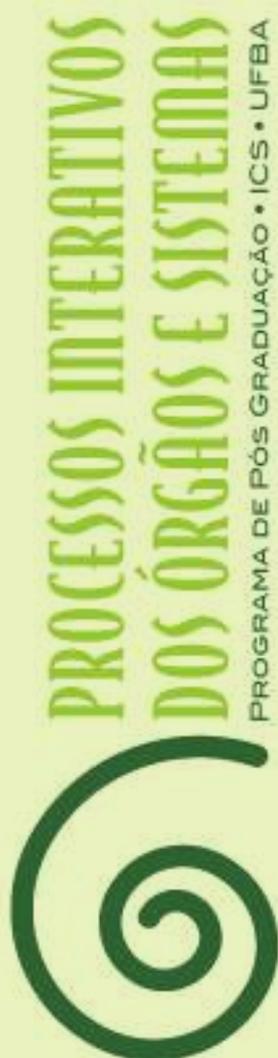
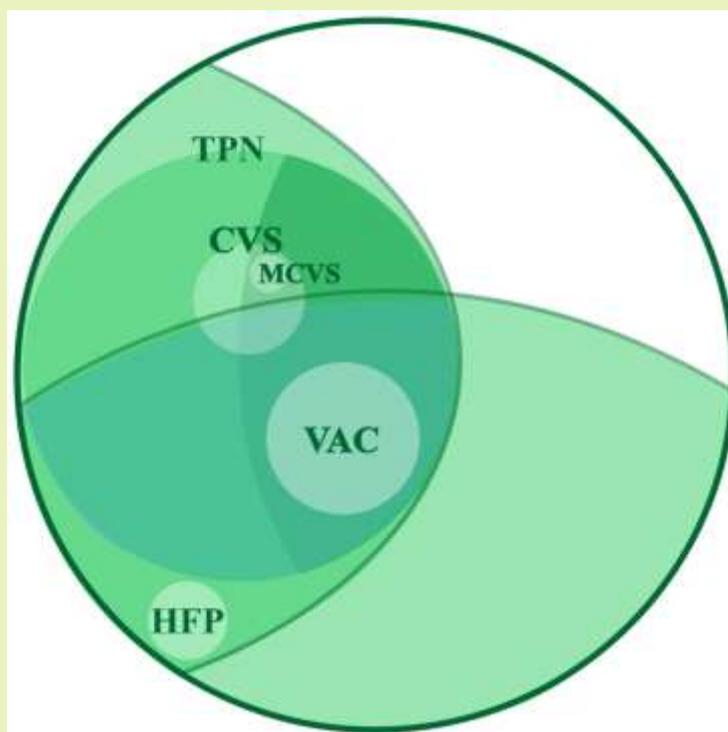


Sandro Cilindro de Souza



## CURATIVO A VÁCUO SIMPLIFICADO: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO E ESTUDO DE VIABILIDADE OPERACIONAL E FINANCEIRA



Salvador  
2021

Sandro Cilindro de Souza

**Curativo a Vácuo Simplificado: Ensaio  
Clínico Randomizado e Estudo de  
Viabilidade Operacional e Financeira**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Processos Interativos de Órgãos e Sistemas como requisito parcial para a obtenção de título de Doutor pelo Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia.

**Orientador:** Prof. Dr. Carlos Maurício Cardeal Mendes.  
**Coorientadores:** Prof. Dr. José Valber Lima Meneses,  
Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Fabiana Paim Rosa.

Salvador  
2021

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)

Souza, Sandro Cilindro de.

Curativo a vácuo simplificado: ensaio clínico randomizado e estudo de viabilidade operacional e financeira / Sandro

Cilindro de Souza. - 2021.

182 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Maurício Cardeal Mendes.

Coorientadores: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Fabiana Paim Rosa e Prof. Dr. José Valber Lima Meneses.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal da Bahia. Instituto de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos de Órgãos e Sistemas, Salvador, 2021.

1. Ferimentos e lesões. 2. Cicatrização de ferimentos. 3. Curativos oclusivos. 4. Tratamento de ferimentos com pressão negativa. 5. Cirurgia plástica. I. Mendes, Carlos Maurício Cardeal. II. Rosa, Fabiana Paim. III. Meneses, José Valber Lima de. IV. Universidade Federal da Bahia. Instituto de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos de Órgãos e Sistemas. V. Título

CDU 616-001.4

Elaborada por Maria Auxiliadora da Silva Lopes - CRB-5/1524

**Sandro Cilindro de Souza**

**CURATIVO A VÁCUO SIMPLIFICADO: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO E ESTUDO DE VIABILIDADE OPERACIONAL E FINANCEIRA**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Processos Interativos de Órgãos e Sistemas do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.

