

USO DE IODÓFORO TÓPICO EM FERIDAS CRÔNICAS: REVISÃO DA LITERATURA¹

Alcicléa dos Santos Oliveira²

Vera Lúcia Conceição de Gouveia Santos³

Trata-se de revisão de literatura relacionada ao uso de iodóforos tópicos no tratamento de feridas crônicas. Os ensaios clínicos foram localizados por meio da Base de Dados Cochrane de Revisões Sistemáticas e Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados. Quatorze (58,3%), dentre 24 artigos, atenderam os critérios de inclusão, analisados quanto às características dos periódicos e dos estudos e classificados em três grupos: iodóforo versus outros agentes tópicos (7 ou 50%); iodóforo versus coberturas (6 ou 42,9%) e iodóforo versus sem iodóforo (1 ou 7,1%). Resultados favoráveis à utilização dos iodóforos ocorreram em 50% dos artigos analisados. Quanto às tendências dos resultados, seis, dentre oito artigos, que tratavam de cicatrização de feridas e prevenção de infecção, foram favoráveis; quatro, dentre cinco, foram desfavoráveis somente para a cicatrização e no único ensaio em que houve indicação do seu uso para tratamento de infecção de ferida o resultado foi desfavorável.

DESCRITORES: compostos de iodo; cicatrização de feridas; literatura de revisão

TOPICAL IODOPHOR USE IN CHRONIC WOUNDS: A LITERATURE REVIEW

This study aimed to do a review of the literature regarding the use of topic iodine and/or compounds in the treatment of chronic wounds. The clinical trials were searched in the Cochrane database. Fourteen (58.3%) among 24 studies fulfilled the inclusion criteria. The articles were analyzed regarding journal and study characteristics and classified into three groups: Iodine versus other topic agents (7/ 50%); Iodine versus different dressings (6/ 42.9%); Iodine versus without Iodine (1/ 7.1%). Favorable results for the use of Iodine or similar product occurred in 50% of the analyzed studies. Six out of 8 trials showed favorable results for healing and infection prevention/ treatment; 4 out of 5 were not favorable when the healing objective was investigated and 1 study for infection treatment showed no favorable result.

DESCRIPTORS: iodine compounds; wound healing; review

USO DE YODO TÓPICO Y/O COMPUESTOS EN HERIDAS CRÓNICAS: REVISIÓN DE LA LITERATURA

La investigación trata de una revisión de la literatura a cerca de la utilización del yodo tópico y/o compuestos en el tratamiento de las heridas crónicas. Se buscaran los ensayos clínicos en el Cochrane. Catorce (n=24) publicaciones estaban de acuerdo con los criterios de inclusión, y fueran analizadas según las características de las revistas y ensayos y clasificadas como: yodo versus otros agentes tópicos (7/ 50%); yodo versus curativos (6/ 42,9%) y yodo versus sin yodo (1/ 7,1%). Fueran obtenidos resultados favorables a la utilización del yodo y/o compuestos en 50% de los artículos analizados. Cuanto a las tendencias de los resultados, 6 de 8 publicaciones, a cerca de la de cicatrización de las heridas y prevención de infección, fueran favorables; 4 de 5 fueran no favorables solamente para la cicatrización, y el resultado del único trabajo con indicación del uso para tratamiento de infección de herida fue no favorable.

DESCRIPTORES: compuestos de yodo; cicatrización de heridas; literatura de revisión

¹ Trabalho extraído de Dissertação de Mestrado; ² Enfermeira, Mestre em Enfermagem, Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, Brasil; ³ Enfermeira, Professor Associado da Escola de Enfermagem, da Universidade de São Paulo, Brasil, e-mail: veras@usp.br

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento dos anti-sépticos relaciona-se à história do tratamento de feridas, tendo como objetivos básicos reduzir os riscos e prevenir ou diminuir as complicações infecciosas.

Anti-sépticos são substâncias hipoalergênicas, de baixa causticidade, que possuem ação letal ou inibitória da reprodução microbiana, destinadas à aplicação em pele e mucosas⁽¹⁾.

Por mais de um século, o iodo foi considerado como um dos anti-sépticos mais eficazes e, embora descoberto em 1812, pelo cientista francês Dijon Bernad Courtors, foi denominado iodo somente em 1814, por Gay Loussac, a partir da palavra grega *iodés*, referente à cor violeta de seu vapor⁽²⁾. Foi reconhecido oficialmente pela farmacopéia dos Estados Unidos da América, em 1830. Pouco tempo depois, em 1839, houve o primeiro relato do seu uso específico em feridas.

