



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

Carolina Magro Barreiros de Moraes

BIOCELULOSE BACTERIANA NEXFILL PARA O TRATAMENTO DE FERIDAS ARTERIAIS LIMPAS - ESTUDO CLÍNICO FASE II

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para cumprir os requisitos do exame geral de qualificação de mestrado para obtenção do título de Mestra em Pesquisa e Desenvolvimento – Biotecnologia Médica.

Orientador: Prof. Dr. Matheus Bertanha
Coorientadora: Profa. Dra. Regina Moura

**Botucatu
2021**

Carolina Magro Barreiros de Moraes

BIOCELULOSE BACTERIANA NEXFILL PARA O
TRATAMENTO DE FERIDAS ARTERIAIS LIMPAS -
ESTUDO CLÍNICO FASE II

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para defesa da obtenção do
título de Mestra em Pesquisa e
Desenvolvimento (Biotecnologia Médica).

Orientador: Prof. Dr. Matheus Bertanha
Coorientadora: Profa. Dra. Regina Moura

Botucatu
2021

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

Moraes, Carolina Magro Barreiros.

Biocelulose bacteriana Nexfill para o tratamento de
feridas arteriais limpas : estudo clínico fase II /
Carolina Magro Barreiros Moraes. - Botucatu, 2021

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de
Botucatu

Orientador: Matheus Bertanha

Coorientador: Regina Moura

Capes: 40401006

1. Cicatrização. 2. Ferimentos e lesões. 3. Doença
arterial periférica. 4. Úlcera do pé.

Palavras-chave: Cicatrização de feridas; Doença arterial
periférica; Ferimentos e lesões; Úlcera do pé.

Carolina Magro Barreiros de Moraes

**BIOCELULOSE BACTERIANA NEXFILL PARA O TRATAMENTO DE
FERIDAS ARTERIAIS LIMPAS - ESTUDO CLÍNICO FASE II**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Pesquisa e Desenvolvimento – Biotecnologia Médica.

Orientador: Prof. Dr. Matheus Bertanha
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP

Comissão examinadora

Prof. Dr. Matheus Bertanha
Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho” – UNESP

Profa. Dra. Meire Cristina Novelli e Castro
Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho” – UNESP

Prof. Dr. Hernani da Silva Barud
Universidade de Araraquara - UNIARA

Botucatu, 18 de Novembro de 2021.

Dedicatória

Dedico esse trabalho ao meu filho Lucas que é a razão da minha inspiração diária, minha fonte de amor que acalenta e acalma meu coração. Nesses dois anos do programa, ele me acompanha desde a barriga e juntos passamos por muitos momentos. Com isso, espero um dia poder inspirá-lo a seguir seus sonhos, mesmo que pareçam distantes, mas que podem ser construídos com amor e dedicação.

Ao meu marido e grande companheiro de vida, Glauber, por ser meu porto seguro e com amor sempre me apoiar e incentivar a aperfeiçoar-me em minha carreira profissional.

Aos meus pais que são minha base de vida, minha raiz e fortaleza, por me ajudarem a chegar onde cheguei profissionalmente, mas principalmente por me ensinarem sobre perseverança e a sempre buscar os meus sonhos com dedicação, honestidade e amor.

E sem dúvida também dedico esse trabalho ao meu grande Amigo e Mestre Jesus que na companhia de nosso Pai sempre me enviaram luz e energia para conseguir finalizar esse projeto e me honrar com o título de Mestre.

Agradecimentos

Agradeço a FAPESP que contribuiu com bolsa de estudo para o aluno de iniciação científica Arthur Mestriner Bassanelli (processo nº 2020/03552-8), que auxiliou na coleta dos dados clínicos.

O tratamento com o hidrogel de biocelulose (HB) foi fornecido pela empresa Seven, Indústria de Produtos Biotecnológicos Ltda, localizada em Ibipora-PR. Deixo meu sincero agradecimento, pois dessa maneira foi possível a idealização desse grande projeto. Foi uma honra trabalharmos juntos e observar com cada participante/paciente, as evoluções positivas de suas lesões; grandes elogios a cobertura Nexfill recebeu de cada um.

Ao meu orientador e amigo Prof. Dr. Matheus Bertanha, por ter acreditado em mim, apesar da pouca experiência no mundo da pesquisa e na área da Biotecnologia Médica, sempre me amparou e muito me auxiliou nas dificuldades que enfrentei durante o projeto. Sou somente grato pela experiência e conhecimento passado a mim de forma leve e com muita dedicação.

Agradeço à Instituição Júlio de Mesquita Filho, por apoiar seus colaboradores a buscar aperfeiçoar-se. Dessa maneira colaboram com a pesquisa de muitos profissionais que buscam melhorar as condições de tratamento aos pacientes, com embasamento científico.

Às Diretoras da Enfermagem do HCFMB, por me permitirem alcançar esse sonho, mesmo diante as dificuldades em recursos humanos e o caos que a pandemia trouxe, sempre me apoiaram e me ajudaram de forma respeitosa.

Aos meus parceiros de pesquisa, Arthur e Lenize, por terem contribuído, principalmente na coleta de dados, pois foi um grande desafio e juntos conseguimos.

Ao Dr. Hernane Barud pela contribuição e incentivo.

Ao Ambulatório de Curativos de Cirurgia Vascular do HCFMB, aos residentes da especialidade e aos colaboradores da enfermagem, que muito ajudou, favorecendo a coleta de dados de forma rápida e cuidadosa, sempre dispostos a auxiliar deixando a sala com os materiais disponíveis e organizados.

“Fiz a escalada da vida removendo pedras e plantando flores.
Cora Coralina”

RESUMO

Introdução: A doença arterial periférica (DAP) é uma manifestação da doença aterosclerótica que afeta a circulação arterial periférica, principalmente dos membros inferiores, com frequência estimada em estudos internacionais de 10% a 12% na população adulta e 20% da população acima dos 75 anos, com predominância para o sexo masculino. Considera-se que o melhor tratamento para a doença seja a realização da revascularização arterial do membro acometido, entretanto, mesmo com as melhores técnicas de revascularização, muitos pacientes ainda permanecem com úlceras de difícil cicatrização, o que pode requerer cuidados secundários com curativos por longo período com elevado custo pessoal e ao sistema de saúde. Todos os esforços para aumentar a qualidade de vida e melhorar as chances de cicatrização das feridas são válidos, de maneira que o desenvolvimento de novas substâncias para uso em curativos pode ser uma ferramenta adicional para o controle dessa enfermidade. **Objetivos:** Avaliar o uso do hidrogel de biocelulose (Nexfill) como cobertura de úlceras em pacientes portadores de DAP (doença arterial periférica) como promotor do processo de cicatrização, avaliando a cicatrização parcial e total em 60 dias. **Métodos:** Através desse estudo clínico, foram incluídos 17 participantes portadores de DAP com úlceras arteriais com fundo limpo. Os pacientes foram seguidos em um grupo único por 60 dias, recebendo instruções para realização dos curativos com hidrogel de biocelulose (HB - Nexfill) em nível ambulatorial e foram realizadas avaliações clínicas periódicas, além do registro fotográfico. O principal desfecho de eficácia foi a cicatrização parcial ou total da ferida. Desfechos de segurança foram relacionados a óbito, infecções, gangrenas e amputações. Os resultados de cicatrização das úlceras foram aferidos pela medida de área da úlcera com o software ImageJ™. **Resultados:** Foram incluídos 17 participantes com úlcera arterial limpa neste estudo, que foram acompanhados durante 60 dias. Uma paciente foi excluída por rápida piora clínica devido aos maus cuidados com a úlcera. Seis pacientes (37,5%) tiveram a cicatrização total da ferida em 60 dias e todos apresentaram melhora significativa das úlceras em 60 dias. Os dados clínicos obtidos pela análise dos questionários Medical Outcomes Study 36 - Item Short - Form Health Survey (SF-36), escala visual analógica de dor (EVA) e EuroQol Group (EQ-5D) demonstraram melhora estatisticamente significativa com o tratamento. **Conclusão:** O hidrogel a base de HB (Nexfill) foi seguro e eficaz na promoção da cicatrização parcial e total de úlceras arteriais após um acompanhamento de 60 dias. Isso pode ser verificado pela taxa de cicatrização de feridas, melhora da dor provocada pela ferida e melhora no estado geral de saúde com a aplicação dos questionários SF36 e EQ-5D. Estes resultados sustentam a necessidade da continuidade desse estudo com maior número de participantes.

Palavras chave: Doença Arterial Periférica, Úlcera do Pé, Ferimentos e Lesões, Cicatrização de Feridas.

ABSTRACT

Background: Peripheral arterial disease (PAD) is a manifestation of the atherosclerotic disease that affects the peripheral arterial circulation, especially in the lower limbs, with an estimated frequency in international studies of 10% to 12% in the adult population and 20% of the population above aged 75, with a predominance of males. It is considered that the best treatment for the disease is to perform arterial revascularization of the affected limb, however, even with the best revascularization techniques, many patients still have difficult-to-heal ulcers, which may require secondary care with dressings. for a long period with high personal costs and to the health system. All efforts to increase the quality of life and improve the chances of wound healing are valid, so the development of new substances for use in dressings can be an additional tool for the control of this disease. **Objectives:** To evaluate the use of bacterial cellulose gel as an adjuvant in the ulcer healing process in patients with PAD. **Methods:** Through this clinical study, 17 participants with PAD with clean-bottom arterial ulcers were included. The patients were followed in a single group for 60 days, receiving instructions to apply the dressings with bacterial cellulose-based hydrogel (Nexfill) on an outpatient basis, and periodic clinical evaluations were carried out, in addition to photographic records. The main efficacy outcome was partial or complete wound healing. Safety outcomes were related to death, infections, gangrene, and amputations. Ulcer healing results were measured by measuring the area of the ulcer with the ImageJ™ software. **Results:** 17 participants with clean arterial ulcers were included in this study, who were followed for 60 days. One patient was excluded due to rapid clinical worsening due to poor ulcer care. Six patients (37.5%) had total wound healing within 60 days and all had significant improvement in ulcers within 60 days. The clinical data obtained by analyzing the SF-36, VAS, and EQ-5D questionnaires showed a statistically significant improvement with treatment. **Conclusion:** The CB-based hydrogel (Nexfill) was safe and effective in promoting partial and total healing of arterial ulcers after a 60-day follow-up. This can be verified by the rate of wound healing, improvement in pain caused by the wound and improvement in general health with the application of the SF36 and EQ-5D questionnaires. These results support the need to continue this study with a larger number of participants.

Key words: Peripheral Arterial Disease, Foot Ulcer, Wounds and Injuries, Wound Healing.

Lista de figuras

Figura 1. Classificação de Rutherford e Fontaine para DAP. _____	15
Figura 2. Cronograma de Avaliações e Visitas. _____	32
Figura 3. Painel do resumo fotográfico de todos os participantes da pesquisa em D0 e D60. _____	35
Figura 4. Painel do resumo fotográfico de todos os participantes da pesquisa em D0 e D60. _____	36
Figura 5. Painel do resumo fotográfico de todos os participantes da pesquisa em D0 e D60. _____	37
Figura 6. Gráfico da dispersão da área das úlceras. _____	39

Lista de tabelas

Tabela 1. Coberturas utilizadas para úlceras não arteriais e arteriais em nossa rotina ambulatorial _____	22
Tabela 2. Dados epidemiológicos e Clínicos _____	38
Tabela 3. Dados objetivos da evolução das úlceras em relação ao tempo de tratamento _	39
Tabela 4. Avaliação da Dor pela EVA. _____	40
Tabela 5. Avaliação de percepção do estado de saúde dos participantes através do questionário de saúde EQ-5D _____	40
Tabela 6. Comparação dos domínios do escore SF36 para avaliar a qualidade de vida entre momento inicial e final. _____	41

Lista de abreviaturas

AGE - ácidos graxos essenciais
ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AVC - acidente vascular cerebral
DAP - doença arterial periférica
DMT2 - diabetes *mellitus* tipo 2
EP - embolia pulmonar
EQ-5D - EuroQol Group
EUA - Estados Unidos da América
EVA - escala visual analógica
HAS - hipertensão arterial sistêmica
HB - hidrogel de biocelulose
HC/FMB - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
IAM - infarto agudo do miocárdio
ICM - isquemia crítica de membros
ITB - índice tornozelo braço
SF36 - Medical Outcomes Study 36 - Item Short - Form Health Survey
TCLE - termo de consentimento livre e esclarecido
TPN – terapia por pressão negativa
TVP - trombose venosa profunda
UNESP – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
D0 - dia zero, início do estudo/pré tratamento
D7 - dia sete, avaliação da ferida no sétimo dia
D30 - dia 30; avaliação da ferida no trigésimo dia
D60 - dia 60; avaliação da ferida no sexagésimo dia

Sumário

<u>RESUMO</u>	7
<u>ABSTRACT</u>	8
<u>Lista de figuras</u>	9
<u>Lista de tabelas</u>	10
<u>Lista de abreviaturas</u>	11
<u>1.INTRODUÇÃO</u>	14
<u>1.1 Doença arterial periférica (DAP)</u>	14
<u>1.2 Úlceras</u>	16
<u>1.3 Úlceras isquêmicas</u>	17
<u>1.4 Mecanismos de cicatrização e cronificação das feridas</u>	18
<u>1.5 Curativos ou coberturas</u>	20
<u>2. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO</u>	25
<u>3. OBJETIVOS</u>	26
<u>3.1 Objetivo Geral</u>	26
<u>3.2 Objetivos específicos</u>	26
<u>4. MÉTODOS</u>	27
<u>4.1 Delineamento</u>	27
<u>4.1.1 Descrição do desenho do estudo</u>	27
<u>4.2 Ética</u>	27
<u>4.3 Local do Estudo e de apoio técnico</u>	27
<u>4.4 Critérios de Elegibilidade</u>	27
<u>4.4.1 Critérios de Inclusão</u>	27
<u>4.4.2 Critérios de Exclusão</u>	28
<u>4.5 Participantes</u>	28
<u>4.6 Método de análise quantitativa da área da úlcera</u>	28
<u>4.7 Desfechos</u>	28
<u>4.7.1 Desfechos Primários</u>	28
<u>4.7.1.1 Desfecho de segurança:</u>	28
<u>4.7.1.2 Desfecho de eficácia:</u>	29
<u>4.7.2 Desfechos Secundários</u>	29
<u>4.8 Seguimento, Avaliações, Procedimentos e Cronograma de Visitas</u>	29
<u>4.8.1 Avaliações Clínicas</u>	29
<u>4.8.2 Avaliação da Úlcera</u>	30
<u>4.8.3 Curativos</u>	30
<u>4.8.4 Avaliação de Acompanhamento</u>	30
<u>4.8.5 Critérios de descontinuação</u>	30

