

# Ultrassom terapêutico para cicatrização de feridas: revisão sistemática

## *Therapeutic ultrasound for wound healing: sistematic review*

Raciele Ivandra Guarda Korelo<sup>1</sup>, Luiz Claudio Fernandes<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Doutora em Educação Física pela Universidade Federal do Paraná, Docente do Departamento de Prevenção e Reabilitação em Fisioterapia da Universidade Federal do Paraná - UFPR, Curitiba, PR - Brasil.

<sup>2</sup>Doutor em Ciências (Fisiologia Humana) pela Universidade de São Paulo, Diretor do Setor de Ciências Biológicas e Docente do Departamento de Fisiologia da Universidade Federal do Paraná - UFPR, Curitiba, PR - Brasil.

### Endereço para Correspondência

Raciele Ivandra Guarda Korelo  
Universidade Federal do Paraná  
Departamento de Prevenção e Reabilitação em Fisioterapia  
Av. Coronel Francisco Heráclito dos Santos, 210 - Jardim das Américas  
81531-980 - Curitiba - PR [Brasil]  
raciele@ufpr.br

### Resumo

**Introdução:** o uso do ultrassom terapêutico (UST) para cicatrização de feridas ainda é discutido pela comunidade científica. **Objetivo:** determinar se o UST produz desfechos benéficos na cicatrização de feridas e quais tem sido os parâmetros utilizados para proporcionar melhor dose-resposta. **Métodos:** Foram pesquisadas as bases de dados PubMed, SciELO e PEDro. Foram selecionados 19 ensaios clínicos, avaliados pelas escalas PEDro e JADAD. **Resultados:** dos 19 estudos, 8 relacionaram-se à aplicação do NCLFU (*Noncontact Low Frequency Ultrasound*) com evidência moderada para sua aplicação, 6 à aplicação do HFU (*High Frequency Ultrasound*) e 1 à aplicação de LIPUS (*Low Intensity Pulsed Ultrasound*), ambos com evidência limitada. Quanto a relação dose-resposta, não há concordância entre os estudos desta revisão. **Conclusões:** existe evidência moderada da NCLFU e limitada da HFU como recurso adjuvante para o tratamento de feridas, não sendo possível responder com clareza a melhor relação dose-resposta.

**Descritores:** Terapia por Ultrassom; Cicatrização de Feridas; Pele.

### Abstract

**Introduction:** the use therapeutic ultrasound (TUS) in wound healing is still discussed by the scientific community. **Objective:** to determine whether the UST produces beneficial outcomes in wound healing and the parameters wich have been used to provide better dose-response. **Methods:** The databases PubMed, SciELO and PEDro were searched. We selected 19 clinical trials, assessed by the PEDro scale and JADAD. **Results:** of 19 studies, 8 were related to the application of NCLFU (*Noncontact Low Frequency Ultrasound*) with moderate evidence for its application; 6 were related to the application of HFU (*High Frequency Ultrasound*) and 1 was related to the application of LIPUS (*Low Intensity Pulsed Ultrasound*), both of with low evidence. Dose-response relationship there was no agreement between the studies in this review. **Conclusion:** there is moderate evidence of NCLFU and limited the HFU as an adjunct to wound care resource, not being able to respond clearly the best dose-response relationship.

**Keywords:** Ultrasonic Therapy; Wound Healing; Skin.

## Introdução

Uma das principais tarefas da *Wound Healing Society* (WHS) foi estabelecer definições e diretrizes para o tratamento de feridas, pois é um grande desafio garantir uniformidade e eficácia para o atendimento prestado à estas pessoas<sup>1</sup>.

Feridas agudas seguem processo de reparação tecidual que consiste em cascata de inflamação coordenada de eventos celulares e moleculares, em tempo desejável e curto (uma a duas semanas), resultando na formação de tecido estrutural e funcionalmente compatíveis com o tecido anterior à lesão<sup>2</sup>. Isto depende de energia e requer ambiente bioquímico apropriado, proteínas e matriz extracelular<sup>3</sup>. Quando estes fatores falham, o indivíduo poderá apresentar comorbidades como: formação de tecido cicatricial não funcional e esteticamente imperfeito ou evolução para ferida crônica<sup>2</sup>, definida como retardo no processo de cicatrização por mais de 8 semanas, provocando a formação de células fenotipicamente alteradas<sup>4</sup>.

De acordo com pesquisas<sup>5</sup> para o manejo de feridas a primeira etapa para cicatrização adequada consiste na identificação dos fatores patogênicos e do potencial de cura antes de planejar o cuidado, para identificação de fatores que podem proporcionar retardos na cicatrização<sup>1-2</sup>. A maioria dos distúrbios de cicatrização são de origem vascular, sendo o distúrbio de drenagem venosa, o mecanismo mais comum<sup>4</sup>. Definido o fator patogênico, medidas de tratamento padrão devem ser adotadas para sua eliminação<sup>6</sup>.

Paralelamente ao tratamento padrão, o manejo de feridas deve ser sincronizado com as fases da cicatrização e seguir o princípio "TIME" proposto pelo *European Wound Management Association Advisory Board*<sup>7</sup>. Este princípio baseia-se na manutenção de microambiente favorável à cicatrização, ou seja, proporcionar ambiente ótimo em que o leito da ferida tenha mínima exsudação e boa estabilidade, para maximizar o potencial da cicatrização e facilitar a eficácia de outras medidas terapêu-

ticas<sup>4</sup>. Assim, consiste em quatro componentes de cuidados locais: T (*Tissue management*—gestão do tecido para eliminar tecidos necrosados), I (*Inflammation and infection control*—controle da inflamação e infecção pela higienização e uso de soluções antimicrobianas), M (*moisture balance*—controle do exsudato com a utilização de diferentes curativos) e E (*Epithelial advancement*—estimulação do epitélio/das margens, conseguida pelo uso de substitutos de pele biologicamente ativos)<sup>4,7</sup>.

Esses componentes podem ser priorizados de acordo com o fator patogênico da ferida e a aplicação de intervenção pode impactar mais de um elemento do TIME<sup>4</sup>. Recentemente foi sugerido uma redefinição do conceito para uma segunda fase de gestão, composto por tratamento (T), implementação (I), monitoramento (M) e evolução (E)<sup>7</sup>.

Assim, diversidade de opções associadas com a subjetividade da avaliação de feridas e a complexidade do processo de cicatrização e das condições do paciente, é extremamente desafiadora para os profissionais<sup>6</sup> e podem tornar-se insuficientes para evitar o retardo na cicatrização.

Portanto, o volume de pesquisas cresce para melhor compreensão e definição de novas terapias que possam auxiliar na cura de feridas. A utilização de recursos fisioterapêuticos capazes de desencadear efeitos benéficos, tem sido justificado como adjuvantes na regeneração, promovendo a cicatrização ao menor tempo possível, com o mínimo de dor, desconforto e cicatrizes, em ambiente fisiológico propício para reparo e regeneração tecidual<sup>3</sup>.

