



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

Raquel Colenci

**Biomembrana de celulose versus curativo com colagenase no
tratamento de úlceras venosas crônicas: ensaio clínico
randomizado, aberto e controlado**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção do título de
Doutora em Enfermagem.

Orientadora: Prof.^a Dr^a Luciana Patricia Fernandes Abbade

Coorientador: Prof. Dr Hélio Amante Miot

Botucatu

2017

Raquel Colenci

Biomembrana de celulose versus curativo com
colagenase no tratamento de úlceras venosas crônicas:
ensaio clínico randomizado, aberto e controlado

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção do título de
Doutora em Enfermagem.

Orientadora: Prof.^a Dr^a Luciana Patricia Fernandes Abbade

Coorientador: Prof. Dr Hélio Amante Miot

Botucatu

2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Colenci, Raquel.

Biomembrana de celulose versus curativo com colagenase no tratamento de úlceras venosas crônicas : ensaio clínico randomizado, aberto e controlado / Raquel Colenci. - Botucatu, 2017

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Luciana Patricia Fernandes Abbade
Coorientador: Hélio Amante Miot
Capes: 40401006

1. Curativos biológicos. 2. Colagenases. 3. Ensaio Clínico Controlado Aleatório. 4. Úlcera varicosa - Tratamento.

Palavras-chave: Biotecnologia; Ensaio clínico; Úlcera venosa.

Autor: Raquel Colenci

Título: Biomembrana de celulose versus curativo com colagenase no tratamento de úlceras venosas crônicas: ensaio clínico randomizado, aberto e controlado.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Campus de Botucatu, para obtenção do título de doutor

Orientador: Luciana Patricia Fernandes Abbade

Coorientador: Hélio Amante Miot

Comissão examinadora:

Prof. Dr. Silvio Alencar Marques

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Prof.(a). Dr(a). Márcia Aparecida Nuevo Gatti

Universidade do Sagrado Coração

Prof.(a). Dr(a). Beatriz Guitton Renaud Baptista de Oliveira

Escola de Enfermagem Aurora de Afonso Costa

Prof.(a). Dr(a). Sonia Regina Pérez Evangelista Dantas

Universidade de Campinas

Dedicatória

À minha família, que é o meu bem mais precioso

Agradecimentos

À Prof.^a Dr^a Luciana Patrícia Fernandes Abbade, muito obrigada por me fazer acreditar que seria possível e por me acompanhar durante esses quatro anos.

À Prof.^a Dr^a Sílvia Cristina Mangini Bocchi, coordenadora do Programa de Doutorado em Enfermagem da FMB, pela sua dedicação à pesquisa e à qualidade deste programa.

Aos pacientes por participarem do estudo e possibilitando que tudo isso fosse realizado.

Ao Prof. Dr Hélio Amante Miot pela presteza e dedicação na coorientação, na realização da análise estatística e contribuições para o desenvolvimento do estudo.

À Prof.^a Dr^a Mariangela Esther de Alencar Marques pela paciência e orientação na análise da angiogênese.

Ao Prof. Dr Juliano Vilaverde Schmitt pelo auxílio na organização e análise do banco de dados.

À enfermeira Jéssica dos Santos Jacinto pela participação enquanto aluna de iniciação científica, contribuindo muito na análise das áreas das úlceras.

Ao Pierre Basmaji - Diretor científico do Centro Innovatecs de Pesquisa e Desenvolvimento Biotecnológico por nos apresentar a biomembrana de celulose da Nanoskin e permitir que o trabalho fosse realizado fornecendo o material do estudo.

À Cristália por fornecer a colagenase para desenvolvimento do estudo.

À FAPESP pelo suporte financeiro para realização do estudo.

Aos professores Aristίδes Palhares Neto e Magda Cristina Queiroz Dell'Acqua pelas contribuições no Exame de Qualificação.

Aos professores Sílvio Alencar Marques, Marcia Aparecida Nuevo Gatti, Beatriz Guítton Renaud Baptista de Oliveira e Sonia Regina Pérez Evangelista Dantas pela participação na banca de defesa e pelas contribuições.

À Selma Cristina dos Santos por fazer a enfermagem com toda dedicação e pelo auxílio com os participantes do estudo.

Às enfermeiras Melissa Santiloni Montanha e Mariele Gobbo pela análise das imagens fotográficas e pelo apoio durante a realização do trabalho.

Às dermatologistas Gabriela Roncada Haddad e Ana Beatriz Bolini de Campos Oliveira Lima pelo auxílio na realização das biópsias.

Ao César Eduardo Guimarães, secretário da pós-graduação por sua gentileza nas orientações durante este curso.

À Gerência de Enfermagem do HCFMB hoje representada pela enfermeira Barbara Nery dos Santos pelo apoio para realização deste curso.

“Um samaritano, porém, que ia de viagem, aproximou-se do homem e, vendo-o, teve compaixão dele.

Chegando-se, atou-lhe as feridas, deitando nelas azeite e vinho e, pondo-o sobre o seu animal, levou-o para uma hospedaria e tratou-o.”

Lucas 10, 33-34

RESUMO

Colenci R. Biomembrana de celulose versus curativo com colagenase no tratamento de úlceras venosas crônicas: ensaio clínico randomizado, aberto e controlado. Botucatu: Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, 2017

Introdução: A biomembrana produzida com celulose é usada como pele substituta temporária no tratamento de úlceras de difícil cicatrização. Esse estudo avaliou a eficácia e segurança da biomembrana de celulose comparada ao curativo com colagenase para a redução de área de úlceras venosas, durante um período de 90 dias. **Método:** ensaio clínico controlado, randomizado e aberto com dois grupos de tratamento paralelos - grupo biomembrana de celulose e grupo colagenase – em participantes com úlcera venosa. Os dois grupos receberam terapia compressiva. O desfecho primário foi redução da área da úlcera (em centímetros quadrados) depois de 90 dias de tratamento (T90). Os desfechos secundários foram cicatrização, redução de tecidos desvitalizados, redução de exsudato, angiogênese, mudanças na qualidade de vida e segurança. A análise estatística foi por intenção de tratar e os dados foram analisados utilizando o software SPSS 20.0. Foi considerado significativo $p < 0,05$. **Resultados:** Foram randomizados 46 participantes com 73 úlceras venosas, 21 participantes com 36 úlceras no grupo colagenase e 25 participantes com 37 úlceras no grupo biomembrana. Houve uma redução de área da úlcera no T90 nos dois grupos, sem diferença estatística entre as duas intervenções ($p=0,66$). Cicatrização completa no T90 ocorreu em sete úlceras no grupo colagenase e 12 úlceras no grupo biomembrana, sem diferença significativa ($p= 0,20$); contudo, a biomembrana promoveu uma maior proporção de cicatrização precoce ($p=0,02$). Houve melhora na vitalidade do leito e na qualidade de vida em função do tempo ($p < 0,01$), porém sem diferença significativa entre os grupos. A análise do marcador CD34 mostrou que a fração vascular aumentou nos dois grupos ($p < 0,01$); contudo, o nível foi maior no grupo biomembrana ($p < 0,05$). Os eventos adversos não foram considerados relacionados aos produtos. **Conclusões:** A biomembrana de celulose é efetiva e segura no tratamento de úlceras venosas associada à terapia compressiva, com resultados similares aos do tratamento com colagenase. Por ser unicêntrico, foi difícil a inclusão de maior número de participantes e os resultados precisam ser confirmados por ensaios clínicos com maior tamanho amostral e multicêntricos. Não foi possível realizar cegamento dos participantes e do pesquisador devido ao aspecto diferente dos dois tipos de curativos.

Descritores: Úlcera venosa. Ensaio clínico. Biotecnologia.

ABSTRACT

Colenci R. Cellulose biomembrane versus collagenase dressing in the treatment of chronic venous ulcers: randomized, open, controlled clinical trial. Botucatu: Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, 2017

Background: A biomembrane produced from cellulose is used as temporary replacement skin in the treatment of ulcers with healing difficulties. This study assessed the efficacy and safety of cellulose biomembrane compared to those of a collagenase dressing in decreasing venous ulcer area during a 90 day period. **Methods:** controlled, randomized and open clinical trial with two parallel treatment groups - a cellulose biomembrane group and a collagenase group - in participants with venous ulcer. Both groups received compression therapy. The primary outcome was a reduction in ulcer area (square centimeters) after 90 days of treatment (T90). Secondary outcomes were healing status, devitalized tissue reduction, exudate reduction, angiogenesis, quality of life change and safety. The statistical analysis was of intention to treat, and data were analyzed using the software SPSS 20.0. A $p < 0.05$ value was considered significant. **Results:** We randomized 46 participants with 73 venous ulcers and 21 participants with 36 ulcers in the collagenase group and 25 participants with 37 ulcers in the biomembrane group. There was an ulcer area reduction at T90 in both groups, but the difference was not significant ($p = 0.66$). Complete healing prior to T90 occurred in seven ulcers in the collagenase group and 12 ulcers in the biomembrane group, without a significant difference ($p = 0.20$); however, the biomembrane promoted a greater proportion of precocious healing ($p = 0.02$). There was improved bed vitality and quality of life as a function of time ($p < 0.01$), but there was no significant difference between the groups. The marker CD34 analysis showed that the vascular fraction increased in both groups ($p < 0.01$); however, the level was higher in the biomembrane group ($p < 0.05$). No adverse events were considered related to the products. **Conclusions:** Cellulose biomembrane is effective and safe in the treatment of venous ulcers associated with compressive therapy, with similar results to those of collagenase treatment. Because it was unicentric, it was difficult to include a larger number of participants and the results need to be confirmed by clinical trials with larger sample size and multicentric. It was not possible to blind the participants and the researcher due to the different aspect of the two types of dressings

Descriptors: Venous ulcer. Clinical trial. Biotechnology.

Lista de figuras

Figura 1: Desbridamento enzimático com papaína gel 10% de lesão por pressão em região occipital	24
Figura 2: Curativo com gaze não aderente	30
Figura 3: Curativo com filme de poliuretano	31
Figura 4: Curativo com hidrocoloide	32
Figura 5: Curativo com espumas ou hidropolímeros	33
Figura 6: Curativo com alginato de cálcio em forma de fita pós deiscência cirúrgica	34
Figura 7: Curativo de alginato com colágeno	35
Figura 8: Curativo com carvão ativado com prata em úlcera pós furúnculo em paciente diabética	36
Figura 9: Curativo impregnado com prata nanocristalina	37
Figura 10: Curativo com biomembrana de celulose	38
Figura 11: Terapia por pressão negativa	39
Figura 12: UV em região maleolar D	45
Figura 13: Faixa elástica compressiva utilizada no estudo	48
Figura 14: Participante com UV em MIE e curativo com biomembrana de celulose	49
Figuras 15, 16 e 17: Mensuração da área da úlcera através do método planimétrico utilizando desenho dos contornos em filme plástico transparente. Fotografia digital da imagem	52
Figura 18: Anestesia local para biópsia de borda da úlcera	54
Figura 19: Biópsia de borda da úlcera com punch 4mm	54
Figura 20: UV de participante do estudo	55

Figura 21: Fluxograma da inclusão no estudo, alocação da intervenção, acompanhamento e análise dos dados

57

Lista de gráficos

Gráfico 1: Distribuição das 73 úlceras nos Tempos 0, 30, 60 e 90 de acordo com sua área em cm ² , por grupo de estudo.	60
Gráfico 2: Distribuição das 73 úlceras em relação à cicatrização de acordo com funções de sobrevivência de Kaplan-Meier, por grupo de estudo.	61
Gráfico 3: Distribuição das 73 úlceras de acordo com análise fotográfica da vitalidade do leito da úlcera de acordo com o Avaliador 1, por grupo de estudo.	62
Gráfico 4: Distribuição das 73 úlceras de acordo com análise fotográfica vitalidade do leito da úlcera de acordo com o Avaliador 2, por grupo de estudo.	63
Gráfico 5: Distribuição das 73 úlceras de acordo com análise do pesquisador da vitalidade do leito da úlcera, por grupo de estudo.	64
Gráfico 6: Distribuição das 73 úlceras de acordo com a quantidade de exsudato, por grupo de estudo.	65
Gráfico 7: Distribuição das 73 úlceras de acordo com a característica do exsudato, por grupo de estudo.	66
Gráfico 8: Distribuição dos 46 participantes de acordo com a pontuação no questionário de qualidade de vida, por grupo de estudo.	67
Gráfico 9: Distribuição dos 46 participantes de acordo com a avaliação da dor, por grupo de estudo. Realizada distribuição de probabilidade binomial negativo.	68
Gráfico 10: Distribuição da análise das imagens de imunohistoquímica de acordo com fração de área pelo marcador CD31, por grupo de estudo.	69
Gráfico 11: Distribuição da análise das imagens de imunohistoquímica de acordo com o índice de dilatação pelo marcador CD31, por grupo de estudo.	70
Gráfico 12: Distribuição da análise das imagens de imunohistoquímica de acordo com fração de área pelo marcador CD34, por grupo de estudo.	71
Gráfico 13: Distribuição da análise das imagens de imunohistoquímica de acordo com o índice de dilatação pelo marcador CD34, por grupo de estudo.	72

SUMÁRIO

1. Introdução.....	14
1.1 Definição de ferida cutânea e úlcera venosa.....	14
1.2 Terapia Compressiva	15
1.3 Biomembrana.....	15
1.4 Revisão de literatura sobre os aspectos fundamentais da abordagem local de feridas.....	18
1.4.1 Avaliação da ferida.....	18
1.4.2 Limpeza da ferida	19
Técnica de limpeza da ferida.....	19
Soluções de limpeza para as feridas	20
1.4.3 Desbridamento das feridas.....	22
1.4.4 Controle de infecção/inflamação da ferida (Letra I do TIME).....	24
1.4.5 Controle de exsudato (Letra M do TIME).....	26
1.4.6 Manejo da pele peri úlcera (Letra E do time).....	26
1.4.7 Principais tipos e indicações de produtos e curativos utilizados para tratamento de feridas	26
2 Objetivos	43
2.1 Objetivo primário.....	43
2.2 Objetivos secundários	43
3 Método.....	44
3.1 Tipo de estudo.....	44
3.2 Participantes.....	44
3.3 Critérios de Inclusão	44
3.4 Critérios de Exclusão	45
3.5 Critérios de descontinuação	46
3.6 Cálculo do tamanho amostral	47
3.7 Critérios de randomização	47
3.8 Delineamento do Estudo e plano de tratamento	47
3.9 Definições para as variáveis.....	49
3.10 Variáveis	50
3.11 Coleta de dados	54

3.12	Cronograma de Avaliações e Procedimentos do Estudo	54
3.13	Análise estatística	55
4	Resultados	57
5	Discussão	74
6	Conclusões.....	78
	Referências	80
	ANEXO I.....	88
	PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	88
	ANEXO II.....	90
	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	90
	ANEXO II.....	92
	DROGAS QUE O PACIENTE DEVE PARAR DE UTILIZAR PELO MENOS DUAS SEMANAS ANTES DA RANDOMIZAÇÃO	92
	ANEXO III.....	93
	Questionário versão brasileira (VLU-Qol-Br).....	93
	ANEXO IV	95
	PLANILHA DE AVALIAÇÃO DAS IMAGENS FOTOGRÁFICAS DAS ÚLCERAS	95
	ANEXO V.....	96
	Ficha Clínica	96

1. Introdução

1.1 Definição de ferida cutânea e úlcera venosa

Feridas ou úlceras podem ser definidas como perda da cobertura cutânea, podendo atingir não apenas a pele, mas também os tecidos subcutâneos, músculos e ossos. Podem ser causadas por traumas que tenham origem interna ou externa ao tecido afetado e variam desde uma lesão aguda e controlada até uma agressão generalizada. Com o aumento da longevidade e, conseqüentemente, das doenças crônicas e da prevalência das vítimas de trauma nos hospitais, há uma maior frequência das feridas ditas “difíceis”, gerando maior preocupação dos profissionais da área da saúde e também dos gestores, visto que há um impacto com os custos dos tratamentos destinados à estas lesões (1) (2).

São consideradas feridas crônicas aquelas que não cicatrizam por um período inferior a 6 semanas e a abordagem inclui diagnóstico etiológico e terapia adequados (3). Vale ressaltar que os custos dos tratamentos podem ser aumentados desnecessariamente pela ausência de padronizações e uso não crítico das abordagens (1).

A cicatrização da pele é um processo dinâmico, contínuo, complexo e interdependente, composto por uma série de fases sobrepostas. O atraso do processo de cicatrização está diretamente relacionado à diversos fatores locais e sistêmicos como infecção, baixa perfusão tecidual, corpos estranhos, radioterapia, agentes químicos, alterações nutricionais, má oxigenação tecidual, obesidade, idade avançada, medicamentos sistêmicos como os anti-inflamatórios e corticosteroides, estresse, tabagismo, coberturas inadequadas e doenças crônicas tais como diabetes mellitus, doença arterial periférica e insuficiência venosa (4).

A úlcera venosa (UV) é o estágio mais avançado da doença venosa crônica (DVC) e causa mais comum das úlceras de membros inferiores (70%). A importância da DVC e das UVs está associada ao número de pessoas atingidas e o impacto socioeconômico, reduzindo a capacidade de participação social e desenvolvimentos de atividades profissionais, interferindo negativamente na qualidade de vida e impondo restrições financeiras. O prognóstico é ruim, porque a cicatrização é demorada e úlceras recorrentes são comuns (5).

Estudos a respeito da prevalência e incidência de UV ainda são escassos e pouco se conhece sobre sua distribuição no Brasil e nas diferentes regiões do país, porém acomete grande parte da população brasileira, constituindo um problema que merece atenção especial por parte dos profissionais da área da saúde. Em pessoas acima dos 65 anos, a incidência pode

ser superior a 4% (6).

Portanto, o curativo utilizado para tratamento de UVs consiste em uma das etapas e deve ser realizado pela associação de diversas áreas do cuidado. O primeiro passo a ser considerado é diagnosticar a causa da lesão e a partir desse diagnóstico propor um tratamento. No caso de pacientes com UVs, os tratamentos atuais incluem o uso de terapia compressiva associada a curativos não aderentes (7).

1.2 Terapia Compressiva

A terapia compressiva é o tratamento reconhecido de escolha para úlceras venosas, pois aumenta as taxas de cicatrização de úlceras em comparação com nenhuma compressão (8). O objetivo é proporcionar compressão graduada ao membro inferior, a fim de melhorar o retorno venoso e reduzir o edema e melhorar as taxas de cicatrização. Existem diversos tipos e formas de terapia compressiva. O sistema de camada única ou multicamadas (as ataduras são aplicadas em camadas geralmente com materiais adicionais, como preenchimento). O sistema de compressão pode conter ainda materiais elásticos, inelásticos ou uma combinação dos dois (9).

Os sistemas de terapia de compressão podem ser categorizados de acordo com a pressão produzida (8):

- Leve: 14 - 17mmHg
- Moderado: 18- 24 mmHg
- Alta: 25-35 mmHg
- Muito alta (extra high): acima de 60 mmHg

Vale ressaltar que os sistemas multicamadas que contêm uma bandagem elástica são mais eficazes no processo de cicatrização comparado ao sistema de camada única (8).

1.3 Biomembrana

Em relação aos curativos, existe a linha de bioprodutos, como por exemplo a biomembrana de celulose. A celulose bacteriana é uma celulose natural produzida de várias formas por síntese bacteriana pela bactéria gram-negativa *Gluconacetobacter xylinus*. A bactéria usa a sucrose para produção do material tipo celulose, ou seja, a bactéria possui propriedades de produzir um biopolissacáride, resultando em finos filmes ou outras composições, sendo uma película altamente hidratada produzida por uma montagem aleatória de fibras em nanopartículas, como a partir da seringueira *Hevea brasiliensis* ou da cana de açúcar. É considerada um polímero natural promissor com diversas aplicações, especialmente para reparação tecidual da pele (10) (11) (12).

As muitas vantagens da celulose bacteriana, tais como biocompatibilidade, conformabilidade, elasticidade, transparência, capacidade de manter um ambiente úmido e absorver o exsudado durante a fase inflamatória proporciona um grande potencial de aplicação em cicatrização de feridas(13).

As matrizes são desenvolvidas para dar suporte às células, promovendo diferenciação e proliferação celular, favorecendo formação de um novo tecido (14) É indicada como pele temporária substituta.

Os ensaios clínicos para sua utilização no tratamento de UV são poucos e não há reações adversas descritas. No quadro 1 estão apresentados os ensaios clínicos randomizados realizados com biomembrana de celulose.

Quadro 1: Ensaios clínicos randomizados publicados entre 2004 a 2017 sobre biomembrana de celulose para tratamento de UV

Autor, ano	Nº participantes	Tratamento	Controle	Conclusão
Alvarez 2004 (15)	24	Curativo de biocelulose	Gaze não aderente	<ul style="list-style-type: none"> • Eficácia no tratamento de UV • Promoveu desbridamento autolítico e redução da dor • Redução no tempo de cicatrização, semelhante ao grupo controle
Slezak 2004 (16)	93	Membrana de celulose	Hidrocoloide	<ul style="list-style-type: none"> • A aplicação da membrana de celulose produz melhores resultados terapêuticos do que um curativo hidrocoloide. • A taxa de cicatrização foi maior para úlceras maiores
Alvarez 2012 (17)	48	Curativo de biocelulose	Gaze não aderente	<ul style="list-style-type: none"> • Desbridamento autolítico mais rápido e mais efetivo em relação ao grupo controle
Frade 2012 (18)	21	Biomembrana vegetal	Fibrinolizina associada a cloranfenicol	<ul style="list-style-type: none"> • A biomembrana foi importante na indução da cicatrização das UVs em comparação ao tratamento controle • Promoveu formação vascular
Cavalcanti 2017 (19)	25	Membrana de celulose bacteriana	óleo de triglicérides	<ul style="list-style-type: none"> • Os dois grupos apresentaram redução da área de úlcera e melhora da dor

Diante dos diversos tipos produtos para limpeza e coberturas das feridas, há necessidade da busca de evidências científicas que direcione a prática clínica.

1.4 Revisão de literatura sobre os aspectos fundamentais da abordagem local de feridas

O tratamento de feridas agudas e crônicas envolve avaliação global do paciente e escolha da terapia adequada, não apenas direcionada a ferida, mas também direcionada a causa da mesma. A escolha da terapia deve ser feita de acordo com as evidências disponíveis para indicação e uso dos produtos de maneira apropriada. Devido a esta necessidade, foi realizada uma análise qualitativa da literatura para a identificação de produções científicas em busca de atualizar os conceitos envolvidos na resolução de feridas, em seus diversos aspectos, ressaltando a importância da atuação multidisciplinar, bem como a percepção do paciente como um todo. Cabe ressaltar que a progressão tecnológica na área de tratamento de feridas acontece de maneira muito rápida, assim, buscamos apresentar recursos que podem auxiliar o processo de cicatrização e os principais tipos de produtos disponíveis no mercado brasileiro.