<u>4.9 Tratamento proposto no Ensaio</u>	30
<u>4.9.1 Justificativa para Dose</u>	30
<u>4.9.2 Preparação, armazenamento e procedimentos para dispensação e aplicação do produto</u>	31
<u>4.9.3 Reações ou riscos relativos ao tratamento</u>	31
<u>4.9.4 Tamanho da Amostra</u>	32
<u>4.9.5 Propriedades da Informação e Divulgação da Pesquisa</u>	32
<u>4.9.6 Responsabilidades</u>	33
<u>4.10 Análise Estatística</u>	33
<u>5. RESULTADOS</u>	34
<u>6. DISCUSSÃO</u>	41
<u>7. CONCLUSÃO</u>	44
<u>8. REFERÊNCIAS</u>	45
<u>9. ANEXOS</u>	51
<u>9.1 ANEXO 1</u>	51
<u>9.2 ANEXO 2</u>	54
<u>9.3 ANEXO 3</u>	56
<u>9.4 Anexo 4</u>	59
<u>9.5 Anexo 5</u>	62
<u>9.6 Anexo 6</u>	63

1. INTRODUÇÃO

1.1 Doença arterial periférica (DAP)

A aterosclerose é uma doença vascular crônica e progressiva que se manifesta mais frequentemente, a partir da idade adulta, sendo caracterizada pela inflamação crônica da túnica íntima das artérias de grande e médio calibre (arteriosclerose), ocorrendo devido ao acúmulo e oxidação de lipoproteínas na parede arterial, provocando uma série de lesões multifocais, sendo a mais comum, a placa de ateroma, que cresce para dentro da luz, podendo restringir fluxo para os segmentos distais por estreitamento parcial (estenoses) ou total da luz (oclusões totais).¹ É considerada a principal causa de mortalidade dos países industrializados.²⁻⁴ Com a redução do fluxo sanguíneo para o membro acometido, ocorre diminuição do aporte de nutrientes e oxigênio aos tecidos e, conseqüentemente, isquemia.^{5,6}

A doença arterial periférica (DAP) é a manifestação da doença aterosclerótica que afeta a circulação arterial principalmente dos membros inferiores, com frequência estimada de 10% a 12% na população adulta e 20% da população acima dos 75 anos, com predominância do sexo masculino.^{7,8} De modo geral, a incidência estimada de isquemia crítica de membros (ICM), ou seja, risco de perda da viabilidade funcional do membro, é de 500 a 1.000 membros inferiores acometidos por milhão de habitantes por ano. Entre esses doentes, o índice de amputação primária varia de 10% a 40%.⁷ Quanto aos fatores de risco, são considerados maiores: o diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2), o tabagismo, a hipertensão e a hiperlipidemia, responsáveis por 80% a 90% das doenças cardiovasculares.⁷ Outros fatores de risco tem sido implicados como atuantes na gênese do processo aterosclerótico, mas devido ao seu papel eventualmente secundário ou a necessidade de mais estudos controlados que indiquem seu real papel na aterogênese são considerados fatores de risco menores: a hiperhomocisteinemia, a hiperfibrinogenemia, fatores Inflamatórios, fatores genéticos, agentes infecciosos, alterações no metabolismo do cálcio, estados de hipercoagulabilidade, metaloproteínases, insuficiência renal e estresses oxidativos.⁹

10

Os sinais e sintomas da DAP resultam da limitação do fluxo sanguíneo nas artérias dos membros inferiores, imposta por uma estenose crítica ou oclusão arterial, secundárias a formação da placa aterosclerótica, manifestando clinicamente a claudicação intermitente, sintoma patognomônico da DAP, caracterizada pelo doente como a sensação de fadiga muscular, adormecimento do membro, aperto na panturrilha, câimbra ou paralisia em certos grupamentos musculares do membro inferior, desencadeadas pelo exercício físico e melhorando com a sua interrupção, normalmente limitando as caminhadas a distâncias

específicas.^{10, 11} Os sintomas podem, ainda, se manifestar na coxa ou nas nádegas, e associar-se a impotência sexual, dependendo da artéria e da extensão da lesão.^{12, 13} Na avaliação clínica, manifestam diminuição ou ausência de pulsos e sinais exteriores de isquemia, como cianose, palidez, fragilidade da pele, unhas quebradiças, ausência de pelos e úlceras, caracterizados como sinais tróficos da doença isquêmica periférica.¹⁴ Com a evolução da doença o doente vai limitando sua caminhada a distâncias cada vez menores, com intervalos de tempo para recuperação cada vez maior.

Ao final do ciclo de estabilidade da doença, a isquemia tecidual grave começa a comprometer a funcionalidade dos tecidos, causando limitação extrema da movimentação, dor em repouso, úlceras e gangrenas, caracterizando a ICM.¹⁵ O doente passa a adotar posições antálgicas (flexão joelhos ou membro pendente, massageando o local ou forçando a deambulação), evoluindo com piora progressiva do fluxo sanguíneo.¹⁶ A doença arterial periférica pode ser classificada através de parâmetros clínicos propostos por Rutherford¹⁷ e também por Fontaine,¹⁸ conforme apresentado na Figura 1.

Fontaine		Rutherford			
Estágio	Quadro Clínico	Grau	Categoria	Quadro Clínico	Dados Laboratoriais
I	Assintomático	0	0	Assintomáticos	Lesões sem repercussão hemodinâmica. Teste esteira normal.
Ia	Claudicação leve	0	1	Claudicação leve	Termina teste esteira; pressão maleolar maior 50mmhg, porém queda 25mmhg em relação membro superior após exercício
Iib	Claudicação moderada a grave	I	2	Claudicação moderada	Entre a categoria 1 e 3
			3	Claudicação grave	Não termina teste esteira, pressão maleolar menor 50mmhg no repouso.
III	Dor em repouso	II	4	Dor isquêmica em repouso	Pressão maleolar menor 40mmhg e
		III	5	Perda tecidual pequena	Pressão maleolar menor 60mmhg e
IV	Úlcera ou gangrena	III	6	Perda tecidual que avança o antepé	Idênticos ao da categoria 5

Figura 1 - Classificação de Rutherford e Fontaine para DAP. Fonte: Rutherford *et al* Vascular Surgery, 2014²³

Desse ponto em diante, quando se observa as classificações clínicas de Fontaine Iib a IV e Rutherford categoria 3 a 6, o tratamento clínico não promove mais incremento de qualidade de vida para o doente, precisa de uma intervenção com revascularização cirúrgica, sendo este considerado o tratamento padrão para DAP.⁷ As opções cirúrgicas de revascularização

atualmente disponíveis são: pontes arteriais ou by-pass (com uso de veia autóloga ou próteses sintéticas), tratamentos endovasculares ou angioplastias arteriais transluminais percutâneas (com balões, stents, endopróteses e aterótomos etc), além de tratamentos paliativos como simpatectomias e neurotripsias, sendo que ao final restam apenas as amputações menores ou maiores.^{7,19}

Muitos doentes, mesmo nas melhores condições de tratamento cirúrgico persistem com úlceras de difícil cicatrização (Fontaine IV, Rutherford categoria 5 e 6), principalmente as decorrentes de amputações menores, que frequentemente necessitam de cicatrização por segunda intenção e acabam por cronificar, com alta probabilidade de evoluir abruptamente para amputações maiores²⁰⁻²².

A dor provocada pela DAP nas condições de ICM deve ser considerada de extrema importância, pois a dor existente reflete diretamente na qualidade de vida dos doentes. Ela pode ser classificada desde sintomas leves a dor incapacitante, inclusive, muitos pacientes desejam a breve resolutividade do quadro devido a característica intolerável da dor, sendo que em algumas situações o paciente solicita a amputação do membro para que a dor acabe.

Um mecanismo fácil e bastante reprodutivo para identificar o grau de dor a que um indivíduo refere pode ser aferido pela Escala Visual Analógica de dor (EVA), que apresenta de forma visual e com fácil analogia o estágio da dor, traduzido de forma numérica, onde 0 representa a ausência total de dor e 10 a pior dor já apresentada na vida. Muitos estudos nacionais e internacionais já validaram essa metodologia, que associada com outras metodologias de avaliação da qualidade de vida, caracterizam precisamente o estado de saúde e de dor dos indivíduos.

1.2 Úlceras

O termo úlcera se refere à destruição da camada de epiderme, com a extensão pelos planos da pele podendo ser variável, desde limitada a derme ou eventualmente atingindo tecidos subcutâneos ou mesmo tecidos mais profundos.²⁴ Define-se como crônica uma úlcera que não cicatriza após 6 semanas de tratamento adequado (terminologia mais aplicável para úlceras de etiologia venosa).²⁵ As úlceras das extremidades inferiores são muito comuns, com uma prevalência estimada de 1 a 2% entre os adultos dos EUA²⁶ e sua ocorrência têm um efeito importante na saúde pública, que consome recursos, causando frustração nos profissionais de saúde e nos doentes, condicionando degradação da sua qualidade de vida e dias de trabalho perdidos.²⁵

A etiologia da úlcera pode ser decorrente de diversas causas, incluindo úlceras isquêmicas, venosas, neuropáticas (incluindo diabéticas), sendo essas três as responsáveis por mais de 90% dos casos.²⁶ Além de, úlceras traumáticas (incluindo as ocasionadas por queimaduras), úlceras por pressão, osteomielite crônica, anemia falciforme, vasculites, tumores cutâneos (basocelulares e espinocelulares), doenças infecciosas crônicas (lepra, tuberculose, leishmaniose), por linfedema e por radioterapia.²⁷ Em aproximadamente 3,5% dos doentes, a causa da úlcera não é identificada.²⁸ Ressalta-se ainda, a importância do diagnóstico correto, tendo em vista que os tratamentos divergem e que a introdução da terapêutica equivocada acarretará danos ao doente.²⁹

O tratamento das úlceras geralmente envolve aspectos sistêmicos e locais, focando a limpeza e a cobertura do ferimento, até que o organismo consiga restabelecer a integridade da pele e controlar as condições de base para proporcionar melhor qualidade de vida. O avanço do conhecimento nessa área propiciou o desenvolvimento de uma ampla variedade de produtos que podem ser utilizados na terapêutica das úlceras. Vale ressaltar que o tratamento desses doentes deve ser multiprofissional e dirigido não apenas à úlcera, mas sim indivíduo como um todo, pois o sucesso é diretamente ligado a mudanças em hábitos de vida que o expõe a riscos.³⁰

1.3 Úlceras isquêmicas (Doença arterial periférica e isquemia crítica de membros)

As úlceras isquêmicas decorrem da inadequada perfusão tecidual, devido a bloqueio completo ou parcial do suprimento arterial. São encontradas principalmente em áreas de protuberância óssea - como maléolos e falanges - pois nestes tecidos mais distais dos membros inferiores as artérias podem ser únicas e, portanto, a angiopatia pode levar a insuficiência arterial permanente, não apresentando suficiente circulação colateral para o seu suprimento.^{28,31}

As úlceras isquêmicas apresentam dimensões e profundidade variável (geralmente profundas acometendo músculos e tendões), circundadas por pele de coloração pálida, apresentar pouca quantidade de exsudato, por vezes secreção seropurulenta, pouco edema local, necrose tecidual, pele fria e atrófica e odor fétido, difícil cicatrização e são extremamente dolorosas, sendo a aterosclerose, a doença subjacente na maioria dos casos.²⁶

Para validação do diagnóstico percebe-se: histórico de claudicação intermitente, lesões tróficas da pele e alteração da perfusão tissular periférica, corroborado pela ausência de pulsos, índice de pressão tornozelo braço (ITB) menor que 0,9 ou maior que 1,2, além de outros exames complementares de imagem como arteriografia, ultrassonografia vascular com Doppler, angiotomografia entre outros, demonstrando alterações da circulação arterial.⁷

Deve-se levar em consideração que, a ulceração em um doente portador de DAP indica um comprometimento tecidual muito maior do que a ferida visível, pois de um modo geral o isto ocorre em fases mais tardias da doença em consequência do grave quadro isquêmico do membro. Acrescenta-se ainda o fato de que haja uma chance reduzida de resolução desses quadros sem alguma intervenção cirúrgica que restabeleça o aporte sanguíneo para esses tecidos, o que nem sempre é possível, e com isso, elevadas taxas de amputação de membros. A revascularização arterial do membro acometido é condição mandatória nesse estágio da doença, sendo que nos casos onde isso não é possível, seja por impossibilidade clínica do doente, seja por inexistência de uma árvore de desague arterial ou por falha terapêutica, estes doentes podem evoluir com amputação do membro acometido. Nesta fase onde nada se pode fazer em prol da revascularização e o doente não aceita a amputação, a sua qualidade de vida assemelha-se com a de portadores de câncer terminal.³² Por fim, a amputação acarreta um declínio produtivo para os doentes, piora da qualidade de vida e altos custos para os sistemas de saúde.⁷ Acrescenta-se a isso o fato que a amputação maior das extremidades inferiores nesses doentes carrega um risco de mortalidade cirúrgica que pode chegar até a 50% em algumas séries, corroborando a necessidade de se tentar a cicatrização dessas úlceras por métodos não ortodoxos.

O presente projeto avalia uma alternativa inovadora para o tratamento de úlceras arteriais crônicas com hidrogel de biocelulose (HB - único produto com biocelulose na forma de gel), com a intenção de promover a cicatrização dessas feridas.

