

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
ESCOLA DE ENFERMAGEM
DEPARTAMENTO DE ASSISTENCIA E ORIENTAÇÃO PROFISSIONAL

PÂMELA ARAUJO CIMIRRO ROSA

EFEITOS DO IODO CADEXOMER

Porto Alegre
2016

Pâmela Araujo Cimirro Rosa

Efeitos do Iodo Cadexomer

Trabalho de Conclusão do Curso de Especialização em Cuidado Integral com a Pele no Âmbito da Atenção Básica, do Departamento de Assistência e Orientação Profissional da Escola de Enfermagem da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
Orientadora:

Thatiana Ferreira Terroso

Porto Alegre
2016

RESUMO

Objetivo: revisão de estudos com diferentes delineamentos com a finalidade de analisar os efeitos positivos ou negativos apresentados pelo iodo cadexomer. **Métodos:** revisão integrativa, realizada na base de dados PubMed. Buscou-se artigos que dissertassem sobre os efeitos do iodo cadexomer. Foram selecionados 15 estudos que se encaixaram nos critérios estabelecidos. **Resultados:** a citotoxicidade e a interferência na ação hormonal foram irrelevantes, principalmente quando comparadas aos benefícios da ação terapêutica, no entanto os métodos de pesquisa presentes na maior parte dos estudos apresentaram vieses que podem interferir na análise. **Conclusões:** o iodo na forma cadexomer não possui contra indicações absolutas ao seu uso na prática terapêutica de lesões crônicas de pele. O produto se mostrou eficiente como antisséptico, além de promover a cicatrização através da neovascularização e epitelização. Porém estudos clínicos com maior qualidade de evidência são necessários para garantir a segurança no uso do produto na prática clínica.

Palavras-chave: Ferimentos e lesões, Iodo, Biofilmes

ABSTRACT

Objective: To review studies with different designs in order to analyze the positive or negative effects of cadexomer iodine. **Methods:** integrative review, carried out in the PubMed database. Were searched for articles that discussed the effects of cadexomer iodine. Fifteen studies that fit the established criteria were selected. **Results:** cytotoxicity and interference in hormonal action were irrelevant, especially when compared to the benefits of the therapeutic action, however the research methods present in most of the studies showed biases that could interfere in the analysis. **Conclusions:** cadexomer iodine has no absolute contraindications to its use in the therapeutic practice of chronic wounds. The product proved to be efficient as an antiseptic, besides promoting healing through neovascularization and epithelization. However, clinical studies with higher quality of evidence are necessary to ensure safety in the use of the product in clinical practice.

Keywords: Wounds and Injuries, Iodine, biofilms

RESUMEN

Objetivo: revisión de estudios con diferentes diseños con el fin de analizar los efectos positivos o negativos presentados por el yodo cadexómero. **Métodos:** una revisión integradora, llevado a cabo en la base de datos PubMed. Se buscaron artículos que diserten sobre los efectos del yodo cadexómero. Se seleccionaron 15 estudios que cumplieran con los criterios. **Resultados:** La citotoxicidad y la interferencia con hormonas era irrelevante, especialmente en comparación con los beneficios de la acción terapéutica, sin embargo los métodos de investigación presentes en la mayoría de los estudios mostraron sesgos que puedan interferir con el análisis. **Conclusiones:** El yodo en forma cadexómero no tiene contraindicaciones absolutas para su uso en la práctica terapéutica de las lesiones crónicas de la piel. El producto demostró ser eficaz como antiséptico, y promover la curación a través de

la neovascularización y la epitelización. Sin embargo, se necesitan estudios clínicos con evidencia de mayor calidad para garantizar un uso seguro del producto en la práctica clínica.

Palabras clave: Heridas y Traumatismos, Yodo, Biofilmes

INTRODUÇÃO

Feridas crônicas acometem uma grande parcela da população, em especial idosos e portadores de comorbidades⁽¹⁾, afetando diretamente a qualidade de vida dos pacientes e aumentando consideravelmente os custos de saúde. Portanto a busca por melhores produtos e coberturas que contribuam para a redução da carga bacteriana e otimizem o processo cicatricial de feridas torna-se de suma importância, uma vez que possibilitam a oportunidade de melhora do bem estar de indivíduos já tão fragilizados em vista de suas patologias de base ou dos estigmas associados as feridas que os afligem.