Aprovada em 16 de março de 2021.

**Bancas Examinadoras**

**Qualificação:**

**Carlos Maurício Cardeal Mendes - Orientador**

Doutor em Saúde Pública pela Universidade Federal da Bahia  
Universidade Federal da Bahia

**Mário Castro Carreiro**

Doutor em Técnica Operatória e Cirurgia Experimental pela Universidade Federal de São Paulo  
Universidade Federal da Bahia

**Edriomar Peixoto Matos**

Doutor em Técnica Cirúrgica pela Universidade Federal de São Paulo  
Universidade Federal da Bahia

**José Humberto Oliveira Campos**

Doutor em Cirurgia Plástica pela Universidade Federal de São Paulo  
Escola Baiana de Medicina e Saúde Pública

**Nilton Ribeiro Cruz**

Doutor em Clínica Cirúrgica pela Universidade de São Paulo  
Faculdade de Tecnologia e Ciências de Salvador

**Defesa:**

**Carlos Maurício Cardeal Mendes – Orientador**

Doutor em Saúde Pública pela Universidade Federal da Bahia  
Universidade Federal da Bahia

**José Valber Lima Meneses - Coorientador**

Doutor em Clínica Cirúrgica pela Universidade Federal da Bahia  
Universidade Federal da Bahia

**Antônio Natalino Manta Dantas**

Doutor em Clínica Cirúrgica pela Universidade de São Paulo  
Universidade Federal da Bahia

**Pedro Bins Ely**

Doutor em Cirurgia Plástica pela Universidade Federal de São Paulo  
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

**Jayme Adriano Farina Júnior**

Doutor em Clínica Cirúrgica pela Universidade de São Paulo  
Universidade de São Paulo

Dedico a DEUS, Criador, Arquiteto do Corpo, a Quem devo minha vida; aos ensinamentos de JESUS CRISTO, Referencial Perene, meu Ícone máximo; e a Arineide Tavares Souza, esposa querida, pelo amor sincero e paciência incondicional.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Carlos Maurício Cardeal Mendes, que generosamente me aceitou como orientando.

À Prof<sup>a</sup>. Fabiana Paim Rosa, por ter acreditado neste trabalho.

Ao Prof. José Valber Lima Meneses, incentivador acadêmico desde meus dias de estudante de medicina.

A Reinaldo Miranda Cavazzani e à empresa Biotec Produtos Hospitalares Ltda., pela doação dos curativos a vácuo simplificados utilizados nesta pesquisa.

Aos pacientes, pela aceitação em participar do ensaio clínico.

À Arineide Tavares, minha companheira de vida, pelo apoio incansável e entusiástico.

Ao Hospital Roberto Santos, por ter concedido acesso irrestrito a suas instalações, equipamentos e equipe de profissionais.

À equipe de enfermagem, pelo apoio na realização e monitorização dos curativos.

Aos cirurgiões plásticos Nilton Ribeiro da Cruz e Guilherme Santos Brito, pela criteriosa avaliação das feridas tratadas.

**Meu profundo reconhecimento e admiração a todos.**

... e conhecereis a **VERDADE**,  
e a **VERDADE** vos libertará.  
(Evangelho de São João, cap. 8, vers. 32).

SOUZA, Sandro Cilindro. **Curativo a vácuo simplificado: ensaio clínico randomizado e estudo de viabilidade operacional e financeira.** Orientador: Carlos Maurício Cardeal Mendes. 182 f. il. 2021. Tese (Doutorado em Processos Interativos de Órgãos e Sistemas) - Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador - Brasil.