1.4 Mecanismos de cicatrização e cronificação das feridas

Após eclodir uma ferida superficial, uma sequência de eventos se sucede para eliminar os debris de tecido desvitalizado. Então, para o processo de reparação tecidual subsequente, será necessário que haja a ativação de células inflamatórias variadas, as quais são induzidas por quimiocinas, citocinas e exposição a moléculas da matriz extracelular.³³ Uma demanda extra de nutrientes será necessária no local da ferida com a finalidade de suprir o metabolismo acelerado provocado pelo tecido em reparação. Esses processos ocorrem simultaneamente e são geralmente divididos em três fases principais para a cicatrização de feridas: inflamatória, proliferativa e remodeladora.³³

A fase inflamatória da cicatrização da ferida começa logo após a hemostasia ser alcançada, e o objetivo primário dessa fase é limpar os patógenos, bem como o material estranho da ferida e restringir os danos a uma área localizada.³⁴ A permeabilidade vascular aumenta através da indução da vasodilatação, permitindo que os neutrófilos e monócitos se localizem no local da ferida. Uma sequência complexa de interação entre citocinas vai regular

esta fase, culminando na conversão de monócitos em macrófagos, frequentemente considerados como o principal regulador desta fase inflamatória da cicatrização de feridas.³⁴ Os macrófagos não só fagocitam e digerem restos de tecidos e neutrófilos remanescentes, mas também secretam fatores de crescimento e citocinas que promovem proliferação tecidual e migração celular.³⁵ Após cerca de 3 dias da ferida inicial, a fase proliferativa está baseada na produção de fibroblastos e de colágeno, substância fundamental que formará o suporte básico de tecido cicatricial.³⁵ Enquanto isso, as células endoteliais entram em uma fase de rápido crescimento e a angiogênese ocorre dentro do tecido de granulação, criando uma rica rede vascular que fornece essa área de cura muito ativa.³⁵ Após cerca de 2 a 3 semanas, a ferida passa para uma fase de remodelação ou maturação onde o tipo de colágeno é o usual (tipo I, ao invés do tipo III visto em uma nova ferida) e o tecido da ferida amadurece, resultando em pleno *cross-linking* e restauração de uma estrutura próxima do normal, o que pode ser um processo longo.³⁶

Uma consideração importante na cicatrização fisiológica de feridas é o suprimento de oxigênio e a tensão de oxigênio no leito da ferida.³⁷ A cicatrização de feridas requer oxigênio para interagir com numerosas citocinas, suprir as células ativamente proliferativas, bem como para os neutrófilos.³⁶ Estima-se que uma ferida requeira pelo menos 20 mmHg de tensão de oxigênio para poder cicatrizar, sendo que tensões menores que 5 mmHg tem baixa probabilidade de cicatrização.³⁷ Esses efeitos parecem estar estreitamente relacionados um ao outro - em situações de baixa tensão de oxigênio, não somente haverá mais detritos necróticos que pode facilitar o crescimento bacteriano, como também compromete a efetividade do sistema imunológico no combate a patógenos.³⁸ Assim, portadores de DAP bem como portadores de DMT2, com baixas tensões de oxigênio tecidual, tem um fator negativo para a evolução de suas úlceras.

No entanto, quando outros fatores patológicos entram em jogo, como um estado de doença subjacente, uma úlcera crônica pode se formar. Isso se refere a uma ferida que de alguma forma se desviou do curso fisiológico natural de eventos anteriormente descritos e estacionou em algum momento. O mecanismo fisiopatológico varia muito, mas inclui fatores que influenciam o suprimento de sangue (doença vascular periférica), função imunológica (como imunossupressão ou imunodeficiência adquirida), doenças metabólicas (como diabetes), medicamentos ou lesão tecidual local anterior (como radioterapia). Fatores externos como pressão sustentada, temperatura e umidade, também desempenham um papel importante em permitir ou não que uma ferida cicatrize.³⁹

Nas afecções que não cicatrizam normalmente, a coordenação do processo fisiológico de reparo tecidual exercida por sinalizadores celulares (TGF- β , PDGF, IGF-1, VEGF, FGF) não ocorre de forma adequada e os mecanismos bioquímicos mediados por citocinas não são efetivos (TNF- α , IL-1, IL6, INF- γ).⁴⁰ Há uma extensa relação entre fatores vasculares, imunológicos e infecciosos que predispõem ao aparecimento de uma úlcera crônica.^{36, 41}

Muitas vezes, a cronicidade das lesões ocorre como uma resposta imunológica exacerbada e prejudicial frente ao tecido danificado, não eliminando, suprimindo ou controlando o problema. Durante uma resposta inflamatória que cronifica uma úlcera, o perfil predominante de citocinas é o característico de uma resposta imune mediada por linfócitos T Helper 2 (Th2), isto é, uma resposta principalmente humoral, na qual as células plasmáticas são ativadas e secretam anticorpos que agridem o tecido hospedeiro e acabam por agravar a lesão, impedindo sua cicatrização.³⁹ Além do benefício conhecido da resposta imune mediada por células caracterizada como Th1, novas interações celulares, caracterizadas como resposta imune Th17 podem ser favoráveis no processo tanto de modulação cicatricial inflamatória, como na proteção contra patógenos promovendo a cicatrização de úlceras, entretanto, mais estudos devem ser realizados para corroborar essa afirmação.⁴¹

1.5 Curativos ou coberturas

O curativo ou cobertura pode ser definido como sendo um meio terapêutico que consiste na limpeza e aplicação de material sobre uma ferida para sua proteção, absorção e drenagem, com o intuito de melhorar as condições do leito da úlcera e auxiliar em sua resolução.⁴¹ Curativos podem ser, em algumas ocasiões, o próprio tratamento definitivo; em outras, apenas uma etapa intermediária para o tratamento cirúrgico.⁴² Há no mercado mundial diversos materiais de curativo que podem ser utilizados nas diferentes etapas de tratamento das úlceras, a saber: higienização, desbridamento, diminuição da população bacteriana, controle do exsudato, estímulo à granulação e proteção da epitelização. Fan e cols,⁴³ sugerem que os curativos sejam classificados em: curativos passivos; curativos com princípios ativos; curativos inteligentes; curativos biológicos; e compostos. Outra característica dos curativos a serem utilizados para o tratamento de úlceras crônicas é que estes devem manter uma superfície úmida para prevenir a desidratação e a morte celular do tecido de reparação. Além disso, uma superfície úmida pode favorecer a angiogênese, estimular a formação do tecido de granulação e a epitelização, facilitar a remoção do tecido necrótico e da fibrina; servir como barreira protetora contra microrganismos, promover a diminuição da dor, evitar a perda excessiva de líquidos e evitar traumas do tecido de cicatrização.⁴⁴

Os principais tipos de curativos incluem: curativos simples clássicos (impregnados ou não com outros componentes); curativos pouco aderentes ou não aderentes (como filme de silicone, tela de poliamida com silicone, filme transparente de poliuretano); filmes semipermeáveis; hidrogéis; hidrocolóides; alginatos; colágenos; espumas de poliuretano; polissacarídeos; hidrofibras (carboximetilcelulose 100%); ácido hialurônico; enzimas; inibidores de proteases; carvão ativado; prata; telas de tecidos (impregnados ou não), curativos biológicos, entre outros.^{45, 46}

Além do tratamento das úlceras com coberturas, ainda são necessários desbridamentos químicos ou mecânicos, cuidados locais com a úlcera, profilaxia de infecções, antibioticoterapia, terapia antifúngica, terapias de compressão, diminuição dos pontos de atrito ou de pressão, entre outros.^{47, 48}

Considerando a fisiopatologia dos pacientes portadores de DAP em fase de terminalidade da doença, eventuais lesões decorrentes de traumas, amputações menores ou mesmo feridas espontâneas, essas lesões apresentam de difícil cicatrização, normalmente cronificando-se como úlceras que, apesar da revascularização quando possível, acabam por necessitar de atenção com a realização de coberturas por períodos prolongados. Existem inúmeras produtos que podem ser utilizados como coberturas que estão disponíveis no mercado, sendo que, muitas são mais apropriadas para determinadas situações em que a úlcera se apresente. A Tabela 1, apresenta algumas dessas indicações que são realizadas em nossa prática diária, de acordo com a ferramenta TIME para avaliação das feridas, onde o “T” caracteriza-se ao aspecto do leito da ferida, o “I” se há presença de infecção ou colonização na ferida, o “M” refere-se à umidade da ferida e o “E” é referente ao aspecto da borda da ferida (hiperemia, maceração, hiperqueratose). Esse acrônimo TIME é um termo com origem da língua inglesa que auxilia na escolha das melhores condutas a serem tomadas com o intuito de manter o equilíbrio em cada situação de complexidade nas apresentações das úlceras que precisam de tratamento com coberturas.⁴⁹

Tabela 1 – Coberturas utilizadas para úlceras não arteriais e arteriais em nossa rotina ambulatorial

	Úlceras não arteriais	Úlceras arteriais
Úlceras necróticas	Agentes desbridantes enzimáticos como papaína e collagenase, são muito utilizados na nossa rotina	Devido ao caráter isquêmico do membro, não optamos pelo desbridamento enzimático, pois apresenta risco de agravamento da lesão. Normalmente optamos pelo desbridamento autolítico utilizando coberturas a base de hidrogel com ou sem alginato de cálcio ou sódio
Úlceras infectadas	Coberturas com prata e polihexanida 0,01% são muito utilizadas para o controle microbiano e do biofilme	Coberturas com prata e polihexanida 0,01% são muito utilizadas para o controle microbiano e biofilme
Úlceras limpas	Coberturas que favoreçam o crescimento do tecido de granulação, como as coberturas de hidrogel com ou sem alginato de cálcio e sódio, polihexanida 0,01% em gel, ácidos graxos essenciais (AGE) e hidrocolóides em placa	Coberturas que favoreçam o crescimento do tecido de granulação, como as coberturas de hidrogel com ou sem alginato de cálcio e sódio, polihexanida 0,01% em gel, ácidos graxos essenciais (AGE) e hidrocolóides em placa
Úlceras exsudativas	Coberturas que auxiliem no controle da umidade da ferida com trocas das cobertura sempre que saturadas, como: carboximetilceluloses com ou sem prata, a depender do tipo de exsudato, placas de alginato, placa de carvão ativado, terapia por pressão negativa (TPN)	Coberturas que auxiliem no controle da umidade da ferida com trocas das cobertura sempre que saturadas, como: carboximetilceluloses com ou sem prata, a depender do tipo de exsudato, placas de alginato, placa de carvão ativado, terapia por pressão negativa (TPN)

Embora haja uma grande variedade de curativos, um só tipo de curativo não preenche os requisitos para ser aplicado em todos os tipos de úlceras, sendo que, a depender da evolução da cicatrização, estes devem ser constantemente readequados. Nesse contexto, encontram-se os curativos a base de hidrogel de biocelulose (HB), que tem sido apontado como um material promissor para tratamento de feridas e queimaduras, proporcionando um ambiente úmido à região atingida o que favorece a cicatrização, além de amenizar a dor local das feridas.

A HB é diferente da celulose das plantas, pois não contem lignina, hemicelulose e pectina que exigem tratamento para sua remoção e também não contém componentes de origem animal, portanto, não estimula reações alérgicas.^{50, 51}

Apesar de diversos organismos vivos sejam capazes de produzir celulose, a bactéria *Gluconacetobacter xylinum*, antes denominada *Acetobacter xylinum*, uma bactéria gram negativa pertencente à família Pseudomonodaceas tem merecido grande destaque nos últimos

anos, pois é a única espécie conhecida capaz de produzir celulose em quantidades comerciais. Esta bactéria é capaz de produzir celulose, na forma de películas na interface ar/líquido do meio de cultura estático, também chamada de biocelulose ou HB.^{50, 52, 53}

Diversas são as propriedades da HB que lhe conferem papel bastante promissor na medicina moderna, dentre elas pode-se destacar a estrutura morfológica constituída por nanofibras organizadas em uma rede tridimensional, que proporcionam propriedades físicas e mecânicas únicas, conferindo elevada cristalinidade (de 60 – 80%), alta hidrofiliabilidade, a HB é capaz de absorver mais de 100 vezes sua massa em água e pelo fato de ser altamente porosa, confere característica de ser permeável.^{54, 55}

A HB apresenta elevada pureza e tem despertado interesse em várias áreas do conhecimento, entre elas na medicina, pois a estrutura da HB é uma matriz viável para auxiliar o tratamento de lesões dérmicas e vem sendo utilizada como substituto temporário de pele, queimaduras, úlceras, enxertos, como cobertura de ferimentos e para auxiliar em abrasões dérmicas.^{51,56-58}

A empresa Seven Indústria de Produtos Biotecnológicos Ltda desde 1997 trabalha com HB. Atualmente produz e comercializa em escala industrial um curativo de HB, para recobrimento temporário de lesões cutâneas úmidas sem infecção, protegendo a ferida e acelerando o processo de cicatrização. A película é comercializada com nomes diferentes na Europa (Cuticell Epigraft®), Brasil (Nexfill®) e Estados Unidos (Dermafill®). A mesma película já foi comercializada no período entre 1997 e 2004 como Biofill®. A empresa também visa o desenvolvimento de novos produtos contendo HB, entre esses produtos a empresa desenvolveu em 2016 o hidrogel contendo HB que já obteve o registro da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), e em 2017 lançou outros dois produtos que estão em fase de desenvolvimento: o HB com alginato e a membrana de HB contendo prata.

Os hidrogéis são redes poliméricas com configuração tridimensional com capacidade de absorver grandes quantidades de água ou de fluidos biológicos, são biodegradáveis e biocompatíveis com prolongada estabilidade, facilidade para modificações bioquímicas das estruturas formadas e possibilita a incorporação de vários produtos com o intuito de combinar as características mais importantes de cada um.⁵⁹⁻⁶³

Ressalta-se, que fatores extrínsecos também se relacionam ao prognóstico, principalmente o papel do Enfermeiro em elaborar, gerenciar e aplicar a prescrição de cuidados relacionados ao tratamento de úlceras, com especial importância no desenvolvimento e

implementação de protocolos operacionais padrão para sistematizar o cuidado baseado em evidências de forma a implementar melhorias no cuidado das úlceras.