Toda ferida crônica é considerada colonizada, podendo levar a um atraso no processo de cura, desenvolvimento de infecção e outras complicações⁽²⁾. A presença de biofilme (superfície colonizada) pode causar inflamação crônica, mantendo a ferida presa no primeiro estágio de cicatrização. Antibióticos sistêmicos ou antissépticos tópicos são formas terapêuticas utilizadas rotineiramente no tratamento dessas lesões, buscando reduzir a carga bacteriana presente no leito da ferida. No entanto, estudos recentes vêm demonstrando a ineficácia da antibioticoterapia no tratamento de úlceras colonizadas, visto que não alteram o processo de cura das feridas crônicas⁽³⁾.

O iodo na forma cadexomer há muitos anos vem sendo estudado para utilização em coberturas de feridas colonizadas. O iodo é um antisséptico de amplo espectro, atingindo inclusive cepas mais resistentes⁽⁴⁾ e, nessa apresentação, encontra-se complexado com o amido, um polissacarídeo considerado um polímero natural. A medida que o amido absorve o exsudato da lesão em tratamento, o iodo é liberado de forma gradual na superfície.

Atualmente existem produtos a base de iodo cadexomer na forma de gel, pó e espuma que devem ser utilizados em feridas exsudativas para que ocorra a liberação do iodo.

Um estudo demonstrou que os estudos clínicos divergiam sobre os benefícios e malefícios do iodo, todavia sua análise foi pautada em trabalhos que, em sua maioria, datavam mais de quinze anos desde a sua publicação, alguns chegando há três décadas desde que foram redigidos. Além disso, os trabalhos utilizavam iodo em apresentações e concentrações diversas, não sendo exclusivas da forma cadexomer⁽⁵⁾.

Esse estudo buscou revisar a literatura relativa ao cadexômero de iodo, por ser um produto pesquisado há muitos anos, porém muito pouco utilizado nas Estratégias de saúde da família do município de Porto Alegre, inclusive nos centros de referência para o tratamento de pacientes com feridas. A alta citotoxicidade do iodo, relatada em muitos trabalhos, é de considerável relevância, culminando na sua exclusão como forma terapêutica na maioria dos grandes centros de forma a contribuir para a queda na aceitação do uso de produtos a base de iodo por parte dos profissionais da saúde⁽⁶⁾.

Ante o crescimento acelerado da informação científica e diante das divergências apresentadas por Vermeulen, surge a necessidade de uma revisão sobre essa apresentação do iodo, à luz de estudos mais recentes já publicados.

OBJETIVO

Revisão de estudos com diferentes delineamentos com a finalidade de analisar os efeitos positivos ou negativos apresentados pelo iodo cadexomer e dissertados em trabalhos recentes da literatura especializada.

METODOLOGIA

O trabalho em questão fundamenta-se em uma revisão integrativa, na base de dados PubMed. A busca foi realizada em agosto de 2016 e norteou-se com o termo “cadexomer iodine” inserido no título ou no resumo. Filtraram-se apenas artigos completos, publicados entre os anos de 2002 a 2016, nas línguas inglesa e portuguesa, que dissertassem sobre os efeitos do cadexômero de iodo em suas diversas formas comerciais utilizadas na terapêutica de lesões. Com a utilização dos critérios, a busca encontrou 29 artigos para a leitura completa dos textos e desses foram selecionados 15 estudos que vão de encontro ao objetivo.

A revisão integrativa é uma ferramenta importante no processo de comunicação dos resultados de pesquisas, apontando lacunas do conhecimento e fornecendo subsídios para melhoria do cuidado através de uma síntese do conhecimento já produzido sobre o tema⁽⁷⁾.

RESULTADOS

Os estudos que atenderam aos critérios de inclusão encontram-se apresentados em tabela comparativa, que destaca os principais achados de cada publicação (Tabela1).