1.4.1 Avaliação da ferida

Na prática de cuidados com feridas foi desenvolvido em 2003 o acrônimo TIME (sigla em inglês) por um grupo de profissionais que trabalham com cicatrização. O objetivo da utilização é facilitar a avaliação dos fatores que interferem negativamente no processo de cicatrização e otimizar o manejo das feridas. Vem sendo largamente utilizado como um guia prático para avaliação e manejo principalmente das feridas crônicas. Para feridas agudas não há uma forma sistematizada de avaliação, porém o TIME também pode ser aplicado em algumas situações. Assim, o TIME retrata conceitos básicos para observação clínica e intervenções relativas ao preparo do leito, agrupados em quatro áreas (20) (21):

- Tecido (*tissue*): avaliação e desbridamento de tecido não viável na superfície da ferida.
- Infecção/inflamação (*infection/inflammation*): avaliação da presença de infecção ou inflamação de cada ferida, necessidade de uso de antisséptico tópico e/ou antibiótico sistêmico para controle de infecção e gestão adequada de inflamação ou infecção.
- Controle de umidade (*moisture imbalance*): avaliação e gestão da causa e controle de exsudato da ferida.
- Bordas (*edge*): avaliação das bordas da ferida e da pele ao redor.

A partir desse conceito, faremos uma descrição das etapas do processo de tratamento local das feridas.

1.4.2 Limpeza da ferida

O preparo do leito, incluindo limpeza e desbridamento, são princípios importantes do manejo, visto que a ferida precisa estar limpa e com bom tecido de granulação para cicatrizar (22).

Não há forte evidência na literatura sobre a escolha entre limpeza e desbridamento, porém, há um forte consenso que a presença de tecido morto, corpos estranhos, e detritos impedem a cicatrização. Assim, a recomendação inicial para tratamento é que tecidos mortos devem ser radicalmente removidos (23).

A limpeza é etapa fundamental no tratamento local e deve ser realizada por meio da aplicação de fluido não tóxico, capaz de remover do leito da ferida o tecido necrótico liquefeito, exsudato, corpos estranhos, incluindo restos da cobertura anterior, sem causar danos aos tecidos viáveis, para criar um ambiente ótimo para cicatrização(24).

Não há evidências científicas sobre qual a melhor técnica de limpeza, independente do ambiente em que se realiza o curativo (hospitalar, ambulatorial ou domiciliar). Um ponto de divergência é o entendimento e uso dos termos estéril e limpo aplicados na prática clínica.

Primeiro, cabe conceituar antissepsia, sendo descrita como destruição de micro-organismos existentes nas camadas superficiais ou profundas da pele, mediante aplicação de um agente germicida de baixa causticidade, hipoalergenico e passível de ser aplicado em tecido vivo (25). O conceito inicial de antissepsia data do final do século 18 e que a partir daí, foram realizadas diversas tentativas de chegar a um produto que atingisse a antissepsia e fosse segura. Os principais problemas relacionados a vários antissépticos não eram relacionados à eficácia da antissepsia, mas aos efeitos que ocorriam como resultado da absorção sistêmica e toxicidade tissular (26).

Técnica de limpeza da ferida

O conceito de técnica de curativo estéril refere-se ao meio livre de micro-organismo. Envolve estratégias utilizadas nos cuidados aos pacientes para reduzir a exposição aos micro-organismos e manter objetos e áreas livres de micro-organismos tanto quanto seja possível. Isso envolve lavagem cuidadosa das mãos, uso de campos, luvas, instrumentais e curativos estéreis. A técnica estéril é considerada mais apropriada em setores hospitalares de cuidados agudos, para pacientes com risco de infecção e para realização de certos procedimentos como desbridamento mecânico e cirúrgico (27) (28).

A técnica limpa significa livre de sujidades. Envolve estratégias utilizadas nos cuidados aos pacientes para redução global do número de micro-organismos ou para prevenir ou reduzir o risco de transmissão de micro-organismos de uma pessoa para outra ou de um lugar para outro. Envolve lavagem das mãos, manutenção do ambiente limpo, uso de luvas de procedimentos e instrumentais estéreis e prevenção de contaminação direta de materiais. São mais apropriadas para cuidados crônicos, domiciliares, pacientes com baixo risco de infecção e pacientes com feridas crônicas (27) (28).

Não há um consenso de opinião de especialistas ou evidência científicas sobre o uso de técnica de curativo limpo ou estéril na limpeza de feridas crônicas. As pesquisas são limitadas e inconclusivas sobre essa questão, principalmente relacionado ao impacto no processo cicatricial. Evidências limitadas indicam que a técnica limpa reduz custos e deve reduzir o tempo de realização (27) e portanto são as preconizadas para os pacientes com feridas crônicas em ambiente domiciliar.

Soluções de limpeza para as feridas

Em relação à solução de limpeza, a salina (soro fisiológico 0,9%) tem sido mais indicada para a maioria das feridas, por ser isotônica, ter o mesmo pH do plasma, não alergênica e não interferir no processo de cicatrização normal (29). Entretanto, quando as feridas se apresentam com grande quantidade de tecidos desvitalizados, com colonização crítica/infecção superficial e com mau odor, a limpeza com soro fisiológico 0,9% pode ser insuficiente para se atingir os resultados de limpeza. Então, na prática clínica, principalmente quando há estas situações anteriormente citadas, procura-se utilizar outras substâncias que tenham maior poder antisséptico.

Alguns antissépticos são comumente utilizados como a clorexidina, ácido acético, permanganato de potássio, solução de Dakin. Estes compostos tem ação antibacteriana e geralmente são seguros quando aplicados na pele íntegra. Porém, esses agentes podem causar alguma toxicidade para o tecido de granulação, como prolongar a resposta inflamatória aguda ou atrasar a produção de colágeno (30) e portanto não são recomendáveis para limpeza de feridas crônicas.

Uma revisão sistemática (29) comparou o uso de água corrente e solução salina (soro fisiológico 0,9%) para limpeza de feridas. O estudo retrata que embora várias soluções tenham sido recomendadas para limpeza de feridas, a solução salina 0,9% é favorecida. A água da torneira é comumente usada na comunidade para a limpeza de feridas porque é facilmente acessível, eficiente e de baixo custo; no entanto, há um debate não resolvido sobre

seu uso. Não há evidências de que o uso de água da torneira para limpar feridas agudas em adultos ou crianças, e se sua utilização aumenta ou reduz o risco de infecção. Não há fortes indícios de que a limpeza de feridas, por si só aumenta a cura ou reduz a infecção. Há uma ressalva para uso de água corrente nos países em que não há fornecimento adequado de água potável.

O iodo é um dos antissépticos mais conhecidos e vem sendo utilizado há mais de um século, contudo, há uma discussão sobre seu uso para tratar ou prevenir infecção de feridas, no sentido que o iodo causa reações alérgicas, é menos eficaz devido a baixa penetração e tem influência negativa na regeneração tissular devido a um efeito tóxico nas células (31). Os resultados de investigação realizada sobre seu uso na terapia tópica de feridas crônicas não possibilitaram a definição da tendência de sua utilização. Há atualmente a busca de novas formulações dos iodóforos, mais eficazes e dotadas de menores efeitos adversos, provavelmente, como alternativa para investigações futuras (32).

Em contrapartida, em revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados que investigou possíveis efeitos clínicos positivos e negativos do iodo no tratamento de todos os tipos de feridas (31), o iodo não levou a redução ou prolongamento do tempo de cicatrização das feridas, comparado a outros curativos ou agentes antissépticos. A revisão conclui que o uso do iodo no tratamento de feridas é ainda defensável porque a melhor evidência disponível mantém que não há supostos efeitos nocivos ou atraso na cicatrização da ferida, particularmente em feridas crônicas e queimaduras. Somado a isso, os efeitos do iodo são os mais bem documentados entre os agentes antissépticos atualmente disponíveis. E conclui ainda que há necessidade de realização de ensaios clínicos de alta qualidade abordando a eficácia do iodo para tratamento e prevenção de infecção em feridas.

Outra substância atualmente muito utilizada para limpeza é a polihexanida. Desde os anos 60, esta substância era utilizada na indústria com boa eficácia bactericida, porém a toxicidade ainda era desconhecida. Após pesquisas na área médica, em 1994 a Suíça aprovou sua utilização. Atualmente, é uma substância antimicrobiana altamente adequada para uso em feridas agudas e crônicas criticamente colonizadas ou infectadas. Essa avaliação positiva é atribuível particularmente ao amplo espectro antimicrobiano, boa tolerabilidade de células e tecidos, capacidade de se ligar a matriz orgânica, baixo risco de sensibilização de contato e efeito promotor de cicatrização. Além disso, não há risco relatado de desenvolvimento de resistência a microorganismos (26). Polihexanida é um antisséptico de largo espectro com

excelente tolerância e perfil de baixo risco. A ação físico-química previne ou impede o desenvolvimento de resistência bacteriana. Assim, polihexanida é adequada e útil na luta contra a multirresistência bacteriana (33) (26). A polihexanida associada ao surfactante betaína tem sido identificada como efetiva no desbridamento autolítico e estudo realizado encontrou que a solução promoveu o preparo do leito da ferida, reduziu sinais inflamatórios e acelerou a cicatrização em úlceras venosas (22).

Assim, de acordo com esses dados, é possível concluir que o processo de limpeza de feridas crônicas pode ser feito com água corrente ou solução salina. O uso da polihexanida é um importante aliado nesse processo, porém vale comentar que seu custo ainda é considerado elevado.

1.4.3 Desbridamento das feridas

O gerenciamento do tecido do leito ulcerado inclui medidas para remoção de estruturas desvitalizadas, como tecidos necróticos ou corpos estranhos, excesso da carga bacteriana e pode ser resumido pelo termo desbridamento (20) (34). Faz parte da letra T do TIME. A análise racional de remoção desses componentes da ferida baseia-se no fato de que tecidos desvitalizados e infectados favorecem a persistência da ferida na fase inflamatória através da liberação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias.

Há cinco tipos de desbridamento: autolítico, mecânico, cirúrgico, enzimático, e biológico (1). A escolha pelo tipo de desbridamento deve ser feita baseada na quantidade de tecido desvitalizado a ser removido, o quadro infeccioso associado e fatores individuais do paciente (sensibilidade à dor e fatores de risco) (1) (34). Também vale ressaltar que os desbridamentos podem ser intermitentes ou contínuos e muitas vezes com associação de técnicas no mesmo paciente.

Desbridamento autolítico

Caracterizado por processos paralelos de limpeza enzimática poupando o tecido de granulação, portanto seletivo e altamente eficiente dentro do contexto de cicatrização fisiológica. Promovido por meio da utilização de curativos oclusivos que mantem o meio úmido no leito da ferida, ativando células fagocíticas e enzimas proteolíticas do próprio paciente, favorecendo a degradação dos tecidos inviáveis. Não é indicado para feridas com áreas de necrose extensa por ser menos eficiente (1) (35).

Os hidrogéis e hidrocoloides são os produtos mais indicados para esse tipo de desbridamento, porém sua indicação ainda deve ser feita de forma crítica, devido ao aumento do potencial de irritação e sensibilização, particularmente em pacientes com úlceras de perna (1).

Outro produto indicado para esse tipo de desbridamento é a polihexanida associada à betaina em forma de gel (36).

Desbridamento mecânico

É um tipo de desbridamento efetivo e barato. Pode transformar feridas crônicas em agudas e conseqüentemente passar pelas fases fisiológicas da cicatrização. É contra indicado quando fenômenos de patergia são prováveis, como no pioderma gangrenoso. A desvantagem desse método é que não é seletivo e pode ser doloroso (1).

Pode ser realizado por hidroterapia, com o uso de jatos de água para lavar resíduos da superfície da ferida. Outra forma de desbridamento mecânico é terapia úmido-seco, onde a gaze úmida é aplicada a uma ferida e deixa-se secar. Uma vez seco, é removida do leito da ferida e leva consigo tecido viável e não viável que aderiu à gaze (34).

A terapia por pressão negativa pode facilitar o desbridamento de tecidos inviáveis, porém quando há mais de 20% de tecidos desvitalizados, é indicada a remoção destes tecidos antes do uso da pressão negativa (21).

Desbridamento cirúrgico

Pode ser realizado com bisturi, cureta ou tesouras e necessita de treinamento para realização. A indicação do desbridamento cirúrgico inclui sinais de infecção local, infecção sistêmica com foco na ferida e grandes áreas de necrose ou tecido desvitalizado. O desbridamento cirúrgico superficial realizado com cureta e anestesia local, também está indicado em feridas crônicas com menos tecidos desvitalizados e feridas com colonização crítica para possível quebra dos biofilmes. A dor deve ser tratada apropriadamente quando necessário (23).

É um método rápido, porém, além da dor, deve ser levado em consideração risco de sangramento, translocação bacteriana com bacteremia, lesões em estruturas vitais como tendões e nervos e o risco potencial da anestesia (34).

Desbridamento enzimático

Realizado por meio da aplicação de enzimas proteolíticas no leito da ferida (figura 1), capazes de digerir quimicamente tecidos inviáveis. A ação efetiva depende de várias semanas de tratamento. É um processo pH dependente, ou seja, a ação das enzimas proteolíticas sofre influência do pH do leito e pode ser inativada por outros agentes. São exemplos de enzimas proteolíticas papaína, collagenase e fibrinolisisina (1) (37). No item 8 deste artigo há uma descrição sobre cada um destes produtos.



Figura 1: Desbridamento enzimático com papaína gel 10% de lesão por pressão em região occipital.

Fonte: autores

Desbridamento biológico

Também conhecido como Maggot terapia, trata-se da aplicação de larvas criadas em laboratório no leito da ferida. As secreções da larva (leucina, aminopeptidases, collagenases, entre outros) causa a quebra do tecido necrótico, poupando os tecidos vitais, além de ter um efeito anti-inflamatório e pró-angiogênico. Não é um método disponível de forma sistemática no Brasil (1).

1.4.4 Controle de infecção/inflamação da ferida (Letra I do TIME)

A prevenção e gestão de colonização crítica e biofilme em feridas crônicas torna-se um objetivo primário do tratamento, sendo a presença de biofilme reconhecida como uma das principais causas de lentificação da cicatrização de feridas crônicas (22).

O biofilme é caracterizado pela formação de mosaicos tridimensionais de micro-organismos, que se acumulam e organizam em superfícies dentro de um polímero extracelular, ou glicocálice, com canais de água intercalados. São resistentes às terapias convencionais, cujos mecanismos estão em fase de estudos (38) (39).

Estratégias de tratamento sistêmico com antibióticos são necessários para feridas crônicas infectadas, enquanto que para feridas não infectadas onde a presença de biofilme impede a

cura, as estratégias a serem adotadas são locais e visam quebrar o biofilme, promovendo redução da carga bacteriana e desfavorecendo sua reconstituição (9).

Após limpeza adequada do leito da ferida e os tecidos inviáveis removidos por meio de desbridamentos, é sugerido que um produto antimicrobiano seja utilizado para prevenir que o biofilme se forme novamente. Vários produtos antibacterianos são citados na literatura e podem ser utilizados como ácido acético, mel, iodo, polihexanida e prata (22). A escolha deve levar em consideração a toxicidade do produto ao tecido de granulação.

Em relação ao uso de antibióticos tópicos ou sistêmicos, para tratamento de infecções foi realizada uma revisão sistemática com o objetivo de determinar os efeitos dos antibióticos sistêmicos, antibióticos tópicos e antissépticos na cicatrização de úlceras venosas e concluíram que não há evidência disponível para apoiar o uso rotineiro de antibióticos sistêmicos na promoção da cicatrização de úlceras venosas. Contudo, a lacuna de evidências confiáveis significa que não é possível recomendar a descontinuação dos agentes. E finalizam que à luz do crescente problema da resistência bacteriana aos antibióticos, atuais diretrizes de prescrição recomendam que as preparações antibacterianas devam ser usadas somente em casos de infecção clínica, não para colonização bacteriana (40).

É importante ressaltar que toda ferida aberta é colonizada com microrganismos, porém não há consequências clínicas, quando não há evidência de infecção e a cicatrização acontece como esperado. A recomendação de indicação de antibióticos sistêmicos é para feridas com sinais clínicos de infecção como secreção purulenta ou algumas das manifestações cardinais da inflamação (eritema, calor, dor ou sensibilidade, ou endurecimento). O uso de agentes antimicrobianos tópicos como curativo com prata ou iodo é indicado, inclusive para auxiliar na remoção do biofilme. Os tratamentos tópicos podem revelar-se útil com o problema crescente de organismos multirresistentes que são intratáveis com a maioria dos agentes sistêmicos (30).

As feridas são colonizadas em graus variados, mas quando as defesas do organismo estão enfraquecidas localmente ou sistemicamente, ou o agente de colonização é persistente, o nível de colonização torna-se crítico, e pode levar a infecção clínica estabelecida. Diversos tipos de produtos e curativos são estudados com objetivo de controlar a colonização e a infecção.

O foco no cuidado com feridas é o desafio da prevenção de infecção e promoção de cicatrização. Curativos que associam a prata para controle local de infecção e cicatrização mais rápida são largamente utilizados, porém há contradições nos estudos que avaliaram seu uso. Em revisão sistemática, os resultados da metanálise reforçam a proposição que curativos

impregnados com prata melhoram a cicatrização de feridas de membros inferiores em curto prazo. No entanto, devido à falta de dados de ensaios com maior tempo de seguimento, em longo prazo, os efeitos permanecem obscuros (41).

Outro estudo concluiu que os ensaios clínicos são pobres e pequenos, mostrando que não há evidências suficientes para apoiar o uso de curativos e agentes tópicos com prata, pois em geral, esses tratamentos não promoveram a cicatrização ou a prevenção de infecção, indicando a necessidade de novos estudos (42). A mesma conclusão foi encontrada pela revisão sistemática da Cochrane, onde os autores concluíram que faltam evidências para apoiar o uso rotineiro dos curativos com prata (40).

1.4.5 Controle de exsudato (Letra M do TIME)

Feridas exsudativas são difíceis de manejar e para a escolha do curativo adequado vários fatores devem ser considerados como tamanho da ferida, presença de infecção e volume de exsudato. A quantidade de exsudato pode ser um problema se não for manejado efetivamente, podendo levar a maceração e dermatite peri úlcera, atraso na cicatrização, odor, infecção e aumento do número de trocas de curativo, aumentando gastos financeiros. Vale ressaltar que também é importante considerar outros fatores para redução do exsudato como elevação dos membros para redução de edema e uso de diuréticos para tratamento de insuficiência cardíaca (43).

Os principais curativos para feridas exsudativas são: alginato de cálcio em placa, hidrofibra, carvão ativado e espumas. Também a terapia por pressão negativa é uma opção para este tipo de feridas.

1.4.6 Manejo da pele peri úlcera (Letra E do time)

A avaliação da pele peri úlcera bem como das bordas da ferida pode indicar o progresso da contração e epitelização da ferida, além de confirmar se o tratamento proposto é efetivo ou há necessidade de reavaliação. É importante avaliar a condição da pele peri úlcera, pois umidade e maceração de bordas podem dificultar a cicatrização (20) (21) e portanto quando presentes indicam a necessidade de curativos com maior capacidade de absorver o excesso de exsudação, como aqueles já referidos no controle da umidade.

1.4.7 Principais tipos e indicações de produtos e curativos utilizados para tratamento de feridas

A escolha do curativo correto é tarefa difícil e desafiadora. Nesse sentido alguns fatores devem ser considerados (44):

- Fatores relacionados à ferida e a pele adjacente: etiologia, tamanho, profundidade, localização anatômica, volume de exsudato, risco ou presença de colonização/infecção, condições da pele adjacente tais como presença de maceração peri úlcera e eczema de contato.
- Fatores relacionados ao paciente: condições nutricionais, doenças de base, necessidade de controle da dor, preferências.
- Fatores relacionados ao curativo: indicação, contraindicação, vantagens e desvantagens, disponibilidade, durabilidade, adaptabilidade, facilidade de uso e acesso ao produto.

Pode-se afirmar que o tipo de curativo a ser utilizado vai depender da fase de cicatrização que está a ferida, portanto é um processo dinâmico e um mesmo paciente pode utilizar diferentes tipos de curativo durante sua evolução dependendo das condições da ferida em cada avaliação. Assim, faremos uma descrição dos principais tipos de curativos disponíveis no Brasil para uso clínico, suas indicações, vantagens e limitações. É importante ressaltar que esta revisão não tem a intenção de citar todos os tipos e associações de curativos, pois devido ao grande desenvolvimento tecnológico nesta área, certamente alguns curativos recentemente lançados no Brasil ou ainda a serem lançados podem não estar contemplados a seguir. Os autores informam que não há conflitos de interesse neste trabalho. A citação dos nomes comerciais tem a intenção de exemplificar as principais marcas disponíveis no mercado brasileiro. Também vale ressaltar que a maioria dos curativos oclusivos e semioclusivos são encontrados apenas em casas específicas que vendem material cirúrgico e hospitalares e alguns são disponibilizados na rede de atenção básica.

Ácidos graxos essenciais (AGE)

Composição: ácidos graxos de origem vegetal

Ação: é descrita com capacidade de formar uma barreira protetora para a pele, impedindo maceração, além de ser de importância nos processos de inflamação celular, nutrição celular local e capacidade de regeneração dos tecidos, proporcionando alívio após a sua aplicação (45)

Indicação: tratamento e prevenção de dermatites e lesões

Período de troca: óleo embebido na gaze ou rayon com troca a cada 24 horas

Vantagens: baixo custo, fácil aplicação e acesso

Limitações: Pode causar dermatite de contato por sensibilização em alguns casos. Falta de evidências científicas baseadas em estudos clínicos sobre a ação do AGE na cicatrização de feridas (45)

Custo: frasco de 200ml entre R\$8 e R\$30

Principais nomes comerciais: Dersani[®], AGE Curatec[®], Óleo de Girassol Moph Derm[®]

Colagenase

Composição: enzima seletiva (colagenase) derivada da bactéria *Clostridium histolyticum*

Ação: considerado um método efetivo e seletivo por agir no colágeno presente no tecido necrótico sem prejudicar o tecido de granulação (46)

Indicação: curativo primário para manutenção de desbridamento

Período de troca: a cada 24 horas

Vantagens: desbridamento enzimático seletivo (37) (47)

Limitações: hipersensibilidade e dor leve em alguns casos e processo de desbridamento lento

Custo: bisnaga de 30g R\$ 40

Principais nomes comerciais: Kollagenase[®], Iruxol mono[®]

Fibrinolisa

Composição: fibrinolisa, desoxirribonuclease e cloranfenicol

Ação: é uma associação de enzimas proteolíticas de origem bovina que atuam no tecido extracelular, desintegrando células dos tecidos necróticos, não atuando em tecidos vivos (48)

Indicação: curativo primário para manutenção de desbridamento

Período de troca: a cada 24 horas

Vantagens: desbridamento enzimático

Limitações: hipersensibilidade e dor leve em alguns casos e processo de desbridamento lento.