Dentre os recursos fisioterapêuticos disponíveis para acelerar a cicatrização, destaca-se a aplicação do ultrassom terapêutico (UST) de baixa potência que estimula ou inibe atividades bioquímicas e biofísicas, fornecendo energia aos tecidos acometidos, melhorando a biocarga e inibindo o ambiente inflamatório excessivo<sup>3</sup>. De acordo com diferentes configurações na frequência e intensidade de operação dos equipamentos de UST, existem três categoria<sup>8</sup> disponíveis para utilização fisioterapêutica: sendo o de alta frequência

denominado de HFU (*High Frequency Ultrasound*) ou UST convencional, capaz de produzir efeitos térmicos e mecânicos; enquanto os de baixa frequência, LIPUS (*Low Intesity Pulsed Ultrasound*) e NCLFU (*Noncontact Low Frequency Ultrasound*), geram apenas efeitos mecânicos/atérmicos. As três categorias são utilizadas na cicatrização de tecidos, porém existem controvérsias na literatura e faltam evidências científicas conclusivas sobre a sua eficácia na cicatrização de feridas. Aliado a justificativa da alta frequência de emprego deste recurso<sup>3</sup> com dosagens de maneira empírica devido a ausência da relação dose-resposta<sup>8</sup>, justifica-se a necessidade de estudos para sua melhor compreensão.

Considerando as controvérsias existentes na literatura e que o objetivo do tratamento de feridas é promover a cicatrização em ambiente fisiológico propício; o objetivo desta revisão sistemática foi determinar se UST produz desfechos benéficos na cicatrização de feridas e quais tem sido os parâmetros utilizados cientificamente para proporcionar melhor dose-resposta.

## Materiais e método

Trata-se de revisão sistemática realizada nas bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE/PubMed), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e *Physiotherapy Evidence Database* (PEDro), com os seguintes descritores: *wound healing* e *“skin”* associados a *“ultrasound therapy”*. Foram inclusos estudos publicados em 1992 até novembro de 2015, com acesso na íntegra, na forma de ensaio clínico ou série de casos, que avaliaram o UST no tratamento de feridas de diferentes etiologias, publicados em inglês, português ou espanhol.

Os artigos foram selecionados por dois avaliadores independentes, de acordo com o resumo, e aqueles considerados relevantes, foram adquiridos em sua versão completa para análise mais criteriosa.

Para avaliar a qualidade dos artigos, foi utilizada a Escala PEDro<sup>9</sup> e a Escala de Qualidade

de Jadad<sup>10</sup>. A Escala PEDro consiste em 11 critérios que variam de 0 a 10 pontos, realizados por consenso de peritos disponibilizados nas bases de dados PEDro. Já a Escala de Qualidade de Jadad, realizada pelos pesquisadores desta revisão, consiste em cinco critérios que variam de 0 a 5 pontos, sendo que pontuação inferior a 3 pontos indica estudo de baixa qualidade metodológica e com poucas possibilidades de extrapolação dos resultados para a prática clínica.

## Resultados

A busca bibliográfica identificou 2525 artigos. Destes, 106 foram selecionados a partir da leitura dos resumos, sendo apenas 19 estudos<sup>11-29</sup> incluídos após a leitura do texto completo (Tabela 1). A exclusão dos 87 artigos ocorreu em razão da repetição nas bases de dados pesquisadas, por não se tratar de ensaio clínico ou que não contemplavam estudos sobre a aplicação do UST no tratamento de feridas. Dos 19 trabalhos incluídos, a maioria trata-se de estudo clínico randomizado prospectivo ou retrospectivo (16 estudos), sendo os demais classificados como série de casos (1 estudo) e/ou estudo piloto (2 estudos).

Tabela 1: Resultados da busca literária nas bases de dados pesquisadas

Base de dados	Estudos identificados	Estudos selecionados	Estudos incluídos
Pubmed	2.416	88	17
SciELO	58	0	0
PEDro	51	18	9*
Total	2525	106	19**

\* apenas 2 artigos incluídos não eram repetidos da base de dados PubMed;

\*\* total excluindo artigos repetidos.

A qualidade metodológica dos estudos (Tabela 2) variou de 4 a 10 na Escala PEDro e de 0 a 5 na Escala Jadad, sendo que a maioria (14 estudos) foi considerado de baixa qualidade (valor inferior a 3).

Tabela 2: Pontuação dos estudos na Escala PEDro e Escala de Jadad

Artigo	PEDro	Escala de Jadad					Total
		O estudo é randomizado?	A randomização foi adequada?	É duplo-cego?	O mascaramento foi adequado?	Houve descrição de desistência/exclusão da amostra?	
ter Riet et al <sup>11</sup>	10	1	1	1	1	1	5
Peschen et al <sup>12</sup>	6	1	1	0	0	1	3
Weichenthal et al <sup>13</sup>	5	1	1	0	0	1	3
Franek et al <sup>14</sup>	4	1	0	0	0	0	1
Ennis et al <sup>15</sup>	6	1	1	1	0	1	4
Ennis et al <sup>16</sup>	-	0	0	0	0	1	1
Kavros et al <sup>17</sup>	5	1	1	0	0	0	2
Kavros e Schenck <sup>18</sup>	-	0	0	0	0	1	1
Bell e Cavorski <sup>19</sup>	-	0	0	0	0	1	1
Dolibog et al <sup>20</sup>	4	1	0	0	0	0	1
Kavros et al <sup>21</sup>	-	1	0	0	0	1	2
Tarajad et al <sup>22</sup>	4	1	0	0	0	0	1
Chuang et al <sup>23</sup>	-	1	0	0	0	0	1
Wollina et al <sup>24</sup>	-	0	0	0	0	0	0
Watson et al <sup>25</sup>	8	1	1	0	0	1	3
Escandon et al <sup>26</sup>	-	0	0	0	0	1	1
Honaker et al <sup>27</sup>	-	1	0	0	0	1	2
Santana et al <sup>28</sup>	-	1	0	0	0	0	1
Olyaie et al <sup>29</sup>	6	1	1	0	0	0	2

Na tabela 3 apresenta as principais características dos estudos. O tamanho amostral variou de 24 a 337 participantes. A maioria foi realizada em pacientes com úlceras venosas (nove estudos), seguidos de úlceras de diferentes etiologias (seis), úlceras de pressão (dois), diabéticas (um) e isquêmicas (um).

Quanto à categorização do tipo de UST (Tabela 4), 8 relacionaram-se à aplicação do NCLFU (*Noncontact Low Frequency Ultrasound*), 6 à aplicação do HFU (*High Frequency Ultrasound*), 1 à aplicação de LIPUS (*Low Intensity Pulsed Ultrasound*), 3 que não puderam ser categorizados e apenas um que comparou a HFU com a NCLFU.

Em relação aos parâmetros de intervenção (Tabela 4), a frequência do UST variou de baixa (30-75KHz) a alta (1 ou 3MHz), o modo de emissão variou entre contínuo e pulsado, intensidade entre 0,1 a 0,8W/cm<sup>2</sup>, tempo de aplicação

de 3 a 20 minutos de acordo com o tamanho da lesão, aplicado sob o local, utilizando técnica por contato direto com gel, subaquática ou por névoa salina.