Alguns estudos demonstram que o iodo tem se mostrado um excelente antisséptico, de amplo espectro, baixo custo e com baixa ou nula citotoxicidade, variando conforme sua concentração e forma de apresentação^(4,6,8). Na forma cadexomer o processo de liberação de iodo se dá de forma lenta, mantendo atividade bactericida sem causar citotoxicidade. Nos testes *in vitro*, concluiu-se que em até 0,45% de concentração de iodo cadexomer, as citocinas produzidas pelos macrófagos não foram afetadas e que, além disso, houve crescimento importante da expressão de fatores de crescimento endotelial vascular. Esse mesmo resultado se confirmou quando, no mesmo estudo, foram feitos testes *in vivo*, aplicando o produto em feridas na superfície cutânea de ratos⁽⁹⁾.

Zhou (2002) analisou o iodo cadexomer *in vitro* e *in vivo*, em diferentes concentrações, e definiu um valor máximo não citotóxico de 0,45% uma vez que não houve alteração na viabilidade celular de fibroblastos em ensaios *in vitro*. Em seus ensaios *in vivo*, demonstrou que as lesões tratadas com iodo cadexomer não tiveram necrose celular ou qualquer comprometimento no processo de epitelização. Sua conclusão, portanto, foi de que a concentração do iodo no leito da ferida não ultrapassou 0,45% devido à liberação lenta da molécula. Os autores também afirmam que o composto deve ser utilizado em lesões exsudativas. Ao passo que a ferida começa a reduzir a quantidade de exsudato deve-se descontinuar o uso de iodo cadexomer por haver possibilidade de acúmulo de iodo na superfície da lesão e início de um processo citotóxico mais acentuado. Além da atividade antimicrobiana, esse estudo também demonstrou uma propriedade adicional do produto: as bactérias foram complexadas às estruturas da forma cadexomer, mantendo a lesão livre desses patógenos a cada troca de curativo⁽⁸⁾.

A citotoxicidade dos iodóforos foi considerada pouco fundamentada por alguns pesquisadores, visto que os estudos mais antigos trabalhavam com diferentes formas e concentrações de iodóforos^(4,8). O iodo na forma cadexomer apresenta menos irritação e alergia aos tecidos devido a sua liberação lenta de acordo com a absorção do exsudato⁽⁵⁾. Leaper revisou que apesar de alguns estudos afirmarem que a citotoxicidade do iodo na forma polivinilpirrolidona (PVPI) é dose dependente, outros relataram citotoxicidade provavelmente não relevante, pois não foram encontradas evidências principalmente quando comparados a outros antissépticos⁽⁴⁾.

Em uma revisão narrativa sobre antibióticos e antissépticos tópicos, o iodo cadexomer foi citado como um antisséptico tópico com menor chance de causar efeitos adversos (dor e eritema) do que outras formulações de iodo. Também afirma ser mais benéfico utilizar

antissépticos tópicos com baixa ou nula toxicidade do que antibióticos tópicos no tratamento de feridas crônicas, visto que tais produtos são mais suscetíveis à resistência bacteriana⁽¹⁾.

Alguns estudos focaram suas pesquisas na avaliação da capacidade do iodo cadexomer como bactericida. Em um experimento utilizou-se pedaços de pele de porco com um preparado de *Pseudomonas aeruginosa*, aplicando diversos curativos e observando a carga bacteriana em 24-72h pós exposição ao respectivo produto. Foram testadas diversas coberturas com atividade antisséptica ou não. O iodo cadexomer foi o que apresentou melhor resultado, eliminando todo o biofilme em 72h⁽⁵⁾. Outro estudo, uma década antes, analisou a quantidade de colônias de *Staphylococcus aureus* em lesões feitas em ratos após 54 horas de exposição ao iodo cadexomer. A contagem de colônias foi até 10 vezes menor comparado com o grupo controle. A análise encontrou *Staphylococcus* dentro da estrutura polimérica do iodo cadexomer após ter liberado o iodo e, ao redor das mesmas, foram encontrados *Staphylococcus* sem seu glicocálix, deixando essas células suscetíveis à ação do iodo liberado⁽¹⁰⁾. Outro artigo corrobora com esses achados explicando sobre a ação do iodo na atividade bactericida contra cepas resistentes, inativando enzimas e desnaturando proteínas que formam as membranas protetoras das bactérias⁽⁴⁾.