Neste sentido, com intuito de aperfeiçoar a resposta terapêutica no tratamento de feridas arteriais, o uso de HB pode apresentar uma alternativa complementar aos hidrogéis mais comumente utilizados e disponíveis no mercado.

2. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Apesar das várias técnicas disponíveis para revascularização de membros de pacientes portadores de DAP, muitos doentes apresentam úlceras de difícil cicatrização, geralmente traumáticas ou decorrentes de amputações menores que evoluem para cicatrização por segunda intenção. Nesses casos, a cronicidade da ferida passa a representar um importante problema de saúde pública e uma situação clínica de difícil manutenção para o paciente. Portanto, todos os esforços para aumentar a qualidade de vida e melhorar as chances de cicatrização das feridas são válidos, de maneira que o uso de coberturas com uma nova tecnologia a base de HB, nessas feridas, foi avaliado com a intenção de promover a cicatrização de úlceras arteriais crônicas. Ressalta-se que a segurança e a caracterização farmacológica do HB já foram estudados previamente, sendo um produto já comercializado.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar o uso do hidrogel de biocelulose (Nexfill) como cobertura de úlceras em pacientes portadores de DAP (doença arterial periférica) como promotor do processo de cicatrização, avaliando a cicatrização parcial e total em 60 dias.

3.2 Objetivos específicos

Avaliar a taxa de cicatrização da ferida;

Avaliar a melhora da dor provocada pela ferida através da escala visual analógica de dor (EVA);

Avaliar o estado geral de saúde pelos questionários Medical Outcomes Study 36 - Item Short - Form Health Survey (SF36) e EuroQol Group (EQ-5D).

4. MÉTODOS

4.1 Delineamento

4.1.1 Descrição do desenho do estudo

Estudo clínico fase II, prospectivo de grupo único (série de casos).

4.2 Ética

Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo 2) que foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, com o número de parecer 3.634.259 e CAAE nº: 20297019.1.0000.5411 (Anexo 3), em concordância com os princípios da Declaração de Helsinki, ISO: 14155 e diretrizes de Boas Práticas Clínicas.

4.3 Local do Estudo e de apoio técnico

O estudo foi executado no Ambulatório de Curativos da Disciplina de Cirurgia Vascular do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP (HC/FMB-UNESP). O tratamento com a formulação de HB foi fornecido pela empresa Seven Indústria de Produtos Biotecnológicos Ltda, localizada em Ibiaporã-PR. Este estudo recebeu o apoio logístico e técnico da Universidade de Araraquara –UNIARA.

4.4 Critérios de Elegibilidade

4.4.1 Critérios de Inclusão

- a) Ambos os sexos, com idade entre 18 e 90 anos;
 - b) DAP comprovada por arteriografia ou por ultrassonografia vascular com Doppler que tenha recebido o melhor tratamento possível do ponto de vista de revascularização;
 - c) Ter uma úlcera no pé ou na perna (terço distal) de no mínimo 1cm² de área e máximo de 3 úlceras no pé ou na perna (terço distal) totalizando até 10cm² de área;
 - d) DAP e ICM classificada como Fontaine IV e Rutherford 5 ou 6;
 - e) Tratamento medicamentoso para DAP (antiagregação plaquetária) e para comorbidades;
 - f) Disponibilidade para comparecer nas consultas médicas;
 - g) Consentir e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).
-

4.4.2 Critérios de Exclusão

- a) Estar grávida ou no puerpério;
- b) Ter úlcera cicatrizada durante o período de triagem;
- c) Ter sinais de infecção sistêmica ou infecção ativa (celulite, fascíte ou osteomielite) na úlcera;
- d) Áreas de gangrena não desbridada periúlcera;
- e) Ter alergia ao produto envolvidos neste estudo (hidrogel de biocelulose);
- f) Ter realizado amputação em nível de coxa no membro que se pretende estudar.

4.5 Participantes

O estudo foi composto de apenas um grupo de participantes que recebeu o tratamento proposto:

- Tratamento com HB - grupo com um número mínimo de 16 participantes (n=16) que receberam o tratamento com o HB (Nexfill) duas vezes ao dia, além dos cuidados locais da úlcera com gaze estéril e faixa de crepe, conforme será melhor detalhado nos itens a seguir.

4.6 Método de análise quantitativa da área da úlcera

Para avaliar os resultados de diâmetro (mm²) das úlceras nos diferentes momentos de acompanhamento, foi empregada metodologia de medição objetiva em fotografias, utilizando a ferramenta *freehand selections* do software ImageJ™. Os resultados foram dados em pixels² e convertidos em mm² (pela régua aproximada à úlcera). Cada imagem foi avaliada por dois profissionais com experiência em avaliação de úlceras de forma independente e os resultados foram apresentados pela média aritmética.

4.7 Desfechos

4.7.1 Desfechos Primários

4.7.1.1 Desfecho de segurança:

O desfecho de segurança a ser avaliado estará atrelado a ocorrência de eventos adversos relacionados ou não ao uso do produto:

- Eventos Adversos Maiores: óbito, infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC), eventos tromboembólicos como trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP), amputações maiores, quadros infecciosos sistêmicos e neoplasias;
-

-
-
- Eventos Adversos Menores: alergias localizadas, infecções locais, sangramentos, piora da dor e aumento da área da ferida;
 - Outros Eventos Adversos Relacionados: qualquer ocorrência relevante não citada nos itens anteriores.

4.7.1.2 Desfecho de eficácia:

O desfecho primário de eficácia a ser avaliado está atrelado à taxa de cicatrização da úlcera, que foi avaliada pela observação da imagem fotográfica das úlceras conforme descrito previamente em “Método de análise quantitativa da área da úlcera”.

4.7.2 Desfechos Secundários

- Salvamento de membro, aferido pela não ocorrência de amputação maior; Melhora da qualidade de vida avaliada pela escala SF-36 (Medical Outcomes Study 36 - Item Short - Form Health Survey) (Anexo 4); Diminuição da dor avaliada pela Escala Visual Analógica de Dor (EVA) (Anexo 5); Melhora do nível de percepção de saúde avaliada pela escala EQ-5D (by EuroQol Group) (Anexo 6).
- Cicatrização total da ferida em tempo inferior a 2 meses, onde o paciente pode receber alta do ambulatório de curativos;

4.8 Seguimento, Avaliações, Procedimentos e Cronograma de Visitas

4.8.1 Avaliações Clínicas

- Dados demográficos: inclui sexo, idade, etnia, atividade física e nível de escolaridade;
 - História médica: doenças de base com data do diagnóstico;
 - Exame físico: palpação de pulsos e aferição de ITB – inspeção (características da pele e lesões tróficas) palpação de pulsos, ausculta de sopros;
 - Sinais vitais: incluem frequência cardíaca, pressão arterial e temperatura.
 - Registro de uso de novas medicações concomitantes: antibióticos e analgésicos.
 - Avaliação de arteriografia realizada previamente.
 - Avaliação de eventos adversos conforme descrito previamente.
 - Avaliação - aplicação do questionário de qualidade de vida (SF-36)
 - Aplicação da escala de dor (Escala Visual Analógica – EVA)
 - Aplicação da escala de percepção de saúde (Escala EQ-5D)
-

4.8.2 Avaliação da úlcera

A avaliação da úlcera foi realizada pelo instrumento, escala Pressure Ulcer Scale for Healing, conforme abaixo:

- Avaliação de largura e comprimento (medidas em mm) e da área por medida de fotografia que foi obtida por câmera digital a uma distância de 30 cm da lesão identificada por etiqueta com iniciais, número do participante, número da úlcera, visita e data, utilizando-se o software ImageJ™ para obter medidas em mm²;
- Avaliação da quantidade de exsudato (ausente, pequena, moderada, grande);
- Avaliação quanto ao tipo de tecido (ferida fechada, tecido epitelial, tecido de granulação, esfacelo, tecido necrótico).

4.8.3 Curativos

Para todos os participantes, foi orientado que a ferida fosse limpa com SF0,9%, coberta com o HB (Nexfill) em uma gaze e faixa de crepe, trocando o curativo 2 vezes ao dia.

4.8.4 Avaliação de Acompanhamento

Os participantes foram acompanhados e avaliados na consulta inicial e nos retornos com 7, 30 e 60 dias após a inclusão no estudo (Figura 3).

4.8.5 Critérios de descontinuação

- Retirada do consentimento pelo participante do estudo;
- Por perda de seguimento;
- Evoluir com amputação maior no membro tratado;
- Não apresentar evolução favorável com a utilização do curativo do estudo, apresentando piora do aspecto da úlcera, piora substancial da área da úlcera, piora do volume e do aspecto da secreção, sepse grave e outras situações clínicas graves não previstas.

4.9 Tratamento proposto no Ensaio

4.9.1 Justificativa para Dose

Com base nos estudos encontrados na literatura científica foi observada grande variabilidade metodológica na utilização dos curativos de úlceras arteriais. As principais variáveis encontradas foram em relação à quantidade de medicamento e de trocas que devem ser aplicadas. Geralmente utiliza-se como base de cálculo a superfície a ser coberta e muitas vezes isso não fica totalmente esclarecido.

Seguindo o que se pode observar na literatura e a experiência do grupo de pesquisa, este estudo utilizou o HB em quantidade proporcional a área da úlcera (dose aproximada de 0,5g/cm²). Por tratar-se de um gel aquoso, a hidratação que este promove está condicionada a características exsudativas da úlcera, e sendo a úlcera arterial pouco secretiva (seca), optou-se pela troca dos curativos 2x/dia, para a manutenção de um importante componente da cicatrização que é a manutenção do leito da ferida úmido.

4.9.2 Preparação, armazenamento e procedimentos para dispensação e aplicação do produto

O HB Nexfill é registrado na ANVISA (Anexo 1) e foi fornecido pela empresa Seven Indústria de Produtos Biotecnológicos LTDA em frascos contendo 85g de HB Nexfill, suficientes para o tratamento por até 2 meses.

Os participantes receberam instruções escritas e verbalmente sobre a forma de realização dos curativos, sendo que, o primeiro, foi obrigatoriamente supervisionado por uma enfermeira da equipe de estudo.

O participante incluído foi recebido em uma sala ambulatorial de curativos no ambulatório de curativos da Disciplina de Cirurgia Vascular do HC/FMB-UNESP, onde foi procedido um desbridamento mecânico com gaze úmida e fricção leve sobre a ferida de forma a torná-la apta a receber o tratamento. Uma enfermeira habilitada fez a aplicação do curativo com o produto da pesquisa de forma a exemplificar para o participante e pelo menos um acompanhante as formas corretas de cuidado. O curativo foi trocado duas vezes ao dia pelo participante ou seus cuidadores, conforme orientações dadas pela equipe do estudo.

Os dados clínicos foram coletados com a ajuda de um aluno de iniciação científica com bolsa FAPESP – Arthur Mestriner Bassanelli (processo nº 2020/03552-8).

4.9.3 Reações ou riscos relativos ao tratamento

Riscos relativos ao tratamento considerados relacionados ao produto empregado envolveram reações alérgicas locais ou sistêmicas à HB, piora da lesão, aumento das secreções, piora da dor, sangramentos e infecções. Outros eventos podem estar relacionados as doenças de base do paciente como gangrena, celulites, diarreia, entre outros. Os riscos relativos à progressão da doença aterosclerótica e das comorbidades prévias são altos, podendo culminar com óbito, AVC, IAM, amputações, infecções graves e sepses, gangrenas, internações hospitalares prolongadas, instabilidade de doenças de base com DMT2 ou HAS, entre outros.

PROCEDIMENTOS	TRIAGEM	VISITA 1	VISITA 2	VISITA 3	VISITA 4
	-7 até – 0 dias	Dia 0	7 dias da V1 (+/- 7 dias)	30 dias da V1 (+/- 7 dias)	60 dias da V1 (+/- 7 dias)
Termo de consentimento livre e esclarecido	X				
Consulta médica: história, exame físico	X	X	X	X	X
Consulta de enfermagem	X	X	X	X	X
Sinais vitais e antropometria	X	X	X	X	X
Medicações concomitantes	X	X	X	X	X
Critérios de inclusão e exclusão	X	X			
Escala de dor (EVA)	X	X	X	X	X
SF-36 e EQ-5D	X	X	X	X	X
Avaliação da úlcera / imagem fotográfica / curativo	X	X	X	X	X
Índice Tornozelo Braço (ITB)	X				X
Ultrassonografia vascular com Doppler ou Arteriografia (validade de 6 meses)	X				
Aplicação do curativo da pesquisa		X	X	X	X
Eventos adversos		X	X	X	X
Critérios de descontinuação		X	X	X	X

Figura 2 – Cronograma de avaliações e visitas

4.9.4 Tamanho da Amostra

A amostra foi composta de participantes incluídos por conveniência, totalizando 16 participantes. A amostra foi estimada frente ao universo de doentes atendidos anualmente no ambulatório de curativos da Disciplina de Cirurgia Vascular do HC/FMB-UNESP. Deve-se levar em consideração que este estudo envolve seres humanos portadores de uma doença grave e, portanto, deve arrolar o menor número possível de participantes.

4.9.5 Propriedades da Informação e Divulgação da Pesquisa

As informações serão divulgadas em congressos, eventos científicos, material de divulgação, além de revistas ou periódicos especializados com impacto científico relevante. A identidade dos participantes será preservada e mesmo para a publicação de imagens

relacionadas a partes do corpo, o participante será informado e poderá ou não consentir com essa divulgação.

4.9.6 Responsabilidades

Esse projeto está sob responsabilidade do Prof. Dr. Matheus Bertanha, Discente Carolina Magro Barreiros de Moraes, vinculados a Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

Este projeto tem apoio financeiro através do fornecimento do produto HB – Nexfill, por vínculo em convênio estabelecido com a empresa Seven Indústria de Produtos Biotecnológicos Ltda e da FAPESP com a Bolsa de iniciação científica do graduando Arthur Mestriner Bassanelli, processo número 2020/07761-0.