Dos 16 estudos clínicos randomizados, a maioria (12 estudos) sugere que a intervenção com UST levou a resultados superiores no desfecho principal avaliado. Em 3 estudos<sup>11,20,25</sup> não foram observadas diferenças significativas entre o desempenho do grupo que recebeu aplicação de UST com os demais grupos. Um dos estudos<sup>23</sup> avaliou o custo efetividade da aplicação adjuvante do UST ao tratamento convencional, demonstrando que sua aplicação aumenta o custo e não proporciona benefícios para acelerar a cicatrização.

Ainda, resultados com tendências positivas para o uso do UST foram encontrados nos desfechos principais avaliados no estudo de série de casos<sup>18</sup> e nos estudos piloto<sup>24,26</sup>.

**Tabela 3: Características dos estudos sobre o uso do ultrassom na cicatrização de feridas**

Autor	Tipo de estudo	Objetivo	Participantes	Desfecho avaliado	Resultados
ter Riet et al <sup>11</sup>	ECR, placebo-controlado e multicêntrico	Avaliar os efeitos da HFU em úlceras de pressão como adjuvante ao tratamento padrão	88 sujeitos: 45 controle (orientações, curativos, suplementação com ácido ascórbico e HFU simulado) e 45 intervenção (idem com aplicação de HFU)	Área da úlcera (planimetria), volume e avaliação clínica da ferida, antes e após 12 semanas	Resultados semelhantes entre os dois grupos para área da úlcera, volume e avaliação clínica (p=0,10, p=0,18 e p=0,16 respectivamente). Estes dados não suportam a ideia de que HFU acelera a cicatrização de úlceras de pressão
Peschen et al <sup>12</sup>	ECR	Avaliar o efeito do UST em úlceras venosas, concomitante à terapia convencional	24 sujeitos: 12 controle (curativo de hidrocolóide, terapia compressiva e UST simulado) e 12 intervenção (idem com aplicação de UST)	Planimetria antes e após 12 semanas	Maior redução da área da úlcera no grupo intervenção (p<0,007). UST associado à terapia padrão pode ser eficaz para úlceras venosas
Weichenthal et al <sup>13</sup>	ECR	Investigar as propriedades da aplicação local do UST em úlceras venosas crônicas	38 sujeitos: 17 controle (curativo com agentes tópicos e terapia compressiva) e 19 intervenção (idem com aplicação de UST)	Planimetria antes e após 3 e 8 semanas	Maior redução da área da úlcera no grupo intervenção (p<0,005 na 3ª semana e p<0,025 na 8ª semana). UST associado à terapia padrão pode ser eficiente para úlceras venosas
Franek et al <sup>14</sup>	ECR	Verificar qual intensidade do HFU (0,5 ou 1W/cm <sup>2</sup> ) é mais efetiva na redução da área e do volume de ulcerações nas pernas	65 sujeitos: 22 controle (medicamentos tópicos e terapia compressiva), 22 US HFU de 1W/cm <sup>2</sup> e terapia compressiva, 21 HFU de 0,5W/cm <sup>2</sup> e terapia compressiva	Planimetria e volume	A redução da área da úlcera e do volume foi maior no HFU de 0,5W/cm <sup>2</sup> em comparação aos outros grupos (p≤0,05). A aplicação de HFU de 0,5W/cm <sup>2</sup> é mais eficiente que a 1W/cm <sup>2</sup> , e este não é mais benéfico que o tratamento convencional
Ennis et al <sup>15</sup>	ECR, prospectivo, duplo-cego, controlado e multidisciplinar	Determinar o efeito da NCLFU na cicatrização de úlceras diabéticas	55 sujeitos: grupo controle (NCLFU simulado, curativos e debridamento) e intervenção (NCLFU, curativos e debridamento)	Percentual de feridas cicatrizadas e tempo de cicatrização após 10 semanas	Percentual de feridas cicatrizadas foi melhor para o grupo intervenção (40,7% versus 14,3%, p=0,03) e tempo de cicatrização (9,12 versus 11,74 semanas, p≤0,05). NCLFU beneficiou a cicatrização de úlceras diabéticas
Ennis et al <sup>16</sup>	Estudo clínico prospectivo	Verificar o efeito da NCLFU na cicatrização de feridas crônicas de diferentes etiologias, a duração ideal de tratamento e analisar o impacto desta terapia na microcirculação	145 sujeitos: 122 controle (compressão, medicamentos, curativos e debridamento quando necessário) e 23 intervenção (tratados convencionalmente durante 2 semanas e após obterem redução da área da úlcera maior que 15% foi adicionado NCLFU assistida (15 sujeitos) ou isolada (14 sujeitos))	Planimetria, tempo de cicatrização e fluxo circulatório após 10 semanas	A redução da área foi semelhante entre os grupos (p>0,05), com resultados superiores para o tempo de cicatrização (8 sem. versus 18,7 sem, p=0,0005) e fluxo circulatório no grupo tratado com NCLFU isolada comparado ao grupo da NCLFU assistida. NCLFU mostrou-se efetiva no tratamento de úlceras de diversas etiologias
Kavros et al <sup>17</sup>	Ensaio clínico controlado, prospectivo, multidisciplinar	Avaliar o papel da NCLFU no tratamento de úlceras associadas com isquemia do membro	70 sujeitos: 35 controle (troca de curativo, debridamento e terapia compressiva) e 35 intervenção (idem com aplicação de NCLFU)	Porcentagem de pacientes com redução da ferida maior que 50%	Melhor redução da ferida no grupo intervenção (p<0,001). NCLFU pode ser um método adjuvante de tratamento para úlceras isquêmicas
Kavros e Schenck <sup>18</sup>	Série de casos clínicos controlados	Caracterizar os efeitos da NCLFU em úlceras crônicas de pernas e pés	51 sujeitos: submetidos inicialmente a tratamento convencional por 9,8±5,5sem e após, aplicação de NCLFU	Percentual de feridas cicatrizadas e padrão de cicatrização (redução do volume x tempo)	Redução do tempo de cicatrização (9,8sem versus 5,5sem, p<0,0001) e do volume (37% versus 95%, p<0,0001), sugerindo que a NCLFU melhora a cicatrização de úlceras crônicas
Bell e Cavorski <sup>19</sup>	Estudo clínico retrospectivo	Avaliar o impacto da NCLFU na cicatrização de feridas não curadas com a terapia convencional	76 sujeitos submetidos ao tratamento convencional (curativos, debridamentos, compressão pneumática, curativo compressivo e outras tecnologias biofísicas por 2 semanas) e após aplicação associada da NCLFU	Área da ferida e mudanças nas características dos tecidos (formação de tecido de granulação, característica da pele ao redor da ferida, odor, maceração, quantidade de exsudato, tipo de exsudato, fibrose, dentre outros)	Resultados significativos de melhora foram encontrados para: área da úlcera (79%, p<0,0001), formação de tecido de granulação (75%, p<0,0001), formação de pele normal ao redor da ferida (p<0,0001), maceração (p=0,0082), não aparecimento de fibrose (p=0,0116), redução da quantidade de exsudato (p=0,0002). NCLFU parece acelerar o processo de cicatrização de feridas não curadas com terapia convencional
Dolibog et al <sup>20</sup>	ECR, prospectivo e controlado	Verificar a eficácia do HFU em úlceras venosas tratadas cirurgicamente	70 sujeitos: 37 controle (compressão e medicamentos) e 33 intervenção (idem com aplicação de HFU)	Número de feridas cicatrizadas, Gilman Index (área, comprimento, largura e volume da úlcera), presença de pus e formação de tecido de granulação	Os resultados não apresentaram significância para número de feridas cicatrizadas e Gilman Index (p>0,05), porém foram significativos para redução do pus e formação do tecido de granulação (p=0,03). Portanto, HFU parece não promover aceleração na cicatrização