Em outro estudo foram realizadas lesões em ratos com posterior biópsia dos tecidos submetidos a testes com iodo cadexomer, solução fisiológica e água destilada. Demonstrou-se maior neovascularização nas feridas do grupo tratado com iodo cadexomer, além de fibrose mais fortalecida comparativamente aos outros grupos. Ainda, análises dos níveis de TSH e T4 evidenciaram inexistência de diferença significativa entre os grupos (tratados com iodo cadexomer ou não). Os autores concluem afirmando não haver resultados negativos do iodo cadexomer em relação à formação do tecido de granulação e contração da lesão⁽¹¹⁾. Outros autores também não encontraram relatos de alterações significativas na função da tireoide em pacientes tratados com iodo cadexomer⁽⁴⁾.

Em outro aspecto, houve a comparação do iodo cadexomer com a prata nanocristalina em um estudo *in vivo* com 266 pacientes. Não constou diferença significativa entre os grupos referente ao número de lesões curadas ao longo de 12 semanas, no entanto, as úlceras venosas eram inicialmente menores no grupo tratado com prata, apresentando, contudo, menor quantidade de tecido de granulação⁽²⁾. Os mesmos autores publicaram no ano seguinte novo artigo, porém utilizando a mesma população do estudo anterior. Nesta outra proposta o objetivo principal foi avaliar a carga bacteriana comparativamente a observação clínica dos profissionais enfermeiros, tendo como conclusão os mesmos achados do estudo anterior⁽¹²⁾.

Em uma revisão do Cochrane acerca das terapias antimicrobianas foram analisados 45 ensaios clínicos. Em 4 estudos o iodo cadexomer foi associado com melhores taxas de cura. Já outros 2 artigos associaram o produto com mais efeitos adversos (dor ou irritação). As evidências, embora limitadas, não encontraram relação no uso de antibióticos sistêmicos ou antissépticos tópicos com melhores taxas de cura em úlceras venosas, com exceção do iodo cadexomer. Dessa forma, o iodo cadexomer foi recomendado na prática clínica em úlceras venosas, apesar dos efeitos adversos citados por alguns autores. Um dos dois protocolos citados pela revisão não recomenda o uso do iodo cadexomer por falta de evidências concretas⁽³⁾.

Quando testado em uma amostra de 16 úlceras de pé diabético, o iodo cadexomer apresentou resultados estatisticamente significantes quanto à redução da profundidade, da carga bacteriana e da área da lesão, apesar de não haver grupo controle no estudo em questão para avaliar até que nível os resultados são referentes ao produto testado. Também foram comparadas duas formas de apresentação do iodo cadexomer, em gel e espuma, porém não houve diferença significativa entre os grupos⁽¹³⁾.

Foi realizado um estudo comparativo entre as formulações pomada de PVPI, pomada de iodo cadexomer, gel de iodo iodetado de potássio (IKI) e pasta polimérica de

dextranômero superabsorvente. A concentração de iodo liberada foi avaliada utilizando células de Franz, enquanto que também verificou-se a quantidade de água absorvida por cada formulação ao longo do tempo. A célula de Franz consiste de um aparato com compartimento doador e receptor, separados através de uma membrana, seja ela sintética ou natural (por exemplo, a pele). Neste estudo, o compartimento receptor foi mantido com solução salina em temperatura próxima à da pele e foi utilizada uma membrana de silicone. Dessa forma, a formulação foi aplicada no compartimento doador e a molécula de iodo liberada através da membrana, quantificada no compartimento receptor. O iodo cadexomer, dentre as 3 formulações contendo iodo, foi a que liberou uma maior concentração de iodo através da membrana de silicone. A quantidade de água absorvida pela pomada de iodo cadexomer diminuiu ao longo do tempo chegando a um platô após algumas horas. Além disso, mostrou que as propriedades de absorção de água e padrão de liberação do iodo variam amplamente entre as preparações de iodo de uso tópico examinadas. Os achados demonstraram que a pomada de PVPI absorve maior quantidade de água enquanto que a pomada de iodo cadexomer demonstrou maior liberação de iodo livre através da formulação⁽¹⁴⁾.