Não há estudos recentes com esse produto

Custo: bisnaga de 10g R\$ 30

Principais nomes comerciais: Fibrinase[®]

Papaína

Composição: provém do látex do mamoeiro *Carica papaya* (folha e fruto do mamão verde), sendo o extrato do fruto mais eficaz que o das folhas. É uma mistura complexa de enzimas proteolíticas e peroxidases

Ação: seus agentes ativos promovem desbridamento enzimático, por causarem proteólise, degradação de proteínas em aminoácidos do tecido, desvitalizado e da necrose. Utilizada em diferentes formulações farmacêuticas, como pó, gel, creme e solução na concentração de 2 a 10%. Atualmente, preconiza-se para estimular a formação de tecido de granulação

concentração de 2%, remover a necrose de liquefação 4 a 6% e a de coagulação 8-10%. Outras características desta substância são capacidade anti-inflamatória, bacteriostática e bactericida. A ação antibacteriana somente foi demonstrada na concentração de 10% (49)

Indicação: curativo primário para manutenção de desbridamento de feridas

Período de troca: a cada 24 horas

Vantagens: desbridamento enzimático e ação antibacteriana

Limitações: Pacientes que têm reação alérgica ao látex da *Carica papaya* podem apresentar similar reação à papaína. Alguns pacientes apresentam dor de fraca a moderada intensidade dependendo da porcentagem de papaína utilizada. Curativo não comercializado no Brasil e disponível apenas por meio de manipulação

Custo: variável porque é produzido em farmácias de manipulação

Sulfadiazina de Prata

Composição: sulfadiazina de prata a 1% hidrofílica

Ação: a prata promove a precipitação de proteínas e age diretamente na membrana citoplasmática da célula bacteriana, provocando ação bactericida imediata e bacteriostática residual, pela liberação de pequenas quantidades de prata iônica

Indicação: feridas com colonização crítica ou infecção, com necessidade de controle da carga bacteriana (50)

Período de troca: a cada 24 horas

Vantagens: possível ação antibacteriana

Limitações: hipersensibilidade a sulfas. Falta de evidências científicas que promovam diminuição de carga bacteriana de feridas crônicas e que aceleram sua cicatrização

Custo: frasco de 50gramas R\$ 25

Principais nomes comerciais: Dermazine[®], Dermacerium[®] (acrescido de nitrato cerium)

Cadexômero iodine

Composição: cadexômero de iodo

Ação: apresenta efeitos antibacterianos e de limpeza, com efeito de absorver o exsudado da ferida e promover desbridamento. Disponível como pomada, pó, pasta (em concentração de 0,9%) (40)

Indicação: feridas com colonização crítica ou infecção, com necessidade de controle da carga bacteriana

Período de troca: em até 72 horas

Vantagens: apresenta evidências para o tratamento tópico de feridas crônicas infectadas (30) (40) (51)

Limitações: não é efetivo em feridas secas e limpas. Não indicado para pacientes que possuam sensibilidade ao iodo, em crianças, mulheres grávidas ou lactentes. Também não indicado para pacientes com transtornos na glândula tireóide ou disfunção renal (Tireoidismo de Hashimoto ou nódulos de bócio)

Custo: bisnaga de 10 g R\$ 65

Principais nomes comerciais: Iodosorb®

Gazes não aderentes

Composição: associação de malha de acetato de celulose impregnada com uma emulsão à base de petrolato, parafina ou ácidos graxos essenciais (Figura 2 A)

Ação: protege o tecido regenerado, minimizando o trauma durante a troca do curativo. Permite que o exsudato passe livremente para a cobertura secundária, prevenindo o excesso de exsudato e a maceração da ferida. Reduz o risco de aderência no leito da ferida

Indicação: ferida com exsudato leve a moderado, bastante utilizado em áreas doadoras de enxertos

Período de troca: em até 7 dias

Vantagens: a não aderência facilita a remoção do curativo, resultando em pouca ou nenhuma dor ao paciente e não danifica o tecido de granulação. Um estudo recomenda o uso do petrolato em vez de antibióticos tópicos como medida profilática para prevenir infecções de feridas pós-cirúrgicas no ambiente dermatológico ambulatorial (52)

Limitações: Não indicado para feridas infectadas e com grande quantidade de exsudato

Custo: medindo 7,6 X 7,6cm R\$ 17/unidade

Principais nomes comerciais: Adaptic®, Curatec Compressa com Emulsão de Petrolatum®, Curatec AGE 30 Rayon®



Figura 2: Curativo com gaze não aderente.

Fonte: Departamento de Dermatologia Faculdade de Medicina de Botucatu.

Filmes de poliuretano

Composição: Superfície fina (0,2mm) de poliuretano e outros polímeros sintéticos com adesivo em um lado (Figura 2 B)

Ação: Membrana semioclusiva, que permite troca de oxigênio e vapor de água entre a ferida e o meio externo, permanecendo impermeável a líquidos e contaminação bacteriana

Indicação: curativo primário ou secundário, para feridas pouco exsudativas. Utilizado principalmente para curativos em cateteres, prevenção de lesão por pressão ou tratamento de lesão por pressão estadio I, queimaduras de primeiro grau, área doadora de enxertos

Período de troca: em média de 3 a 7 dias, de acordo com saturação

Vantagens: transparência que permite a visualização da ferida ou do curativo primário

Limitações: se utilizados de maneira inadequada para feridas exsudativas, podem causar acúmulo de exsudato e maceração (3)

Custo: medindo 10 X 10cm R\$ 28/unidade

Principais nomes comerciais: Curatec[®] filme transparente estéril, Askina[®] Derm, Bioclusive[®], Opsite[®]

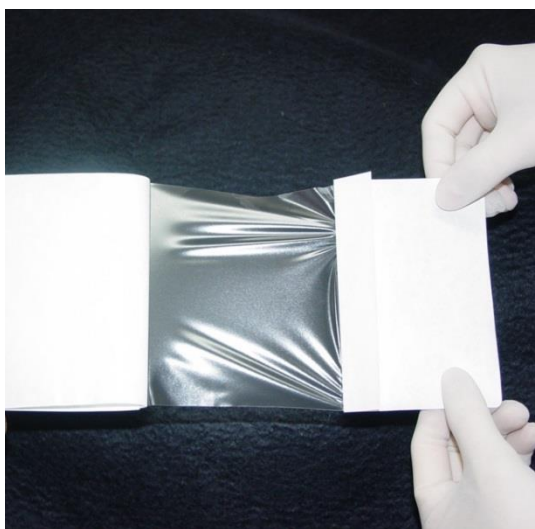


Figura 3: Curativo com filme de poliuretano

Fonte: Departamento de Dermatologia Faculdade de Medicina de Botucatu.

Hidrocoloides

Composição: espuma de poliuretano associada a filme e agentes gelificantes, tais como carboximetilcelulose, pectina e gelatina (Figura 4)

Ação: mantém meio úmido e promove a autólise, causando redução no pH local que permite que o mecanismo de defesa funcione mais eficientemente favorecendo o desbridamento autolítico

Indicação: feridas com bom tecido de granulação ou pouca quantidade de tecidos desvitalizados e com baixa ou moderada quantidade de exsudato

Período de troca: a cada um a sete dias, dependendo da quantidade de exsudato

Vantagens: impermeável à água e bactéria, isolamento térmico

Limitações: curativo opaco que não permite a visualização do leito da ferida, sem a remoção do curativo. Pode provocar maceração da pele peri úlcera (43)

Custo: medindo 10 X 10cm R\$ 30/unidade

Principais nomes comerciais: Curatec hidrocoloide[®], Askina Hydro[®], Duoderm[®], Curactive[®], Coomfeel[®], Nuderm[®]

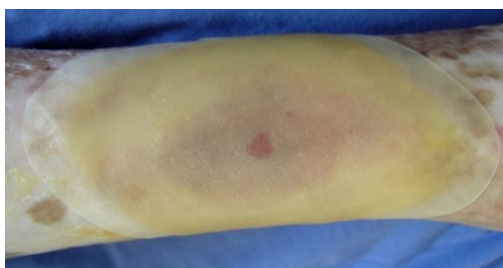


Figura 4: Curativo com hidrocoloide

Fonte: Departamento de Dermatologia Faculdade de Medicina de Botucatu.

Espumas ou hidropolímeros

Composição: polímeros sintéticos, de poliuretano e de silicone (Figura 5) (43)

Ação: proporcionar isolamento térmico e proteger contra cisalhamento, enquanto a camada de contato com a ferida permite a troca de curativos não traumáticos (3)

Indicação: Existem diversos tipos de curativos com espumas de poliuretanos, podendo ser associadas a bordas de silicone e a prata. As indicações são para feridas de leve a moderado exsudato (3). Quando associado a borda de silicone pode ser indicado para prevenção de lesão por pressão (53)

Período de troca: trocar o curativo sempre que houver presença de fluído nas bordas da almofada de espuma ou, no máximo, a cada 7 dias

Vantagens: diversidade de tamanhos e formas, controle de exsudato de vários tipos de ferida. Alguns pacientes apresentaram menos dor quando comparado com o curativo tradicional com gazes (43)

Limitações: podem promover o desenvolvimento de drenagem fétida excessiva necessitando de frequentes trocas de curativos. O poliuretano pode provocar reação alérgica e não tem a capacidade de se ligar ou modular as proteases, podendo retardar a cicatrização

Custo: medindo 10 X 10cm R\$ 45/unidade

Principais nomes comerciais: Curatec espuma de poliuretano[®], Allevyn[®], Biatain não adesivo[®], Biatain silicone[®], Mepilex[®]



Figura 5: Curativo com espumas ou hidropolímeros

Fonte: Departamento de Dermatologia Faculdade de Medicina de Botucatu.

Alginato de cálcio

Composição: polissacarídeos lineares preparados dos sais de alginato de cálcio, componentes principais de algas marinhas marrons (Figura 6)

Ação: forma um gel hidrofílico, através do mecanismo de mudança de íons. Alguns curativos de alginato contêm prata para ação antibacteriana e cálcio que tem a capacidade de coagulação do sangue

Indicação: Feridas de moderada a alta quantidade de exsudato. Feridas pós-operatórias ou pós-desbridamento sangrantes

Período de troca: em até 7 dias, de acordo com saturação

Vantagens: trocas de curativos são relativamente indolores e o tecido de granulação recém-formado não é agredido. Os alginatos interagem com a ferida, doando íons de cálcio em troca de íons de sódio presentes no exsudato da ferida, facilitando a coagulação do sangue, auxiliando assim hemostasia. Além disso, provoca a ativação de macrófagos, levando-os a produzir citocinas envolvidas na inflamação sistêmica, o que pode incentivar a cicatrização

Limitações: alguns pacientes referem uma sensação de queimação. Em alguns casos pode acontecer retenção do exsudato no leito da ferida, especialmente quando sob compressão, podendo levar a maceração e infecção (43) (3)

Custo: medindo 10 X 10cm R\$ 40/unidade

Principais nomes comerciais: Curatec[®] alginato de cálcio e sódio, Kaltostat[®], Algicare[®], Biatain alginato[®], Suprasorb[®] A



Figura 6: Curativo com alginato de cálcio em forma de fita pós deiscência cirúrgica.

Fonte: Departamento de Dermatologia Faculdade de Medicina de Botucatu.

Alginato com colágeno

Composição: contém 90% de colágeno de origem bovina e 10% de alginato de cálcio (Figura 7)

Ação: Quando estes dois elementos se associam há formação de gel na interface do curativo e o leito da ferida, promovendo meio úmido e dispersão controlada de colágeno. A umidade é quimiotáxica para polimorfonucleares, macrófagos e fibroblastos, enquanto o colágeno confere sustentação para fixação e crescimento celular. A presença do alginato de cálcio proporciona efeito hemostático (54)

Indicação: feridas com baixo a moderado nível de exsudato, devido ao efeito hemostático pode ser utilizado em feridas com sangramento

Período de troca: até 3 dias

Vantagens: o colágeno tende a ser absorvido pelo leito da ferida, servindo de substrato para a formação da camada basal da pele

Limitações: não é indicado para feridas muito exsudativas, com tecido desvitalizado e com sinais de infecção

Custo: medindo 10,2 X 11,1cm R\$ 140/unidade

Principais nomes comerciais: Fibracol[®]



Figura 7: Curativo de alginato com colágeno

Fonte: Departamento de Dermatologia Faculdade de Medicina de Botucatu.

Carvão ativado com prata

Composição: camada de carvão ativado impregnado com prata inserida em um sachê de não tecido. O carvão ativado é tipicamente feito de fontes naturais, como arroz, coco ou outras madeiras; estes materiais altamente porosos fornecem uma grande área para adsorção de vários tipos de gases, bactérias e líquidos. É obtido pela combustão ou decomposição de materiais carbonáceos (Figura 8) (55)

Ação: A camada de carvão ativado adsorve as bactérias, removendo do leito da lesão. A prata tem atividade bactericida

Indicação: feridas com média a alta quantidade de exsudato com colonização crítica/infectadas

Período de troca: em até sete dias de acordo com a saturação

Vantagens: controle de exsudato, bacteriano e de odor

Limitações: pode aderir ao leito da ferida e causar dor no momento da retirada do curativo

Custo: medindo 10 X 10cm R\$ 45/unidade

Principais nomes comerciais: Curatec curativo de carvão ativado com prata[®], Act carbon Ag[®], Actisorb Plus[®], Carboflex[®]



Figura 8: Curativo com carvão ativado com prata em úlcera pós furúnculo em paciente diabética

Fonte: Departamento de Dermatologia Faculdade de Medicina de Botucatu.

Hidrofibra com ou sem prata

Composição: carboximetilcelulose de sódio.

Ação: Essas fibras são utilizadas para tornar o curativo macio e têm a capacidade para gelificar por contato com o fluido, possui alta retenção e absorção de fluidos. O gel promove a cicatrização de feridas úmidas, no entanto, permite a absorção vertical e retenção de exsudados da ferida que garante que a pele peri úlcera não seja macerada. Também sequestram e ligam as bactérias dentro de sua estrutura reduzindo assim a possibilidade de infecção. Existe no mercado uma nova versão do produto que contém agentes antimicrobianos (prata iônica) e anti-biofilme (excipientes desestabilizadores de biofilme), favorecendo a quebra e impedindo a reformação do biofilme (56)

Indicação: feridas com média a alta quantidade de exsudato. Quando associados a prata há indicação para feridas com colonização crítica/infectadas

Período de troca: em até sete dias de acordo com a saturação

Vantagens: controle de exsudato e do biofilme

Limitações: os filamentos de carboximetilcelulose são fisiologicamente inertes, atuando basicamente para retenção e absorção do exsudato (43)

Custo: medindo 10 X 10cm R\$ 50/unidade

Principais nomes comerciais: Aquacel® e Aquacel Ag®

Curativo impregnado com prata nanocristalina

Composição: uma camada de malha de polietileno de alta densidade recoberta com prata nanocristalina e uma camada de rayon e poliéster absorvente (Figura 9)

Ação: A liberação sustentada assegura que a prata permaneça efetiva por até 3 dias, protege as feridas contra contaminação bacteriana; além da ação bactericida (41)

Indicação: indicado como uma barreira antimicrobiana sobre feridas com perda parcial e total de tecido, como por exemplos em queimaduras de segundo grau

Período de troca: em até 7 dias de acordo com a saturação

Vantagens: liberação sustentada de prata no leito da ferida

Limitações: contra indicado para pacientes com sensibilidade a prata. Não usar em pacientes que irão se submeter a Ressonância Magnética

Custo: medindo 10 X 12,5cm R\$ 300/unidade

Principais nomes comerciais: Acticoat®



Figura 9: Curativo impregnado com prata nanocristalina

Fonte: Departamento de Dermatologia Faculdade de Medicina de Botucatu.

Biomembranas de celulose

Composição: bioproduto, onde a bactéria usa a sucrose para produção do material tipo celulose, ou seja, a bactéria possui propriedades de produzir um biopolissacáride, resultando em finos filmes ou outras composições, sendo uma película altamente hidratada produzida por uma montagem aleatória de fibras em forma de fita inferior a 100 nm de largura. Há várias formas de produzir a membrana, como a partir da seringueira *Hevea brasiliensis* ou da cana de açúcar (Figura 10) (10) (11) (12)

Ação: as matrizes são desenvolvidas para dar suporte às células, promovendo diferenciação e proliferação celular, favorecendo formação de um novo tecido (14)

Indicação: é como uma pele temporária substituta no tratamento de queimaduras e lesões de difícil cicatrização

Período de troca: em até 3 dias

Vantagens: fácil aplicação

Limitações: necessidade de realização de ensaios clínicos que comprovem a sua eficácia. Não é indicada para controle de hemorragias, lesões tunelares ou cavitárias

Custo: medindo 10 X 10cm R\$ 30/unidade

Principais nomes comerciais: Membracel[®], Nexfill[®], Nanoskin[®]



Figura 10: Curativo com biomembrana de celulose

Fonte: arquivo do autor.

Terapia por pressão negativa

Composição: o princípio da terapia por pressão negativa envolve a extensão do efeito de sucção da drenagem através da área da ferida utilizando uma espuma reticulada que se encaixa no contorno da ferida. Para prevenir vazamento de ar, a ferida e espuma são hermeticamente seladas com um filme de poliuretano que é permeável a vapor de água, transparente e anti bactérias. Uma ventosa é aplicada sobre um pequeno orifício e conectada a uma fonte de vácuo por um tubo (Figura 11) (57)(3).

Ação: Os seguintes mecanismos de ação podem ser considerados efeitos principais na cicatrização e, assim, potenciais benefícios clínicos da terapia por pressão negativa:

- Redução da área da ferida secundária a pressão negativa que age na espuma e une as bordas da ferida (retração da ferida)
- Promoção de formação de tecido de granulação através da formação de forma otimizada do meio úmido induzido por microdeformações celulares
- Contínua limpeza efetiva da ferida (desbridamento mecânico pela remoção de pequenos tecidos inviáveis através da sucção) depois de adequado desbridamento cirúrgico primário da ferida
- Remoção contínua de exsudato e conseqüente redução de necessidade de troca do curativo com um sistema fechado
- Redução de pressão de edema intersticial com conseqüente aumento da microcirculação (melhor perfusão nutritiva) (57)

Uma das últimas tendências na terapia por pressão negativa é a adição de instilação que permite a introdução de uma solução no leito da ferida durante a terapia. O fluido essencialmente lava e irriga a ferida enquanto permite a remoção intermitente de fluido e pressão negativa. Várias funções do sistema podem ser ajustadas, incluindo o tipo e quantidade de solução, a quantidade e cronometragem da pressão negativa e o tempo de permanência da solução. Há sugestões ainda da habilidade de remoção de infecção e materiais inviáveis. Essa versão da terapia por pressão negativa com instilação não está disponível para comercialização no Brasil até o momento (58)

Indicação: feridas complexas com necessidade rápida de preparo do leito para cicatrização ou enxerto de pele, como por exemplo pós fasciíte necrosante, deiscências cirúrgicas e pé diabético. Vem sendo utilizado como terapia adjunta sobre enxerto de pele ou tecidos alternativos de bioengenharia para reforçar a aderência do enxerto e como cobertura sobre incisões de alto risco (58)

Período de troca: em até 5 dias

Vantagens: altas taxas de tecido de granulação e vascularização no leito da ferida, controle de crescimento bacteriano e contaminação, redução do número de trocas de curativos, redução de edema, bem como possíveis vantagens econômicas (58)

Limitações: as feridas devem ser completamente desbridadas de todos tecidos necróticos antes do início da terapia. Em alguns pacientes, as trocas de curativos podem ser dolorosas ou causar traumas no leito da ferida devido ao crescimento do novo tecido de granulação através da espuma, o uso de espojas mais densas ou trocas mais frequentes podem ajudar a aliviar esse problema (3)

Custo: cada kit para curativo em torno de R\$ 1200 a R\$ 1800, variando de acordo com o tamanho



Figura 11: Terapia por pressão negativa

Fonte: Departamento de Dermatologia Faculdade de Medicina de Botucatu.

O tratamento de feridas é um processo dinâmico que requer dos profissionais conhecimentos e preparo para lidar com a dificuldade de cicatrização especialmente das feridas crônicas. Diante da variedade de tratamentos, é sugerida uma combinação de modalidades, baseado nos diversos fatores que envolvem a cicatrização.

No Quadro 2 está resumida a indicação dos principais produtos para tratamento das feridas de acordo com a avaliação baseada no acrônimo TIME e no Quadro 3 estão resumidas as indicações dos principais produtos para feridas de acordo com o tipo de lesão.

Quadro 2: Indicação dos principais produtos para feridas de acordo com a avaliação baseada no acrônimo TIME.

Avaliação do tecido (T do TIME)	Bom tecido de granulação (tecido vermelho vivo)	Tecido fibrinoide ou necrose úmida (Amarelo)	Necrose seca (tecido preto)	
Objetivo	Manutenção	Limpeza e desbridamento	Desbridamento	
Tratamento	Gazes não aderentes Membrana de celulose Hidrogel Hidrocoloide Filme de poliuretano Espuma Alginato com colágeno	Polihexanida + betaína Hidrogel com alginato Papaína Colagenase Fibrinolisina	Hidrogel com alginato Papaína Colagenase Fibrinolisina	
Avaliação de infecção/ Inflamação (I do TIME)	SIM	NÃO		
Objetivo	Limpeza + tratamento	Manutenção		
Tratamento	Soluções antissépticas: Polihexanida + betaína; Cadexômetro iodine; Alginato de cálcio Curativos impregnados com Prata (Carvão ativado, hidrofibra e espumas)	De acordo com a avaliação do tecido e grau de exsudação		
Avaliação do grau de umidade (M do TIME)	FERIDAS RESSECADAS	PEQUENA EXSUDAÇÃO	MÉDIA EXSUDAÇÃO	GRANDE EXSUDAÇÃO

Objetivo	Considerar hidratação	Manutenção	Controle	Controle
Tratamento	Hidrogel Hidrocoloide	De acordo com a avaliação o tecido	Alginato de cálcio Espuma Carvão ativado Hidrofibra	Terapia por pressão negativa Alginato de cálcio Carvão ativado Hidrofibra
Avaliação das bordas (E do TIME)	ADERIDAS	SOLTAS	MACERADAS	
Objetivo	Manutenção	Preenchimento	Controle de exsudato	
Tratamento	De acordo com avaliação do tecido e grau de exsudação	Alginato de cálcio Alginato com colágeno Carvão ativado Hidrofibra	Alginato de cálcio Espuma Carvão ativado Hidrofibra	

Fonte: autores.

Quadro 3: Indicação dos principais produtos para feridas de acordo com o tipo de lesão.