## RESUMO

**Introdução:** As vantagens de uso de terapia de pressão negativa em manejo de feridas têm sido vastamente evidenciadas na prática médica desde o seu advento há duas décadas. No entanto, o alto custo e a complexidade têm limitado o seu uso em instituições de saúde com recursos reduzidos. Para resolver o problema, tem sido proposto o uso de dispositivos menos sofisticados e menos dispendiosos, os curativos a vácuo simplificados, embora sua utilidade seja pouco estudada. **Objetivos:** Avaliar a eficácia, segurança e viabilidade operacional e financeira de um modelo de curativo a vácuo simplificado. **Material e Métodos:** Ensaio clínico randomizado em que feridas clinicamente contaminadas foram tratadas com um equipamento de curativo a vácuo simplificado em comparação a um curativo controle (hidrofibra prata). O estudo foi apresentado em formato de dois artigos científicos. No primeiro, foram analisados como desfechos de eficácia: limpeza, presença de tecido de granulação, aspecto clínico e indicação de tratamento cirúrgico das feridas. Calcularam-se indicadores de eficácia, frequência de efeitos adversos e indicadores de eficácia ajustada por efeitos adversos. No segundo artigo foi avaliada a viabilidade operacional por meio de estudo de tempo de instalação e quantidade de curativos realizados, além da viabilidade financeira, por análise de custos econômicos diretos de trocas de curativos. **Resultados:** Trataram-se 50 feridas (25 em cada grupo) de extensão moderada, constituindo-se a maioria delas em lesões agudas, localizadas em membros inferiores e a quase totalidade apresentando biofilmes. HAS arterial e diabetes melito foram as comorbidades mais frequentes. **Artigo 1:** O curativo a vácuo simplificado utilizado se mostrou mais eficaz que a hidrofibra em todos os desfechos avaliados. A recalcitrância das feridas reduziu a eficácia do equipamento usado para granular e limpar as lesões. Houve redução similar de áreas feridas em ambos os grupos de tratamento. Em quase todas as feridas do grupo curativo a vácuo simplificado foi observada ruptura de biofilme. Sangramentos, aderência da esponja ao leito cruento, dor, maceração, dermatite de contato, hematoma e necrose foram as complicações encontradas. Apenas para sangramentos e aderência de curativos não foi encontrada uma relação risco-benefício favorável em todos os desfechos estudados. Não ocorreram complicações graves, interrupções de tratamento, agravamento de lesões ou óbitos. **Artigo 2:** O dispositivo de curativo a vácuo simplificado apresentou menor número de curativos, maior tempo de instalação e custos estimados

maiores, tanto por curativo quanto por paciente. O aumento de custo associado ao curativo a vácuo simplificado foi relacionado ao preço médio de comercialização do produto e à quantidade de trocas de curativos. **Conclusão: Artigo 1:** O curativo a vácuo simplificado utilizado se mostrou mais eficaz em limpar e recobrir as feridas com granulação, bem como para melhorar o aspecto clínico e a indicação de fechamento cirúrgico das lesões. Também apresentou relação risco-benefício favorável para a maioria das complicações encontradas. Por conseguinte, considerou-se uma forma eficaz e aceitavelmente segura de terapia de pressão negativa em comparação com a hidrofibra prata. **Artigo 2:** O curativo a vácuo simplificado se mostrou menos viável tanto operacional (instalação mais complexa), quanto financeiramente (mais caro). **Conclusão geral:** O curativo simplificado foi considerado como uma opção de terapia de pressão negativa, pois se mostrou eficaz e seguro em comparação à hidrofibra prata. A menor viabilidade não foi considerada como fator limitante, pois pode ser resolvida com treinamento adequado e trocas mínimas necessárias de curativos a vácuo utilizados.

**DeCS:** Ferimentos e lesões. Cicatrização de feridas. Curativos oclusivos. Tratamento de ferimentos com terapia de pressão negativa. Cirurgia plástica.

SOUZA, Sandro Cilindro. **Simplified vacuum dressing system: randomized clinical trial and operational and financial feasibility study.** Thesis advisor: Carlos Maurício Cardeal Mendes. 182 s. ill. 2021. Thesis (PhD in Interactive Processes for Organs and Systems) – Institute of Health Sciences, Federal University of Bahia, Salvador - Brazil.