Em uma revisão sistemática com ensaios clínicos sobre desbridamento em úlceras venosas, dois estudos relatam diminuição da dor em feridas tratadas com iodo cadexomer e redução do tamanho da lesão. Nesses artigos as diferenças foram estatisticamente significativas comparadas às feridas tratadas com gaze parafinada ou curativo simples⁽¹⁵⁾.

Outra revisão sistemática pesquisou os antibióticos e antissépticos utilizados em lesões por pressão. Apenas um ensaio clínico mencionou o iodo cadexomer, mostrando que o produto apresentou maior número de lesões curadas ao longo de oito semanas comparativamente ao grupo tratado com curativo simples. Apesar do resultado a favor do iodo cadexomer, os autores da revisão consideraram tal estudo com baixa qualidade de evidência⁽¹⁶⁾.

Em uma revisão anterior, também sobre antibióticos e antissépticos, foram avaliados 4 ensaios clínicos que compararam lesões tratadas com iodo cadexomer e tratadas com curativo simples. Houve maior número de feridas totalmente curadas no grupo tratado com iodo cadexomer, apesar de apresentarem mais efeitos adversos (irritação, dor, prurido). Outros ensaios clínicos compararam o produto a diversas coberturas, porém sem diferenças significativas nas taxas de cura⁽¹⁷⁾.

Título	Autor/Ano	Delineamento	Principais achados
Antibiotics and antiseptics for pressure ulcers	Norman, 2016	Revisão sistemática	Apenas um ECR* avaliou Iodo cadexomer, com pouca qualidade de evidência, redução da lesão
Debridement for venous leg ulcers	Gethin, 2015	Revisão sistemática	2 ECR*, pouca qualidade de evidência, redução da dor e do tamanho da lesão
Antimicrobial dressing efficacy against mature Pseudomonas aeruginosa biofilm on porcine skin explants	Phillips, 2015	Estudo <i>in vitro</i>	Comparou diversos curativos contra biofilme de Pseudomonas. Iodo cadexomer foi o mais eficiente, eliminando todo o biofilme.
Topical and Systemic Antimicrobial Therapy for Venous Leg Ulcers	O'Meara, 2014	Revisão sistemática	Em 4 estudos o cadexômero de iodo foi associado com melhores taxas de cura. 2 artigos associaram o produto com mais efeitos adversos
A prospective, non-comparative, multicenter study to investigate the effect of cadexomer iodine on bioburden load and other wound characteristics in diabetic foot ulcers	Schwartz, 2013	Ensaio clínico	Testado em 16 úlceras, apresentou diminuição da lesão em tamanho e profundidade e diminuição da carga bacteriana. Comparação entre gel e cobertura sem diferença estatística
Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers	O'Meara, 2013	Revisão sistemática	4 ECR* comparando iodo cadexomer com curativos simples, encontrou melhores taxas de cura no grupo tratado com iodo cadexomer
Wound healing under the effect of iodine cadexomer in rats	Brustolin, 2012	Estudo <i>in vivo</i>	Mostrou melhor neovascularização e maior inflamação crônica no grupo tratado com Iodo cadexomer. Níveis de TSH e T4 semelhante ao grupo controle.
Assessing bacterial burden in wounds: comparing clinical observation and wound swabs	Miller, 2011	Ensaio clínico	Número de lesões curadas semelhante entre os grupos (iodo cadexomer e prata nanocristalizada)
A randomized-controlled trial comparing cadexomer iodine and nanocrystalline silver on the healing of leg ulcers	Miller, 2010	Ensaio clínico	Mesmo do estudo já citado acima
Critical role of water diffusion into matrix in external use iodine preparations	Noda, 2010	Estudo <i>in vitro</i>	Liberação mais controlada de iodo por parte do PVPI, e maior absorção de água comparativamente ao iodo cadexomer.
Topical antimicrobial therapy for treating chronic wounds	Lipsky, 2009	Revisão narrativa	Defende o uso de antissépticos tópicos em lesões colonizadas ao invés de antibióticos tópicos
Topical antimicrobial therapy of chronic wounds healing by secondary intention using iodine products	Leaper, 2008	Revisão narrativa	Menor toxicidade do iodo cadexomer em relação ao PVPI em vista da liberação lenta de iodo
Cadexomer as well as cadexomer iodine induces the production of proinflammatory cytokines and vascular endothelial growth factor by human macrophages	Ohtani, 2006	Estudo <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Aumento dos fatores de crescimento endotelial, estimulação dos macrófagos
Assessment of Cadexomer Iodine against Staphylococcus aureus Biofilm In vivo and In vitro Using Confocal Laser Scanning Microscopy	Akiyama, 2004	Estudo <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Células de staphylococcus foram encontradas dentro das esferas de cadexomer e Staphylococcus sem glicocálix foi encontrado ao redor das esferas.
Slow release iodine preparation and wound healing: in vitro effects consistent with lack of in vivo toxicity in human chronic wounds	Zhou, 2002	Estudo <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> (humanos)	Comparações entre diferentes concentrações de iodo. Viabilidade celular até 0,45%