ECR=Ensaio Clínico Randomizado; HFU=High Frequency Ultrasound; UST=Ultrassom Terapêutico, NCLFU=Noncontact Low Frequency Ultrasound; SDTI=Suspected Deep Tissue Injury; NPUAP=National Pressure Ulcer Advisory Panel's; LIPUS=Low-Intensity Pulsed Ultrasound; VEGF=Vascular Endothelial Growth Factor.

Continua...

**Continuação Tabela 3: Características dos estudos sobre o uso do ultrassom na cicatrização de feridas**

Autor	Tipo de estudo	Objetivo	Participantes	Desfecho avaliado	Resultados
Kavros et al <sup>21</sup>	Estudo observacional retrospectivo, multidisciplinar	Avaliar o papel da NCLFU em úlceras crônicas de membros inferiores	210 sujeitos: 47 controle (troca de curativo, debridamento e cuidados etiológicos específicos) e 163 intervenção (idem com aplicação de NCLFU)	Percentual de feridas cicatrizadas e padrão de cicatrização (redução do volume x tempo)	Grupo intervenção obteve maior percentual de feridas cicatrizadas ( $p < 0,009$ ) e padrão de cicatrização 1,4 vezes mais rápido ( $p < 0,02$ ), sugerindo resultados superiores
Tarajad et al <sup>22</sup>	ECR	Estimar a utilidade terapêutica da HFU em úlceras venosas da perna	81 sujeitos: 21 G1 (tratamento cirúrgico, medicamentoso, compressivo e HFU), 20 G2 (igual ao grupo 1 sem HFU), 20 G3 (igual ao G1 sem tratamento cirúrgico) e 20 G4 (igual ao 2 sem tratamento cirúrgico)	Número de feridas cicatrizadas, profundidade e área da úlcera	Grupos 1, 2 e 3 não apresentaram diferenças estatísticas entre si, porém todos foram significantes em comparação ao G4, (G1xG4 $p = 0,02$ ; G2xG4 $p = 0,02$ , G3xG4 $p = 0,02$ ), sugerindo que o HFU é um método eficiente no tratamento conservador, não havendo razões para o seu uso em pacientes tratados cirurgicamente
Chuang et al <sup>23</sup>	ECR controlado e multicêntrico	Determinar se a HFU aumenta a taxa de cura de úlceras nas pernas de difícil cicatrização	337 sujeitos: 169 controle (compressão e curativos) e 168 intervenção (HFU, compressão e curativos)	Área da úlcera, tempo de cicatrização e custo do tratamento	O custo para tratamento com HFU foi maior que no tratamento convencional e não proporcionou melhores benefício na área da úlcera ou no tempo de cicatrização
Wollina et al <sup>24</sup>	Estudo piloto	Investigar o papel do UST com 3 diferentes frequências (34; 53,5 e 75KHz) na microcirculação de úlceras venosas	12 sujeitos com 14 úlceras tratados com 3 diferentes frequências de UST	Velocidade do fluxo sanguíneo, saturação de hemoglobina, oxigênio e concentração de hemoglobina	Resultados significativos foram percebidos com a frequência de 34KHz para saturação de hemoglobina ( $p = 0,031$ ) e velocidade de fluxo sanguíneo ( $p < 0,05$ ), indicando produzir efeito estimulante sobre a microcirculação, principalmente no aumento da oxigenação
Watson et al <sup>25</sup>	ECR, multicêntrico	Avaliar a efetividade da HFU associada com o tratamento padrão para a cicatrização de úlceras venosas de difícil cicatrização	337 sujeitos: 169 controle (curativos e terapia compressiva) e 168 intervenção (curativos, terapia compressiva e HFU)	Tempo de cicatrização, proporção de pacientes curados em 12 meses, tamanho da úlcera, qualidade de vida e presença de eventos adversos	Não houve significância entre os grupos no tempo de cicatrização ( $p = 0,61$ ), na proporção de pacientes curados ( $p = 0,39$ ), na redução do tamanho da úlcera ( $p = 0,05$ ) e na qualidade de vida, mas houve diferença significativa na presença de eventos adversos, sendo mais frequente no grupo tratado com HFU. Portanto, HFU não aumentou a taxa de cicatrização da úlcera
Escandon et al <sup>26</sup>	Ensaio clínico piloto	Determinar o efeito da NCLFU na cicatrização de úlceras venosas	10 sujeitos submetidos inicialmente a tratamento convencional com terapia compressiva e aplicação da NCLFU por 4 semanas	Área da úlcera, contagem de bactérias, expressão de citocinas inflamatórias e intensidade da dor	Redução significativa na área da úlcera antes e após 4 semanas ( $p = 0,003$ ) e resultados positivos na contagem de bactérias, expressão de citocinas e redução da dor, porém sem significância estatística. NCLFU associada com compressão demonstrou resultados significativos em apenas um dos parâmetros avaliados e tendência positiva nos demais
Honaker et al <sup>27</sup>	Estudo retrospectivo de casos	Verificar o efeito da NCLFU na cicatrização de SDTI, que é um novo estágio de úlcera de pressão proposto pela NPUAP	85 sujeitos: 42 grupo controle (terapia padrão para úlcera de pressão padronizado pelo autor) e 43 intervenção (terapia padrão e NCLFU)	Escore de severidade da ferida (área da úlcera, integridade da pele e coloração da ferida)	Redução do escore de severidade para o grupo intervenção ( $p < 0,01$ ). NCLFU pode ser indicado em SDTI
Santana et al <sup>28</sup>	ECR	Avaliar e comparar os efeitos da LIPUS com sulfadiazina de prata a 1% em úlceras venosas	10 sujeitos com 16 úlceras: 7 úlceras tratadas com sulfadiazina de prata a 1% e 9 tratadas com LIPUS	Planimetria (taxa de cicatrização, taxa de granulação-tecido vermelho e taxa de fibrina-tecido amarelo), marcação de fibras de colágeno, VEGF e CD68 por imunohistoquímica	Melhora da taxa de cicatrização, aumento para marcação de colágeno, VEGF e CD68 no grupo tratado com LIPUS ( $p < 0,05$ ), apresentando resultados superiores para a LIPUS
Olyai et al <sup>29</sup>	ECR controlado	Comparar a eficácia do tratamento padrão com a aplicação de duas formas diferentes de UST em úlceras venosas	90 participantes: 30 tratamento padrão (bandagem compressiva, curativo, debridamento regular, aconselhamento verbal para elevação da perna e exercícios), 30 HFU + tratamento padrão e 30 NCLFU + tratamento padrão	Superfície da ferida, tempo para cicatrização, dor e edema avaliados após 2 e 4 meses	Superfície da ferida, tempo de cicatrização, dor e edema foram melhores ( $p < 0,05$ ) nos grupos de tratamento com UST do que no tratamento padrão. Tendência a resultados positivos com NCLFU comparado à HFU

ECR=Ensaio Clínico Randomizado; HFU=High Frequency Ultrasound; UST=Ultrassom Terapêutico, NCLFU=Noncontact Low Frequency Ultrasound; SDTI=Suspected Deep Tissue Injury; NPUAP=National Pressure Ulcer Advisory Panel's; LIPUS=Low-Intensity Pulsed Ultrasound; VEGF=Vascular Endothelial Growth Factor.