Apesar das vantagens antimicrobianas obtidas com o uso do iodo, várias desvantagens foram observadas na sua aplicação clínica⁽²⁾, levando as indústrias farmacêuticas ao desenvolvimento de novas pesquisas e formulações, acarretando a produção dos iodóforos.

O termo iodóforo significa, literalmente, carregador de iodo. Os iodóforos consistem, portanto, numa combinação estável de iodo molecular ou triodeto com um transportador de alto peso molecular. Em solução aquosa, os iodóforos liberam as moléculas de iodo, como encontradas em soluções puras. O iodóforo mais conhecido é a polivinilpirrolidona, composto de 1-vinil-2-polímeros-pirrolidona com iodo (PVP-I)⁽²⁻³⁾.

Para muitos autores e na legislação brasileira específica, é consenso o uso do PVP-I em pele íntegra, principalmente no preparo da pele durante a fase pré-operatória⁽⁴⁾. No que tange especificamente ao tratamento tópico de feridas, porém, os autores mostram resultados diferentes e controversos⁽⁵⁾.

Frente a essas controvérsias e considerando-se o uso indiscriminado dos anti-sépticos por parte de vários profissionais da área de saúde, em nosso meio – principalmente as formulações iodadas – seja por falta de conhecimento técnico, seja por desconhecimento ou desvalorização dos potenciais efeitos ambientais e toxicológicos diretos aos pacientes e aos agentes profissionais, decidiu-se pela elaboração deste estudo, objetivando a realização de

revisão da literatura relacionada ao uso de iodóforos no tratamento de feridas crônicas.

MÉTODOS

A revisão de literatura é considerada revisão ampla e crítica das obras especializadas mais importantes sobre um tema específico, cuja finalidade específica depende do papel do revisor, como, por exemplo, aquisição de conhecimento sobre um tópico, preparação de críticas sobre as práticas de enfermagem existentes e recomendações para inovações, desenvolvimento de protocolos clínicos e intervenções baseados na pesquisa para melhoria da prática clínica e outros⁽⁶⁾. É, ainda, considerada indispensável em todos os passos do processo de pesquisa quantitativa⁽⁷⁾.

As fases que nortearam os procedimentos utilizados neste estudo foram sete, similares àqueles empregados no processo de revisão sistemática de literatura, incluindo desde a pergunta de pesquisa, definição dos critérios de inclusão e estratégias de busca, busca propriamente dita, seleção dos estudos obtidos, avaliação crítica dos estudos, coleta e síntese dos dados específicos coletados⁽⁶⁾. Neste estudo, a sétima etapa foi modificada, sendo desenvolvida por meio da análise de escopo, desenho metodológico, resultados e conclusões dos estudos⁽⁸⁾.

Visto que a literatura que envolve o estudo dos iodóforos em feridas crônicas – como objeto desta investigação – é vasta e razoavelmente antiga, decidiu-se por compor a amostra deste estudo com todos os artigos de pesquisa, do tipo ensaio clínico, publicados em periódicos indexados na Base de Dados Cochrane de Revisões Sistemáticas e Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados. Decidiu-se por utilizar somente essa base de dados por conter significativa quantidade de ensaios clínicos controlados, considerados suficientes para atender ao objetivo do estudo.

Para inclusão e análise dos artigos, foram estabelecidos os seguintes critérios: ensaios clínicos publicados na íntegra, nos idiomas Inglês, Português e Espanhol. Foram excluídos os artigos relacionados às mucosas, aqueles escritos em outros idiomas, mesmo com resumo em inglês e os editoriais, cartas e trabalhos publicados na forma de resumos.

O levantamento bibliográfico foi realizado de julho de 2003 a junho de 2004, por meio eletrônico.

O acesso à Base de Dados Cochrane foi feito através da Biblioteca Cochrane*, disponível no sítio da Biblioteca Regional de Medicina – BIREME (<http://www.bireme.br>), utilizando-se os seguintes descritores, em língua inglesa, agrupados entre si: iodine, acute wound, treatment, healing, infection, surgery, surgical.

Para a coleta dos dados, utilizou-se instrumento específico composto de: dados referentes ao periódico (nome, ano, volume, número, idioma original, país); dados referentes ao pesquisador (quantidade, nome(s), profissão(ões) e local de atuação); e dados referentes ao artigo (título; ano e local da realização da pesquisa; identificação da casuística; escopo; desenho metodológico; resultados e conclusões).