Tipos de feridas	Curativos
Agudas	
<i>Skin tears</i> Epidermólise bolhosa Queimaduras superficiais Lesões traumáticas	Gazes não aderentes Filmes de poliuretano Hidrofibra com ou sem prata Espumas ou hidropolímeros (com silicone)
Queimaduras profundas	Dependem da avaliação do tipo de tecido – curativos com prata são indicados para controle de infecção
Deiscência cirúrgica	Dependem da avaliação TIME – curativos de alginato com cálcio são indicados para controle hemostático e em alguns casos terapia com pressão negativa
Crônicas	
Lesões por pressão* Estágio 1	Espumas ou hidropolímeros
Estágio 2, 3 e 4	Dependem da avaliação TIME
Úlceras vasculogênicas**	Dependem da avaliação TIME
Feridas oncológicas	Dependem da avaliação TIME e do objetivo do cuidado

*Associar medidas de alívio da pressão

**Associar medidas de tratamento para a causa da úlcera, como compressão para úlceras venosas

Fonte: autores.

Há necessidade de maior investimento em pesquisas para busca de recursos e tecnologias com menor custo e maior eficácia, além de mais adequados e mais acessíveis à população brasileira.

Devido ao grande uso de colagenase na prática clínica e à falta de ensaios clínicos em UV que avaliaram colagenase e biomembrana de celulose, o objetivo do estudo foi avaliar a

eficácia da biomembrana de celulose na redução de área da UV em comparação com o curativo de colagenase após 90 dias de tratamento.

2 Objetivos

2.1 Objetivo primário

Avaliar a eficácia da biomembrana de celulose na diminuição da área de úlcera venosa comparada ao curativo de colagenase após um período de 90 dias de tratamento.

2.2 Objetivos secundários

Comparar a ação desses tratamentos na capacidade de preparo do leito da úlcera, cicatrização, controle da exsudação, dor, angiogênese e avaliar possíveis eventos adversos locais relacionados aos tratamentos.

3 Método

3.1 Tipo de estudo

Para atingir os objetivos propostos foi realizado um ensaio clínico controlado, randomizado, paralelo e aberto realizado no período de Agosto de 2014 a janeiro de 2016.

Foi aberto por não realizar o cegamento do pesquisador e dos participantes, visto que as intervenções eram diferentes.

A financiadora desta pesquisa foi a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Processo 2014/05533-0. A empresa Nanoskin forneceu a biomembrana de celulose e a empresa Cristália forneceu a colagenase para desenvolvimento do estudo. Essas participações não interferiram na condução da pesquisa, em nenhum momento.

Cumprimos os princípios da Declaração de Helsinki e o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (Anexo I) e com Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (RBR-2q5yjx).

3.2 Participantes

Os participantes foram selecionados do ambulatório de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp, de ambos os sexos, com úlceras crônicas de membros inferiores de etiologia venosa, desde que atendessem aos critérios de inclusão e exclusão.

3.3 Critérios de Inclusão

- Assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo II).
- Idade acima de 18 anos, de ambos os sexos.
- Doença venosa crônica com UV crônica evidenciada por um ou mais dos seguintes sinais (figura 12):
 - i. Hiperpigmentação do terço distal do membro inferior
 - ii. Eczema de estase
 - iii. Lipodermatoesclerose
 - iv. Veias varicosas



Figura 12: UV em região maleolar D

Fonte: arquivo do autor.

- Apresentar uma ou mais úlceras cujo tempo de evolução mínimo seja de 6 semanas, portanto, consideradas crônicas (3).
- Apresentar úlcera cujo maior tamanho linear seja até 20cm. As úlceras maiores que 20cm não foram incluídas pela dificuldade em mensurar e fotografar.
- Úlceras que não ocorram em toda circunferência do membro. As úlceras circunferenciais também não foram incluídas pela dificuldade em mensurar e fotografar.
- Não utilizar medicamentos venotônicos, pentoxifilina e drogas fibrinolíticas (Anexo III) nas últimas duas semanas antes do estudo, pois poderiam interferir positivamente no processo de cicatrização.

3.4 Critérios de Exclusão

- Ter úlceras de outras etiologias (doença arterial periférica, causas hematológicas, neoplásicas, infecciosas, etc)
- Ter úlcera infectada, ou seja, quando associada à erisipela, celulite ou linfangite, pois poderiam interferir negativamente no processo de cicatrização e necessitam de outra abordagem terapêutica.
- Ter úlcera com colonização crítica ou infecção superficial, ou seja, grande quantidade de exsudação e/ou odor fétido e/ou coloração do leito esverdeado, pois poderiam interferir negativamente no processo de cicatrização e necessitam de outra abordagem terapêutica.

- Presença de necrose no leito da úlcera, pois poderiam interferir negativamente no processo de cicatrização e necessitam de outra abordagem terapêutica.
- Ter UV associada à doença arterial periférica que será caracterizada quando o índice sistólico tornozelo-braço (ITB) for menor do que 0,9 e/ou ausência de pulsos distais, principalmente tibiosos.
- Ter história de hipersensibilidade aos tratamentos propostos.

Pacientes com úlcera infectada, com colonização crítica, presença de necrose no seu leito foram incluídos após término do tratamento adequado destas condições.

Os participantes foram incluídos apenas uma vez. Aqueles que participaram do estudo e tiveram suas úlceras cicatrizadas não foram novamente elegíveis para este estudo quando houve recorrência das úlceras.

Pacientes com úlceras bilaterais foram incluídos quando as úlceras de ambos os membros obedeceram aos critérios de inclusão e exclusão.

A randomização foi por pacientes e não por úlceras.

3.5 Critérios de descontinuação

- Retirada do consentimento.
- Presença de infecção associadas à(s) úlcera(s) (erisipela, celulite ou linfangite), durante seguimento. Nestes casos o sujeito de pesquisa foi tratado adequadamente conforme a rotina do serviço.
- Colonização crítica, durante o seguimento, a critério do investigador local. O único procedimento permitido para tratamento da colonização foi o desbridamento cirúrgico superficial, sem anestésico local, por no máximo 3 vezes durante o estudo, antes da realização do curativo. Casos em que houve necessidade de outras terapêuticas, como antibióticos tópicos e/ou sistêmicos, o sujeito de pesquisa foi descontinuado.
- Utilização de outros métodos que não estão preconizados neste protocolo.
- Pulsos distais não palpáveis e/ou ITB < 0,9 durante o seguimento.
- Evento adverso sério, a critério do investigador.
- Eventos adversos locais clinicamente significantes (dor de forte intensidade, eczema, abertura de nova úlcera), a critério de investigador.

Todos os participantes foram monitorados após as intervenções e evento adverso foi definido como qualquer ocorrência reportada pelo paciente ou notada pelo investigador

durante o estudo, independente da causa. A intensidade do evento adverso foi classificada como (59):

- Leve: assintomático ou sintomas suaves; somente observação clínica, intervenções não são indicadas;
- Moderado: indicação de mínima intervenção, intervenção local ou intervenção não invasiva;
- Grave: significativo, mas não com risco de vida imediato, hospitalização ou prolongamento da hospitalização indicada; incapacitante; limitando o autocuidado;
- Risco de morte: intervenção urgente indicada;
- Morte relacionada ao evento adverso.

3.6 Cálculo do tamanho amostral

O número de 35 UV por grupo foi determinado considerando uma diferença de 20% entre os dois grupos de tratamento depois de 90 dias, gerando 80% de poder para detectar essa diferença com $\alpha=0.05$ (60).

3.7 Critérios de randomização

O protocolo de aleatorização foi gerado por indivíduo alheio ao seguimento clínico dos pacientes utilizando o Software Rv 3.1.2. A lista de randomização permaneceu sob os cuidados do pesquisador responsável. Os participantes foram selecionados a partir do ambulatório de Dermatologia, conforme os critérios para participação do estudo por um profissional sem acesso a lista de randomização.

3.8 Delineamento do Estudo e plano de tratamento

Os participantes foram randomizados em 2 grupos. O grupo 1 ou grupo biomembrana composto por participantes tratados com biomembrana de celulose Nanoskin[®] (figura 14), na forma de placa com troca uma vez ao dia (registro na Anvisa número 80591940001 - Ministério da Saúde), associado à faixa elástica compressiva (Surepress[®]), aplicada diariamente. No grupo 2, os participantes foram tratados com curativo de colagenase não associada a antibióticos (Kollagenase[®]) com troca uma vez ao dia associado à terapia compressiva com faixa elástica, também com aplicação uma vez ao dia (pela manhã e retirada ao final do dia). O tempo estimado de tratamento para ambos os grupos foi de 90 dias.

Para o estudo, foi utilizada a faixa elástica de alta compressão com nome comercial de Surepress da marca Convatec[®] (figura 13), a qual é um sistema de compressão composto por única camada. Esse tipo de compressão aplica de 25 a 35 mmHg no tornozelo. Apesar dos

sistemas de compressão multicamadas serem mais eficazes no processo de cicatrização, foi optado pelo sistema de camada única devido custo e necessidade de troca diária do curativo.



Figura 13: Faixa elástica compressiva utilizada no estudo

Fonte: arquivo do autor

Todos os participantes ou cuidadores receberam as seguintes orientações para cuidados com as úlceras em domicílio:

- Limpeza da lesão com água potável ou soro fisiológico
- Aplicação do curativo conforme grupo randomizado com biomembrana e cobertura secundária com gaze e faixa crepe ou uma fina camada de colagenase e cobertura secundária com gaze e faixa crepe
- Aplicação da faixa elástica compressiva pela manhã e retirada ao final do dia
- Realização de repouso de 3 a 4 vezes ao dia com os membros inferiores elevados a aproximadamente 15-20 cm acima do nível do coração



Figura 14: Participante com UV em MIE e curativo com biomembrana de celulose

Fonte: arquivo do autor.

3.9 Definições para as variáveis

Doença arterial periférica foi caracterizada pelo o índice sistólico tornozelo-braço (ITB) menor que 0,9 e/ou ausência de pulsos distais, principalmente tibioso. Este índice foi calculado utilizando-se o ultrassom “Doppler” de ondas contínuas.

Todo tecido de granulação, de coloração vermelho opaco e friável, tecido de coloração amarela ou branca (esfacelo), que adere ao leito da ferida e apresenta-se como cordões ou crostas grossas, e tecidos de coloração preta, marrom ou castanha (necrose) que aderem firmemente ao leito ou às bordas da ferida podendo apresentar-se mais endurecido ou mais amolecido foi considerado como **tecido desvitalizado**.

Foram consideradas com **colonização crítica/infecção superficial** úlceras com grande quantidade de exsudação e/ou odor fétido e/ou coloração do leito da ferida amarelado e/ou esverdeado e/ou vermelho opaco e/ou tecido de granulação friável. Estas características não determinam **infecção**, pois esta última foi considerada quando houver sinais peri-úlceras de dor, eritema, edema e calor local (**caracterizando erisipela, celulite ou linfangite**) podendo ou não estar associado com febre e queda do estado geral.

Foi considerada exsudação o fluido de fluxo livre proveniente da úlcera podendo ser seroso e/ou purulento e/ou sanguinolento. Exsudação serosa foi considerada aquela de aspecto translúcido e aquoso. A exsudação de coloração amarelada e/ou esverdeada foi caracterizada como purulenta e aquela de aspecto vermelho vivo como exsudação sanguinolenta.

Em relação à **quantidade da exsudação**, foi considerada **pequena** quando houver sujidade apenas das gazes que cobrem a ferida, **média** se houver sujidade até a atadura compressiva e **grande**, se houver extravasamento além da atadura compressiva, levando à necessidade de trocá-la.

3.10 Variáveis

Características clínicas dos participantes com de úlcera venosa

- **Idade.**
- **Gênero:** masculino e feminino.
- **História médica:** antecedente de hipertensão arterial sistêmica, diabetes melitus, história pregressa de trombose venosa profunda no(s) membro(s) acometido(s) e outras doenças relevantes.
- **Membro(s) acometido(s):** membro inferior esquerdo e/ou direito.
- **Número de úlcera(s).**
- **Região do membro:** medial da perna, lateral da perna; pré-tibial; face anterior e posterior da perna; dorso do pé; medial do pé; lateral do pé.
- **Tempo de evolução da(s) úlcera(s):** 6 semanas a menos de 1 ano; de 1 ano a menos de 2 anos, de 2 anos ou mais.
- **Mobilidade do tornozelo do membro afetado por úlcera:** boa, reduzida, ausente.
- **Área da(s) úlcera (s) em cm².** Analisada conforme descrito no item “Mensuração da área da úlcera”.
- **Leito da úlcera:** bom tecido de granulação, tecido de granulação de coloração vermelho opaco e friável, esfacelo, necrose.
- **Pele peri úlcera:** sem alterações, dermatite ocre, lipodermatoesclerose, eczema.
- **Exsudação:** serosa, purulenta e/ou sanguinolenta.
- **Quantidade da exsudação:** pequena, média ou grande.
- **Dor relacionada à úlcera:** conforme a Escala Visual Numérica (EVN).



0=ausente;

1 a 3 = dor de fraca intensidade

4 a 6=dor de intensidade moderada

7 a 9=dor de forte intensidade

10=dor de intensidade insuportável

- **Dor relacionada ao tratamento:** conforme Escala Visual Numérica (EVN).
- **Pulso pedioso:** de 0 a 4 cruces.
- **Índice tornozelo-braço do membro acometido:** obtido por exame de ultrassom Doppler.
- **Questionário de qualidade de vida – VLU-QoLBr (Anexo III).**

Variáveis relacionadas ao tratamento

Desfecho primário

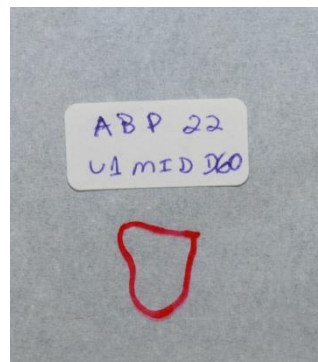
- Diminuição da área da úlcera em cm^2 no T90. As áreas foram analisadas antes do início do tratamento (T0), no 30° dia após o início do tratamento (T30), 60° dia (T60) e 90° dia (T90). Para mensuração da área, cada úlcera foi analisada empregando o método planimétrico utilizando desenho dos contornos em filme plástico transparente não estéril (Figuras 15 e 16). Posteriormente foram capturadas fotografias digitais diretamente dessas imagens (Figura 17). Para criação de um referencial de medidas fotográficas, foi colocado um adesivo de tamanho conhecido adjacente a borda do desenho. A partir de referencial externo conhecido foi estabelecida a relação do comprimento (pixels/mm) individualizada para cada foto e no computador foi realizado o traçado manual do perímetro das úlceras calculando a área em pixel e sua transformada em cm^2 . Essas imagens foram analisadas por meio do software Image J 1.37v.



15



16



17

Figuras 15, 16 e 17: Mensuração da área da úlcera através do método planimétrico utilizando desenho dos contornos em filme plástico transparente. Fotografia digital da imagem

Fonte: arquivo do autor.

Desfechos secundários

- Cicatrização (reepitelização total) da úlcera: quantas úlceras tiveram completa cicatrização por grupo.
- Diminuição ou ausência de tecidos desvitalizados no leito da úlcera: Esta análise foi realizada nos momentos T0, T30 e T90. Todas as úlceras foram fotografadas e a avaliação foi realizada por duas metodologias: 1-pelo pesquisador no

atendimento clínico; 2-por dois examinadores externos (enfermeiros com experiência em cuidados com feridas) por meio das imagens fotográficas capturadas no momento do atendimento. Neste último caso, os examinadores não conheciam o grupo que o paciente pertence e fizeram a avaliação a partir da planilha padronizada para anotação das informações (Anexo IV).

- Diminuição da exsudação: foi avaliada pelo pesquisador no momento do atendimento clínico.
- Eventos adversos locais: dor, maceração da borda da úlcera, eczema, infecção local (erisipela, celulite, linfangite), aumento da extensão da úlcera, colonização crítica (grande quantidade de exsudação e/ou odor fétido e/ou coloração do leito da ferida amarelado e/ou esverdeado e/ou vermelho opaco e/ou tecido de granulação friável), abertura de nova úlcera ou outros eventos. **Observação:** no caso de evento adverso local como abertura de nova úlcera, esta foi tratada de acordo com a randomização prévia.
- Avaliação da qualidade de vida: o questionário VLU-QoLBr (61) foi aplicado nos tempos T0 e T90. Essa avaliação é feita através da aplicação de um questionário com 34 questões que envolvem avaliação das dimensões relacionadas as atividades, psicológico e sintomas. O score 0 refere a qualidade de vida boa e o score 136 refere a qualidade de vida ruim.
- Avaliação da angiogênese: para esta avaliação, foi realizada biópsia da borda da úlcera (sempre no quadrante superior externo) por médico dermatologista nos tempos T0 e T90 (figuras 18 e 19). Nos casos em que ocorreu a completa cicatrização da úlcera a biópsia do T90 não foi realizada. O preparo e a confecção das lâminas foi realizado por médico patologista do laboratório de Patologia - UNESP/Botucatu. A contagem da neovascularização foi realizada por análise digital da imunohistoquímica. As lâminas das biópsias das úlceras foram imunomarcadas por anticorpo monoclonal anti-CD34 e anti-CD31 e fotografadas no microscópio Nikon Coolscope II sob magnificação (4x), resultando em imagens (BMP) de 512 pixels. As imagens foram analisadas pelo software ImageJ 1.46. A quantificação do percentual de pixels equivalente à marcação imunohistoquímica em cada imagem ocorreu após a segmentação automática do histograma, a partir do canal “blue” da imagem. As imagens foram processadas a partir de um algoritmo de deconvolução de cores no software ImageJ 1.50, e os pixels

equivalentes foram analisados quanto à intensidade, número de estruturas e diâmetros.



Figura 18: anestesia local para biópsia de borda da úlcera.



Figura 19: biópsia de borda da úlcera com punch 4mm.

Fonte: arquivo do autor.

3.11 Coleta de dados

As variáveis foram coletadas segundo fichas clínicas específica pelo pesquisador durante os atendimentos aos participantes (Anexo V).

3.12 Cronograma de Avaliações e Procedimentos do Estudo

Duração do Estudo

O tempo de estudo foi de 20 meses. Cada participante foi avaliado por um período de 90 dias de tratamento (30, 60 e 90 dias após o início da intervenção).

Período de Seleção

Após a assinatura do TCLE em duas vias (uma para o participante e outra para arquivo do pesquisador), os voluntários convidados passaram por uma triagem, onde foram realizadas as avaliações para verificação dos critérios de inclusão e exclusão.

Registro das imagens fotográficas

A fim de realizar avaliação das características dos leitos da(s) úlcera(s) e avaliação de suas áreas foi realizado registro da imagem fotográfica com o paciente deitado. Esta foi obtida com angulação da objetiva ortogonal ao plano da úlcera identificada com adesivo de tamanho conhecido adjacente a borda da úlcera (Figura 20). A câmera digital utilizada foi Canon EOS Rebel T5i, no modo automático e função macro ativada.



Figura 20: UV de participante do estudo

Fonte: arquivo do autor

Realização do Índice Tornozelo-Braço

Para realização do ITB, os participantes foram posicionados na posição supina. A pressão sanguínea sistólica braquial foi determinada no punho no local da artéria radial com ultrassom Doppler portátil de 10 mHz, associado ao torniquete pneumático. Com o mesmo equipamento a pressão sanguínea sistólica do tornozelo foi determinada na artéria pediosa dorsal. O índice foi calculado com o valor mais alto da pressão sanguínea sistólica do tornozelo dividido pressão sanguínea sistólica da artéria radial.

3.13 Análise estatística

A análise estatística foi por intenção de tratar, bem como a escolha dos testes de comparação entre os grupos, foi executada respeitando-se os pressupostos determinados pelos

resultados, características e comportamento das variáveis de estudo. O método última observação efetuada foi adotado para pacientes descontinuados do estudo, exceto pela angiogênese em que a análise foi *per protocol*, visto que as úlceras cicatrizadas não foram biopsiadas. As variáveis binomiais foram comparadas pelos testes do Qui-quadrado (χ^2) e exato de Fisher. As variáveis numéricas foram comparadas pelo teste T de Student ou U de Mann-Whitney. A normalidade foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk.

O seguimento longitudinal das áreas das úlceras, do escore de qualidade de vida, da angiogênese e dos achados clínicos (dor, exsudato, mobilidade) foi comparado entre os grupos por modelo linear generalizado de efeitos mistos com distribuição de probabilidade adequada a cada variável.

O tamanho do efeito nos dados nominais foi avaliado pelo Risco Relativo (RR) e seu intervalo de confiança de 95% (IC 95%).

A análise de sobrevivência foi divulgada como Kaplan-Meier plot e os grupos foram comparados pelo procedimento log-rank.

Dados foram analisados no software SPSS 20.0 e considerado significativo valor de $p < 0,05$.

4 Resultados

Foram incluídos e randomizados 46 participantes com 73 úlceras. Vinte e um participantes com 36 úlceras no grupo colagenase e vinte e cinco participantes com 37 úlceras no grupo biomembrana. Seis participantes foram descontinuados do estudo, cinco do grupo colagenase (com sete úlceras) e um participante (com três úlceras) do grupo biomembrana porque não compareceram nas visitas do Tempo 30, 60 e 90. Estes participantes entraram na análise de intenção por tratar. Na figura 21 está o fluxograma da distribuição dos participantes no estudo.

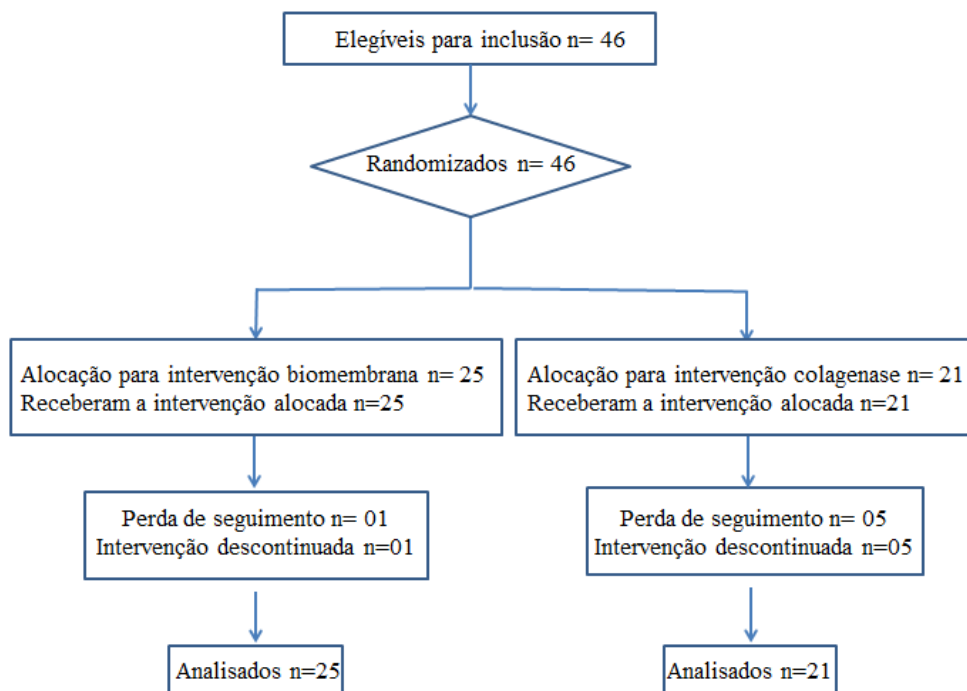


Figura 21: Fluxograma da inclusão no estudo, alocação da intervenção, acompanhamento e análise dos dados

Características clínicas

Na tabela 1 são apresentados os dados demográficos e clínicos dos participantes no tempo 0 (basal), distribuídos por grupo de estudo. Observa-se que os grupos de estudo são homogêneos, não havendo diferença estatística entre as variáveis, com exceção do sexo. Houve maior número de participantes do sexo feminino no grupo biomembrana. Na tabela 2 consta as características clínicas das 73 úlceras.