**Tabela 4: Parâmetros do ultrassom utilizados nos estudos selecionados**

Autor	Categoria	Frequência	Modo	Intensidade (W/cm <sup>2</sup> )	ERA transdutor	Duração da aplicação	Técnica de aplicação	Frequência das aplicações
Ter Riet et al <sup>11</sup>	HFU	3.28MHz	Pulsado em 100Hz (20%)	0.1	1 ou 4cm <sup>2</sup> dependendo do tamanho da lesão	3 a 7min variando de acordo com área da lesão	Contato direto com gel, com movimentos circulares nas margens da ferida	5x/sem por 12sem
Peschen et al <sup>12</sup>	?	30KHz	Contínuo	0.1	NI	10min	Subaquática (5cm da ferida)	3X/sem por 12sem
Weichenthal et al <sup>13</sup>	?	30KHz	NI	0.1	NI	10min	Subaquática (5cm da ferida)	3X/sem por 8sem
Franek et al <sup>14</sup>	HFU	1MHz	Pulsado (20%)	0.5 ou 1	10cm <sup>2</sup> (cabecote)	Mínimo de 5 minutos, variando de acordo com a lesão	Subaquática (2cm da ferida)	Todos os dias por 3 sem
Ennis et al <sup>15</sup>	NCLFU	40KHz	NI	0.1 a 0.5	NI	4 min para feridas menores que 15cm <sup>2</sup>	Névoa de solução salina produzida por dispositivo próprio sob o leito da ferida sem contato	3X/sem. até o fechamento da ferida
Ennis et al <sup>16</sup>	NCLFU	40KHz	NI	0.1 a 0.5	NI	3 a 12 min. Feridas com 10 cm <sup>2</sup> foram tratadas por 10min, com acréscimo de 1min a cada acréscimo de 10cm <sup>2</sup>	Idem anterior (19)	3X/sem. até o fechamento da ferida
Kavros et al <sup>17</sup>	NCLFU	40KHz	NI	0.1 a 0.8	NI	5 min	Idem anterior	3X/sem. por 12sem.
Kavros e Schenck <sup>18</sup>	NCLFU	40KHz	NI	0.1 a 0.5	NI	NI	Idem anterior	3 ou 5X/sem.
Bell e Cavorski <sup>19</sup>	NCLFU	40KHz	NI	0.1 a 0.5	NI	3 a 20 minutos, variando de acordo com o tamanho da lesão	Idem anterior	3X/sem
Dolibog et al <sup>20</sup>	HFU	1MHz	Pulsado (20%)	0.5	10cm <sup>2</sup> (cabecote)	Variou de acordo com o tamanho úlcera (até 5cm <sup>2</sup> utilizou-se 5min, com acréscimo de 1min a cada acréscimo de 1 cm <sup>2</sup>	Subaquática (2cm da ferida)	6X/sem. por 7sem
Kavros et al <sup>21</sup>	NCLFU	40KHz	NI	0.1 a 0.8	NI	3 a 20min variando de acordo com o tamanho da lesão	Idem anterior (19)	3X/sem por 12 sem
Tarajad et al <sup>22</sup>	HFU	1MHz	Pulsada (20%)	0.5	10cm <sup>2</sup> (cabecote)	Idem anterior (25)	Subaquática (2cm da ferida)	6X/sem por 7 sem
Chuang et al <sup>23</sup>	HFU	1MHz	NI	0.5	NI	Média 7,21min	NI	NI
Wollina et al <sup>24</sup>	?	35, 53,5 ou 75KHz	NI	NI	NI	10 minutos	Subaquática	1X/dia
Watson et al <sup>25</sup>	HFU	1MHz	Pulsado (25%)	0,5	NI	Variou de 5 a 10min. (tempo em minutos igual ao tamanho da ferida em cm <sup>2</sup> )	Contato direto com gel, com movimentos circulares, nas margens da ferida	1X/sem por 7 sem.
Escandon et al <sup>26</sup>	NCLFU	NI	NI	NI	NI	Variou de acordo com o tamanho da lesão	Névoa de solução salina à 2cm do leito da ferida sem contato	3X/sem
Honaker et al <sup>27</sup>	NCLFU	40KHz	Contínuo	NI	NI	3 a 20min variando de acordo com o tamanho da lesão	Idem anterior (30)	5 dias direto e depois em dias alternados
Santana et al <sup>28</sup>	LIPUS	1,5MHz	Pulsado (frequência 1KHz e largura de pulso de 200µs)	0,03	NI	3min a cada 2cm <sup>2</sup> , para um mínimo de 21min (7 aplicações de 3 min cada)	Contato direto, com gel, cabecote protegido com película de látex para evitar contaminação, técnica estacionária	3X/sem por 12 sem
Olyae et al <sup>29</sup>	HFU	1-3MHz	NI	0,5 a 1	NI	Variou de 5 a 10min. (tempo em min igual ao tamanho da ferida em cm <sup>2</sup> )	Contato direto, com gel, com movimentos circulares nas margens da ferida	3X/sem por 12 semanas ou até a cura
	NCLFU	40KHz	NI	0,1 a 0,8	NI	4 a 10 min (tempo em min igual ao tamanho da ferida em cm <sup>2</sup> )	Idem anterior (30)	

ERA: Effective Radiation Area; NI: não informa; HFU=High Frequency Ultrasound; NCLFU=Noncontact Low Frequency Ultrasound; LIPUS=Low-Intensity Pulsed Ultrasound

## Discussão

As pesquisas com UST tem avançado muito e seus efeitos vem sendo descritos através dos tempos e da prática clínica<sup>30</sup>. Apesar da *Food and Drug Administration* classificar o UST como equipamento de classe II (controles especiais) no tratamento de feridas, existem controvérsias e faltam evidências científicas conclusivas sobre a sua eficácia<sup>31</sup>, demonstrando a necessidade de estudos para melhor compreensão e definição da condição dose-resposta<sup>3,8,32</sup>. A diversidade de parâmetros aplicados, culmina na utilização empírica pelos profissionais e é um dos principais motivos que geram divergências nos resultados encontrados nas pesquisas.