4.10 Análise Estatística

Foi realizada uma estatística descritiva dos dados com frequências e porcentagens das variáveis qualitativas e média, mediana, desvio padrão, valores de mínimo e máximo para as variáveis quantitativas. Para comparar as variáveis de explanatórias entre momentos (inicial e final) foi realizado um Teste t de Student para as variáveis que apresentaram uma distribuição paramétrica quando realizado o Teste de Normalidade (Teste de Shapiro Wilk) e para as que apresentam uma distribuição não paramétrica foi usado o Teste de Wilcoxon ou um Modelo Linear Generalizado com distribuição gama.

5. RESULTADOS

Foram incluídos 17 participantes, todos com úlcera arterial (DAP) plana e sem sinais de infecção. Destes, 16 participantes concluíram o estudo, sendo avaliados no momento pré tratamento, após sete dias, após trinta dias e após sessenta dias (D0, D7, D30 E D60). Uma participante do sexo feminino foi excluída por apresentar sinais de gravidade com infecção secundária a maus cuidados com a ferida. Dos 16 participantes que concluíram o estudo, dois não fizeram o retorno de 30 dias, mas fizeram o retorno de 60 dias e, portanto, puderam ser estudados.

Os participantes apresentavam úlceras rasas, pouco secretivas, sem tecidos desvitalizados no leito da ferida. Foram realizados pequenos desbridamentos mecânicos de crostas e hiperkeratoses das bordas antes do início do tratamento (D0). A avaliação macroscópica das úlceras apresentou uma melhora significativa durante o tratamento (Figuras 3, 4 e 5). Observou-se, ainda, de forma geral, que as úlceras não apresentaram hiperkeratose de bordas, necroses teciduais, ou formação significativa de fibrina.

O uso do HB foi bem tolerado por todos os participantes (16), sendo que os pacientes não diabéticos referiram alguma dor nos primeiros dias do tratamento, mas, no retorno de sete dias (D7), foram orientados a utilizar menor quantidade do produto e com isso ocorreu o controle da dor.

Ocorreram algumas dificuldades durante a condução do estudo, principalmente durante o período entre março de 2020 a maio de 2021, em decorrência das restrições impostas pela pandemia da COVID-19. O tele atendimento aos pacientes durante este período foi fundamental, principalmente para retirada de dúvidas e orientações quanto ao tratamento, muitas vezes relacionadas a troca da cobertura, facilitado pelo envio de fotos por via Whatsapp.



Figura 3. Painel do resumo fotográfico de todos os participantes da pesquisa em D0 e D60. A1 e A2: acompanhamento do paciente A.G.C.; B1 e B2: acompanhamento do paciente E.O.; C1 e C2: acompanhamento do paciente G.C.; D1 e D2: acompanhamento do paciente Ge.CO.; E1 e E2: acompanhamento do paciente J.C.F.; Autor: Moraes, C. M. B. 2021



Figura 4. Pannel do resumo fotográfico de todos os participantes da pesquisa em D0 e D60. **A1 e A2:** acompanhamento do paciente J.P.M.; **B1 e B2:** acompanhamento do paciente M.A.S.; **C1 e C2:** acompanhamento do paciente M.D.J.; **D1 e D2:** acompanhamento do paciente O.J.C.; **E1 e E2:** acompanhamento do paciente P.A.A.; Autor: Moraes, C. M. B. 2021.



Figura 5. Pannel do resumo fotográfico de todos os participantes da pesquisa em D0 e D60. A1 e A2: acompanhamento do paciente S.L.C.; B1 e B2: acompanhamento do paciente T.C.O.B.; C1 e C2: acompanhamento do paciente V.A.N; D1 e D2: acompanhamento do paciente W.T.R.S; E1 e E2: acompanhamento do paciente A.C.; Autor: Moraes, C. M. B. 2021

Quanto aos dados epidemiológicos, destaca-se que a grande maioria dos participantes eram do sexo masculino (76,5%), brancos (82,4%), com idade entre 46 e 85 anos (mediana = 60 anos). O principal fator de risco associado foi o DMT2 (87,5%), seguido pela hipercolesterolemia (81,3%) (Tabela 2).

Tabela 2. Dados epidemiológicos e Clínicos

Gênero n. (%) *	Masculino	13 (76,5)
	Feminino	4 (23,5)
Idade anos [¶] (1/4; 3/4)		60 (46; 85)
Etnia n. (%) *	Branco	14 (82,3)
	Pardos	2 (11,8)
	Amarelos	1 (5,9)
Escolaridade n. (%) *	Ensino fundamental incompleto	11 (64,7)
	Ensino fundamental completo	0
	Ensino médio incompleto	1 (5,9)
	Ensino médio completo	3 (17,6)
	Ensino superior incompleto	0
	Ensino superior completo	2 (11,8)
Doença arterial periférica n. (%) *		17 (100)
Hipertensão Arterial Sistêmica n. (%) *		13 (76,5)
Diabetes Mellitus Tipo 2 n. (%) *		15 (88,2)
Tabagismo n. (%) *		0 (0,0)
Ex-Tabagista n. (%) *		13 (76,5)
Hipercolesterolemia n. (%) *		14 (82,3)
Infarto Agudo do Miocárdio n. (%) *		4 (23,6)
Acidente Vascular Cerebral n. (%) *		1 (5,9)
Trombose Venosa Profunda n. (%) *		0 (0,0)
Etilismo n. (%) *		2 (11,8)

n. = número; % = percentual; 1/4 = primeiro quartil; 3/4 = terceiro quartil; * = média; ¶ = mediana

Observa-se ainda que a maioria dos participantes (64,7%) apresenta ensino fundamental incompleto, o que pode ter influenciado nos resultados dependentes de análise subjetiva.

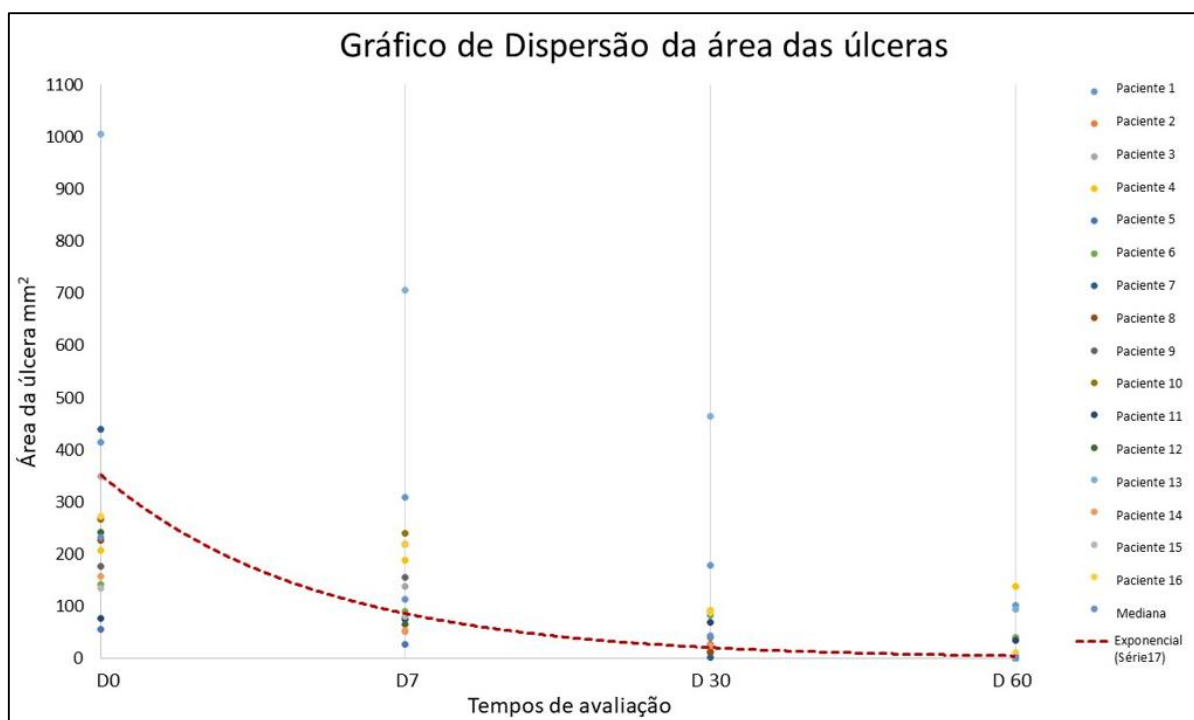
A Tabela 3 mostra os resultados das análises objetivas da área, comprimento e largura das úlceras obtidas de forma objetiva com auxílio do Software ImageJ™. As comparações foram realizadas em todos os tempos de acompanhamento (D0, D7, D30 e D60), e observou-se que houve uma diminuição progressiva das feridas tratadas com o HB (Nexfill), com diferença estatística importante em todos os tempos. É significativo notar que 6 pacientes (37,5%) obtiveram cicatrização total das feridas no período avaliativo (60 dias).

Tabela 3. Dados objetivos da evolução das úlceras em relação ao tempo de tratamento

	D0 X D7	p	D0 X D30	P	D0 X D60	P	D7 X D30	p	D7 X D60	p	D30 X D60	p
Área (mm ²)	233,6	<0,001	233,6	0,001 ¶	233,6	<0,001	114,2	0,001	114,2	<0,001	42,5	0,009 ¶
Mediana (1/4; 3/4) ou Média (dp)	(153,5; 291,5) X 114,2 (72,4; 219,3)	¶	(153,5; 291,5) X 42,5 (17,6; 87,7)		(153,5; 291,5) X 2,7 (0; 37,0)	¶	(72,4; 219,3) X 42,5 (17,6; 87,7)	¶	(72,4; 219,3) X 2,7 (0; 37,0)	¶	(17,6; 87,7) X 2,7 (0; 37,0)	
Comprimento (mm)	25,5	0,007	21,4	0,001 ¶	21,4	<0,001	19,7	0,001	19,7	<0,001	9,1 (6,9; 14,6) X 2,8 (0; 7,2)	0,002 ¶
Mediana (1/4; 3/4) ou Média (dp)	(10,3; 20,4) X (9,6)	*	(18,8; 32,5) X 9,1 (6,9; 14,6)		(18,8; 32,5) X 2,8 (0; 7,2)	¶	(13,2; 25,8) X 9,1 (6,9; 14,6)	¶	(13,2; 25,8) X 2,8 (0; 7,2)	¶		
Largura (mm)	13,6	0,002	13,6	<0,001	12,4	<0,001	9,9 (4,9; 6,0) X 1,2 (0; 4,2)	0,001	8,2 (6,9; 12,0) X 1,2 (0; 4,2)	0,001 ¶	6,4 (3,3; 7,3) X 1,2 (0; 4,2)	0,009 ¶
Mediana (1/4; 3/4) ou Média (dp)	(5,3; 9,9) X (4,9)	*	(5,3; 6,0) X (3,3)	*	(9,6; 17,7) X 1,2 (0; 4,2)	¶		*				

mm = milímetros; mm² = milímetros quadrados; 1/4 = primeiro quartil; 3/4 = terceiro quartil; dp = desvio padrão; D0 = pré-tratamento; D7 = 7 dias após o início do tratamento; D30 = 30 dias após o início do tratamento; D60 = 60 dias após o início do tratamento; ¶ Teste não paramétrico de Wilcoxon; * Teste paramétrico T de Student;

A Figura 6 apresenta um gráfico de dispersão da área das úlceras (mm²) nos tempos da pesquisa e uma curva exponencial que representa a mediana em cada momento. Observa-se a redução das úlceras de forma exponencial ao longo do tempo. É notado que os primeiros sete dias (D7) apresenta uma diminuição muito significativa na área da úlcera (mm²) e esta redução manteve-se progressivamente até a quase cicatrização total das úlceras.

**Figura 6.** Gráfico de dispersão da área das úlceras

A Tabela 4 apresenta os resultados da avaliação pela EVA para a dor a ferida provocava antes do tratamento e no momento final, após 60 dias do tratamento, notando-se que a dor foi caracterizada como leve para a maioria dos participantes (62,5%) no momento inicial e ocorreu a ausência de dor para a maioria dos participantes (81,25%) ao término do tratamento.

Tabela 4. Avaliação da Dor pela EVA

Tempos de avaliação		D0	D60	p
Quantificação da dor	0 (ausência de dor)	6 (37,5)	13 (81,25)	< 0,001
pela EVA * n. (%)	1 – 3 (dor leve)	10 (62,5)	3 (18,75)	0,031

EVA = escala visual analógica de dor; D0 = pré-tratamento; D60 = 60 dias após o início do tratamento; n. = número; % = percentual; * Realizada análise estatística pelo Teste qui-quadrado

A Tabela 5 apresenta os dados da avaliação de percepção do estado de saúde dos participantes através do questionário de saúde EQ-5D aplicado antes e após o tratamento. O que se nota é que a percepção dos participantes através do questionário EQ-5D não foi significativa em 60 dias ($p=0,050$), diferentemente, a avaliação do estado de saúde em porcentagem foi significativa e houve melhora em relação ao estado inicial ($p=0,029$).

Tabela 5. Avaliação de percepção do estado de saúde dos participantes através do questionário de saúde EQ-5D

Tempos de avaliação	D0	D60	p
EQ-5D * n. (dp)	10,7 (3,9)	8,3 (3,5)	0,050
Avaliação de percepção da saúde * % (dp)	74,9 (19,6)	88,1 (9,7)	0,029

EQ-5D = EuroQol group; D0 = pré-tratamento; D60 = 60 dias após o início do tratamento; n. = número; % = percentual; dp = desvio padrão; * Realizada análise estatística pelo Teste T de Student.

A Tabela 6 compara os domínios do escore SF36 para avaliar a qualidade de vida entre o momento inicial e o momento final do estudo. Observa-se que apenas o escore da saúde mental e o aspecto social não tiveram diferenças estatisticamente significativas entre os dois momentos avaliados, sendo todos os demais aspectos relevantemente melhorados com o tratamento.