Tabela 1: Distribuição dos 46 participantes por grupo de estudo de acordo com dados demográficos e clínicos no Tempo 0, 2014-2016, Botucatu, 2017

Variáveis	Grupo		Total n=46	Valor <i>p</i>
	Colagenase n=21	Biomembrana n=25		
Idade média (\pmDP) em anos	67,5 (10,3)	66,0 (12,0)	66,7 (11,2)	0,65
Sexo Feminino n (%)	9 (42,9)	19 (76,0)	28 (60,9)	0,02
Sexo Masculino n (%)	12 (57,1)	6 (24,0)	18 (39,1)	
HAS n (%)	10 (47,6)	15 (60,0)	25 (54,3)	0,40
DM n (%)	6 (28,6)	7 (28,0)	13 (28,3)	0,96
Lipodermatoesclerose n (%)	15 (71,4)	20 (80,0)	35 (76,1)	0,49
Dermatite ocre n (%)	20 (95,2)	24 (96,0)	44 (95,7)	0,90
Eczema n (%)	3 (14,3)	10 (40,0)	13 (28,3)	0,54
Mobilidade tornozelo n (%)				
Boa	6 (28,6)	8 (32,0)	14 (30,4)	0,79
Reduzida	14 (66,7)	16 (64,0)	30 (65,2)	
Ausente	1 (4,8)	1 (4,0)	2 (4,3)	
História de TVP n (%)				
Ausente	15 (71,4)	20 (80,0)	35 (76,1)	0,76
MID	1 (4,8)	2 (8,0)	3 (6,5)	
MIE	4 (19,0)	2 (8,0)	6 (13,0)	
Ambos membros	1 (4,8)	1 (4,0)	2 (4,3)	
ITB- Mediana (IIQ)	1,06 (1/1,17)	1 (1/1,16)	1,0 (1/1,17)	0,66

Tabela 2: Distribuição das 73 úlceras por grupo de estudo de acordo com suas características clínicas no Tempo 0, 2014-2016, Botucatu, 2017

Variáveis	Grupo		Total n=73	Valor p
	Colagenase n=36	Biomembrana n=37		
Tempo de úlcera (meses)				
Mediana (IIQ)	12 (4/72)	36 (4/60)	24 (4/72)	0,56
Região n (%)				
- Medial	16 (44,4)	19 (51,4)	35 (47,9)	
- Lateral	8 (22,2)	8 (21,6)	16 (21,9)	
- Pré-tibial	6 (16,7)	5 (13,5)	11 (15,1)	
- Posterior	1 (2,8)	2 (5,4)	3 (4,1)	0,84
- Dorso do pé	3 (8,3)	3 (8,1)	6 (8,2)	
- Lateral do pé	2 (5,6)	0 (0,0)	2 (2,7)	
Área média de úlcera (±DP)	8,5 (15,8)	9,7 (12,5)	9,1 (25,1)	0,56

Resultado do desfecho primário

No gráfico 1, são apresentados dados referentes à distribuição dos participantes de acordo com a área das 73 úlceras, por grupo de estudo nos tempos 0, 30, 60 e 90. Houve redução da área em função do tempo, sem diferença entre os grupos ($p=0,66$). A área média no grupo biomembrana foi de $9,7 \text{ cm}^2$ (DP $\pm 12,6$) no T0, e $9,1 \text{ cm}^2$ (DP $\pm 14,1$) no T90; no grupo colagenase foi de $8,5 \text{ cm}^2$ (DP $\pm 15,8$) no T0 e $5,7 \text{ cm}^2$ (DP $\pm 7,7$) no T90.

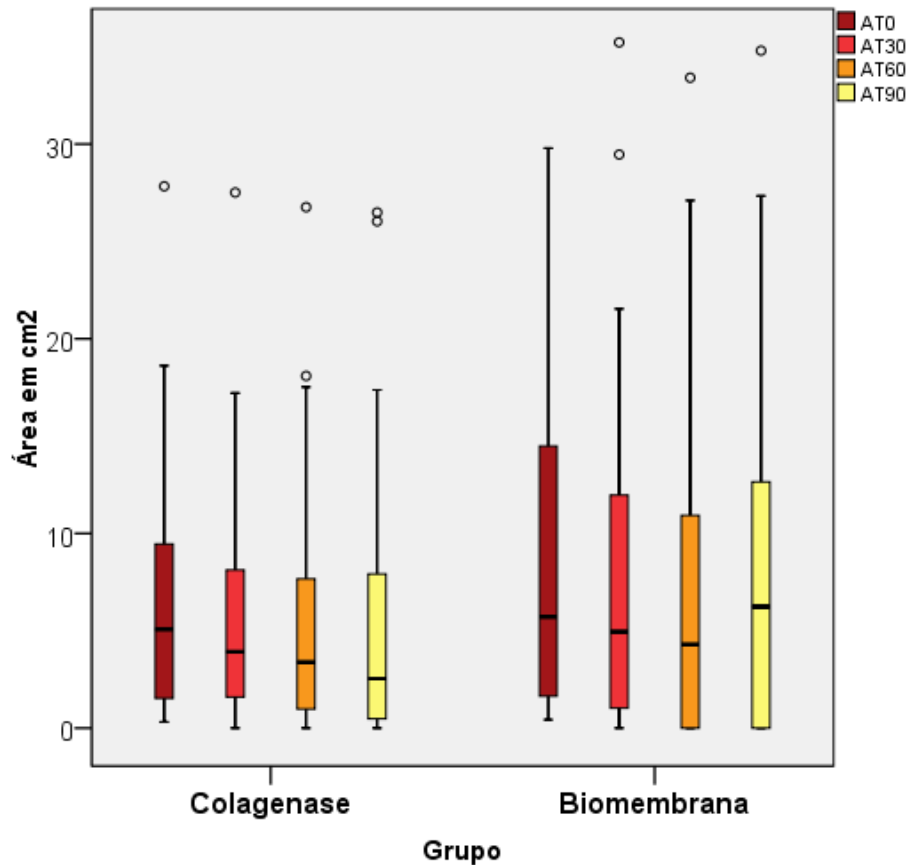


Gráfico 1: Distribuição das 73 úlceras nos Tempos 0, 30, 60 e 90 de acordo com sua área em cm^2 , por grupo de estudo. Realizada análise longitudinal, com modelo linear generalizado de efeitos mistos, matriz de covariância auto regressiva, análise robusta, distribuição de probabilidade tipo gama, função de ligação log, análise post-hoc Sidak sequencial

Resultado dos desfechos secundários

- **Reepitelização completa (cicatrização)**

Das 73 úlceras, 19 cicatrizaram, sendo 12 do grupo biomembrana e 7 do grupo colagenase. (Risco Relativo: 1.4 [95% CI 0.7 a 3.0]; $p= 0,30$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

No gráfico 2 são apresentados dados referentes à cicatrização de acordo com funções de sobrevivência de Kaplan-Meier. Nessa análise é possível observar que o grupo biomembrana apresentou maior número de úlceras cicatrizadas precocemente, especialmente no T60 ($p=0,02$). Vale ressaltar que nessa análise, não é considerada a área prévia da úlcera.

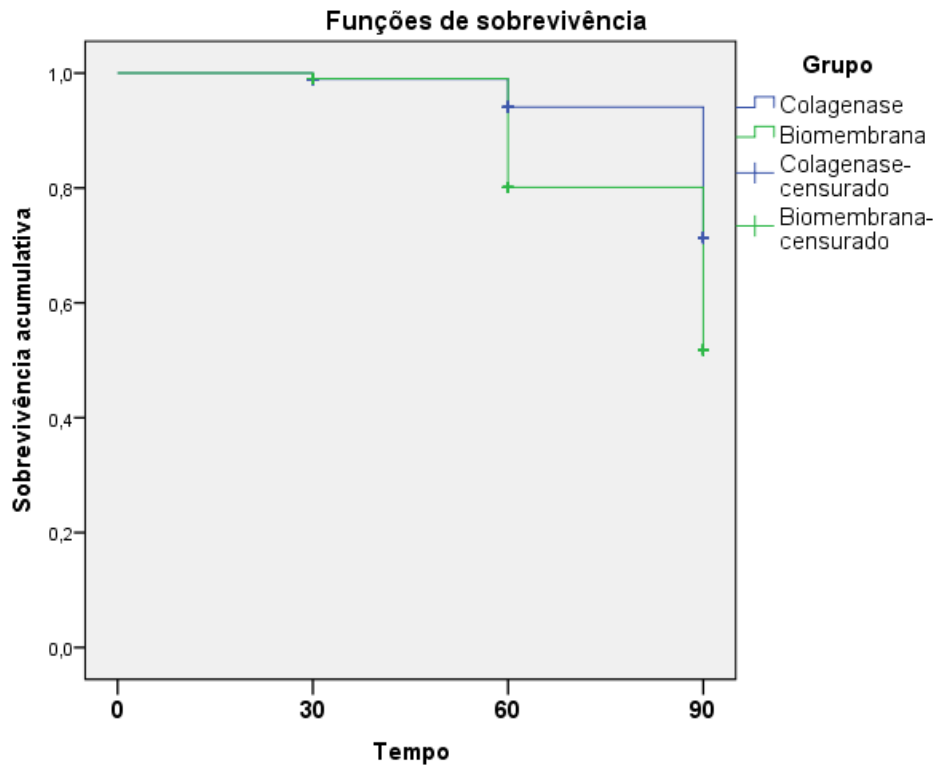


Gráfico 2: Distribuição das 73 úlceras em relação à cicatrização de acordo com funções de sobrevivência de Kaplan-Meier, por grupo de estudo.

- **Vitalidade do leito da úlcera**

Este desfecho foi analisado por dois avaliadores externos ao estudo, sem conhecimento dos grupos a que pertenciam as úlceras. Nos gráficos 3 e 4, são apresentados os dados referentes à análise fotográfica de acordo com os avaliadores 1 e 2, distribuídos por grupo de estudo nos tempos 0, 30 e 90.

Para o avaliador 1 e 2, houve melhora na vitalidade do leito para ambos os grupos em função do tempo (Avaliador 1 $p=0,01$; Avaliador 2 $p=0,01$), mas sem diferença estatística entre os grupos (Avaliador 1 $p=0,85$; Avaliador 2 $p=0,98$).

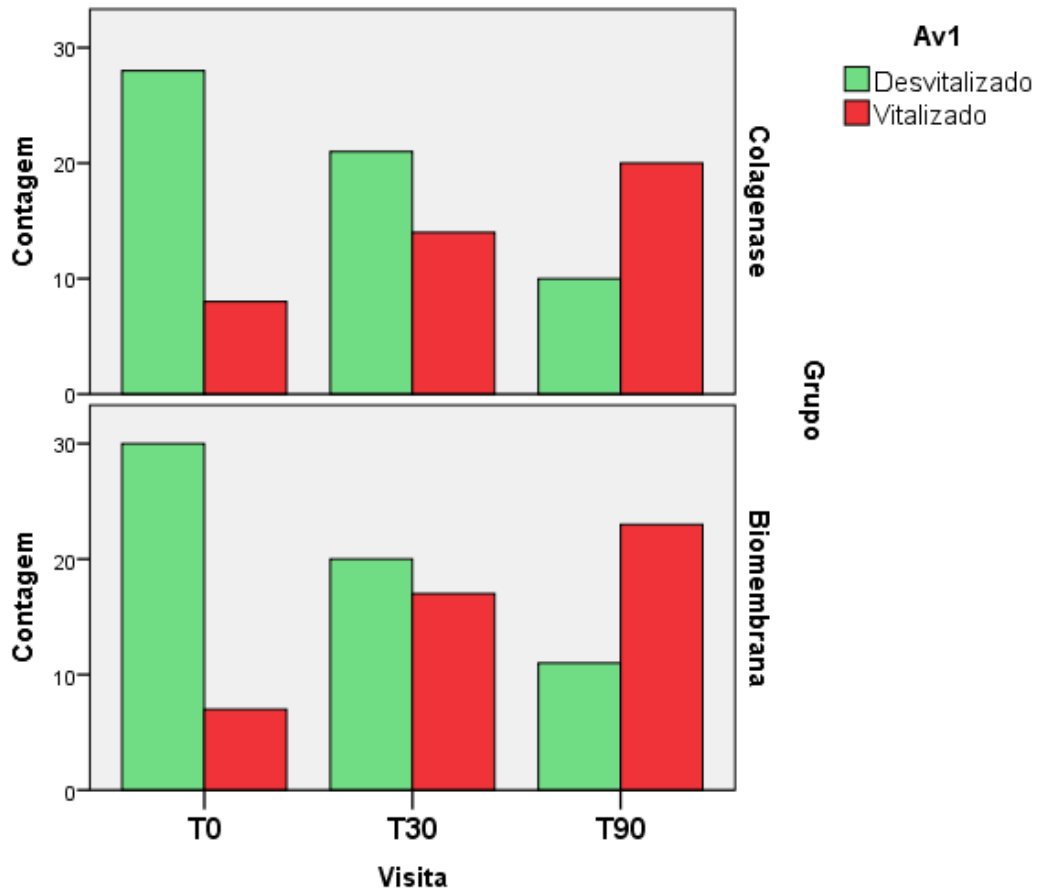


Gráfico 3: Distribuição das 73 úlceras de acordo com análise fotográfica da vitalidade do leito da úlcera de acordo com o Avaliador 1, por grupo de estudo. Realizada análise longitudinal, com modelo linear generalizado de efeitos mistos, com matriz de covariância auto regressiva, função de ligação loglinear e análise post-hoc Sidak sequencial

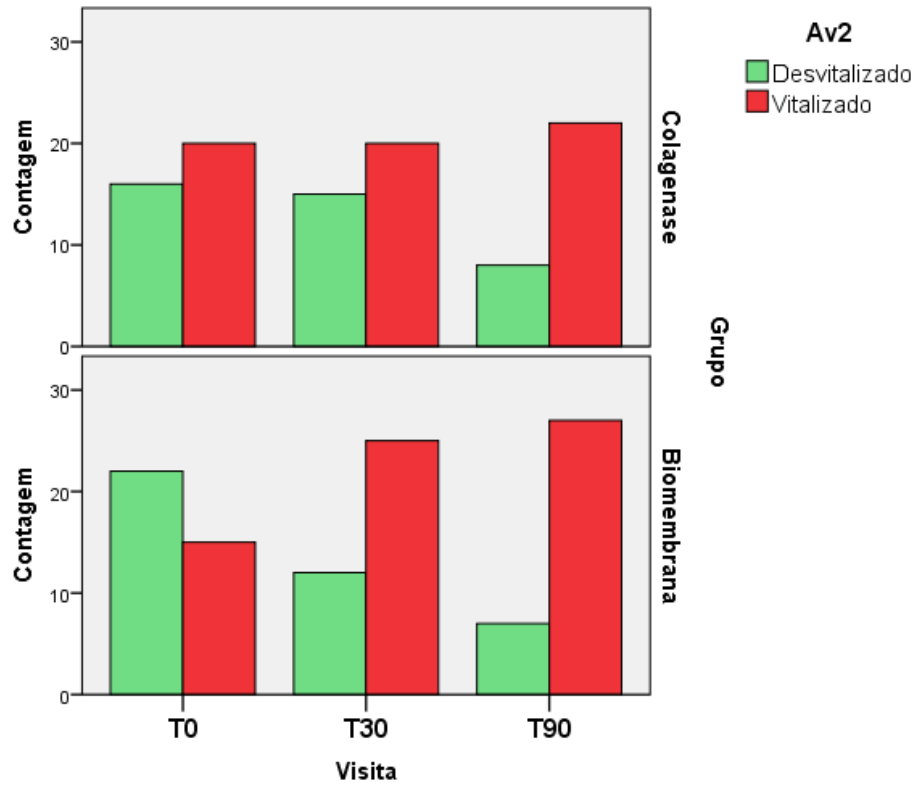


Gráfico 4: Distribuição das 73 úlceras de acordo com análise fotográfica vitalidade do leito da úlcera de acordo com o Avaliador 2, por grupo de estudo. Realizada análise longitudinal, com modelo linear generalizado de efeitos mistos, com matriz de covariância auto regressiva, função de ligação loglinear e análise post-hoc Sidak sequencial

Essa análise do leito da úlcera também foi realizada pelo pesquisador nas visitas T0, T30, T60 e T90. O gráfico 5 mostra a distribuição das 73 úlceras de acordo com análise do pesquisador da vitalidade do leito da úlcera, por grupo de estudo e também na avaliação em tempo real do pesquisador houve modificação do perfil em função do tempo ($p=0,01$), sem diferenças entre os grupos ($p=0,14$). O grupo colagenase teve maior fração de leito opaco desde o início.

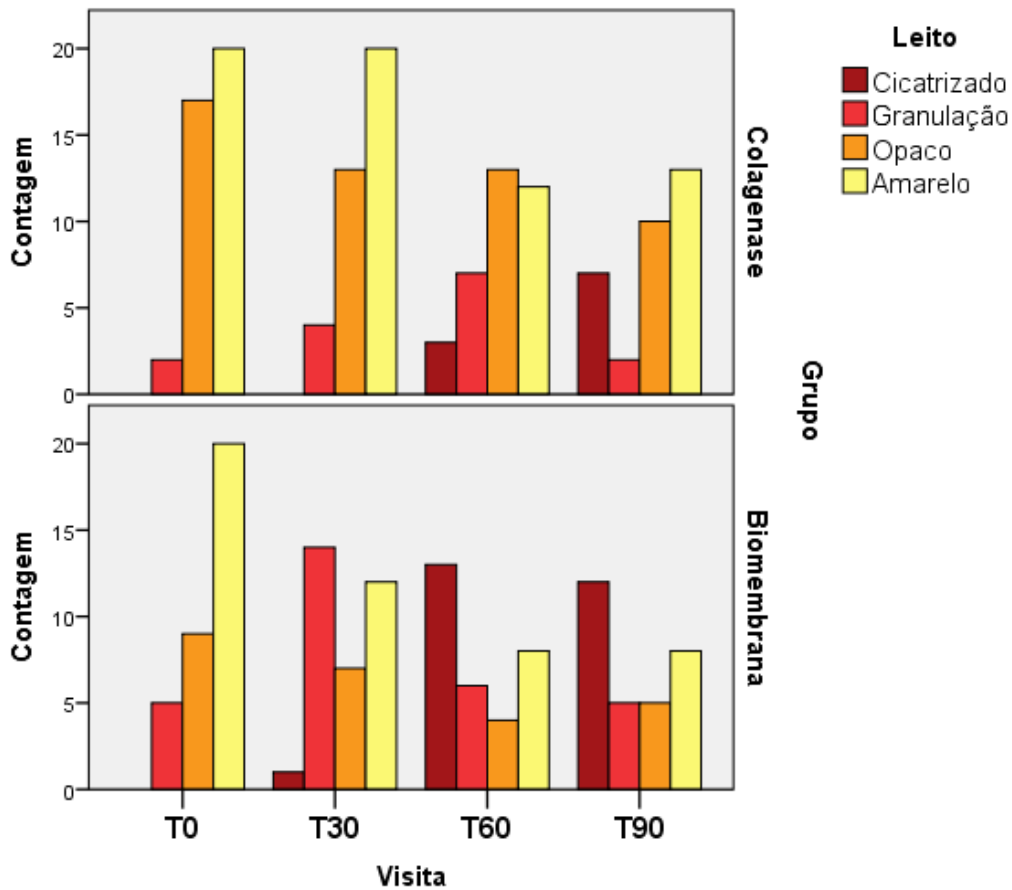


Gráfico 5: Distribuição das 73 úlceras de acordo com análise do pesquisador da vitalidade do leito da úlcera, por grupo de estudo. Realizada distribuição de probabilidade binomial negativo.

- **Diminuição da exsudação**

Este desfecho foi analisado pelo pesquisador nas visitas T0, T30, T60 e T90. O gráfico 6 mostra a distribuição das 73 úlceras de acordo com a quantidade de exsudato, por grupo de estudo. Nesta análise não houve variação na quantidade de exsudato de acordo com o tempo ($p=0,13$) ou com o tratamento ($p=0,13$). Nota-se que o grupo colagenase teve maior exsudação desde o início.

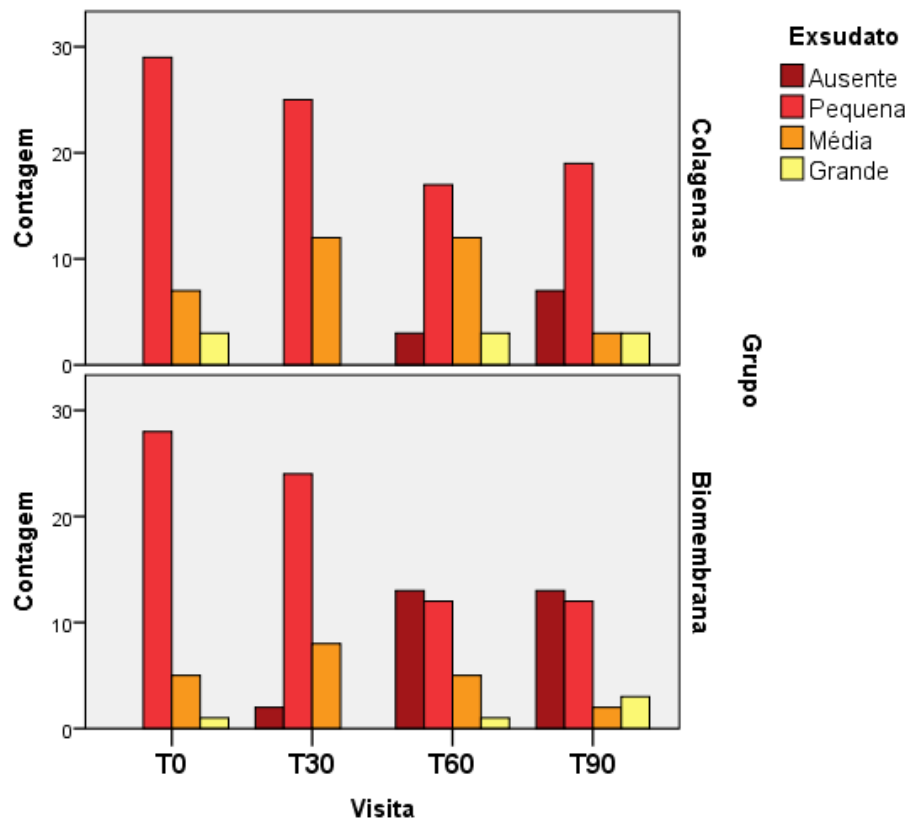


Gráfico 6: Distribuição das 73 úlceras de acordo com a quantidade de exsudato, por grupo de estudo. Realizada distribuição de probabilidade binomial negativo.