RESULTADOS

Dentre os 24 artigos na íntegra, 14 atenderam os critérios de inclusão e constituíram a amostra desta investigação.

Os resultados mostram que a primeira publicação sobre o uso de iodóforos em feridas crônicas ocorreu em 1980 e o maior número de publicações apareceu na década de 80 (9/64,3%). Todos os artigos analisados foram escritos em língua inglesa. Os países onde as pesquisas foram realizadas são, em sua maioria, do continente europeu (9/64,2%), principalmente Suécia (3), Finlândia, Inglaterra e Alemanha (com dois trabalhos em cada um desses países). Os ensaios analisados foram publicados em doze diferentes periódicos. Dois deles - *Acta Chirurgica Scandinavica/Supplementum* e *Dermatology* - publicaram dois artigos cada um, ou seja, o maior número de artigos considerando-se os periódicos isoladamente. Estados Unidos e Inglaterra lideraram quanto à origem dos periódicos (4 em cada um) em que os artigos foram publicados. Com relação aos autores dos ensaios, verificou-se a presença marcante de médicos em todos os estudos. A maioria das publicações (71,4%) tratava de pacientes com úlceras vasculogênicas, de origem venosa.

Para a análise qualitativa dos estudos, inicialmente foram classificados conforme o produto utilizado para comparação com o iodóforo: Grupo I –

Iodóforos x Outros Agentes Tópicos – 7 artigos (50%); Grupo II – Iodóforos x Coberturas – 6 artigos (42,9%); Grupo III – Iodóforos x sem Iodóforos – 1 artigo (7,1%).

Com relação às formulações dos iodóforos, utilizadas nos ensaios clínicos, Cadexomer-iodo (CI) 0,9% foi a mais freqüente (57,2%). Solução de PVP-I 5% foi utilizada em 14,3% dos estudos. As soluções utilizadas para limpeza das feridas foram variadas, sendo a solução fisiológica a mais freqüente (50%). Em 4 trabalhos, não foram descritas as soluções usadas nesse procedimento.

O uso dos iodóforos em feridas crônicas atendeu dois grandes objetivos: a prevenção/tratamento de infecção (1 estudo) e a cicatrização das feridas (5 estudos). Para os demais 8 artigos, ambos os objetivos foram propostos.

Dos 14 estudos analisados, metade (7) foi favorável à utilização dos iodóforos nas feridas crônicas, sendo 5 realizados em úlceras venosas de membros inferiores e dois junto aos pacientes com enxertos de pele. Além disso, 6 das 8 investigações que testavam ambos os objetivos - prevenção e/ou tratamento de infecção e cicatrização de feridas - demonstraram resultados favoráveis. Por fim, resultados positivos estiveram presentes apenas em um dos 5 trabalhos cujo objetivo era a avaliação isolada da cicatrização.

O maior número de publicações com resultados desfavoráveis ao uso dos iodóforos ocorreu em 1987 (2). Ressalta-se que, após a metade da década de 90, todos os resultados desses estudos mostraram-se favoráveis ao uso de iodóforos no cuidado de feridas crônicas.

DISCUSSÃO

Os iodóforos são anti-sépticos de largo espectro antimicrobiano, disponíveis em várias formulações. Muitos estudos já foram desenvolvidos para investigar sua eficácia, em diferentes formulações e apresentações, na prevenção ou tratamento de infecção de ferida, bem como sua influência no processo de cicatrização, comparando-o ou não com outros produtos também utilizados nessa

* Centro Cochrane do Brasil – seção brasileira da Colaboração Cochrane - Coleção de fontes de informação atualizada sobre medicina baseada em evidências, tanto para os provedores de atenção à saúde, como para os profissionais que atuam na área de pesquisa, educação e administração pública, em todos os níveis.

terapêutica. Apesar de tudo, o uso tópico dos iodóforos continua controverso.

Este trabalho propôs-se, então, a revisar as pesquisas do tipo ensaio clínico, relacionadas ao uso dos iodóforos no tratamento tópico de feridas crônicas, avaliando desde os objetivos e métodos empregados, aos resultados e conclusões, favoráveis ou não, buscando estabelecer as tendências de seu emprego nessas condições clínicas.

Quatorze ensaios clínicos que tratavam do uso de iodóforos no tratamento de feridas crônicas, visando a prevenção ou tratamento de infecção ou a influência no processo de cicatrização foram incluídos nesta revisão. As pesquisas foram realizadas em vários países, principalmente europeus, não tendo sido encontrada qualquer investigação desenvolvida no Brasil ou em outro país da América do Sul.