Com esta revisão é possível afirmar que a maioria dos estudos clínicos em humanos investigou os benefícios do ultrassom com diferentes desfechos principais, avaliados em feridas crônicas de origem vascular; não sendo explorado o potencial terapêutico em feridas agudas e/ou traumáticas. Mas, independentemente do desfecho principal escolhido, a maioria dos estudos evidenciou que a intervenção com o UST pode ser utilizada como adjuvante no tratamento de feridas epiteliais.

Interessantemente, apesar do HFU ser a categoria de UST mais amplamente utilizada na prática clínica para tratamento de feridas crônicas, talvez por ser o mais antigo e disponível no mundo todo<sup>8,31,33</sup>, este não foi o tipo mais utilizado nas pesquisas científicas, podendo ser justificado devido a definição dos critérios metodológicos para esta revisão. No entanto, NCLFU que é a categoria de UST mais recente, desenvolvido no início da década de 2000, foi utilizado por 9 dos 19 artigos incluídos, justificado pelo seu alto potencial para debridar feridas crônicas e eliminar exsudatos ou bactérias<sup>8,17,33</sup>.

Sabe-se que os efeitos do UST são dose-dependente<sup>32</sup>, onde doses baixas não produzem efeitos claros e doses altas podem promover lesão tecidual<sup>8</sup>. A dose está relacionada a combinações de muitos parâmetros biofísicos, dentre eles, a escolha da frequência (Hertz), o modo

de emissão (contínuo ou pulsado), a intensidade ( $W/cm^2$ ), a ERA (*Effective Radiation Area*) do transdutor, o tamanho da área lesada, a duração do tratamento e sua frequência de aplicação<sup>8,25,32</sup>.

A dosimetria do HFU deve levar em consideração a profundidade de aplicação para o ajuste da frequência, onde sugere-se que 1MHz é absorvido pelos tecidos a uma profundidade de 3-5cm, sendo recomendado para tecidos profundos e pacientes com grande quantidade de gordura corporal. Já a frequência de 3MHz é recomendada para tecidos mais superficiais à uma profundidade de 1-2cm<sup>8</sup>. Portanto, 3MHz seria indicado para cura de feridas, entretanto, dos 6 estudos desta revisão com HFU, a maioria<sup>14,20,22-25</sup> optou por 1MHz.

A escolha do modo de emissão do HFU baseia-se na necessidade de produzir efeitos térmicos (modo contínuo) ou enfatizar os efeitos mecânicos (modo pulsado)<sup>8</sup>. Ainda, se o modo pulsado for selecionado, o fisioterapeuta deverá optar pela frequência de pulsação (16 a 100Hz) e ciclo de trabalho (5 a 50%), que equivale ao período em que a onda é transmitida durante o total do tempo de aplicação. Quanto menor o ciclo de trabalho e o tempo total de aplicação, menor o efeito térmico. Sugere-se que o efeito térmico proporcionado pelo UST não esteja envolvido com a regeneração do tecido tegumentar<sup>14</sup> e atualmente tem-se argumentado que os efeitos não térmicos são mais eficazes<sup>25</sup>, sendo o modo pulsado eleito por 5 estudos desta revisão, porém sem consenso nos parâmetros de pulsação.

Expressar a dose terapêutica do HFU apenas em intensidade e tempo não é mais aceitável na prática baseada em evidências. Assim, a determinação da dose terapêutica (D) relaciona-se a quantidade de energia ultrassônica emitida pela ERA do transdutor por centímetro quadrado do tecido a ser aplicado, medida em  $J/cm^2$ . Para a sua determinação deve-se levar em consideração quatro parâmetros<sup>8</sup>: intensidade (I), duração da aplicação (T), ERA do transdutor e área de superfície de tratamento (S). A intensidade é a quantidade de potência acústica emitida pela onda ultrassônica, medida em Watts por  $cm^2$  e

varia de acordo com a fase da patologia. A ERA do transdutor geralmente é 10 a 20% menor que a ERA do cabeçote, mas deve ser especificada pelo fabricante, sendo indicada o uso de maior ERA para áreas de aplicação maiores. A duração da aplicação corresponde à quantidade absoluta de tempo em segundos, durante o qual o tratamento é emitido (no modo pulsado levar em consideração o ciclo de trabalho) e segue, na maioria dos estudos, a recomendação<sup>32</sup> de 1 minuto para cada cm<sup>2</sup> tratado, tempo máximo de 15 minutos, aplicada geralmente com intervalo de 2 dias. Assim, a dose terapêutica pode ser calculada pela expressão “ $D = I \times ERA \times T / S$ ”<sup>11</sup>. Portanto, levando-se em consideração estas informações, os estudos desta revisão com a aplicação de HFU, não apresentaram a dose terapêutica de forma adequada. Recomenda-se que os pesquisadores devam descrever detalhadamente os parâmetros dos equipamentos para a reprodutibilidade de novos estudos e para o uso na clínica.

O que encontramos, foi que a maioria utilizou intensidades de 0,1 a 0,5W/cm<sup>2</sup>, com ERA de 4 a 10cm<sup>2</sup> e tempo variando de acordo com o tamanho da lesão. Assim, a dosagem continua sendo arbitrária, pois no momento, não há relação conhecida entre dose e resposta. Porém, ressalta-se que em ensaio clínico randomizado<sup>14</sup> para verificar qual a intensidade (0,5 ou 1W/cm<sup>2</sup>) seria mais efetiva na redução da área e do volume de ulcerações na perna, constatou-se que a aplicação de 0,5W/cm<sup>2</sup> foi a mais eficiente.

Interpreta-se que as diversidades dos parâmetros utilizados resultaram na diversidade dos resultados encontrados com o uso da HFU, onde metade dos estudos<sup>11,20,25</sup> refuta a ideia de que HFU possa acelerar o processo de cicatrização de feridas crônicas. Entretanto, outros autores<sup>3</sup> afirmam que a utilização da HFU pode acelerar a resposta inflamatória e o processo de regeneração de feridas, pois promovem mudanças conformacionais das proteínas, estimulam vias de transdução de sinal, aumentam a expressão da COX-2, do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e colágeno, aumentam a angiogêne-

se, a capacidade de resposta dos macrófagos, da adesão de leucócitos e da síntese de óxido nítrico<sup>3,32</sup>, além de tornar a membrana celular permeável para facilitar o transporte de medicamentos através da pele-sonoporação<sup>8</sup>.

Ressalta-se também, que dos estudos desta revisão, nenhum investigou a aplicação do ultrassom sobre curativos irrigados e cobertos com fina camada gel, e sim, apenas por contato direto nas margens da ferida. Estudo<sup>34</sup> revelou que a aplicação de ondas ultrassônicas sobre curativos pode ser clinicamente vantajosa, pois a retirada do curativo pode ser fator inibidor para o reparo e a quantidade de ondas mecânicas que chegam ao tecido lesado podem ser insuficientes para proporcionar resultados. Sugere-se que filmes, hidrogéis e alginatos são os melhores transmissores, enquanto hidrocolóides e espumas os piores. Entretanto, mais pesquisas são necessárias para identificar a capacidade de transmissão e absorção do UST em diferentes curativos.