Tabela 6. Comparação dos domínios do escore SF36 para avaliar a qualidade de vida entre momento inicial e final

Tempos de avaliação	D0	D60	P
Capacidade funcional * n. (dp)	35,0 (32,5)	64,7 (33,3)	0,049
Limitação por Aspectos físicos * n. (dp)	35,0 (32,5)	67,2 (31,3)	0,033
Dor * n. (dp)	39,4 (7,7)	47,5 (4,5)	0,001
Vitalidade * n. (dp)	54,1 (18,3)	70,3 (13,1)	0,007
Estado geral de saúde * n. (dp)	67,8 (21,3)	51,6 (9,0)	0,008
Aspecto emocional * n. (dp)	43,7 (23,5)	70,8 (24,0)	0,003
Saúde mental * n. (dp)	57,7 (17,5)	66,7 (16,2)	0,141
Aspecto social * n. (dp)	49,2 (8,5)	51,6 (9,0)	0,454
Escore SF36 * n. (dp)	47,7 (15,1)	61,3 (12,4)	0,009

SF36 = short form health survey; n. = número; dp = desvio padrão; D0 = pré-tratamento; D60 = 60 dias após o início do tratamento; * Realizada análise estatística pelo Teste T de Student.

6. DISCUSSÃO

As úlceras arteriais em membros inferiores ocorrem devido ao déficit perfusional de sangue arterial para os tecidos, sendo mais grave nas extremidades e nos artelhos.¹⁴ A DAP ocorre pelo agravamento da doença aterosclerótica que restringe o fluxo sanguíneo para os membros. Sem um tratamento cirúrgico de revascularização, os membros ficam susceptíveis a ulcerações espontâneas ou traumáticas que demoram muito para cicatrizar ou podem cronicar e nunca cicatrizar.¹⁵ Sabidamente, o uso de curativos e coberturas promovem um ambiente favorável à cicatrização, mas até o momento não se tem evidências científicas que suportem a indicação precisa dos melhores cremes ou pomadas (agentes tópicos), ou ambos para promover a cura e proteger as úlceras de infecções.⁶⁴ Uma grande variedade de curativos pode ser usada dependendo do objetivo geral do tratamento. A escolha geralmente se baseia em coberturas que possam reduzir a dor, controlar o exsudato e promover um ambiente adequado para a cura.⁶⁴ Ressalta-se que o tratamento das úlceras arteriais se encontra em um momento de terminalidade da doença (DAP) e que seu manejo é bastante complexo e a evolução frequentemente frustrante.

As úlceras arteriais de membros inferiores representam um número significativo dentre as úlceras (cerca de 22%), geralmente se cronicam e são dolorosas, o que reduz a qualidade de vida relacionada à saúde.⁶⁵

Segundo a revisão sistemática de Broderick, e cols (2020),⁶⁴ apenas dois ensaios clínicos apresentaram critérios para serem incluídos e analisados, resumidamente o ensaio de Rooman e Janssen (1991),⁶⁶ comparou pomada de cetanserina a 2% em PEG com um grupo de controle que recebeu apenas PEG, aplicado duas vezes ao dia, por oito semanas. Neste estudo apenas 19 pacientes portadores de DAP estavam no grupo da cetanserina e 21 pacientes estavam no grupo controle (somente PEG) o que não permite grandes conclusões. Já no estudo de Santoro 2018,⁶⁷

que incluiu 61 participantes com úlceras que não cicatrizavam e tinham etiologia mista, incluindo úlceras venosas, úlceras arteriais diabéticas, úlceras neuropáticas, úlceras traumáticas e úlceras vasculíticas. O ensaio comparou a aplicação tópica de fatores de crescimento sanguíneos concentrados (FCS) com a aplicação de um curativo padrão de filme ou espuma de poliuretano, ambos aplicados semanalmente durante seis semanas. O ensaio relatou o número de participantes com úlceras arteriais diabéticas no grupo FCS, mas não foi possível determinar o número de úlceras arteriais diabéticas no grupo de curativo padrão. Comparativamente, nosso estudo pode observar uma taxa de cicatrização total em dois meses de feridas arteriais com componentes mistos em 37,5% dos participantes e melhora significativa em todos os participantes, incluindo a avaliação da dor provocada, da qualidade de vida da área da úlcera. Esses dados são corroborados por estudo prévio de Maia e cols (2019)⁶⁸ que também encontraram taxa de cicatrização semelhante com uso de hidrogel de biocelulose associada a manta de hidrogel de biocelulose, após 90 dias de tratamento. Observou-se ainda que a taxa de cicatrização das úlceras arteriais para o grupo estudado teve uma redução de área exponencial durante o período avaliado (D60), tornando-se extremamente pequenas em todos os participantes.

No presente estudo, as análises das áreas das úlceras foram realizadas de forma manual com auxílio do software ImageJ™ em contraste com outro estudo que utilizou o software gráfico MOWA (Mobile Wound Analyzer) para calcular o tamanho da úlcera (Santoro, 2018).⁶⁶

O HB (Nexfill), utilizado duas vezes ao dia em curativos fechados para o tratamento de úlceras arteriais em pacientes com múltiplas comorbidades apresentou resultados positivos bastante significativos frente ao que se pode encontrar na literatura científica. Ressalta-se dos dados epidemiológicos que a população estudada apresenta condições sociais e de instrução educacional baixos, o que pode interferir significativamente tanto na obtenção dos dados subjetivos como também interfere significativamente na obtenção de resultado dos tratamentos clínicos, principalmente no que tange a mudança de comportamentos e de hábitos de vida frente a terminalidade da doença.

Possivelmente o produto utilizado deve estar atuando de forma a reverter os mecanismos de cronificação das úlceras arteriais já no início do tratamento, propiciando um ambiente adequado para a granulação e a regeneração da pele, o que foi observado pela redução exponencial da área da úlcera, porém, como os membros dos participantes eram isquêmicos, não foi possível a realização de biópsia tecidual.

Quanto a percepção de saúde avaliados pelos questionários SF-36 e EQ-5D obtivemos um padrão de melhora, apesar da vulnerabilidade da população estudada, o que está em acordo com os melhores resultados apresentados pela literatura científica, relacionado ao tratamento de úlceras venosas.⁶⁹

7. CONCLUSÃO

O HB (Nexfill) foi seguro e eficaz na promoção da cicatrização parcial e total de úlceras arteriais em fase de terminalidade da doença, após um acompanhamento de 60 dias. Isso pode ser verificado pela taxa de cicatrização de feridas, melhora da dor provocada pela ferida e melhora no estado geral de saúde com a aplicação dos questionários SF36 e EQ-5D. Estes resultados foram bastante significativos em corroborar com a importância da cobertura no processo de cicatrização e úlceras arteriais e sustentam a possibilidade do uso do HB no tratamento regular das úlceras arteriais não infectadas.

8. REFERÊNCIAS

1. Mayerl C, Lukasser M, Sedivy R, et al. Atherosclerosis research from past to present—on the track of two pathologists with opposing views, Carl von Rokitansky and Rudolf Virchow. *Virchows Archiv* 2006;449:96-103.
 2. Yusuf S, Reddy S, Ôunpuu S, et al. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 2001;104:2746-2753.
 3. Yusuf S, Reddy S, Ôunpuu S, et al. Global burden of cardiovascular diseases: Part II: variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies. *Circulation* 2001;104:2855-2864.
 4. Sanderson JE, Mayosi B, Yusuf S, et al. Global burden of cardiovascular disease: BMJ Publishing Group Ltd, 2007.
 5. Rose G. Epidemiology of atherosclerosis. *British Medical Journal* 1991;303:1537-1540.
 6. Herrington W, Lacey B, Sherliker P, et al. Epidemiology of atherosclerosis and the potential to reduce the global burden of atherothrombotic disease. *Circulation research* 2016;118:535-546.
 7. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Journal of vascular surgery* 2007;45:S5-S67.
 8. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circulation research* 2015;116:1509-1526.
 9. Smith GD, Shipley M, Rose G. Intermittent claudication, heart disease risk factors, and mortality. The Whitehall Study. *Circulation* 1990;82:1925-1931.
 10. Lane R, Harwood A, Watson L, et al. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017.
 11. Kannel W, mcgee D. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. *Journal of the American Geriatrics Society* 1985;33:13-18.
 12. Virag R, Zwang G, Dermange H, et al. Vasculogenic impotence: a review of 92 cases with 54 surgical operations. *Vascular Surgery* 1981;15:9-17.
 13. Seol SH. Leriche Syndrome. *Journal of Medicine* 2017;18:128.
-

-
14. Halperin JL. Evaluation of patients with peripheral vascular disease. *Thrombosis research* 2002;106:V303-V311.
 15. Lambert M, Belch J. Medical management of critical limb ischaemia: where do we stand today? *Journal of internal medicine* 2013;274:295-307.
 16. Ouriel K. Peripheral arterial disease. *The lancet* 2001;358:1257-1264.
 17. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *Journal of vascular surgery* 1997;26:517-538.
 18. Fontaine R, Kim M, Kieny R. Surgical treatment of peripheral circulation disorders. *Helvetica chirurgica acta* 1954;21:499-533.
 19. Committee* TS, Jaff MR, White CJ, et al. An update on methods for revascularization and expansion of the TASC lesion classification to include below-the-knee arteries: a supplement to the Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Vascular Medicine* 2015;20:465-478.
 20. Treiman GS, Oderich GS, Ashrafi A, et al. Management of ischemic heel ulceration and gangrene: an evaluation of factors associated with successful healing. *Journal of vascular surgery* 2000;31:1110-1118.
 21. Federman DG, Ladiiznski B, Dardik A, et al. Wound healing society 2014 update on guidelines for arterial ulcers. *Wound Repair and Regeneration* 2016;24:127-135.
 22. Silva LR, Fernandes GM, Morales NU, et al. Results of One-Stage or Staged Amputations of Lower Limbs Consequent to Critical Limb Ischemia and Infection. *Annals of vascular surgery* 2018;46:218-225.
 23. Cronenwett JL, Johnston KW. *Rutherford's Vascular Surgery E-Book*: Elsevier Health Sciences, 2014.
 24. Alavi A, Sibbald RG, Phillips TJ, et al. What's new: Management of venous leg ulcers: Treating venous leg ulcers. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2016;74:643-664.
 25. Bergqvist D, Lindholm C, Nelzén O. Chronic leg ulcers: the impact of venous disease. *Journal of vascular surgery* 1999;29:752-755.
 26. Singer AJ, Tassiopoulos A, Kirsner RS. Evaluation and management of lower-extremity ulcers. *New England Journal of Medicine* 2017;377:1559-1567.
 27. Paquette D, Falanga V. Leg ulcers. *Clinics in geriatric medicine* 2002;18:77-88.
-

-
-
28. Phillips TJ, Dover JS. Leg ulcers. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1991;25:965-987.
 29. Abbade LP, Lastoria S, de Almeida Rollo H. Venous ulcer: clinical characteristics and risk factors. *International journal of dermatology* 2011;50:405-411.
 30. Ferreira AM, Bogamil DD, Tormena PC. O enfermeiro e o tratamento de feridas: em busca da autonomia do cuidado. *Arq Ciênc Saúde* 2008;15:105-9.
 31. Grey JE, Enoch S, Harding KG. ABC of wound healing: venous and arterial leg ulcers. *Bmj* 2006;332:0604140.
 32. Sprengers RW, Lips DJ, Moll FL, et al. Progenitor cell therapy in patients with critical limb ischemia without surgical options. *Annals of surgery* 2008;247:411-420.
 33. Isaac C, de Ladeira PRS, do Rêgo FMP, et al. Processo de cura das feridas: cicatrização fisiológica. *Revista de Medicina* 2010;89:125-131.
 34. Diegelmann RF. From the selected works of Robert F. Diegelmann phd. *Frontiers in Bioscience* 2004;9:283-289.
 35. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, et al. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound repair and regeneration* 2008;16:585-601.
 36. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *Journal of International Medical Research* 2009;37:1528-1542.
 37. Schreml S, Szeimies R, Prantl L, et al. Oxygen in acute and chronic wound healing. *British Journal of Dermatology* 2010;163:257-268.
 38. Tokuda Y, Crane S, Yamaguchi Y, et al. The levels and kinetics of oxygen tension detectable at the surface of human dermal fibroblast cultures. *Journal of cellular physiology* 2000;182:414-420.
 39. Medina A, Scott PG, Ghahary A, et al. Pathophysiology of chronic nonhealing wounds. *Journal of Burn Care & Rehabilitation* 2005;26:306-319.
 40. Grazul-Bilska AT, Johnson ML, Bilski JJ, et al. Wound healing: the role of growth factors. *Drugs Today (Barc)* 2003;39:787-800.
 41. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *New England journal of medicine* 1999;341:738-746.
 42. Dhivya S, Padma VV, Santhini E. Wound dressings—a review. *Biomedicine* 2015;5.
 43. Fan K, Tang J, Escandon J, et al. State of the art in topical wound-healing products. *Plastic and reconstructive surgery* 2011;127:44S-59S.
-

-
-
44. George Broughton I, Janis JE, Attinger CE. A brief history of wound care. *Plastic and reconstructive surgery* 2006;117:6S-11S.
 45. Fonder MA, Lazarus GS, Cowan DA, et al. Treating the chronic wound: A practical approach to the care of nonhealing wounds and wound care dressings. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2008;58:185-206.
 46. Goossens A, Cleenewerck M-B. New wound dressings: classification, tolerance. *European journal of dermatology: EJD* 2010;20:24-26.
 47. Bakker K, Apelqvist J, Schaper NC, et al. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. *Diabetes/metabolism research and reviews* 2012;28:225-231.
 48. Futrega K, King M, Lott WB, et al. Treating the whole not the hole: necessary coupling of technologies for diabetic foot ulcer treatment. *Trends in molecular medicine* 2014;20:137-142.
 49. Harries RL, Bosanquet DC, Harding KG. Wound bed preparation: TIME for an update. *Int Wound J.* 2016 Sep;13 Suppl 3(Suppl 3):8-14.
 50. Brown Jr RM. Cellulose structure and biosynthesis: what is in store for the 21st century? *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* 2004;42:487-495.
 51. Donini ÍA, De Salvi DT, Fukumoto FK, et al. Bioss ntese e recentes avan os na produção de celulose bacteriana. *Ecl tica Química* 2010:165-178.
 52. Klemm D, Schumann D, Kramer F, et al. Nanocelluloses as innovative polymers in research and application. *Polysaccharides II: Springer*, 2006:49-96.
 53. Jonas R, Farah LF. Production and application of microbial cellulose. *Polymer Degradation and Stability* 1998;59:101-106.
 54. Moonmangmee S, Kawabata K, Tanaka S, et al. A novel polysaccharide involved in the pellicle formation of *Acetobacter aceti*. *Journal of bioscience and bioengineering* 2002;93:192-200.
 55. Valepyn E, Berezina N, Paquot M. Optimization of production and preliminary characterization of new exopolysaccharides from *Gluconacetobacter hansenii* LMG1524. *Advances in Microbiology* 2012;2:488.
 56. Barud HS, de Araújo Júnior AM, Santos DB, et al. Thermal behavior of cellulose acetate produced from homogeneous acetylation of bacterial cellulose. *Thermochimica Acta* 2008;471:61-69.
-