Sete ensaios clínicos compararam o uso de solução de iodóforo do tipo PVP-I ou CI com outros agentes tópicos em feridas crônicas (Grupo I), considerando a cicatrização ou diminuição do tamanho da ferida⁽⁹⁻¹⁵⁾.

Em um dos estudos^{*(9-10)}, ao final de oito semanas, 65% dos pacientes no grupo CI tiveram suas úlceras venosas completamente cicatrizadas, quando comparados a 50% no Grupo Dextranomer (D). Apesar de os autores observarem maior redução da ferida entre os pacientes do Grupo CI, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa, concluindo que o PVP-I não foi superior no tratamento das úlceras venosas. Também, em outro estudo⁽¹¹⁾, os autores obtiveram conclusões similares já que não foi observada diminuição significativa no tamanho da úlcera durante as primeiras seis semanas de tratamento com CI ou D, de acordo com os testes estatísticos.

Diferentemente desses resultados, ao pesquisar o uso de PVP-I comparado ao D, o autor⁽¹²⁾ demonstrou a superioridade do Dextranomer quanto ao menor tempo médio para a limpeza da úlcera - ferida sem exsudato, pus ou tecido desvitalizado - à diminuição da carga microbiana e à formação do tecido de granulação e de epitelização, com diferença estatisticamente significativa.

Comparando CI com outros tratamentos convencionais, os autores⁽¹³⁾ alcançaram resultados similares aos encontrados nos estudos anteriores⁽⁹⁻¹¹⁾, não verificando diferença significativa entre os grupos quanto à redução no tamanho das áreas de

úlceras venosas. Constataram, no entanto, significativa redução de dor durante as primeiras semanas de tratamento, utilizando o CI.

Em estudo similar⁽¹⁴⁾, no entanto, descreveram resultados favoráveis ao uso de CI. Após oito semanas de tratamento, 13 úlceras do Grupo CI estavam cicatrizadas, com diferença estatisticamente significativa em relação ao Grupo Tratamentos Convencionais - TC (que incluíram diferentes agentes). Na quarta semana de tratamento, o Grupo CI também foi significativamente mais efetivo que o TC em vários critérios avaliados: tamanho da úlcera, edema, eritema, exsudato, odor, presença de pus e dor. É interessante observar que, na 4ª semana, os pacientes tinham opção de mudar de tratamento e essa mudança também foi significativa em favor do Grupo CI.

Para outras úlceras crônicas, o ensaio⁽¹⁵⁾ comparou o uso tópico de sulfadiazina de prata (SP), PVP-I e solução fisiológica (SF), considerando a redução da carga microbiana e do tamanho da úlcera por pressão. Seus resultados mostraram diferença significativa em favor do grupo que usou SP, para ambos os objetivos.

Passando-se à análise comparativa de iodóforos com diferentes coberturas (Grupo II), pesquisadores da Universidade der Rohr⁽¹⁶⁻¹⁷⁾ compararam o uso de nova formulação de PVP-I - hidrogel lipossomal - e de um curativo impregnado com clorexedina (C) em pacientes após enxerto de pele. Um dos critérios relevantes utilizados foi a perda do enxerto e isso ocorreu somente em um paciente no grupo PVP-I comparativamente a cinco no grupo C ($p=0,01$). A taxa de re-epitelização e a qualidade do tecido em processo de cicatrização também foram avaliadas, sendo significativamente maiores no grupo PVP-I ($p<0,04$). O uso do PVP-I hidrogel lipossomal também mostrou maior tolerabilidade local e sistêmica, sem promover alterações significativas dos hormônios tireoidianos, confirmando a eficácia de seu uso.

Em outros dois estudos⁽¹⁸⁻¹⁹⁾, investigou-se o uso de soluções iodadas (CI ou PVP-I, respectivamente), no tratamento de úlceras venosas - comparando-o com o uso de coberturas: curativo hidrocolóide (CH) em ambos, além de gaze parafinada (GP) no primeiro estudo. Na primeira pesquisa⁽¹⁸⁾, analisou-se a redução do tamanho da ferida e da quantidade de esfacelos e verificou-se que ambos os critérios foram significativamente

* O mesmo estudo foi publicado em duas revistas diferentes (referências 9 e 10)

maiores entre os pacientes do grupo CI quando comparados aos outros dois grupos (CH e GP). Quanto ao impacto sobre a função tireoidiana, não foi encontrada disfunção glandular. Houve similaridade dos custos entre os grupos CI, CH e GP, embora a frequência de trocas dos curativos fosse maior no grupo CI. O outro estudo⁽¹⁹⁾, que utilizou os próprios pacientes como controles, também mostrou resultados favoráveis ao uso do PVP-I associado ao CH, comparativamente ao tratamento isolado com CH. Similarmente ao estudo anterior, concluíram que o PVP-I contribuiu para acelerar a taxa de cicatrização das úlceras venosas além de diminuir a carga microbiana.