Outra análise realizada para este desfecho foi a característica do exsudato, analisado pelo pesquisador nas visitas T0, T30, T60 e T90. O gráfico 7 mostra a distribuição das 73 úlceras de acordo com a característica do exsudato, por grupo de estudo. Houve variação da característica do exsudato em função do tempo ($p=0,01$), sem diferença entre os grupos ($p=0,14$).

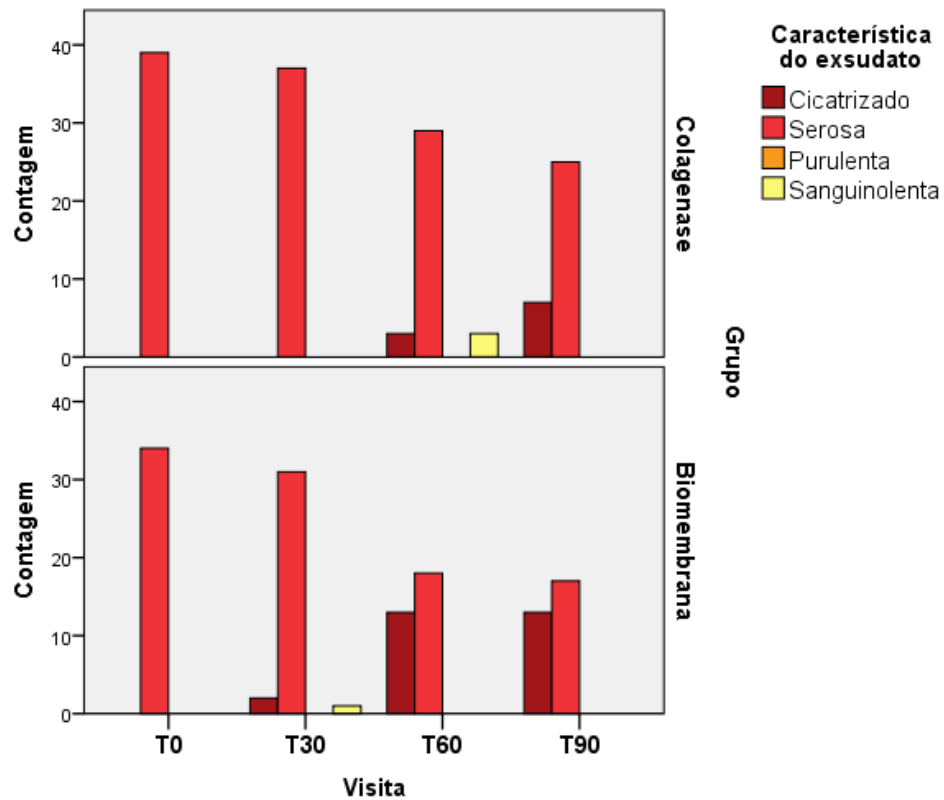


Gráfico 7: Distribuição das 73 úlceras de acordo com a característica do exsudato, por grupo de estudo. Realizada distribuição de probabilidade binomial negativo.

- **Alteração da qualidade de vida**

Outro desfecho analisado foi a alteração da qualidade de vida de acordo com o tratamento proposto para úlcera venosa crônica. Para essa avaliação foi aplicado em todos os participantes dos dois grupos o questionário versão brasileira (VLU-QoL-Br). De acordo com o gráfico 8, houve redução do VLU-QoL-Br em função do tempo ($p < 0,01$), sem diferença entre os grupos ($p = 0,49$). Essa redução significa melhora na qualidade de vida dos participantes dos dois grupos.

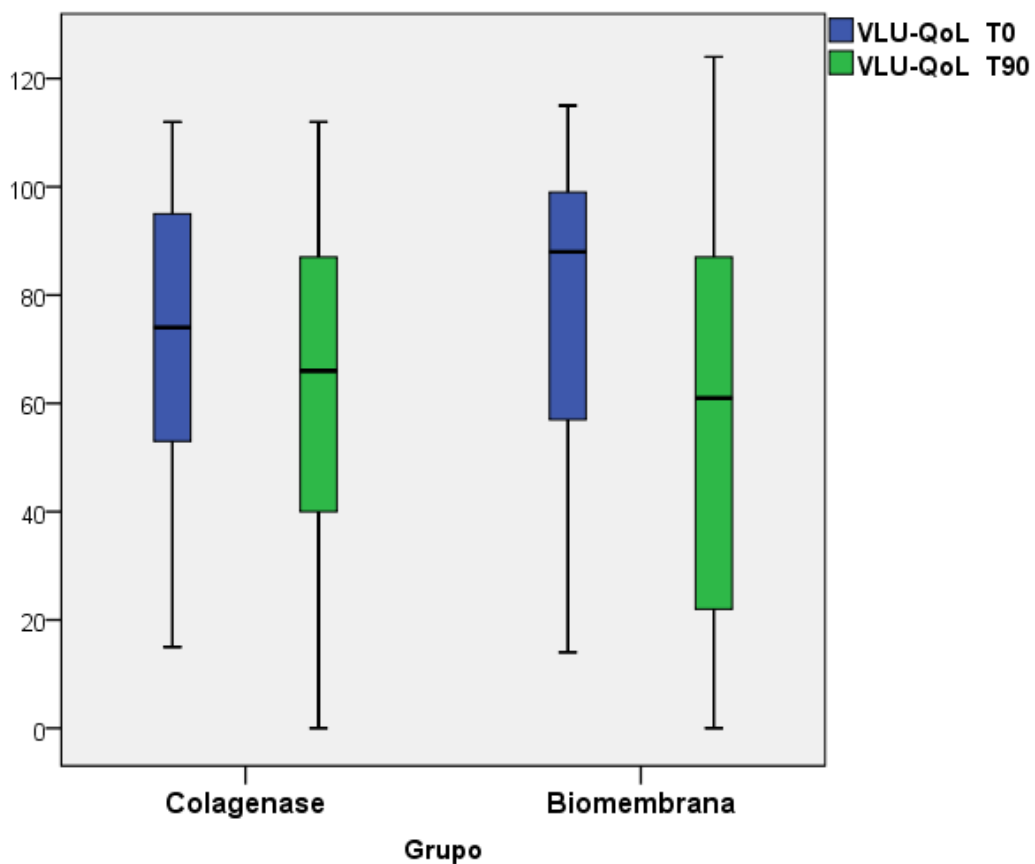


Gráfico 8: Distribuição dos 46 participantes de acordo com a pontuação no questionário de qualidade de vida, por grupo de estudo.

No gráfico 9, são apresentados os dados referentes a avaliação da dor de acordo com escala visual numérica, analisado pelo pesquisador nas visitas T0, T30, T60 e T90, por grupo de estudo. Houve melhora da dor em função do tempo ($p=0,01$), sem diferença entre os grupos ($p=0,27$).

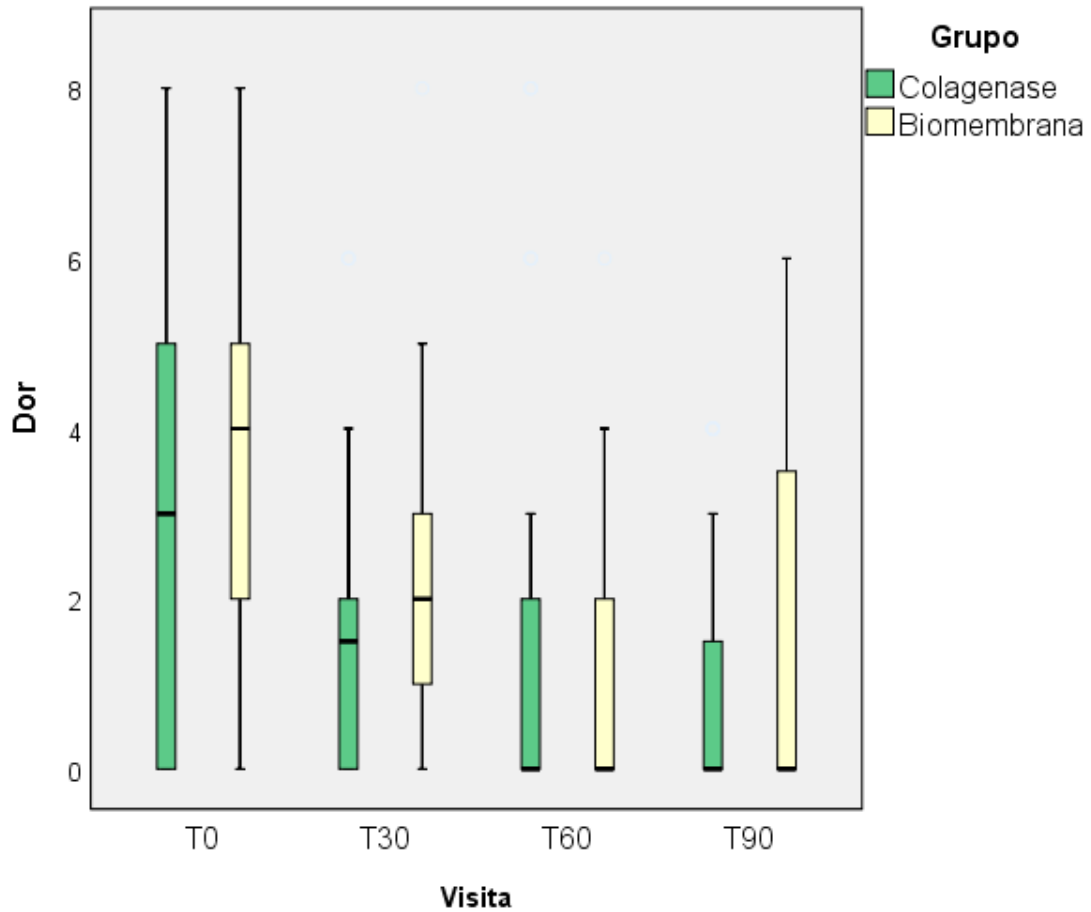


Gráfico 9: Distribuição dos 46 participantes de acordo com a avaliação da dor, por grupo de estudo. Realizada distribuição de probabilidade binomial negativo.

- **Angiogênese**

Os gráficos 10, 11, 12 e 13 mostram a distribuição das análises das imagens de imunohistoquímica de acordo com os marcadores CD31 e CD34. Pela análise do CD31, a fração de área vascular reduziu para ambos os grupos com o tempo e o índice de dilatação vascular aumentou. A análise do CD34 mostrou que a fração vascular aumentou para os dois grupos, porém foi maior no grupo biomembrana. O índice de dilatação não teve diferença entre os grupos nem com o tempo.

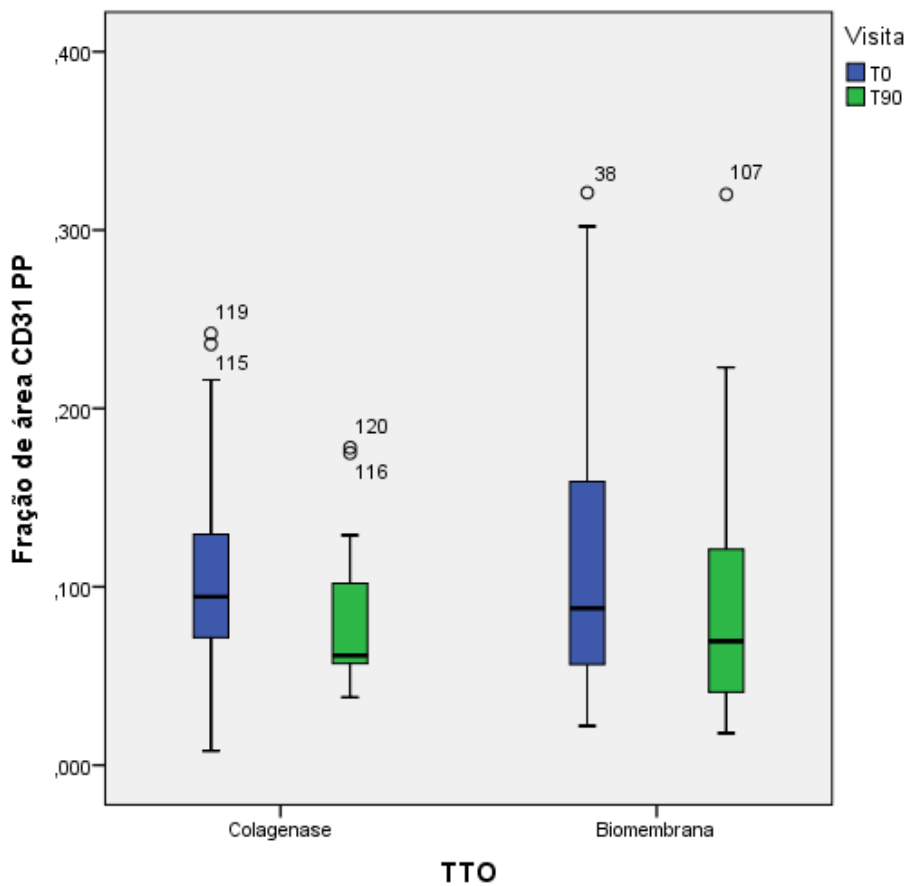


Gráfico 10: Distribuição da análise das imagens de imunohistoquímica de acordo com fração de área pelo marcador CD31, por grupo de estudo.

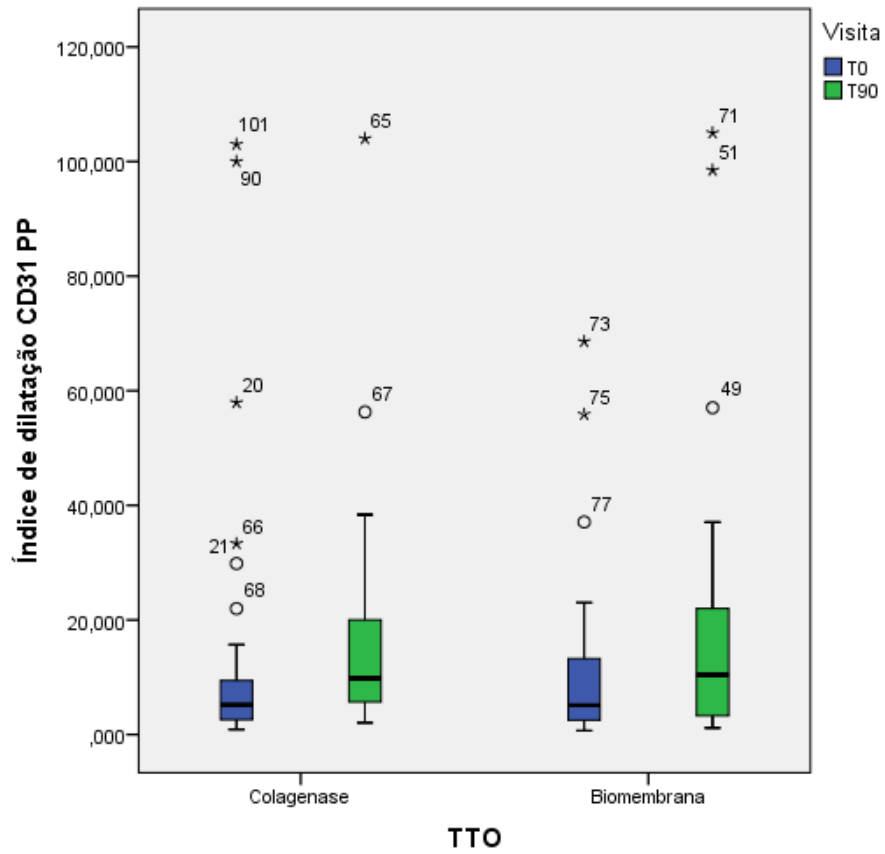


Gráfico 11: Distribuição da análise das imagens de imunohistoquímica de acordo com o índice de dilatação pelo marcador CD31, por grupo de estudo.

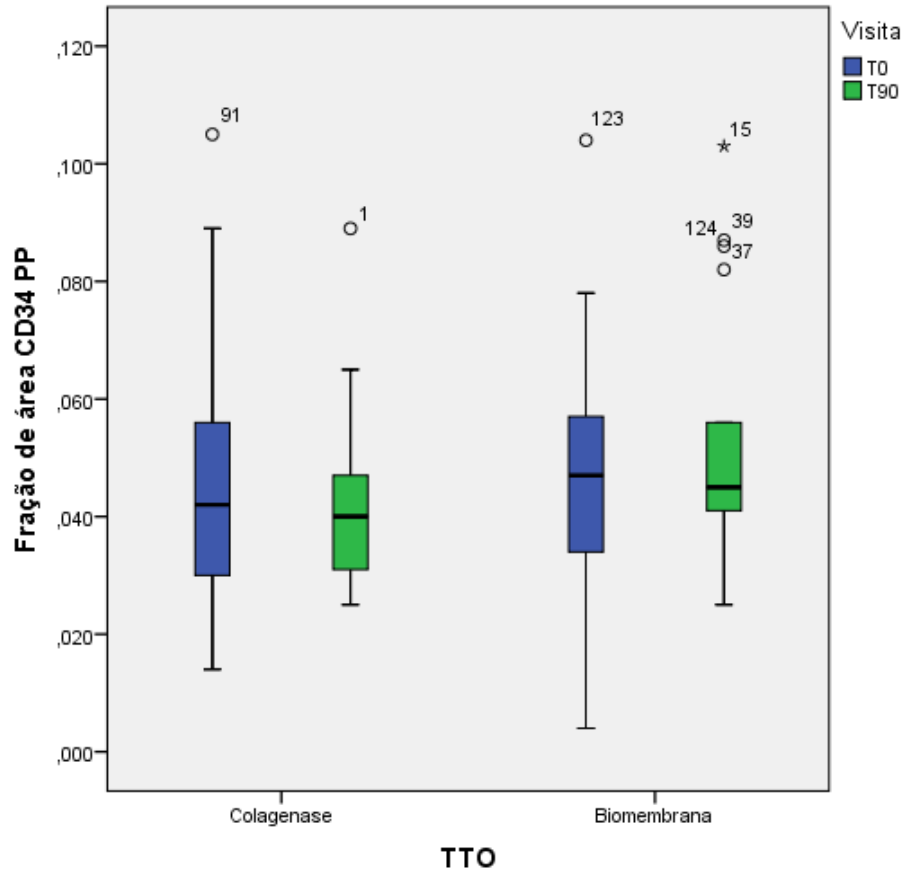


Gráfico 12: Distribuição da análise das imagens de imunohistoquímica de acordo com fração de área pelo marcador CD34, por grupo de estudo.

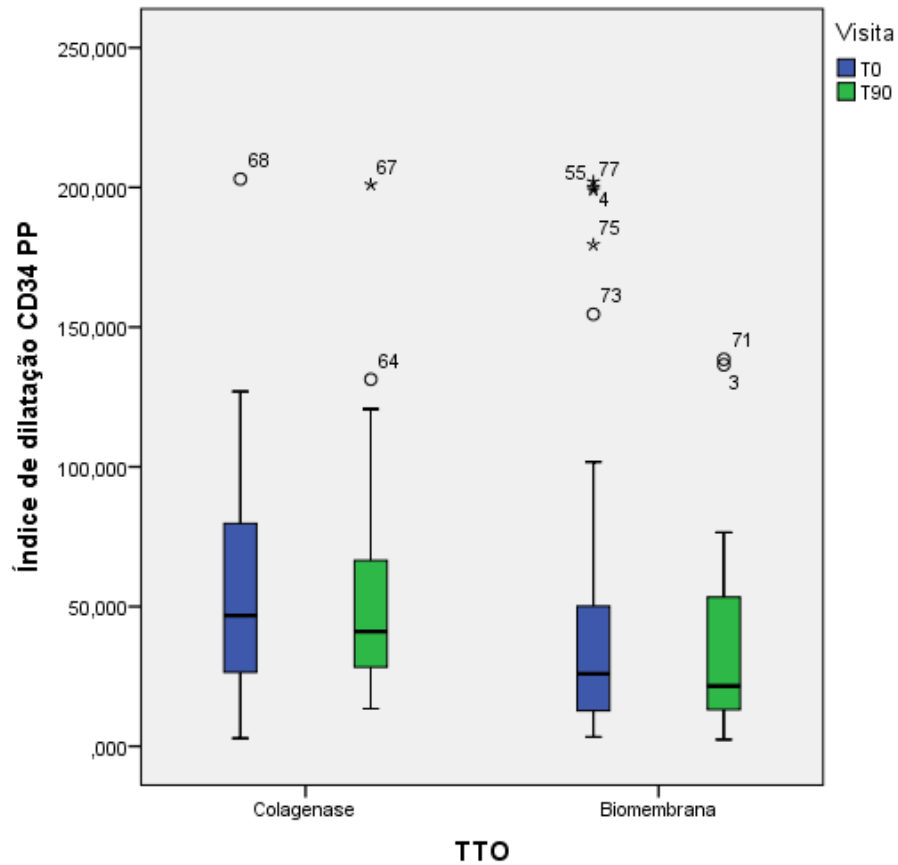


Gráfico 13: Distribuição da análise das imagens de imunohistoquímica de acordo com o índice de dilatação pelo marcador CD34, por grupo de estudo.

- **Eventos adversos**

Na tabela 3 está a distribuição dos participantes de acordo com eventos adversos locais e sistêmicos. Conforme descrito anteriormente, os pacientes descontinuados não apresentaram eventos relacionados ao tratamento, apenas deixaram de participar do estudo.

Tabela 3: Distribuição dos 46 participantes de acordo com eventos adversos locais e sistêmicos, por grupo de estudo – Botucatu, 2017.