*ECR = Estudo Clínico Randomizado

TABELA 1. Artigos incluídos e seus principais achados

DISCUSSÃO

A maioria dos ensaios clínicos analisados, principalmente nas revisões da base Cochrane, foram considerados com baixa qualidade de evidência, por acompanharem as lesões por períodos inferiores há 16 semanas e por apresentarem grandes vieses^(3,15-17).

Diversos estudos expuseram achados semelhantes em relação à redução da carga bacteriana e promoção da cicatrização com a utilização do iodo cadexomer^(4-5,10,13).

No estudo realizado por Noda (2010), a formulação de PVPI apresentou maior controle de liberação do iodo livre através da membrana na célula de Franz. Porém já é sabido que o iodo cadexomer também controla a liberação de iodo devido a sua complexação com a estrutura polimérica de polissacarídeo. Ainda, a formulação de iodo cadexomer possibilitou com sucesso a liberação de iodo livre, o que demonstra sua habilidade em viabilizar a molécula no leito da ferida para que exerça sua atividade⁽¹⁴⁾.

Miller (2010), embora tenha encontrado ligeira diferença entre as lesões tratadas com prata nanocristalina e iodo cadexomer nas primeiras duas semanas de tratamento, não foi observado resultados negativos em relação ao iodo cadexomer. No entanto é preciso mencionar que o estudo em questão trabalhou com lesões significativamente diferentes em tamanho e quantidade de tecido de granulação, o que torna os achados cabíveis de futuras discussões⁽²⁾.

Sugere-se que o produto também seja utilizado com a intenção de promover a cicatrização e não apenas para remoção de biofilme ou absorção de exsudato. Ohtani (2006) considera o iodo cadexomer útil para uso em lesões infectadas, pé diabético, úlceras de decúbito e úlceras venosas⁽⁹⁾.

Leaper (2008) defende que os antissépticos a base de iodo sejam mais utilizados pelos profissionais, por serem produtos relativamente mais acessíveis e tão eficientes quanto outros comumente utilizados na prática, apesar de apresentarem maiores custos⁽⁴⁾.

O iodo cadexomer mostrou-se significativamente efetivo em estimular fatores de inflamação e angiogênese⁽⁹⁾ além de acelerar a epitelização^(5,8). Em diversos estudos foi citado como antisséptico potente inclusive contra cepas resistentes^(4-5,8,10) e não apresentou alterações significativas nas taxas de TSH e T4 séricos ou qualquer disfunção da glândula tireoide^(4,11).

CONCLUSÃO

Todos os artigos revisados expuseram o uso de iodo cadexomer de forma positiva. O produto mostrou-se eficiente para a prática clínica, apesar de possivelmente apresentar algum grau de citotoxicidade. Boas taxas de cicatrização através da estimulação da neovascularização, epitelização e redução da carga bacteriana foram evidenciadas, de um modo geral, na maioria dos trabalhos revisados. O produto é especialmente indicado para lesões crônicas, com biofilme e com nível de exsudato de moderado a alto.