Destaca-se aqui, dois estudos<sup>12-13</sup> pela dificuldade em classificar o UST, pois a aplicação era de baixa frequência (30KHz) em banho de água morna (técnica subaquática). Provavelmente estes foram os precursores para o desenvolvimento da NCLFU, onde os autores justificaram o uso da baixa frequência para evidenciar o efeito mecânico e proporcionar debridamento da ferida. Entretanto, ainda existia a desvantagem de a técnica ser subaquática que deve ser utilizada apenas na impossibilidade de aplicação de outros métodos ou quando o contato direto deve ser evitado, pois é um método que exige mais cuidados para a boa absorção acústica, além de, ser menos conveniente e eficaz<sup>8</sup> e exigir grande cuidado asséptico. Assim, a NCLFU consiste na emissão de ondas ultrassônicas emitidas por vapor de solução salina estéril no leito da ferida, sem fazer contato ou causar dor ao paciente<sup>11</sup>, apresentando vantagens em sua aplicação.

Seguindo o mesmo raciocínio, estudo piloto<sup>24</sup> com úlceras utilizaram equipamento semelhante que possibilitava a escolha de frequência entre 20 a 120KHz e aplicação subaquática. Neste

estudo foi investigado o papel de 3 diferentes frequências (34, 53 e 75KHz) na microcirculação de úlceras venosas. Os resultados sugerem que a frequência de 34KHz produziu efeitos estimulantes sobre a microcirculação, na saturação de hemoglobina e na velocidade do fluxo sanguíneo, porém mantendo a desvantagem da técnica de aplicação subaquática.

Portanto, diferentemente da HFU, a NCLFU é indicada para higienização do leito da ferida e remoção de tecidos necróticos. Comparado com debridamento cirúrgico doloroso, a NCLFU é um método mais suave e mais confortável para os pacientes, com acentuada melhoria de granulação<sup>34</sup>, além de reduzir a presença de bactérias na ferida comparadas ao uso de curativos<sup>35</sup>.

A definição de parâmetros é mais homogênea. Os aparelhos em geral, emitem frequência pré-fixada em 40KHz e modo de emissão contínuo<sup>11</sup>. Desta forma, todos os estudos com NCLFU<sup>15-19,21,27</sup> incluídos nesta revisão utilizaram 40KHz e apenas um<sup>30</sup> não informou.

A dosimetria para NCLFU, deve ser determinada seguindo-se as mesmas definições para o HFU<sup>11</sup>. A intensidade pode variar de 0,1 a 0,8W/cm<sup>2</sup>, sem definição pelos autores do critério a ser utilizado para sua escolha. A ERA de aplicação do transdutor pode variar de 1 a 2cm<sup>2</sup>, mas nenhum dos estudos utilizados informou a ERA. O tempo de aplicação, variou entre 3 a 20 minutos, baseado no tamanho da ferida, com períodos mais longos aplicados em áreas de lesão maiores; podendo ser aplicada diariamente. Portanto, da mesma forma que a HFU, não há relação conhecida entre dose e resposta.

Apenas um estudo clínico<sup>28</sup> foi encontrado para o tratamento de feridas com LIPUS. Os autores postulam que esta forma de UST possui evidência para cicatrização óssea, porém ainda não está claro os mecanismos de sua utilização em feridas, sugerindo acelerar o processo de cicatrização devido ao estímulo da produção de macrófagos, ativação da formação de tecido de granulação e neoangiogênese.

Recentemente, estudo piloto<sup>36</sup> realizado com equipamento portátil de UST, fabricado es-

pecificamente para o tratamento de feridas, envoltório com curativo estéril acusticamente transparente e revestido com gel ultrassônico estéril, afixado diretamente no local com fita cirúrgica e parâmetros semelhantes ao LIPUS (baixa frequência <100KHz e intensidade <100mW/cm<sup>2</sup>); sugeriu aumento na produção de fibroblastos e no seu metabolismo, sendo benéfico para o tratamento de úlceras venosas. Entretanto, são necessários mais estudos até que o dispositivo possa ter evidências suficientes para ser indicado como adjuvante no tratamento de feridas.

Apenas um estudo<sup>29</sup> comparou dois diferentes tipos de ultrassom: HFU e NCLFU. Os resultados demonstraram que não houve diferenças significativas entre elas, porém ambas foram superiores ao grupo de tratamento padrão (bandagem compressiva, curativo, debridamento regular, aconselhamento verbal para elevação da perna e exercícios) em úlceras venosas e houve tendência de resultados superiores no grupo tratado com NCLFU para os desfechos clínicos avaliados. Os autores concluíram que faltam evidências para afirmar os resultados e os critérios para a escolha entre as duas formas de UST, devido à pequena amostra e metodologia de avaliação da área da úlcera. Critica-se também a falta de informação nos parâmetros empregados.

Além da diversidade dos parâmetros e dos diferentes tipos de UST, a faixa etária dos estudos selecionados variou de 22 a 101 anos e sabe-se que o envelhecimento é fator de risco para o desenvolvimento de lesões cutâneas em extremidades, podendo seu tratamento ser mais demorado<sup>6</sup>.

Limitações neste estudo estão relacionadas a busca de evidências em três bases de dados e limitado número de palavras-chave, omitindo outros resultados. A baixa qualidade metodológica, a falta de descrição dos parâmetros e dos diferentes tipos de UST, dificultaram a interpretação dos resultados e do nível de evidência. A maioria dos estudos refere-se ao tratamento de feridas crônicas, mostrando a carência de estudos em feridas agudas. Novas pesquisas, por-

tanto, devem ser conduzidas para uma gestão mais adequada do UST no tratamento de feridas, até que a investigação científica forneça as respostas que faltam para preencher esta lacuna.

## Conclusões

Apesar das divergências entre os estudos (métodos, diversidade de parâmetros e variabilidade da amostra), existe evidência limitada da HFU (resultado superior em três estudos de seis), e evidência moderada da NCLFU (todos demonstraram resultados superiores quando comparados à grupos controles) como recurso adjuvante para o tratamento de feridas; mesmo que a base científica não consiga responder com clareza a relação entre dose-resposta. O resultado desta pesquisa amplia a base de conhecimentos sobre a utilização do UST e suporta a ideia de que, entre as formas utilizadas, NCLFU produz resultados benéficos para o tratamento de feridas.