Eventos adversos n (%)	Total 46	Grupo	
		Colagenase n= 21	Biomembrana n= 25
		3 (6,5) aberturas nova úlceras *	2 (4,3) abertura nova úlcera *
Locais	7 (15,2)		1 (2,1) prurido associado a faixa compressiva * 1 (2,1) infecção local *
Sistêmicos	1 (4,3)	1 (2,1) urticária MMSS *	0
Não houve	32 (69,5)	12 (26,0)	20 (43,4)
Descontinuados	6 (13,0)	5 (10,8)	1 (2,1)

* não relacionado ao produto

MMSS: membros superiores

5 Discussão

Nosso estudo teve como objetivo principal avaliar a eficácia da biomembrana de celulose na diminuição das áreas das UV comparada ao curativo de colagenase, pois este último é amplamente utilizado na prática clínica. Ocorreu redução das áreas das úlceras nos dois grupos estudados, sem diferença entre eles. Somado a isto, nossos dados sugerem que a biomembrana é produto seguro, não havendo eventos adversos relacionados à sua utilização.

Para o desfecho secundário relacionado à cicatrização de úlceras, temos duas análises. A primeira análise, mostrou que ao final dos 90 dias de tratamento não houve diferença entre a proporção de úlceras cicatrizadas em relação aos grupos estudados. A segunda análise mostra que a biomembrana promove maior proporção de fechamento precoce das UV. Assim, os dois tipos de curativos utilizados desempenharam um bom papel, auxiliando no processo de redução de área da úlcera ou cicatrização completa, entretanto a biomembrana de celulose tem a vantagem de promover cicatrização de forma mais rápida.

Estudo com curativos biosintéticos de celulose, semelhante ao utilizado no nosso estudo, demonstram que estes curativos têm a capacidade de manter o meio úmido da ferida (62). Em pacientes com UV, o curativo de celulose acelerou a cicatrização e diminuiu a dor comparado ao tratamento padrão (15). No ensaio clínico que comparou o curativo de biocelulose com curativo não aderente em UV, houve redução da dor e o desbridamento autolítico foi mais rápido e mais eficaz no grupo biocelulose comparado com o tratamento padrão. Em relação à diminuição da área ulcerada, não houve diferença entre os grupos de tratamento (17).

Outro estudo realizado com membrana de celulose para tratamento de UV observou que o curativo auxiliou no processo de redução do excesso do exsudato. As bactérias não penetram na ferida através da membrana. Por outro lado, a membrana permite a entrada de soluções isotônicas e hipertônicas, mantendo um bom microambiente da úlcera, necessário para a cicatrização. Houve melhores resultados terapêuticos quando comparados ao tratamento com hidrocóide e taxa de cura maior para as úlceras maiores do que para úlceras menores (16).

Em relação à vitalidade do leito da úlcera, os tecidos foram avaliados como amarelo, opaco ou granulação. A característica do tecido presente na ferida é importante indicador do estágio da cicatrização alcançado ou qualquer complicação que possa estar presente. O tecido de granulação é um tecido vermelho, brilhante, composto basicamente por vasos sanguíneos e

colágeno, o topo dos arcos capilares faz com que a superfície tenha aparência granular. A presença de tecido de granulação no leito das feridas remete a bom prognóstico da evolução, já que o próximo estágio, a epitelização, depende do preenchimento da lesão por este tecido. A presença de tecido desvitalizado favorece a instalação de infecção ao fornecer nutrientes para o crescimento bacteriano, além de inibir a fagocitose e destruição bacteriana retardando o reparo tecidual (4). Maior parte dos participantes apresentava inicialmente tecido amarelado, considerado desvitalizado. Ao longo do tratamento houve aumento do número de participantes com úlceras cicatrizadas ou com tecido de granulação, porém sem diferença entre os grupos de tratamento, evidenciando que as duas intervenções, colagenase e biomembrana de celulose, associada ao tratamento compressivo, demonstraram capacidade de desbridamento do leito as feridas.

A maioria dos participantes iniciou o estudo com pequena quantidade de exsudato seroso e não houve alteração da quantidade de exsudato ao longo do estudo, nos dois grupos de tratamento. Estudo semelhante apresentou os mesmos resultados, com maioria dos participantes com exsudato seroso e a quantidade entre média e pequena(4). O exsudato seroso está relacionado às lesões limpas sendo caracterizado por ser plasmático, transparente e aquoso. Esse tipo de exsudato é composto por leucócitos e microrganismos vivos ou mortos. Uma ferida muito exsudativa pode representar uma fase inflamatória prolongada ou infecção. A presença de quantidade grande de exsudato nas fases posteriores à inflamação forma uma barreira para cicatrização da lesão (4).

Os resultados da angiogênese por meio do imunomarcador CD34 mostraram que a biomembrana promoveu aumento da proliferação vascular. A neoformação vascular (granulação) representa o estágio inicial da formação tecidual no processo de cicatrização, é um componente essencial de cicatrização de feridas. Trata-se de complexo processo, que depende da interação entre células endoteliais, fibroblastos, macrófagos e matriz extracelular (63). Vários fatores regulam a angiogênese na ferida, incluindo hipóxia, inflamação e fatores de crescimento. Os defeitos nesse processo estão presentes em feridas crônicas (64). O fracasso da reepitelização na cicatrização de feridas é inicialmente devido um déficit na própria célula epitelial, em processos tipicamente lentos, como na insuficiência venosa. A celulose microbiana apresenta características estruturais, propriedades e compatibilidade como um biomaterial que podem ser comparados a matriz extracelular para promover a formação de novos tecidos (12). Foi curioso observar este resultado de maior proliferação vascular no grupo biomembrana, pois também neste mesmo grupo houve cicatrização mais rápida comparada com o grupo controle, podendo este último resultado ser relacionado a esta

capacidade de neoformação vascular.

Baseado nesses conhecimentos, novas estratégias em cicatrização de feridas estão emergindo para entregar fatores de crescimento ao leito da ferida, esses conhecimentos podem ser utilizados para identificar defeitos e selecionar intervenções que devem promover a melhora da granulação de feridas e da cicatrização (64). Os resultados do nosso estudo demonstraram pequena diferença no grupo de participantes tratados com a biomembrana, com maior proliferação vascular.

Outro desfecho analisado foi à dor relacionada à úlcera. Os participantes dos dois grupos apresentaram melhora da dor, sem diferença entre os grupos. Estudo sugere haver associação entre a dor relacionada à UV e aspectos referentes à assistência e as características das lesões onde intervenções focadas nesses fatores podem contribuir para o controle da dor. Esse controle traz benefícios inquestionáveis à qualidade de vida dos pacientes com UV e há indícios que o adequado controle da dor contribuiu também para a cicatrização das úlceras. Concluiu que pacientes que usavam terapia compressiva e receberam orientações sobre o seu uso e elevação de membros inferiores, com lesões menores, em fase de epitelização, sem odor e sem sinais de infecção apresentaram menor intensidade da dor e menor impacto nas atividades diárias (65).

Houve melhora na qualidade de vida nos dois grupos de acordo com o questionário versão brasileira (VLU-QoI-Br) (61). Essa análise envolve conceitos que vão além do controle dos sintomas, redução da mortalidade e aumento da expectativa de vida. A cura não é objetivo principal, mas a reintegração do indivíduo no desempenho das atividades diárias. O impacto negativo da UV na qualidade de vida é relatado em relação a dor, função física, mobilidade, depressão e isolamento social (66). A cicatrização é o desfecho de interesse no tratamento, mas mudanças na saúde e na qualidade de vida também são considerados importantes. Estudo relacionado à qualidade de vida em pacientes com UV (67), evidenciou baixos escores de qualidade de vida e concluiu que práticas da assistência promoveram redução da dor e mais independência nas atividades de vida diária em pacientes com UV. Para melhorar a qualidade de vida desses pacientes, é fundamental investir na melhoria das características clínicas da úlcera e oferecer assistência de qualidade, com planejamento assistencial contínuo e multiprofissional, capaz de atender os múltiplos aspectos afetados pela presença da lesão.

A escolha do produto ideal para curativo é parte importante do processo do tratamento, já que o tratamento de feridas cutâneas é dinâmico e depende da evolução das fases de cicatrização para a melhor opção do curativo e melhor prognóstico. Em metá-análise realizada

sobre curativos para úlceras venosas, a recomendação é que as decisões sobre qual curativo utilizar devem basear-se nos custos locais e as preferências do profissional ou do paciente (68). Em revisão sistemática sobre curativos para úlceras venosas, a conclusão foi que o curativo pode melhorar a cicatrização, quando associado a terapia compressiva. Conclui ainda que a escolha do curativo específico depende das características do curativo para fácil aplicação, conforto do paciente, absorção de exsudato e custo (7).

A avaliação criteriosa do paciente com UV auxilia na determinação de cuidados específicos, direcionados ao tipo de tecido no leito da lesão, ao tamanho, a presença de exsudato, as doenças de base entre outras. Todos estes fatores são diferenciais que determinarão o cuidado adequado, conforme características clínicas de cada paciente, a fim de proporcionar redução do tamanho da lesão, diminuição do tempo e do custo do tratamento, e satisfação do indivíduo.

Os custos dos tratamentos com biomembrana e colagenase não foram analisados. Contudo, sabemos que durante o período do estudo, o custo aproximado da biomembrana de 10X10 cm era R\$30/unidade e da bisnaga de colagenase de 30g era R\$40/unidade. O total utilizado por participante para trocas diárias dos curativos variou de acordo com o tamanho da úlcera uma vez que a placa é recortável, mas em média foram utilizadas 10 unidades/mês de biomembrana e 3 unidades/mês de colagenase. Assim, o custo médio mensal do tratamento com biomembrana foi R\$300 e com colagenase foi R\$120.

Esse estudo apresenta algumas limitações. Primeiro, por ser unicêntrico torna-se difícil a inclusão de maior número de pacientes e nossos resultados precisam ser confirmados por ensaios clínicos com maior tamanho amostral e multicêntricos. Segundo, estudo não foi cego devido ao aspecto diferente dos dois tipos de curativos. Entretanto, em alguns desfechos foi realizado o cegamento do observador (análise de vitalidade do leito úlcerao e angiogênese) para combater o potencial risco de viés. Outro fator limitante é a realização das biópsias, que por questões éticas foram realizadas com punch de 4mm, porém para análise histopatológica e imunohistoquímica, seria mais adequado realizar a biópsia com técnica em cunha, o que implicaria em maior área de tecido da úlcera. Assim, os resultados da angiogênese devem ser analisados com cautela.

6 Conclusões

Houve equivalência entre o grupo biomembrana e colagenase na redução da área das úlceras em função do tempo, sem diferença entre os grupos. Também houve equivalência entre os grupos na capacidade de preparo do leito da úlcera, cicatrização, controle da exsudação, dor, angiogênese e segurança.

Portanto, a biomembrana de celulose é eficaz e segura na diminuição da área de UV associada a terapia compressiva, com resultados semelhantes à colagenase.

Os investimentos em pesquisas nessa área devem ser considerados, a fim de buscar novas tecnologias, com custo acessível à população e maior eficácia.

Agradecimentos

A Innovatecs® por fornecer a biomembrana Nanoskin®, a Cristalia® por fornecer a colagenase e a FAPESP pelo apoio financeiro para o desenvolvimento do projeto.

Referências

1. Klein S, Schreml S, Dolderer J, Gehmert S, Niederbichler A, Landthaler M, et al. Evidenzbasierte topische Therapie chronischer Wunden nach dem T.I.M.E.-Prinzip. *JDDG - J Ger Soc Dermatology*. 2013;11(9):819–30.
2. Coltro PS, Ferreira MC, Batista BPSN, Nakamoto HA, Milcheski DA TJP. Atuação da cirurgia plástica no tratamento de feridas complexas. *Rev Col Bras Cir*. 2011;38(6):381–6.
3. Fonder MA, Lazarus GS, Cowan DA, Aronson-cook B, Kohli AR, Mamelak AJ. Treating the chronic wound: A practical approach to the care of nonhealing wounds and wound care dressings. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(2):185–206.
4. Oliveira BGRB de, Nogueira GDA, Carvalho MR De, Abreu AM De. Caracterização dos pacientes com úlcera venosa acompanhados no Ambulatório de Reparo de Feridas. *Rev Eletrônica Enferm [Internet]*. 2012;14(1):156–63. Available from: <http://revistas.jatai.ufg.br/index.php/fen/article/view/10322>
5. O'Donnell TF, Passman MA, Marston WA, Ennis WJ, Dalsing M, Kistner RL, et al. Management of venous leg ulcers: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery® and the American Venous Forum. *J Vasc Surg*. 2014;60(2):3S–59S.
6. Medeiros A, Frazão CMF, Fernandes M, Andriola I, Lopes MV, Lira ALB. Associação dos fatores socioeconômicos e clínicos e o resultado integridade tissular em pacientes com úlceras. *Rev Gaúcha Enferm*. 2016;37(1):1–9.
7. O'Donnell TF, Lau J. A systematic review of randomized controlled trials of wound dressings for chronic venous ulcer. *Journal of Vascular Surgery*. 2006. p. 1118–25.
8. O'Meara S, Cullum N, Ea N, Jc D. Compression for venous leg ulcers (Review). *Cochrane Libr*. 2013;(11).
9. MacGregor L. Principles of compression in venous disease: A practitioner's guide to

- treatment and prevention of venous leg ulcers. *Wounds Int.* 2013;Supplement.
10. Andrey M, Frade C, Gomes FG, Mazzucato EL, Foss NT. Curativo de biomembrana vegetal e hipersensibilidade *. *An Bras Dermatol.* 2011;86(5):885–91.
 11. Basmaji P, Damiano- O, Carlos S. NANOSKIN ® FOR MEDICAL APPLICATIONS Innovative technology-Innovatecs Synthesis of Bacterial Cellulose Scanning Electronic Microscopy (SEM) and Transmission electron microscopy (TEM) Nanoskin ® in the Treatment of Chronic Wounds and Burns. *NSTI-Nanotech.* 2011;3:193–6.
 12. Mualla S Al, Farahat R, Basmaji P, Olyveira GM De, Maria L, Costa M, et al. Study of Nanoskin ECM-Bacterial Cellulose Wound Healing / United Arab Emirates. *J Biomater Nanobiotechnol.* 2016;7(April):109–17.
 13. Fu L, Zhang J, Yang G. Present status and applications of bacterial cellulose-based materials for skin tissue repair. *Carbohydr Polym* [Internet]. Elsevier Ltd.; 2013;92(2):1432–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.10.071>
 14. Lin WC, Lien CC, Yeh HJ, Yu CM, Hsu SH. Bacterial cellulose and bacterial cellulose-chitosan membranes for wound dressing applications. *Carbohydr Polym* [Internet]. Elsevier Ltd.; 2013;94(1):603–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.01.076>
 15. Alvarez OM, Patel M, Booker J, Markowitz L. Effectiveness of a biocellulose wound dressing for the treatment of chronic venous leg ulcers: results of a single center randomized study involving 24 patients. *Wounds-a Compend Clin Res Pract.* 2004;16(7):224–33.
 16. Ślęzak A, Kucharzewski M, Franek A, Twardokęs W. Evaluation of the efficiency of venous leg ulcer treatment with a membrane dressing. *Med Eng Phys.* 2004;26(1):53–60.
 17. Alvarez OM, Phillips TJ, Menzoian JO, Patel M, Andriessen a. An RCT to compare a

- bio-cellulose wound dressing with a non-adherent dressing in VLU. *J Wound Care* [Internet]. 2012;21(9):448–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22990398>
18. Frade MAC, Netto JC, Foss N, Assis RVC de, Andrade TAM de. The vegetal biomembrane in the healing of chronic. *An Bras Dermatol*. 2012;87(1):45–51.
 19. Cavalcanti L, Pinto F, Oliveira G, Lima S, Aguiar L, Lins E. Eficácia da membrana de celulose bacteriana no tratamento de úlceras venosas de membros inferiores: estudo randomizado e controlado. *Rev Col Bras Cir*. 2017;44(Ceap 6):72–80.
 20. Harries RL, Bosanquet DC, Harding KG. Wound bed preparation : TIME for an update. *Int Wound J*. 2016;8–14.
 21. Leaper DJ, Schultz G, Carville K, Fletcher J, Swanson T, Drake R. Extending the TIME concept : what have we learned in the past 10 years ?*. *Int Wound J*. 2012;1–19.
 22. Bjarnsholt T, Cooper R, Fletcher J, Fromantin I, Kirketerp-Møller K, Wolcott RD, et al. Position document management of the role of biofilm in delayed. *World union wound Heal Soc*. 2016;1–28.
 23. Rüttermann M, Maier-hasselmann A, Nink-grebe B, Burckhardt M. Local Treatment of Chronic Wounds. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(3):25–31.
 24. Borges EL, Caliri MHL, Haas VJ. Revisão sistemática do tratamento tópico da úlcera venosa. *Rev Latino-am Enferm*. 2007;15(6).
 25. Moriya T, Módena JLP. Assepsia E antissepsia: Técnicas de esterilização. *Medicina (B Aires)*. 2008;41(3):261–9.
 26. Eberlein T, Assadian O. Clinical use of polihexanide on acute and chronic wounds for antiseptis and decontamination. *Skin Pharmacology and Physiology*. 2010. p. 45–51.
 27. Sheet AF. Clean vs. sterile dressing techniques for management of chronic wounds: a fact sheet. *J Wound Ostomy Continence Nurs* [Internet]. 2012 [cited 2015 May 7];39(2

- Suppl):S30-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22415169>
28. Ferreira AM, Andrade D De. Revisão integrativa da técnica limpa e estéril : consensos e controvérsias na realização de curativos. *Acta Paul Enferm.* 2008;21(1):117–21.
 29. Fernandez R, Griffiths R. Water for wound cleansing (Review). *Cochrane Libr.* 2013;(2).
 30. Lipsky BA, Hoey C. Topical Antimicrobial Therapy for Treating Chronic Wounds. 2009;49:1541–9.
 31. Vermeulen H, Westerbos SJ, Ubbink DT. Benefit and harm of iodine in wound care: a systematic review No iodine No treatment. *J Hosp Infect [Internet]. Elsevier Ltd;* 2010;76(3):191–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2010.04.026>
 32. Oliveira A dos S, Santos VLC de G. Uso de iodóforo tópico em feridas crônicas: revisão da literatura. *Rev Latino-am Enferm.* 2007;15(4).
 33. Kaehn K. Polihexanide : A Safe and Highly Effective Biocide. *Skin Pharmacol Physiol.* 2010;23(suppl 1):7–16.
 34. Gethin G, Cowman S, Dn K. Debridement for venous leg ulcers (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(9).
 35. Atkin L, Rippon M. Autolysis: mechanisms of action in the removal of devitalised tissue. *Br J Nurs.* 2016;25(20).
 36. Words K. Clinical Use of Polihexanide on Acute and Chronic Wounds for Antisepsis and. 2010;23(suppl 1):45–51.
 37. Motley TA, Gilligan AM, Lange DL, Waycaster CR, Dickerson JE. Cost-effectiveness of clostridial collagenase ointment on wound closure in patients with diabetic foot ulcers: economic analysis of results from a multicenter, randomized, open-label trial. *J Foot Ankle Res [Internet].* 2015;8:7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4357050&tool=pmcentrez>

&rendertype=abstract

38. Institute IWI. Wound infection in clinical practice: principles of best practice. London: Wounds International. 2016. p. 32.
39. Omar A, Wright JB, Schultz G, Burrell R, Nadworny P. Microbial Biofilms and Chronic Wounds. *Microorganisms*. 2017;5(9):1–15.
40. O’Meara S, Al-Kurdi D, Ologun Y, Ovington LG, James M-S, Richardson R. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers (Review). *Cochrane Libr*. 2014;(1).
41. Carter MJ, Tingley-Kelley K, Warriner R a. Silver treatments and silver-impregnated dressings for the healing of leg wounds and ulcers: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. Elsevier Inc; 2010;63(4):668–79. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2009.09.007>
42. McVeigh H. Topical silver for preventing wound infection. *Int J Evid Based Healthc*. 2011;9(4):454–5.
43. Miraftab M, Collyer G. A critical review of modern and emerging absorbent dressings used to treat exuding wounds. *Int Wound J*. 2012;601–12.
44. Pereira AL, Bachion MM. Tratamento de feridas: análise da produção científica publicada na Revista Brasileira de Enfermagem de 1970-2003. *Rev Bras Enferm*. 2005;58(1):208–13.
45. Ferreira AM, Vieira BM, Rigotti MA, Rolan M, Loureiro D. Utilização dos ácidos graxos no tratamento de feridas: uma revisão integrativa da literatura nacional. *Rev Esc Enferm USP*. 2012;46(3):752–60.
46. Mccallon SK, Weir D, Ii JCL. Optimizing Wound Bed Preparation With Collagenase Enzymatic Debridement. *J Am Coll Clin Wound Spec* [Internet]. Elsevier Inc; 2015;6(1–2):14–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jccw.2015.08.003>
47. Tallis A, Motley TA, Wunderlich RP, Jr JED, Waycaster C, Slade HB. Clinical and

- Economic Assessment of Diabetic Foot Ulcer Debridement with Collagenase : Results of a Randomized Controlled Study. *Clin Ther* [Internet]. Elsevier; 2013;35(11):1805–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2013.09.013>
48. Falabella AF, Carson P, Eaglstein WH, Falanga V. The safety and efficacy of a proteolytic ointment in the treatment of chronic ulcers of the lower extremity. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39(5):737–40.
 49. Costa A, Jr A, Isaac C, Nicolosi JT, Mucio M, Medeiros MDE. Artigo Original Análise do atendimento clínico de portadores de úlceras crônicas em membros inferiores Analysis of the clinical care of patients with chronic ulcers of the. 258 *Rev Bras Cir Plást*. 2015;30(2):258–63.
 50. Franco D, Gonçalves LF. Feridas cutâneas: a escolha do curativo adequado. *Rev Col Bras Cir*. 2008;35(3):203–6.
 51. Malone M, Johani K, Jensen SO, Gosbell IB, Dickson HG, McLennan S, et al. Effect of cadexomer iodine on the microbial load and diversity of chronic non-healing diabetic foot ulcers complicated by biofilm in vivo. *J Antimicrob Chemother*. 2017;1–9.
 52. Saco M, Howe N, Nathoo R, Cherpelis B. Topical antibiotic prophylaxis for prevention of surgical wound infections from dermatologic procedures : a systematic review and meta-analysis. *J Dermatolog Treat*. 2014;6634:1–8.
 53. Tayyib N, Coyer BNF. Effectiveness of Pressure Ulcer Prevention Strategies for Adult Patients in Intensive Care Units : A Systematic Review. *Worldviews Evidence-Based Nurs*. 2016;1–13.
 54. Carvalho V F, Paggiaro A O, Gringlas J, Isaac C, Gomes D S FMC. Ensaio clínico para tratamento da área doadora de enxerto de pele de espessura parcial: aplicação do curativo de colágeno associado ao filme de poliuretano. *Rev Bras Queimaduras*. 2009;8(2):60–4.