Outros autores⁽²⁰⁻²¹⁾ também apresentaram conclusões favoráveis em seus estudos acerca do tratamento de úlceras venosas com o uso de CI comparado a tratamentos convencionais (TC) diversos, ao serem consideradas a cicatrização e a prevenção de infecção, através da diminuição da carga microbiana, além da ausência de alterações significativas dos hormônios tireoidianos.

Um único ensaio clínico avaliou a eficácia isolada do PVP-I (Grupo III) no tratamento de mediastinite pós-cirurgia cardíaca⁽²²⁾. Seus resultados não mostraram diferenças significativas entre os grupos (com e sem PVP-I) quanto à taxa de mortalidade e ao tempo de tratamento hospitalar, concluindo que o uso de irrigação com PVP-I não apresentou benefícios nesse tratamento. Os autores sugerem que melhores resultados são obtidos através de diagnóstico precoce, desbridamento e re-sutura da ferida, combinados com antibiótico sistêmico.

Buscando-se estabelecer as tendências de utilização dos iodóforos em feridas crônicas, verificou-se que, em metade dos estudos, os autores posicionaram-se favoráveis ao seu emprego, principalmente naqueles em que se compararam os iodóforos com diversos tipos de coberturas. Além disso, metade dos estudos que envolveram pacientes com úlceras venosas e os dois ensaios com enxertos de pele apontaram resultados favoráveis à utilização dos iodóforos, independentemente do objetivo a ser testado. Os estudos com pacientes portadores de feridas cirúrgicas infectadas e úlceras por pressão, porém, foram desfavoráveis ao uso de iodóforos.

Apesar de se tratar de ensaios clínicos, algumas considerações merecem ser descritas. Em alguns estudos observou-se o uso de diferentes tipos

de produtos⁽¹³⁻¹⁴⁾ que compuseram os TC, com diferentes influências sobre o processo de reparação tissular. Além disso, em alguns deles, foram empregados diferentes produtos de limpeza ou de manutenção da ferida^(12,20-21), o que poderia acarretar interação com os produtos tópicos prévia ou posteriormente usados ou ainda influência distinta sobre o processo de cicatrização. Por outro lado, metade dos ensaios clínicos não descreveu o processo de randomização para a composição dos grupos de tratamento^(10-12,14,18-20). Há que se considerar também o restrito tamanho das amostras nos estudos analisados.

CONCLUSÕES

Os resultados desta investigação não possibilitam definição quanto às tendências de utilização dos iodóforos na terapia tópica de feridas crônicas, principalmente em função do número de trabalhos desta amostra e da impossibilidade de realização de metanálise frente aos diferentes métodos empregados bem como falta de informações relevantes.

A busca de novas formulações dos iodóforos, mais eficazes e dotadas de menores efeitos adversos, provavelmente, apresenta-se como alternativa para as investigações futuras, assim como o estudo recente*⁽¹⁶⁻¹⁷⁾ que indica resultados favoráveis e promissores da utilização do PVP-I hidrogel lipossomal na cicatrização de feridas. Além disso, o desenvolvimento de novos estudos experimentais, controlados e randomizados, e que envolvam amostras maiores, somar-se-ão às evidências até aqui disponíveis para determinação mais precisa e segura acerca da utilização desses produtos em feridas crônicas, no que se refere à prevenção e tratamento de infecção bem como à aceleração do processo de restauração tissular.

AGRADECIMENTOS

À fundamental contribuição das Professoras Doutoras Kazuko Uchikawa Graziano e Mônica Antar Gamba, desde as etapas de desenvolvimento do desenho metodológico do estudo à defesa final da dissertação de mestrado, sob cujo formato o estudo foi apresentado.