## Referências

1. Marston W, Tang J, Kirsner RS, Ennis W. Wound healing society 2015 update on guidelines for venous ulcers. *Wound Rep Reg.* 2016;24:136-44.
2. Spear M. Acute or chronic? What's the difference? *Plastic Surgical Nursing.* 2013;33(2):98-100.
3. Ennis WJ, Lee C, Plumer M, Meneses P. Current status of the use of modalities in wound care: electrical stimulation and ultrasound therapy. *Plastic Reconstr Surg.* 2011;127(1S):93-102.
4. Klein SS, Schreml JD, Gehmert AS, Niederbichler M, Landthaler LP. Evidence-based topical management of chronic wounds according to the T.I.M.E. principle. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013;11(9):819-29.
5. Schultz G, Dowsett C. Technology update: wound bed preparation revisited. *Wounds International.* 2012;3(1):25-29.
6. Greer N, Foman N, Dorrian J, Fitzgerald P, MacDonald R, Rutks I, et al. Advanced wound care therapies for non-healing diabetic, venous, and arterial ulcers: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2013;159(8):532-42.
7. Leaper DJ, Schultz G, Carvilee K, Fletcher J, Swanson T, Drake R. Extending the TIME concept: what have we learned in the past 10 years? *Int Wound J.* 2012;9 (2S):1-19.
8. Bélanger A. Recursos fisioterapêuticos: evidências que fundamentam a prática clínica. 2 ed. São Paulo: Manole, 2012.
9. Shiwa SR, Costa LOP, Moser ADL, Aguiar IC, Oliveira LVF. PEDro: a base de dados de evidências em fisioterapia. *Fisioter Mov.* 2011;24(3):523-33.
10. Jadad AR, Moore A, Carrol D, Jenkinson C, Reynolds J, Cavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1-12.
11. Ter Riet G, Kessels AG, Knipschild P. A randomized clinical trial of ultrasound in the treatment of pressure ulcers. *Phys Ther.* 1996;76(12):1301-11.
12. Peschen M, Weichenthal M, Schöpe E, Vanscheidt W. Low-frequency ultrasound treatment of chronic venous leg ulcers in an outpatient therapy. *Acta Derm Venereol.* 1997;77:311-4.
13. Weichenthal M, Mohr P, Stegmann W, Breitbart EW. Low-frequency ultrasound treatment of chronic venous ulcers. *Wound Repair Regen.* 1997;5(1):18-22.
14. Franek A, Chmielewska D, Brzezinska-Wcislo L, Slezak A, Blaszcak E. Application of various power densities of ultrasound in the treatment of leg ulcers. *J Dermatol Treat.* 2004;15(6):379-86.
15. Ennis WJ, Formann P, Mozen N, Massey J, Conner-Kerr T, Meneses P. Ultrasound therapy for recalcitrant diabetic foot ulcers: results of a randomized, double-blind, controlled, multicenter study. *Ostomy Wound Manage.* 2005;51(8):24-39.
16. Ennis WJ, Valdes W, Gainer M, Meneses P. Evaluation of clinical effectiveness of MIST Ultrasound Therapy for the healing of Chronic Wounds. *Adv Skin Wound Care.* 2006;19(8):437-46.
17. Kavros SJ, Miller JL, Hanna SW. Treatment of ischemic wounds with noncontact, low-frequency ultrasound: the Mayo clinic experience, 2004-2006. *Adv Skin Wound Care.* 2007;20(4):221-6.

18. Kavros SJ, Schenck EC. Use of noncontact low-frequency ultrasound in the treatment of chronic foot and leg ulcerations: a 51-patient analysis. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2007;97(2):95-101.
19. Bell AL, Cavorsi J. Noncontact ultrasound therapy for adjunctive treatment of nonhealing wounds: retrospective analysis. *Phys Ther.* 2008;88(12):1517-24.
20. Dolibog P, Franek A, Tarajad J, Blaszczyk E, Cierpka L. Efficiency of therapeutic ultrasound for healing venous leg ulcers in surgical treated patients. *Wounds.* 2008; 20(12):334-40.
21. Kavros SJ, Liedl DA, Boon AJ, Miller JL, Hobbs JA, Andrews KL. Expedited wound healing with noncontact, low-frequency ultrasound therapy in chronic wounds: a retrospective analysis. *Adv Skin Wound Care.* 2008;21(9):416-23.
22. Tarajad J, Franek A, Brzezinska-Wcislo L, Cierpka L, Doligob P, Chmielewka D, et al. The use of therapeutic ultrasound in venous leg ulcers: a randomized, controlled clinical trial. *Phlebology.* 2008;23:178-83.
23. Chuang LH, Soares MO, Watson JM, Bland JM, Cullum N, Iglesias C, et al. Economic evaluation of a randomized controlled trial of ultrasound therapy for hard-to-heal venous leg ulcers. *Br J Surg.* 2011;98:1099-1106.
24. Wollina U, Heining B, Naumann G, Scheibe A, Schmidt W, Negebauer R. Effects of low-frequency ultrasound on microcirculation in venous leg ulcers. *Indian J Dermatol.* 2011;56(2):174-9.
25. Watson JM, Kang'ombe AR, Soares MO, Chuang L, Worthy G, Bland M, et al. Use of weekly, low dose, high frequency ultrasound for hard to heal venous leg ulcers: the VenUS III randomized controlled trial. *BMJ.* 2011;342:d1092.
26. Escandon J, Vivas AC, Perez R, Kirsner R, Davis S. A prospective pilot study of ultrasound therapy effectiveness in refractory venous leg ulcers. *Int Wound J.* 2012;9:570-8.
27. Honaker JS, Forston MR, Davis EA, Wiesner MM, Morgan JA. Effects of non contact low-frequency ultrasound on healing of suspected deep tissue injury: a retrospective analysis. *Int Wound J.* 2013;10(1):65-72.
28. Santana LA, Alves JM, Andrade TAM, Kajiwarra JK, Garcia SB, Gomes FG, et al. Clinical and immunohistopathological aspects of venous ulcers treatment by low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS). *Ultrasonics.* 2013;53:870-9.
29. Olyae M, Rad FS, Elahifar M, Garkaz A, Mahsa G. High-frequency and noncontact low-frequency ultrasound therapy for venous leg ulcer treatment: a randomized, controlled study. *Ostomy Wound Manage.* 2013;59(8):14-20.
30. Miller DL, Smith NB, Bailey MR, Czarnota GJ, Hynyen K, Makin INRS. Overview of therapeutic ultrasound applications and safety considerations. *J Ultrasound Med.* 2012;31:623-34.
31. Cullum N, Al-Kurdi D, Bell-Syer SEM. Therapeutic ultrasound for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(6):CD001180.
32. Farcic TS, Baldan CS, Cattapan CG, Parizotto NA, João SMA, Casarotto RA. Treatment time of ultrasound therapy interferes with the organization of collagen fibers in rat tendons. *Braz J Phys Ther.* 2013;17(3):263-71.
33. Keltie K, Reay CA, Bousfield DR, Cole H, Ward B, Oates CP, et al. Characterization of the ultrasound beam produced by the Mist Therapy, sound healing system. *Ultrasound Med Biol.* 2013;39(7):1233-40.
34. Poltawski L, Watson T. Transmission of therapeutic ultrasound by wound dressings. *Wounds.* 2007;19(1):1-12.
35. Seth AK, Nguyen KT, Geringer MR, Hong SJ, Leung KP, Mustoe TA, et al. Noncontact, low-frequency ultrasound as an effective therapy against *Pseudomonas aeruginosa*-infected biofilm wounds. *Wound Rep Reg.* 2013;21:266-74.
36. Samuels JA, Weingarter MW, Margolis DJ, Zubkov L, Sunny Y, Bawiec CR, et al. Low-frequency (<100 kHz), low-intensity (<100 mW/cm<sup>2</sup>) ultrasound to treat venous ulcers: a human study and in vitro experiments. *J Acoust Soc Am.* 2013;134(2):1541-7.