-
-
57. Czaja WK, Young DJ, Kawecki M, et al. The future prospects of microbial cellulose in biomedical applications. *Biomacromolecules* 2007;8:1-12.
 58. Sanchavanakit N, Sangrungraungroj W, Kaomongkolgit R, et al. Growth of human keratinocytes and fibroblasts on bacterial cellulose film. *Biotechnology progress* 2006;22:1194-1199.
 59. Matricardi P, Di Meo C, Coviello T, et al. Interpenetrating polymer networks polysaccharide hydrogels for drug delivery and tissue engineering. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2013;65:1172-1187.
 60. Hamidi M, Azadi A, Rafiei P. Hydrogel nanoparticles in drug delivery. *Advanced drug delivery reviews* 2008;60:1638-1649.
 61. Melo CS, Silva-Cunha A, Fialho SL. Formas farmacêuticas poliméricas para a administração de peptídeos e proteínas terapêuticos. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada* 2013;33:469-477.
 62. Klouda L, Mikos AG. Thermoresponsive hydrogels in biomedical applications. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics* 2008;68:34-45.
 63. Ischakov R, Adler-Abramovich L, Buzhansky L, et al. Peptide-based hydrogel nanoparticles as effective drug delivery agents. *Bioorganic & medicinal chemistry* 2013;21:3517-3522.
 64. Broderick C, Pagnamenta F, Forster R. Dressings and topical agents for arterial leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jan 20;1(1):CD001836.
 65. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). 120 Management of chronic venous leg ulcers, a national clinical guideline. 2010. sign.ac.uk/pdf/sign120.pdf (accessed March 2019).
 66. Rooman RP, Janssen H. Ketanserin promotes wound healing: clinical and preclinical results. *Progress in Clinical and Biological Research* 1991;365:115-28
 67. Santoro M, Weinberg I, Farina E, Giugliano G, Farina MA. Concentrated growth factors (CGF) for the treatment of vascular non-healing ulcers: preliminary data of a randomized multicenter prospective study. *Vascular Medicine* 2018;23(3):303.
 68. Maia AL, Lins EM, Aguiar JLA, Pinto FCM, Rocha FA, Batista LL, Fernandes WRMA. Bacterial cellulose biopolymer film and gel dressing for the treatment of ischemic wounds after lower limb revascularization. *Rev Col Bras Cir.* 2019 Dec 20;46(5):e20192260.
-

69. Salome GM, Ferreira LM. Qualidade de vida em pacientes com úlcera venosa em terapia compressiva por bota de unna. Rev Bras Cir Plast. 2012;27:446-471.
-

9. ANEXOS

9.1 ANEXO 1 – Registro do Produto Hidrogel Nexfill (a base de hidrogel de biocelulose) como Produto para a Saúde (correlatos), Classificação de risco: III; REGISTRO ANVISA: 80531090002



Unidade Administrativa
Av. Mladine Leônia Milko, 1337 – 29ª andar
Londrina | PR | +55-43 3373-5208
www.nexfill.com.br

Unidade Fabell
Rua Luiz Carlos Zani, 3760
Itaipoti | PR | +55-43 3158-9000
www.nexfill.com.br

FICHA TÉCNICA DO PRODUTO – NEXFILL HIDROGEL DE BIOCELULOSE

DESCRIÇÃO DO PRODUTO

A celulose bacteriana (biocelulose) é secretada durante o metabolismo de alguns microrganismos, entre eles a bactéria *Gluconacetobacter xylinus*, capaz de sintetizar biocelulose em quantidades comerciais. A celulose Bacteriana é um biopolímero biodegradável, biocompatível, atóxico e hiposensibilizante.

Nexfill Hidrogel é um gel a base de biocelulose e carboximetilcelulose que auxilia no processo de cicatrização promovendo hidratação da ferida, proporcionando um ambiente úmido adequado ao processo de cicatrização da pele e ao desbridamento autolítico. A biocelulose por suas características higroscópicas confere ao gel uma viscosidade ideal mantendo o leito do ferimento hidratado.

O Nexfill Hidrogel age como doador de umidade e por ser constituído por biocelulose tem a capacidade de reter grande quantidade de água em sua estrutura. Os tecidos desvitalizados, quando hidratados, tendem a ser desbridados autoliticamente ou têm sua remoção facilitada. A carboximetilcelulose aumenta sua consistência facilitando sua aplicação e facilita a reidratação celular.

O produto é um curativo não aderente de fácil aplicação e remoção que preserva o tecido de granulação durante as trocas de curativos, pois é facilmente removido pela irrigação da ferida com soro fisiológico.

Nexfill Hidrogel deve ser combinado com um curativo secundário (gaze, atadura, etc.). É um produto de uso único, não devendo ser reutilizado e devendo ser descartado após a troca de curativo, sem qualquer precaução ou restrição específica.

INDICAÇÕES E FINALIDADE DE USO

Nexfill Hidrogel é um gel de biocelulose estéril que auxilia o processo de cicatrização de feridas secas ou úmidas, superficiais ou profundas, com ou sem infecção.

- Tratamento de ferimentos superficiais com perda de pele (abrasões e lacerações);
- Queimaduras de primeiro grau e de segundo grau;
- Feridas secas e necróticas e feridas com excesso de estafelo;
- Área pós-trauma;
- Úlceras venosas, arteriais e por pressão.



Unidade Administrativa
Av. Madre Leônia Milho, 1377 – 29ª andar
Londrina | PR | +55-43 3372-5208
www.nexfill.com.br

Unidade Fabril
Rua Luiz Carlos Zoni, 2763
Bipicos | PR | +55-45 3158-9008
www.nexfill.com.br

PRECAUÇÕES E CUIDADOS ESPECIAIS

Advertências e Precauções

Não utilizar o produto se a embalagem estiver danificada ou violada. Suspenda o uso em casos de irritação (reação alérgica) ou qualquer outro efeito adverso durante o uso de Nexfill Hidrogel e consulte um profissional da saúde. Nexfill Hidrogel é um produto de uso único, não devendo ser reutilizado e devendo ser descartado após a troca de curativo. Somente para uso tópico. Não ingerir. MANTER FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS E ANIMAIS DOMÉSTICOS.

Contraindicações

Pacientes com conhecida hipersensibilidade a algum dos componentes da formulação.

INSTRUÇÕES DE USO

1. Limpar a área lesionada e a pele ao redor do ferimento com soro fisiológico;
2. Secar a região periférica com gaze esteril;
3. Aplicar o Nexfill Hidrogel no leito da ferida assepticamente. Não exceder o nível da pele ao redor da ferida;
4. Proteger a ferida com curativo secundário esteril e fixar.

Recomenda-se utilizar luvas de procedimento para aplicar o Nexfill Hidrogel. As luvas deverão ser descartadas após o uso.

FABRICANTE RECOMENDA USO ÚNICO - NÃO REUTILIZAR O PRODUTO APLICADO NA FERIDA.

Troca do Nexfill Hidrogel

1. Para remover o Nexfill Hidrogel irrigar a ferida com solução fisiológica.
2. Frequência de troca: a frequência das trocas não deve exceder 48 horas. Nexfill Hidrogel deverá ser trocado quando o curativo secundário apresentar sinais de saturação. Para feridas infectadas, as trocas devem ocorrer a cada 24 horas.



Unidade Administrativa
Av. Madre Leônia Milto, 1377 - 2ª andar
Londrina | PR | +55-43 3372-5208
www.ipsenets.com.br

Unidade Fabell
Rua Luiz Carlos Zani, 2783
Ibiporã | PR | +55-43 3158-9000
www.nexfill.com.br

FORMA DE APRESENTAÇÃO

Nexfill Hidrogel de biocelulose será apresentado e comercializado nas seguintes formas de apresentação:

- Caixa com 1 bisnaga plástica contendo 30g com bico aplicador, tampa rosca;
- Caixa com 1 bisnaga plástica contendo 85g com tampa flip top.

PRAZO DE VALIDADE

Nexfill Hidrogel é válido por 24 meses, desde que as condições indicadas para o armazenamento sejam seguidas. Após abertura, utilizar o conteúdo da bisnaga em até, no máximo, 30 dias.

ESTERILIZAÇÃO

O Nexfill Hidrogel é esterilizado através de Raios Gama proveniente do Cobalto-60. A esterilização é executada por Sterigenics - UNIDADE DE ESTERILIZAÇÃO DE COTIA LTDA.

A esterilização está garantida enquanto a embalagem primária não for aberta ou danificada.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO

Nexfill Hidrogel deve ser armazenado na embalagem original bem fechada, à temperatura ambiente (15°C - 30°C), ao abrigo da luz e umidade. Deve-se evitar refrigeração.

PRODUTO ESTÉRIL DE USO ÚNICO.

FABRICANTE

Seven Indústria de Produtos Biotecnológicos Ltda.

Rua Luiz Carlos Zani, 2783

86200-000 Ibiporã – PR

CNPJ 09.121.524/0001-05 – Indústria Brasileira

REGISTRO ANVISA: 80531090002

RESPONSÁVEL TÉCNICA: Fernanda Mithie Ogo - CRBM 6ª Região 1461

SAC (0XX) 43 3158 9000

9.2 ANEXO 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Os pacientes foram convidados a participar e orientados de forma verbal e escrita sobre a pesquisa clínica e após concordarem com as orientações, assinarão o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). No caso de pacientes com deficiência neurológica e capacidade cognitiva comprometida juntamente com seu responsável legal também receberão todas as informações a respeito da pesquisa, e se for de comum acordo o paciente participar da pesquisa clínica cabe ao responsável legal por seu cuidado assinar o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TCLE-Anexo 2).

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

RESOLUÇÃO 466/2012

CONVIDO, o Senhor(a) para participar do Projeto de Pesquisa intitulado **“BIOCELULOSE BACTERIANA NEXFIL PARA O TRATAMENTO DE FERIDAS ARTERIAIS LIMPAS - ESTUDO CLÍNICO FASE II”**, que será desenvolvido por mim Carolina Magro Barreiros de Moraes, Enfermeira Mestranda do Programa de Pós-graduação em Pesquisa e Biotecnologia Médica da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, sob a orientação do Prof. Dr. Matheus Bertanha, Cirurgião Vascular do HCFMB/UNESP e coorientação da Prof. Dr. Regina Moura, Cirurgiã Vascular, com a colaboração da Doutoranda Lenize da Silva Rodrigues, do PPG em Pesquisa e Biotecnologia Médica (FMB-UNESP), Profº Drº Hernane S. Barud, da Universidade de Araraquara (UNIARA) e com apoio da Empresa Seven Indústria de Produtos Biotecnológicos Ltda, que fornecerá o produto para o estudo.

Estou estudando uma doença chamada de Doença Arterial Periférica (DAP), doença esta que causa a diminuição da circulação sanguínea (arterial) nos membros inferiores e proporcionam uma das condições para que as feridas / úlceras que o(a) Senhor(a) tem não cicatrizem. Dessa forma, estamos estudando também a eficácia e segurança do hidrogel para curativo com base de Celulose Bacteriana NEXFIL, desenvolvido pelo Prof. Dr. Hernane S. Barud e comercializado pela Empresa Seven, inicialmente testado com sucesso para o tratamento de úlceras venosas crônicas e que agora será utilizado para tratar lesões / úlceras crônicas ocasionadas pela.

O estudo será executado na Unidade de Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP (UPECLIN), em colaboração com o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. O tratamento com a formulação a base de celulose bacteriana será fornecido pela empresa Seven, Indústria de Produtos Biotecnológicos Ltda, localizada em Ibipora-PR para todos os participantes de forma semelhante e não haverá nenhuma cobrança ou custo para os participantes. O estudo terá duração de 2 meses e após o período do estudo, este será encerrado. Caso a cicatrização completa não tenha ocorrido, uma avaliação médica será realizada e caso seja necessário a continuidade do tratamento com o produto da pesquisa (hidrogel de celulose bacteriana NEXFIL), este será fornecido para o(a) Senhor(a) gratuitamente enquanto isso for necessário. Solicito seu consentimento para consultar seu prontuário médico para coletar outras informações contidas em consultas feitas pelo (a) Senhor (a) e dados que possam ser relevantes a essa pesquisa.

Será necessário que o(a) Senhor(a) compareça nas consultas que serão agendadas em 7 dias, 30 dias e 60 dias para a avaliação das feridas. Nestas consultas você responderá alguns questionários para o acompanhamento da sua saúde, o que levará cerca de 15 minutos de duração, em cada consulta. Nas consultas, serão avaliadas as condições do tratamento e se há necessidade de alguma alteração no protocolo para sua segurança.

O(a) Senhor(a) receberá todo o material e orientação de um profissional habilitado, necessário para a realização do curativo na sua casa duas vezes por dia durante o período da

pesquisa. Será de fundamental importância que o(a) senhor(a) siga todas as orientações recomendadas pela equipe de estudo para que tenhamos maior chance de sucesso no seu tratamento.

Informo também que será necessário a realização de exames de acompanhamento, sendo o exame físico o mais importante além da realização do índice tornozelo-braquial (ITB) com Doppler que consiste da aferição da pressão arterial da perna e do braço para medida deste índice e acompanhamento da evolução da sua circulação (procedimento não invasivo e indolor, que será realizado na UPECLIN da FMB-UNESP, sem custo). A sua úlcera será fotografada apenas para uso na pesquisa ou para demonstração de resultado científico sem que o(a) senhor(a) seja identificado(a). Todos esses procedimentos não precisam de nenhum preparo e não devem expor você a nenhum risco adicional.

