., Haghghi, S., Shahtalebi, M. A. & Farajzadehgan, Z. (2015). The efficacy of topical royal jelly on healing of diabetic foot ulcers: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Int. Wound J*. 12(2), 137-142.
- Smaropoulos, E. & Cremers, N. A. (2020). Medical grade honey for the treatment of paediatric abdominal wounds: a case series. *J Wound Care*. 29(2), 94-99.
- Stillwell, S., Fineout-Overholt, E., Melnyk, B. M. & Williamson, K. M. (2010). Evidence-based practice: step by step. *Am J Nurs*; 110(5), 41-47.

- Tentolouris, N., Edmonds, M. E., Jude, E. B., Vas, P. R. J., Manu, C. A., Tentolouris, A., et al. (2021). Understanding Diabetic Foot Disease: Current Status and Emerging Treatment Approaches. *Front. Endocrinol.* 12, 753181.
- Tian, X., Yi, L. J., Ma, L., Zhang, L., Song, G. M. & Wang, Y. (2014). Effects of honey dressing for the treatment of DFUs: a systematic review. *Int. J. Nurs. Sci.* 1(2), 224-231.
- Tsang, K. K., Kwong, E. W., To, T. S., Chung, J. W. & Wong, T. K. (2017a). A pilot randomized, controlled study of nanocrystalline silver, manuka honey, and conventional dressing in healing diabetic foot ulcer. *Evid Based Complement Alternat Med.* 5294890.
- Tsang, K. K., Kwong, E. W., To, T. S., Chung, J. W. & Wong, T. K. (2017b). A pilot randomized, controlled study of nanocrystalline silver, manuka honey, and conventional dressing in healing diabetic foot ulcer. *Evid Based Complement Alternat Med.* 5294890.
- Yaghoobi, R., Kazerouni, A. & Kazerouni, O. (2013). Evidence for Clinical Use of Honey in Wound Healing as an Anti-bacterial, Anti-inflammatory Anti-oxidant and Anti-viral Agent: A Review. *Jundishapur J Nat Pharm Prod.* 8(3), 100-104.
- Yilmaz, A. C. & Aygin, D. (2020). Honey Dressing in Wound Treatment: A Systematic Review. *Complement Ther Med.* 51, 102388.
- Zhang, S., Song, G.M., Yi, L.Y. & Tan, X. (2015). Exploring effect of medical honey on diabetic foot ulcerd using bibliometric analysis. *Journal of nursing science.* 30, 82-85.