* O mesmo estudo foi publicado em ano e revistas diferentes (referências 16 e 17).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Altemeier WA. Surgical antiseptics. In: Block SS, editor. *Desinfection, sterilization and preservation*. 3th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1991. p. 493-504.
2. Gottardi W. Iodine and iodine compounds. In: Block SS, editor. *Desinfection, sterilization and preservation*. 3th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1991. p.183-88.
3. Shelanski HA, Shelanski MV. PVP-iodine: history, toxicity, and therapeutic uses. *J Int Coll Surg* 1956; 25:727-34.
4. Diretrizes e normas para a prevenção e controle das infecções hospitalares de 1998, Pub. Portaria nº 2616. *Diário Oficial da União* 1998 maio 12, Seção 1, p.133-5.
5. Eaglstein WH, Falanga V. Chronic wounds. *Surg Clin North Am* 1997;77(3):689-700.
6. Polit DF, Beck CT, Hungler BP. *Fundamentos de pesquisa em enfermagem: métodos, avaliação e utilização*. 5ª ed. Poto Alegre: Artmed; 2004. p. 124-143.
7. LoBiondo-Wood G, Haber J. *Pesquisa em enfermagem: métodos, avaliação crítica e utilização*. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan; 1998.
8. Denser CPAC. *Processamento e reutilização de material odonto-médico-hospitalar de uso único: busca de evidências pela revisão sistemática de literatura científica*. [dissertação]. São Paulo (SP): Escola de Enfermagem/ USP; 2004.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS: REVISÃO DE LITERATURA

1. Tarvainen K. Cadexomer iodine (Iodosorb) compared with dextranomer (Debrisan) in the treatment of chronic leg ulcers. *Acta Chir Scand* 1988; 544 (Suppl):57-65.
2. Kero M, Tarvainen K, Hollmen A, Pekanmaki K. A Comparison of cadexomer-iodine with dextranomer in the treatment of venous leg ulcers. *Curr Ther Res* 1987; 42(5):761-7.
3. Moss C, Taylor AEM, Shuster S. Comparison of cadexomer-iodine and dextranomer for chronic venous ulcers. *Clin Exp Dermatol* 1987; 12(6):413-8.
4. Groenewald JH. An Evaluation of dextranomer as a cleansing agent in the treatment of the post-phlebotic stasis ulcer. *S Afr Med J* 1980; 57(20):809-15.
5. Steele K, Irwin G, Dowds N. Cadexomer-iodine in the management of venous leg ulcers in general practice. *Practitioner* 1986; 230 (1411):63-8.
6. Harcup JW, Saul PA. A study of the effect of cadexomer iodine in the treatment of venous leg ulcers. *Br J Clin Pract* 1986; 40(9):360-4.
7. Kucan JO, Robson MC, Heggors JP, Ko F. Comparison of silver sulfadiazine, povidone-iodine and physiologic saline in the treatment of chronic pressure ulcers. *J Am Geriatr Soc* 1981; 29(5):232-5.

8. Vogt PM, Hauser J, Robbach O, Bosse B, Fleischer W, Steinau H et al. Polyvinyl pyrrolidone-iodine liposome hydrogel improves epithelialization by combining moisture and antiseptics. A new concept in wound therapy. *Wound Repair Regen* 2001; 9(2):116-22.
9. Reimer K, Vogt PM, Broegmann B, Hauser J, Rossbach O, Kramer A et al. An innovative topical drug formulation for wound healing and infection treatment: in vitro and in vivo investigations of a povidone-iodine liposome hydrogel. *Dermatology* 2000; 201:235-41.
10. Hansson C, Persson L, Stenquist B, Nordin P, Roed-Petersen J, Westerhof W et al. The effects of cadexomer-iodine paste in the treatment of venous leg ulcers compared with hydrocolloid dressing and paraffin gauze dressing. *Int J Dermatol* 1998; 37(5):390-6.
11. Piérard-Franchimont C, Paquet P, Arrese JE, Piérard GE. Healing rate and bacterial necrotizing vasculitis in venous leg ulcers. *Dermatology* 1997; 194(4): 383-7.
12. Hillstrom L. Iodosorb compared to standard treatment in chronic venous leg ulcers - a multicenter study. *Acta Chir Scand* 1988; 544(Suppl): 53-6.
13. Skog E, Arnesjo B, Troeng T, Gjores JE, Bergljung L, Gundersen J et al. A randomized trial comparing cadexomer iodine and standard treatment in the out-patient management of chronic venous ulcers. *Br J Dermatol* 1983; 109(1):77-83.
14. Pasaoglu I, Arsan S, Yorgancioglu AC, Bozer AY. A simple management of mediastinitis. *Int Surg* 1995; 80(3):239-41.