## ABSTRACT

**Background:** The advantages of using negative pressure therapy in wound management have been widely demonstrated in medical practice since its advent two decades ago. However, the high cost and complexity have limited its use in health institutions with limited resources. To solve the problem, it has been proposed the use of less sophisticated and less expensive devices, the simplified vacuum dressing systems, although their usefulness is poorly studied. **Objectives:** To evaluate the efficacy, safety and operational and financial feasibility of a simplified vacuum dressing system model. **Material and Methods:** Randomized clinical trial in which clinically contaminated wounds were treated with a simplified vacuum dressing system device compared to a control dressing (silver hydrofiber). The study was presented in the format of two scientific articles. In the first, efficacy outcomes were analyzed: cleaning, presence of granulation tissue, clinical aspect and indication for surgical treatment of wounds. Indicators of efficacy, frequency of adverse effects and indicators of efficacy adjusted for adverse effects were calculated. In the second article, operational viability was assessed by analyzing installation time and quantity of dressings performed, in addition to financial viability, by analyzing the direct economic costs of dressing changes. **Results:** Fifty wounds of moderate extension were treated (25 in each group), from which most of them are acute injuries located on lower limbs and almost all of them present biofilms. Arterial hypertension and diabetes mellitus were the most frequent comorbidities. **Article 1:** Simplified vacuum dressing system were presented as more effective than the hydrofiber in all the evaluated outcomes. The recalcitrance of the wounds reduced the effectiveness of the device used to granulate and clean the lesions. There was a similar reduction of wounded areas in both treatment groups. In almost all of the wounds from the simplified vacuum dressing system group was observed biofilm rupture. Bleeding, foam adherence to the bloody bed, pain, maceration, contact dermatitis, hematoma and necrosis were the complications found. Only with regard to bleeding and wound dressing adherence, it wasn't found a favorable risk-benefit ratio in all the studied outcomes. There were no serious complications, treatment interruptions, worsening injuries or deaths. **Article 2:** The simplified vacuum dressing system device had a lower number of dressings, longer installation time and higher estimated costs, both per dressing and per patient. The increase in costs associated with simplified vacuum dressing system was related to the product average selling price and the number of dressing changes. **Conclusion: Article 1:** Simplified vacuum dressing system was more effective for cleaning and covering the wounds with granulation as well as improving the clinical aspect and the indication for surgical closure of the lesions. Simplified vacuum dressing system also had a favorable risk-benefit ratio for most of the complications found. Therefore, simplified vacuum dressing system was considered to be an effective and acceptably safe form of vacuotherapy compared to silver hydrofiber. **Article 2:** Simplified vacuum dressing system proved to be less viable both operationally (more complex installation) and financially (more expensive). **Overall conclusion:** The simplified dressing was considered a negative pressure therapy option, as it was shown to be effective and safe compared to silver hydrofiber. The lower viability was not considered as a limiting factor, as it can be resolved with adequate training and the minimum necessary changes of vacuum dressings used.

**MeSH:** Wounds and lesions. Wound scarring. Occlusive dressing. Negative pressure wound therapy. Plastic surgery.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Pele e anexos. ....	28
<b>Figura 2</b> - Fases da cicatrização de tecidos. ....	32
<b>Figura 3</b> - Fase inflamatória da cicatrização. ....	34
<b>Figura 4</b> - Fase proliferativa da cicatrização. ....	39
<b>Figura 5</b> - Fase remodelativa da cicatrização. ....	45
<b>Figura 6</b> - Proteoglicana. ....	47
<b>Figura 7</b> - Desenvolvimento de biofilmes. ....	59
<b>Figura 8</b> – Curativos oclusivos (incluindo os citados na monografia).....	63
<b>Figura 9</b> - VAC System. ....	70
<b>Figura 10</b> - Efeito de pressão subatmosférica sobre a perfusão tecidual. ....	71
<b>Figura 11</b> - Macro e microdeformação. ....	73
<b>Figura 12</b> – Mecanotransdução.....	76
<b>Figura 13</b> – Tipos de TPN.....	77
<b>Figura 14</b> – TPN x HFP: mecanismos de ação.....	80
<b>Figura 15</b> – Limpeza da ferida e tecido de granulação de aspectos ideais.....	92
<b>Figura 16</b> – Cálculo de áreas feridas.....	94
<b>Figura 17</b> - Curativo a vácuo.....	97
<b>Figura 18</b> - Recorte e colocação de esponja.....	98
<b>Figura 19</b> - Selamento do curativo a vácuo.....	98
<b>Figura 20</b> - Aplicação de ventosas.....	99
<b>Figura 21</b> - Frasco coletor ( <i>esquerda</i> ) e conexão com unidade de controle ( <i>direita</i> )....	99
<b>Figura 22</b> - Conexão do curativo a vácuo à rede hospitalar. ....	100
<b>Figura 23</b> – Modelo de Curativo a Vácuo Simplificado (MCVS).....	100