55. Akhmetova A, Saliev T, Allan IU, Illsley MJ, Nurgozhin T, Mikhailovsky S. A Comprehensive Review of Topical Odor-Controlling Treatment Options for Chronic Wounds. *J Wound Ostomy Cont Nurs*. 2016;43(December):598–609.
56. Metcalf DG, Parsons D, Bowler PG. Clinical safety and effectiveness evaluation of a new antimicrobial wound dressing designed to manage exudate , infection and biofilm. *Int J*. 2016;203–13.
57. Back DA, Scheuermann-poley C, Willy C. Recommendations on negative pressure wound therapy with instillation and antimicrobial solutions – when , where and how to use : what does the evidence show ? *Int Wound J*. 2013;32–42.
58. Garwood CS, Steinberg JS. What ’ s new in wound treatment : a critical appraisal. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32:268–74.
59. Code of Federal Regulations. CFR - Code of Federal Regulations Title 21 The information on this page is current as of April 1 2016 . Title 21 - Food and drugs administration. 2016. p. 3–7.
60. Overall JE, Doyle SR. Estimating sample sizes for repeated measurement designs. *Control Clin Trials*. 1994;15(2):100–23.
61. Araújo RB De, Fortes MRP, Abbade LPF, Miot HA. Translation, cultural adaptation to Brazil and validation of the Venous leg ulcer quality of life questionnaire (VLU-QoL-Br). *Rev Assoc Med Bras [Internet]*. 2014;60(3):249–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25004271>
62. Frankel VH, Serafica GC, Damien CJ. Development and testing of a novel biosynthesized XCell for treating chronic wounds. *Surg Technol Int [Internet]*. 2004;12:27–33. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15455308

63. Morgan C, Nigam Y. Naturally derived factors and their role in the promotion of angiogenesis for the healing of chronic wounds. *Angiogenesis*. 2013;16(3):493–502.
64. Kumar P, Kumar S, Udupa EP, Kumar U, Rao P, Honnegowda T. Role of angiogenesis and angiogenic factors in acute and chronic wound healing. *Plast Aesthetic Res* [Internet]. 2015;2(5):243. Available from: <http://www.parjournal.net/text.asp?2015/2/5/243/165438>
65. Salvetti M de G, Costa IKF, Dantas DV, Freitas CCS de, Vasconcelos QLD de AQ de, Torres G de V. Prevalência de dor e fatores associados em pacientes com úlcera venosa TT - Prevalence of pain and associated factors in venous ulcer patients. *Rev Dor*. 2014;15(1):17–20.
66. Dias TYAF, Costa IKF, Melo MDM, Torres SMSGSO, Maia EMC, Torres G V. Avaliação da qualidade de vida de pacientes com e sem úlcera venosa. *Rev Latino-americana* [Internet]. 2014;22(4):576–81. Available from: www.eerp.usp.br/rlae
67. Dias TYAF, Costa IKF, Salvetti MG, Mendes CKTT, Torres G V. Influência da assistência e características clínica na qualidade de vida de portadores de úlcera venosa. *Acta Paul Enferm*. 2013;26(6):529–34.
68. Palfreyman S, Nelson A, Michaels JA. Dressings for venous leg ulcers : systematic review and meta-analysis. *BMJ Online First*. 2006;(April):1–12.

ANEXO I

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Biomembrana de celulose versus curativo com colagenase no tratamento de úlceras venosas crônicas: ensaio clínico randomizado, aberto e controlado

Pesquisador: Raquel Colenci

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 24353413.9.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Enfermagem

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Dados do parecer

Número do Parecer: 477.073

Data da Relatoria: 02/12/2013

Apresentação do Projeto:

Os autores revisam os agravos à saúde decorrentes das úlceras crônicas, em particular a úlcera venosa. A seguir, descrevem a utilização de curativos como um procedimento que inclui a limpeza e cobertura da lesão, com o objetivo de auxiliar o restabelecimento da integridade do tecido e prevenir a colonização e infecção. Dentre os produtos disponíveis para este fim, encontra-se a biomembrana, produzida a partir da celulose e utilizada como uma pele temporária substituta. O objetivo deste estudo é avaliar a eficácia e segurança da biomembrana de celulose no processo de cicatrização de úlceras venosas. Método: O estudo será prospectivo (seguimento longitudinal) e do tipo ensaio clínico controlado, randomizado e aberto. Será realizado com 2 grupos, grupo 1 de pacientes com úlceras venosas tratados com biomembrana de celulose e terapia compressiva e o grupo 2 será de pacientes com úlceras venosas tratados com curativo de colagenase e terapia compressiva. O tamanho amostral será de 35 úlceras por grupo. Os participantes serão avaliados por um período de 90 dias de tratamento. O tempo de estudo será 24 meses ou até completar o tamanho amostral estimado. A análise estatística será por intenção de tratar.

Critério de Inclusão: Assinar o termo de consentimento livre e esclarecido. Idade acima de 18 anos, de ambos os sexos. Doença venosa crônica com úlcera venosa crônica evidenciada por um ou mais dos seguintes sinais:

1. Hiperpigmentação do terço distal do membro inferiores.
2. Eczema de estase.
3. Lipodermatoesclerose

4. Veias varicosas - Apresentar uma ou mais úlceras cujo tempo de evolução mínimo seja de 6 semanas. - Apresentar úlcera cujo maior tamanho linear seja até 20cm - Úlceras que não ocorram em toda circunferência do membro - Não utilizar medicamentos venotônicos, pentoxifilina e drogas fibrinolíticas nas últimas duas semanas antes do estudo.

Critério de Exclusão:

- Ter úlceras de outras etiologias (doença arterial periférica, causas hematológicas, neoplásicas, infecciosas, etc)
- Apresentar úlcera cujo maior tamanho linear seja mais do que 20cm.
- Ter úlceras que ocorram em toda circunferência do membro.
- Ter úlcera infectada, ou seja, quando associada a erisipela, celulite ou linfangite.
- Ter úlcera com colonização crítica, ou seja, grande quantidade de exsudação e/ou odor fétido e/ou coloração do leito esverdeado.
- Presença de necrose no leito da úlcera.

- Ter úlcera venosa associada à doença arterial periférica que será caracterizada quando o índice sistólico tornozelo-braço (ITB) for menor do que 0,9 e/ou ausência de pulsos distais, principalmente tibioso.
- Ter história de hipersensibilidade aos tratamentos propostos.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo do estudo é avaliar a eficácia e segurança da biomembrana da celulose no processo de cicatrização de úlceras venosas, comparando-se dois grupos: um que utilizará a biomembrana e outro que fará uso de curativo de colagenase.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: serão avaliados através do surgimento de eventos adversos locais, por ser relacionado a tratamento tópico local.

Benefícios:

Direto: Os dois grupos serão tratados com terapia compressiva, considerado padrão ouro para úlcera venosa proporcionando oportunidade de cicatrização das úlceras de ambos os grupos. Indireto: O uso da biomembrana poderá significar o desenvolvimento de tecnologia acessível para a população brasileira para a cicatrização de úlceras venosas. Pesquisa com delineamento adequado, factível no tempo proposto.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Apresenta todos os termos obrigatórios

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Pela aprovação

Recomendações:

Sem pendências

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Situação do Parecer:

Não

Necessita Apreciação da CONEP:

Projeto de Pesquisa aprovado em reunião do CEP de 02 de Dezembro de 2013, sem necessidade de envio à CONEP.

Ao Final deste projeto os pesquisadores devem encaminhar ao CEP o respectivo Relatório Final de Atividades

Considerações Finais a critério do CEP:

BOTUCATU, 03 de Dezembro de 2013

Trajano Sardenberg (Coordenador)

ANEXO II

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Biomembrana de celulose versus curativo com colagenase no tratamento de úlceras venosas crônicas: ensaio clínico randomizado, aberto e controlado

Eu, _____ fui convidado (a) a participar do projeto denominado **“Biomembrana de celulose versus curativo com colagenase no tratamento de úlceras venosas crônicas: ensaio clínico randomizado, aberto e controlado”** O objetivo deste estudo é avaliar a eficácia da biomembrana de celulose no processo de cicatrização de úlceras venosas durante um período de 90 dias.

Após meu consentimento, eu, _____ serei incluído(a) a este estudo mediante a realização de um sorteio que possibilitará a minha inclusão de forma aleatória (casual) em um dos 2 grupos a serem formados: os do grupo 1 serão tratados com colagenase pomada e faixa elástica compressiva e os do grupo 2, com biomembrana de celulose e faixa elástica compressiva. Os curativos serão totalmente fornecidos pelo projeto.

Tanto a faixa elástica compressiva quanto a colagenase pomada são formas já utilizadas para tratamento de úlceras venosas. A biomembrana de celulose já foi utilizada em pacientes com úlceras venosas com bons resultados, mas ainda precisa de mais estudos para estabelecer sua verdadeira eficácia.

Para o devido acompanhamento clínico será necessário retornar após 30, 60 e 90 dias do início do tratamento.

A minha participação é voluntária e o meu consentimento se dá no pleno gozo de minhas faculdades mentais, em sã consciência, tendo sido esclarecido (a) e entendido (a) a natureza da pesquisa, livre de qualquer coação, dependência, subordinação ou intimidação. Tenho conhecimento de que o estudo é sigiloso, e que poderá desligar-me dele a qualquer momento. Este estudo tem como objetivos: realizar uma análise comparativa destes curativos no processo de cicatrização da (s) ferida (s) localizada (s) na (s) minha (s) perna (s).

Após ter lido e entendido as informações e esclarecido todas as minhas dúvidas referentes a este estudo, CONCORDO VOLUNTARIAMENTE, em participar do mesmo.

Local e data: _____ (), ____ de _____ de 20__.

Assinatura (paciente ou responsável)

Assinatura do aplicador (a) do TCLE

Pesquisador: Raquel Colenci

Endereço: Departamento de Dermatologia e Radioterapia, Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp, Rubião Jr, s/no – Botucatu (SP)

Telefone: 14-3811-6015 (Departamento de Dermatologia);

Este TCLE será em duas vias, uma para o participantes e uma para o investigador”.

Qualquer dúvida adicional, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, através do fone: (14) 3811-6143."

ANEXO II

**DROGAS QUE O PACIENTE DEVE PARAR DE UTILIZAR PELO MENOS
DUAS SEMANAS ANTES DA RANDOMIZAÇÃO**

1. **Pentoxifilina:** Trental®, Arteron, Chemopent, Pentalox, Pentox, Perental, Peripan, Trentofil, Vascer ,Claudicat

2. **Drogas fibrinolíticas (estanozolol)**

3. **Drogas flebotônicas:** Flavanóides naturais e sintéticos. Segue lista das mais utilizadas no mercado nacional, com os respectivos nomes comerciais e substância química.

Nome comercial	Substância química	Posologia	Vias de administração
Capilarema	Aminaftona	150-225mg/dia	via oral
Daflon, Diosmin	Diosmina	600-1800 mg/dia	via oral
Daflon 500	Diosmina e hesperidina	1000mg/dia	via oral
Doxium	Dobesilato de cálcio	1000-1500 mg/dia	via oral
Glyvenol	Tribenosido	600-800 mg/dia	via oral
Reparil	Escina	20-60mg/d	via oral
Reparil injetável	Escinato de sódio	10-20mg/d	via intravenosa
Varilise	Castanha da Índia	250-750mg/d	via oral
Venalot	Benzopirona e troxerutina	15/90 a 60/360mg/d	via oral
Venocur Triplex	Rutina, Castanha da Índia e Miroton	300/100mg/ 150UC a 900/300mg/ 450UC	via oral
Venofortan	Beta-escina e vitamina B1		via oral
Venoruton 300	Rutina	300-900mg/d	via oral
Venoruton 500	Rutina	500-1000 mg/d	via oral
Venostasin Retard	Castanha da Índia	300-900 mg/dia	via oral

ANEXO III

Questionário versão brasileira (VLU-Qol-Br)

Em relação a(s) sua(s) úlcera(s), NA SEMANA QUE PASSOU:

RESPONDA:0. Não/nunca,1. Raramente,2. Às vezes,3. Muitas vezes,4. Sempre/Todas as vezes

Dimensões	Questões	NOTA
Atividades	1. Suas úlceras dificultaram a realização das suas atividades fora de casa?	
	2. Suas úlceras dificultaram a realização das atividades do dia a dia (p.ex. trabalhar)?	
	3. Suas úlceras impediram que você saísse de casa?	
	4. Suas úlceras dificultaram suas atividades dentro de casa?	
	5. Suas úlceras dificultaram seu deslocamento ou locomoção a pé?	
	6. Você depende de outras pessoas por causa das úlceras?	
	7. Suas úlceras impediram você de fazer as coisas que gosta?	
	8. Suas úlceras tornaram a realização das atividades comuns mais demoradas?	
	9. Suas úlceras prejudicaram ou afetaram negativamente a sua vida social?	
	10. Suas úlceras não deixaram que você fizesse suas atividades comuns sozinho(a)?	
	11. O tratamento das suas úlceras dificultou suas atividades do dia a dia?	
	12. Suas úlceras dificultaram seu banho?	
Psicológico	13. Suas úlceras deixaram você envergonhado(a)?	
	14. Suas úlceras deixaram você pouco à vontade em relação as outras pessoas?	
	15. Suas úlceras deixaram você com raiva?	
	16. Suas úlceras deixaram você sem confiança em si mesmo(a)?	
	17. Suas úlceras deixaram você triste por causa da demora da cicatrização?	
	18. Você ficou preocupado(a) com a possibilidade de nunca sarar das úlceras?	
	19. Suas úlceras deixaram você triste ou deprimido(a)?	
	20. Suas úlceras deixaram você frustrado(a) ou desiludido(a)?	
	21. Você ficou preocupado de piorar das úlceras?	
	22. Suas úlceras deixaram você irritado(a) facilmente?	
	23. Suas úlceras fizeram você se sentir feio(a) ou não atraente?	
	24. Suas úlceras impediram você de vestir as roupas que gosta?	
Sintomas	25. Suas úlceras arderam ou ferroaram?	

	26. Suas úlceras doeram?	
	27. A pele ao redor da úlcera ficou irritada?	
	28. A pele ao redor da úlcera coçou?	
	29. A pele ao redor da úlcera ficou sensível?	
	30. Suas úlceras dificultaram seu sono?	
	31. Suas úlceras impediram você de relaxar ou repousar?	
	32. Suas úlceras fizeram se sentir cansado(a)?	
	33. Suas úlceras vazavam secreção ou pus?	
	34. Suas úlceras tinham cheiro desagradável / ruim?	

ANEXO IV

PLANILHA DE AVALIAÇÃO DAS IMAGENS FOTOGRÁFICAS DAS ÚLCERAS

Nº randomização: _____

Nº úlcera: _____

Após observar as imagens assinale a alternativa abaixo, de acordo com o aspecto do tecido presente no leito da ferida:

- **Característica geral do leito:**

	T 0	T 30	T 90	Em sua avaliação, o leito da úlcera: () melhorou () ficou estável () Piorou
Vitalizado				
Desvitalizado				

ANEXO V

Ficha Clínica Visita 1 (D0)

Data da visita: ___/___/___

Aplicação do TCLE: () sim () não

1-Identificação:

1.1 Iniciais do sujeito:

1.2 N° da Randomização:

1.3 Data de nascimento:

1.4 Gênero: () Fem () Masc.

2-Antecedentes pessoais:

2.1 HAS (hipertensão arterial sistêmica)() sim () não

2.2 DM (diabetes mellitus)() sim () não

2.3 Outras comorbidades: _____

2.4 História de trombose venosa profunda (TVP) progressiva no(s) membro(s) inferior(es) acometido(s): () sim () não

2.7 Faz tratamento da ferida?() não () sim Quantos meses: _____

2.8 Faz algum destes tratamentos?

() Bota de Uma

() Meia ou faixa elástica

() Pomadas fibrinolíticas

() Antibióticos sistêmicos

2.9 Medicações em uso:

3-Características da úlcera: () MID

Foi feita imagem digital? () sim () não

Número de úlceras Características	ÚLCERA 1	ÚLCERA 2	ÚLCERA 3	ÚLCERA 4	ÚLCERA 5
TEMPO (1)					
REGIÃO (2)					
LEITO (3)					
EXSUDAÇÃO (4)					
QUANTIDADE (5)					
CARACTERÍSTICAS (6)					
DOR (7)					
INTENSIDADE (8)					
PULSO PEDIOSO (9)					
ÍNDICE TORNOZELO- BRAÇO (ITB) (10)					
Maior diâmetro da úlcera					

(em cm) (11)					
--------------	--	--	--	--	--

Características da úlcera: () MIE

Foi feita imagem digital? () sim () não

Número de úlceras Características	ÚLCERA 1	ÚLCERA 2	ÚLCERA 3	ÚLCERA 4	ÚLCERA 5
TEMPO (1)					
REGIÃO (2)					
LEITO (3)					
EXSUDAÇÃO (4)					
QUANTIDADE (5)					
CARACTERÍSTICAS(6)					
DOR (7)					
INTENSIDADE (8)					
PULSO PEDIOSO (9)					
ÍNDICE TORNOZELO- BRAÇO (ITB) (10)					
Maior diâmetro da úlcera (em cm) (11)					

Legendas:

1- Tempo da úlcera aberta em meses

2- Região do membro acometida:

- 1 Região medial da perna ; 2 Região lateral da perna; 3 Pré-tibial; 4 Posterior; 5 Dorso do pé; 6 Região medial do pé; 7 Região lateral do pé;

3- Leito:

- 1-bom tecido de granulação; 2-tecido vermelho opaco e friável; 3-amarelado; 4-necrose; 5-vinhoso; 6-esverdeado

4- Exsudação: 1- Ausente; 2- Presente

5- Quantidade: 1-pequena ; 2- média; 3- grande

6- Características: 1- serosa; 2- purulenta; 3- sanguinolenta

7- Dor: 1- Ausente; 2- Presente

8- Intensidade da dor (se presente):(de acordo com a escala visual numérica abaixo (EVN)



0=ausente; 1 a 3=dor de fraca intensidade; 4 a 6=dor de intensidade moderada; 7 a 9=dor de forte intensidade; 10=dor de intensidade insuportável.

9- Pulso pedioso do membro acometido: 1- ausente; 2- presente (colocar em cruces)

10- ITB=Valor encontrado no exame de ultrassom Doppler

11- Maior diâmetro da úlcera em centímetro: medida com régua milimetrada (em caso de cicatrização=0)

4- Características do membro afetado por úlcera

Características	MID	MIE
PULSO PEDIOSO (1)		
ÍNDICE TORNOZELO-BRAÇO (ITB) (2)		
MOBILIDADE DO TORNOZELO (3)		
LIPODERMATOESCLEROSE		
DERMATITE OCRE		
ECZEMA		

Legendas:

1- Pulso pedioso do membro acometido: 1- ausente; 2- presente (colocar em cruces)

2 - ITB=Valor encontrado no exame de ultrassom Doppler

3 - Mobilidade do tornozelo: 1- boa, 2- reduzida, 3- ausente.

5.0 O paciente foi randomizado nesta visita? () sim () não

5.1 O paciente retornará para retriarem duas semanas ? () sim () não

Visita 2, 3 e 4 (D 30, 60 e 90)

Data da visita: ___/___/___

Iniciais do sujeito: _____ **Nº do sujeito:** _____

Características da úlcera: () MID

Foi feita imagem digital? () sim () não

Número de úlceras Características	ÚLCERA 1	ÚLCERA 2	ÚLCERA 3	ÚLCERA 4	ÚLCERA 5
TEMPO (1)					
REGIÃO (2)					
LEITO (3)					
EXSUDAÇÃO (4)					
QUANTIDADE (5)					
CARACTERISTICAS (6)					
DOR (7)					
INTENSIDADE (8)					
PULSO PEDIOSO (9)					
ÍNDICE TORNOZELO- BRAÇO (ITB) (10)					
Maior diâmetro da úlcera (em cm) (11)					

Características da úlcera: () MIE

Foi feita imagem digital? () sim () não

Número de úlceras Características	ÚLCERA 1	ÚLCERA 2	ÚLCERA 3	ÚLCERA 4	ÚLCERA 5
TEMPO (1)					
REGIÃO (2)					
LEITO (3)					
EXSUDAÇÃO (4)					
QUANTIDADE (5)					

CARACTERÍSTICAS (6)					
DOR (7)					
INTENSIDADE (8)					
PULSO PEDIOSO (9)					
ÍNDICE TORNOZELO-BRAÇO (ITB) (10)					
Maior diâmetro da úlcera (em cm) (11)					

Legendas:

1- Tempo da úlcera aberta em meses

2- Região do membro acometida:

- 1 Região medial da perna ; 2 Região lateral da perna; 3 Pré-tibial; 4 Posterior; 5 Dorso do pé; 6 Região medial do pé; 7 Região lateral do pé;

3- Leito:

- 1-bom tecido de granulação; 2-tecido vermelho opaco e friável; 3-amarelado; 4-necrose; 5-vinhoso; 6-esverdeado

4- Exsudação: 1- Ausente; 2-Presente

5- Quantidade: 1-pequena ; 2- média; 3- grande

6- Características: 1- serosa; 2- purulenta; 3- sanguinolenta

7- Dor: 1- Ausente; 2-Presente

8- Intensidade da dor (se presente):(de acordo com a escala visual numérica abaixo (EVN))



0=ausente; 1 a 3=dor de fraca intensidade; 4 a 6=dor de intensidade moderada; 7 a 9=dor de forte intensidade; 10=dor de intensidade insuportável.

9- Pulso pedioso do membro acometido: 1- ausente; 2- presente (colocar em cruces)

10- ITB=Valor encontrado no exame de ultrassom Doppler

11- Maior diâmetro da úlcera em centímetro: medida com régua milimetrada (em caso de cicatrização=0)

4- Características do membro afetado por úlcera

Características	MID	MIE
PULSO PEDIOSO (1)		
ÍNDICE TORNOZELO-		

BRAÇO (ITB) (2)		
MOBILIDADE DO TORNOZELO (3)		
LIPODERMATOESCLEROSE		
DERMATITE OCURE		
ECZEMA		

Legendas:

1- Pulso pedioso do membro acometido: 1- ausente; 2- presente (colocar em cruces)

2 - ITB=Valor encontrado no exame de ultrassom Doppler

3 - Mobilidade do tornozelo: 1- boa, 2- reduzida, 3- ausente.

5- Evento adverso

Eventos adversos locais: () sim () não

1=ausente; 2=dor; 3=maceração da borda da úlcera; 4=eczema; 5=infecção local (erisipela, celulite, linfangite).

Outros(descrever):

Eventos adversos sistêmicos: () sim () não

1 = ausente; 2 = presente

Quando presente (descrever o tipo, semana de tratamento, início (data), término (data).

Evento: () esperado () inesperado

Intensidade do evento: () leve () moderado () grave

Relação causal: () provável () possível, () remota () não relacionado

Terapêutica:

Medicação indicada: