

# RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 18/11/2023.



# 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 Mestre 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 Vasculardo 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**

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

## Lista de tabelas

<b>Tabela 1.</b> Coberturas utilizadas para úlceras não arteriais e arteriais em nossa rotina ambulatorial _____	22
<b>Tabela 2.</b> Dados epidemiológicos e Clínicos _____	38
<b>Tabela 3.</b> Dados objetivos da evolução das úlceras em relação ao tempo de tratamento _	39
<b>Tabela 4.</b> Avaliação da Dor pela EVA. _____	40
<b>Tabela 5.</b> Avaliação de percepção do estado de saúde dos participantes através do questionário de saúde EQ-5D _____	40
<b>Tabela 6.</b> 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).<sup>1</sup> É considerada a principal causa de mortalidade dos países industrializados.<sup>2-4</sup> Com a redução do fluxo sanguíneo para o membro acometido, ocorre diminuição do aporte de nutrientes e oxigênio aos tecidos e, conseqüentemente, isquemia.<sup>5,6</sup>

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.<sup>7,8</sup> 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%.<sup>7</sup> 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.<sup>7</sup> 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, metaloproteinases, insuficiência renal e estresses oxidativos.<sup>9</sup>

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.<sup>10, 11</sup> 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.<sup>12, 13</sup> 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.<sup>14</sup> 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.<sup>15</sup> 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.<sup>16</sup> A doença arterial periférica pode ser classificada através de parâmetros clínicos propostos por Rutherford<sup>17</sup> e também por Fontaine,<sup>18</sup> 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.
Iia	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, 2014<sup>23</sup>

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.<sup>7</sup> 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.<sup>7,19</sup>

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 maiores<sup>20-22</sup>.

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.<sup>24</sup> Define-se como crônica uma úlcera que não cicatriza após 6 semanas de tratamento adequado (terminologia mais aplicável para úlceras de etiologia venosa).<sup>25</sup> As úlceras das extremidades inferiores são muito comuns, com uma prevalência estimada de 1 a 2% entre os adultos dos EUA<sup>26</sup> 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.<sup>25</sup>

---

---

---

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.<sup>26</sup> 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.<sup>27</sup> Em aproximadamente 3,5% dos doentes, a causa da úlcera não é identificada.<sup>28</sup> 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.<sup>29</sup>

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.<sup>30</sup>

### **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.<sup>28,31</sup>

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.<sup>26</sup>

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.<sup>7</sup>

---

---

---

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.<sup>32</sup> Por fim, a amputação acarreta um declínio produtivo para os doentes, piora da qualidade de vida e altos custos para os sistemas de saúde.<sup>7</sup> 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.<sup>33</sup> 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.<sup>33</sup>

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.<sup>34</sup> 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.<sup>34</sup> 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.<sup>35</sup> 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.<sup>35</sup> 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.<sup>35</sup> 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.<sup>36</sup>

Uma consideração importante na cicatrização fisiológica de feridas é o suprimento de oxigênio e a tensão de oxigênio no leito da ferida.<sup>37</sup> A cicatrização de feridas requer oxigênio para interagir com numerosas citocinas, suprir as células ativamente proliferativas, bem como para os neutrófilos.<sup>36</sup> 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.<sup>37</sup> 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.<sup>38</sup> 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.<sup>39</sup>

---

---

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

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 agredem o tecido hospedeiro e acabam por agravar a lesão, impedindo sua cicatrização.<sup>39</sup> 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.<sup>41</sup>

### **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.<sup>41</sup> Curativos podem ser, em algumas ocasiões, o próprio tratamento definitivo; em outras, apenas uma etapa intermediária para o tratamento cirúrgico.<sup>42</sup> 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,<sup>43</sup> 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.<sup>44</sup>

---

---

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.<sup>45, 46</sup>

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.<sup>47, 48</sup>

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.<sup>49</sup>

---

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

	<b>Úlceras não arteriais</b>	<b>Úlceras arteriais</b>
<b>Úlceras necróticas</b>	Agentes desbridantes enzimáticos como papaína e colagenase, 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
<b>Úlceras infectadas</b>	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
<b>Úlceras limpas</b>	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
<b>Úlceras exsudativas</b>	Coberturas que auxiliem no controle da umidade da ferida com trocas da 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 da 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.<sup>50, 51</sup>

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.<sup>50, 52, 53</sup>

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 hidrofiliçidade, 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.<sup>54, 55</sup>

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.<sup>51,56-58</sup>

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.<sup>59-63</sup>

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.

---

## **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. Biossíntese e recentes avanços na produção de celulose bacteriana. *Eclética 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. *Thermochemica 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](http://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.