Independente do tipo de pesquisa adotada, os estudos analisados mostram-se a favor do uso do iodo cadexomer em lesões crônicas exsudativas. No entanto, mais estudos com boa qualidade de evidência são necessários para embasar o uso disseminado do produto na prática clínica.

REFERÊNCIAS

-
- ¹ Lipsky B, Hoey C. Topical antimicrobial therapy for treating chronic wounds. *Clinical Practice*, 2009;49:1541-9.
- ² Miller CN, Newall N, Kapp SE, Lewin G, Karimi L, Carville K, et al. A randomized-controlled trial comparing cadexomer iodine and nanocrystalline silver on the healing of leg ulcers. *Wound Rep Reg*. 2010;(18): 359-67.
- ³ O'Meara S, Richardson R, Lipsky B. Topical and systemic antimicrobial therapy for venous leg ulcers. *JAMA* 2014; 311-24.
- ⁴ Leaper DJ, Durani P. Topical antimicrobial therapy of chronic wounds healing by secondary intention using iodine products. *Int Wound J* 2008;5:361-8.
- ⁵ Vermeulen H, Westerbos SJ, Ubbink DT. Benefit and harm of iodine in wound care: a systematic review. *J Hosp Infect*. 2010;76(3):191-9.
- ⁶ Phillips PL, Yang Q, Davis S, Sampson EM, Azeke JI, Hamad A, et al. Antimicrobial dressing efficacy against mature *Pseudomonas aeruginosa* biofilm on porcine skin explants. *Int Wound J*. 2015;12(4):469-83.
- ⁷ Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto contexto - enferm*. 2008; 17(4): 758-64.
- ⁸ Zhou LH, Nahm WK, Badiavas E, Yufit T, Falanga V. Slow release iodine preparation and wound healing: in vitro effects consistent with lack of in vivo toxicity in human chronic wounds. *British J Dermatology* 2002; 146(3):365-74.
- ⁹ Ohtani T, Mizuashi M, Ito Y, Aiba S. Cadexomer as well as cadexomer iodine induces the production of proinflammatory cytokines and vascular endothelial growth factor by human macrophages. *Exp Dermatol*. 2007;16(4):318-23.
- ¹⁰ Akiyama H, Oono T, Saito M, Iwatsuki K. Assessment of Cadexomer Iodine against *Staphylococcus aureus* Biofilm In vivo and In vitro Using Confocal Laser Scanning Microscopy. *J Dermatol*. 2004;31(7):529-34.
- ¹¹ Brustolin EV, Skare TL, Nassif PA, Biondo-Simões Mde L, Prestes MA, Ozono LM, et al . Wound healing under the effect of iodine cadexomer in rats. *Acta Cir Bras*. 2012;27(12):874-9.
- ¹² Miller CN, Carville K, Newall N, Kapp S, Lewin G, Karimi L, et al. Assessing bacterial burden in wounds: comparing clinical observation and wound swabs. *Int Wound J*. 2011;8(1):45-55.
- ¹³ Schwartz U, Lantis JC, Gendics C, Fuller AM, Payne W, Ochs D. A prospective, non-comparative, multicenter study to investigate the effect of cadexomer iodine on bioburden load and other wound characteristics in diabetic foot ulcers. *Int Wound J*. 2013;10(2):193-9.

¹⁴ Noda Y, Fujii S. Critical role of water diffusion into matrix in external use iodine preparations. *Int J Pharm.* 2010;394(1-2):85-91.

¹⁵ Gethin G, Cowman S, Kolbach DN. Debridement for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 14;(9).

¹⁶ Norman G, Dumville JC, Moore ZE, Tanner J, Christie J, Goto S. Antibiotics and antiseptics for pressure ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 4(4)

¹⁷ O'Meara S, Al-Kurdi D, Ologun Y, Ovington LG, Martyn-St James M, Richardson R. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 23(12).