Seu benefício em participar da pesquisa será o de ter a chance de receber um novo tratamento que pode vir a ajudar na cicatrização de sua(s) ferida(s). Caso não houver benefício neste momento e de forma direta para o Senhor(a), a pesquisa poderá trazer benefícios para futuros pacientes, após o conhecimento dos resultados dessa pesquisa.

Fique ciente de que sua participação neste estudo é voluntária e que mesmo após ter dado seu consentimento para participar da pesquisa, você poderá retirá-lo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo na continuidade do seu tratamento.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi elaborado em 2 vias de igual teor, o qual 01 via será entregue ao Senhor(a) devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609. Ele funciona de 2ª a 6ª feira das 8.00 às 11.30 e das 14.00 às 17 horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão abaixo descritos.

Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, CONCORDO EM PARTICIPAR de forma voluntária deste estudo, estando ciente que todos os meus dados estarão resguardados através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas, sem, no entanto, que minha identidade seja revelada.

Botucatu, ____/____/20____.

Pesquisador

Participante da Pesquisa

Pesquisador: Carolina Magro Barreiros de Moraes

Endereço: Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n. Bairro: UNESP - Campus de Botucatu CEP 18618687 - Botucatu, SP

PABX: (14) 3811-6241 Telefone: (14) 3811-6241

Email: cbarreiros@fmb.unesp.br

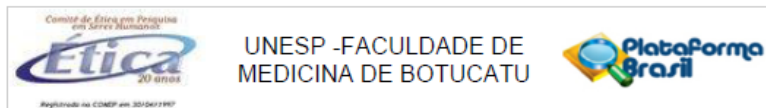
Orientador: Matheus Bertanha

Endereço: Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n. Bairro: UNESP - Campus de Botucatu CEP 18618687 - Botucatu, SP

PABX: (14) 3880-1001 Telefone: (14) 38801444

Email: Matheus.bertanha@unesp.br

9.3 ANEXO 3 – Aprovação ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: BIOCELULOSE BACTERIANA NEXFILL PARA O TRATAMENTO DE FERIDAS ARTERIAIS LIMPAS - ESTUDO CLÍNICO FASE II

Pesquisador: CAROLINA MAGRO BARREIROS DE MORAES

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 20297019.1.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Cirurgia e Ortopedia

Patrocinador Principal: UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JULIO DE MESQUITA FILHO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.634.259

Apresentação do Projeto:

Os pesquisadores propõem um ensaio clínico randomizado de fase II para seguimento de pacientes com úlceras secundárias a Doença Arterial Periférica (DAP) limpas, tratadas com curativo de biocelulose bacteriana. Está proposta a inclusão de 15 sujeitos adultos, somente neste centro, e acompanhamento de desfechos primários (resposta da úlcera, cicatrização) e secundários (qualidade de vida, dor). O seguimento total se dará por 60 dias.

Objetivo da Pesquisa:

Descrever evolução de feridas secundárias a Doença Arterial Periférica (DAP) tratadas com curativo de biocelulose bacteriana.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os benefícios potenciais são diretos (melhora clínica) e indiretos (conhecimento adquirido). Os riscos são pequenos e dizem respeito a reações locais ao curativo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo factível, de pequeno porte.

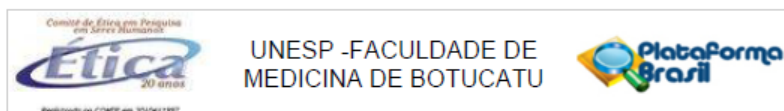
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentam-se os termos de anuência institucionais e TCLE escrito de forma clara.

Recomendações:

Apresentar Relatório Final de Atividades após o término da pesquisa.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
Bairro: Rubião Junior
UF: SP Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1809 CEP: 18.618-970
E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 3.634.259

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO ORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVADO o projeto de pesquisa apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO ORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, realizada em 07/10/2019, o Projeto de Pesquisa encontra-se APROVADO.

O Projeto de Pesquisa deverá ser iniciado após aprovação do CEP.

Ao final da execução da Pesquisa, o Pesquisador deverá enviar o Relatório Final de Atividades, na forma de Notificação, via Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

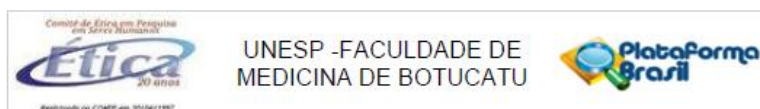
Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1384233.pdf	19/08/2019 14:04:02		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AnuenciaHC_FMB_2019.pdf	19/08/2019 14:02:19	Matheus Bertanha	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_2019.pdf	19/08/2019 13:56:51	Matheus Bertanha	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Nexfill_Celulose_Bacteriana_2019.pdf	19/08/2019 13:53:52	Matheus Bertanha	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_2019.pdf	19/08/2019 13:52:34	Matheus Bertanha	Aceito
Outros	TermoDeAnuenciaInstitucional.pdf	14/08/2019 19:19:50	CAROLINA MAGRO BARREIROS DE MORAES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
 Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-970
 UF: SP Município: BOTUCATU
 Telefone: (14)3880-1609 E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 3.634.259

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

BOTUCATU, 10 de Outubro de 2019

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador(a))

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
Bairro: Rubião Junior
UF: SP Município: BOTUCATU CEP: 18.618-970
Telefone: (14)3880-1809 E-mail: cep@fmb.unesp.br

9.4 Anexo 4 Questionário de estado de saúde SF-36

QUESTIONÁRIO DE ESTADO DE SAÚDE (SF-36V2)

INSTRUÇÕES: As questões que se seguem pedem-lhe opinião sobre a sua saúde, a forma como se sente e sobre a sua capacidade de desempenhar as actividades habituais.

Pedimos que leia com atenção cada pergunta e responda o mais honestamente possível. se não tiver a certeza sobre a resposta a dar, dê-nos a que achar mais apropriada e, se quiser, escreva um comentário a seguir à pergunta.

Para as perguntas 1 e 2, por favor coloque um círculo no número que melhor descreve a sua saúde.

1. Em geral, diria que a sua saúde é:

Óptima
1

Muito boa
2

Boa
3

Razoável
4

Fraca
5

2. Comparando com o que acontecia há um ano, como descreve o seu estado geral actual:

Muito melhor
1

Com algumas
melhoras
2

Aproximadamente
igual
3

Um pouco pior
4

Muito pior
5

3. As perguntas que se seguem são sobre actividades que executa no seu dia-a-dia.

Será que a sua saúde o/a limita nestas actividades? Se sim, quanto?

(Por favor assinale com um círculo um número em cada linha)

	Sim, muito limitado/a	Sim, um pouco limitado/a	Não, nada limitado/a
a. Actividades violentas, tais como correr, levantar pesos, participar em desportos extenuantes.....	1	2	3
b. Actividades moderadas, tais como deslocar uma mesa ou aspirar a casa.....	1	2	3
c. Levantar ou pegar nas compras da mercearia.....	1	2	3
d. Subir vários lanços de escadas.....	1	2	3
e. Subir um lanço de escadas.....	1	2	3
f. Inclinar-se, ajoelhar-se ou baixar-se.....	1	2	3
g. Andar mais de 1 Km.....	1	2	3
h. Andas várias centenas de metros.....	1	2	3
i. Andar uma centena de metros.....	1	2	3
j. Tomar banho ou vestir-se sozinho/a.....	1	2	3

Copyright © 1992. New England Medical Center Hospitals, Inc. All rights reserved.

Copyright ©1997. Versão Portuguesa 2 Centro de Estudos e Investigação em Saúde. Todos os direitos reservados

4. Durante as últimas 4 semanas teve, no seu trabalho ou actividades diárias, algum dos problemas apresentados a seguir como consequência do seu estado de saúde físico?					
Quanto tempo, nas últimas quatro semanas...	Sempre	A maior parte do tempo	Algum tempo	Pouco tempo	Nunca
a. Diminuiu o tempo gasto a trabalhar ou outras actividades	1	2	3	4	5
b. Fez menos do que queria?.....	1	2	3	4	5
c. Sentiu-se limitado/a no tipo de trabalho ou outras actividades	1	2	3	4	5
d. Teve dificuldade em executar o seu trabalho ou outras actividades (por exemplo, foi preciso mais esforço).....	1	2	3	4	5

5. Durante as últimas 4 semanas, teve com o seu trabalho ou com as suas actividades diárias, algum dos problemas apresentados a seguir devido a quaisquer problemas emocionais (tal como sentir-se deprimido/a ou ansioso/a)?					
Quanto tempo, nas últimas quatro semanas...	Sempre	A maior parte do tempo	Algum tempo	Pouco tempo	Nunca
a. Diminuiu o tempo gasto a trabalhar ou outras actividades	1	2	3	4	5
b. Fez menos do que queria?.....	1	2	3	4	5
c. Executou o seu trabalho ou outras actividades menos cuidadosamente do que era costume.....	1	2	3	4	5

Para cada uma das perguntas 6, 7 e 8, por favor ponha um círculo no número que melhor descreve a sua saúde.

6. Durante as últimas 4 semanas, em que medida é que a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram no seu relacionamento social normal com a família, amigos, vizinhos ou outras pessoas?				
Absolutamente nada	Pouco	Moderadamente	Bastante	Imenso
1	2	3	4	5

7. Durante as últimas 4 semanas teve dores?					
Nenhumas	Muito fracas	Ligeiras	Moderadas	Fortes	Muito fortes
1	2	3	4	5	6

8. Durante as últimas 4 semanas, de que forma é que a dor interferiu com o seu trabalho normal (tanto o trabalho fora de casa como o trabalho doméstico)?				
Absolutamente nada	Pouco	Moderadamente	Bastante	Imenso
1	2	3	4	5

9. As perguntas que se seguem pretendem avaliar a forma como se sentiu e como lhe correram as coisas nas últimas quatro semanas. Para cada pergunta, coloque por favor um círculo à volta do número que melhor descreve a forma como se sentiu. Certifique-se que coloca um círculo em cada linha.					
Quanto tempo, nas últimas quatro semanas...	Sempre	A maior parte do tempo	Algum tempo	Pouco tempo	Nunca
a. Se sentiu cheio/a de vitalidade?.....	1	2	3	4	5
b. Se sentiu muito nervoso/a?.....	1	2	3	4	5
c. Se sentiu tão deprimido/a que nada o/a animava?.....	1	2	3	4	5
d. Se sentiu calmo/a e tranquilo/a?.....	1	2	3	4	5
e. Se sentiu com muita energia?.....	1	2	3	4	5
f. Se sentiu deprimido/a?.....	1	2	3	4	5
g. Se sentiu estafado/a?.....	1	2	3	4	5
h. Se sentiu feliz?.....	1	2	3	4	5
i. Se sentiu cansado/a?.....	1	2	3	4	5

10. Durante as últimas quatro semanas, até que ponto é que a sua saúde física ou problemas emocionais limitaram a sua actividade social (tal como visitar amigos ou familiares próximos)?				
Sempre	A maior parte do tempo	Algum tempo	Pouco tempo	Nunca
1	2	3	4	5

11. Por favor, diga em que medida são verdadeiras ou falsas as seguintes afirmações. Ponha um círculo para cada linha.					
	Absolutamente verdade	Verdade	Não sei	Falso	Absolutamente falso
a. Parece que adoço mais facilmente do que os outros.....	1	2	3	4	5
b. Sou tão saudável como qualquer outra pessoa.....	1	2	3	4	5
c. Estou convencido/a que a minha saúde vai piorar.....	1	2	3	4	5
d. A minha saúde é ótima.....	1	2	3	4	5

9.5 Anexo 5 - Escala Visual Analógica (EVA) para avaliação do nível de dor



9.6 Anexo 6 – Questionário EQ-5D

Para cada um dos tópicos abaixo, marque apenas UMA alternativa que melhor descreve sua saúde HOJE

MOBILIDADE

- Não tenho problemas para caminhar ☐
- Tenho algum problema para caminhar ☐
- Tenho problemas moderados para caminhar ☐
- Tenho problemas graves para caminhar ☐
- Tenho problemas extremos para caminhar ☐

CUIDADOS PESSOAIS

- Não tenho problemas para me vestir ou tomar banho ☐
- Tenho algum problema para me vestir ou tomar banho ☐
- Tenho problemas moderados para me vestir ou tomar banho ☐
- Tenho problemas graves para me vestir ou tomar banho ☐
- Tenho problemas extremos para me vestir ou tomar banho ☐

ATIVIDADES USUAIS (trabalho, estudo, atividades domiciliares, familiares, lazer)

- Não tenho problemas para realizar minhas atividades usuais ☐
- Tenho algum problema para realizar minhas atividades usuais ☐
- Tenho problemas moderados para realizar minhas atividades usuais ☐
- Tenho problemas graves para realizar minhas atividades usuais ☐
- Tenho problemas extremos para realizar minhas atividades usuais ☐

DOR/DESCONFORTO

- Não tenho dor ou desconforto ☐
- Tenho algumas dores ou desconforto ☐
- Tenho dores ou desconforto moderados ☐
- Tenho dores ou desconforto graves ☐
- Tenho dores ou desconforto extremos ☐

ANSIEDADE/DEPRESSÃO

- Não sou ansioso/deprimido ☐
 - Sou um pouco ansioso/deprimido ☐
 - Sou moderadamente ansioso/deprimido ☐
 - Sou muito ansioso/deprimido ☐
 - Sou extremamente ansioso/deprimido ☐
-

A melhor saúde
que você pode imaginar

1. Nós gostaríamos de saber como está sua saúde HOJE.

2. Esta escala está marcada de 0 a 100.

3. 100 significa a melhor saúde que você pode imaginar.

0 significa a pior saúde que você pode imaginar.

4. Marque um X na escala para indicar como está sua saúde HOJE.

5. Agora, por favor, anote o número que você marcou na escala na caixa abaixo.

100
95
90
85
80
75
70
65
60
55
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0

A pior saúde
que você pode imaginar

SUA SAÚDE HOJE =