<b>Figura 24</b> - Hidrofibra prata. ....	102
<b>Figura 25</b> - Diagrama de fluxo. ....	112
<b>Figura 26</b> - Diagrama de fluxo. ....	134
<b>Figura 27</b> – Custo predito a partir de modelo de regressão robusta com $\tau = 0,5$ (mediana) em função de número de curativos de acordo com tipo de curativo. ....	138
<b>Figura 28</b> - Tecido de granulação de aspecto ideal, recobrando 100% de área ferida. ....	177
<b>Figura 29</b> – Escala Visual Analógica.....	181

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Caracterização demográfica de amostras de acordo com grupos.....	113
<b>Tabela 2</b> – Localização, tipo e evoluções de feridas de acordo com grupos. ....	114
<b>Tabela 3</b> - Distribuição de comorbidades de acordo com grupos.....	114
<b>Tabela 4</b> - Granulação de feridas: Risco Relativo bruto e ajustado, Aumento Absoluto e Relativo de Risco e Número Necessário para Tratar ajustados por regressão de Poisson. ....	116
<b>Tabela 5</b> - Limpeza de feridas: Risco Relativo Bruto e Ajustado, Aumento Absoluto e Relativo de Risco e Número Necessário para Tratar ajustados por regressão de Poisson.	117
<b>Tabela 6</b> - Avaliação clínica ou avaliação cirúrgica de feridas: Risco Relativo bruto e ajustado, Aumento Absoluto e Relativo de Risco e Número Necessário para Tratar ajustados por regressão de Poisson. ....	119
<b>Tabela 7</b> - Probabilidade conjunta de sucesso (obtida a partir do modelo de Poisson) em granulação e limpeza de feridas de acordo com combinação entre curativos e recalcitrância da ferida. ....	120
<b>Tabela 8</b> - Áreas de feridas (em cm <sup>2</sup> ) antes e após curativos. ....	120
<b>Tabela 9</b> – Diferença padronizada de áreas de feridas antes e após curativos. ....	120
<b>Tabela 10</b> - Eficácia x efeito adverso para MCVS em granulação, limpeza, avaliação clínica e indicação de fechamento cirúrgico de ferida: chance de benefício ou malefício (LHH).	121
<b>Tabela 11</b> – Caracterização demográfica de amostras de acordo com grupos. ....	135
<b>Tabela 12</b> - Viabilidade operacional de acordo com tipo de curativo. ....	136
<b>Tabela 13</b> – Estimativa de custo mediano ajustado por tempo de instalação de curativo, número de curativos e tempo de tratamento por meio de uso de regressão robusta com $\tau = 0,5$ (mediana).....	137
<b>Tabela 14</b> – Concordância entre avaliadores por meio do coeficiente de Kendall (W).	176

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b> – Critérios de elegibilidade.....	93
<b>Quadro 2</b> - CVS: Publicações não randomizadas.....	169
<b>Quadro 3</b> - CVS: Ensaio clínicos randomizados.....	171
<b>Quadro 4</b> – Interpretação de valores do coeficiente de Kendall (W). .....	176
<b>Quadro 5</b> - Materiais de cobertura usados em grupos de estudo por ordem decrescente de custo. ....	179

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>ARR</b>	Aumento Relativo de Risco
<b>Ag</b>	Prata
<b>CONSORT</b>	<i>Consolidated Standards of Reporting</i>
<b>CVS</b>	Curativo a Vácuo Simplificado
<b>DeCS</b>	Descritores em Ciências da Saúde
<b>DM</b>	Diabetes melito
<b>DP</b>	Desvio-Padrão
<b>ERO</b>	Espécies Reativas de Oxigênio
<b>EVA</b>	Escala Visual Analógica
<b>HAS</b>	HAS Arterial Sistêmica
<b>HFP</b>	Hidrofibra Prata
<b>HRS</b>	Hospital Roberto Santos
<b>IL</b>	Interleucina
<b>IMC</b>	Índice de Massa Corporal
<b>LHH</b>	<i>Likelihood of being Helped or Harmed</i>
<b>MCVS</b>	Modelo de Curativo a Vácuo Simplificado
<b>MEC</b>	Matriz Extracelular
<b>MeSH</b>	<i>Medical Subject Heading</i>
<b>NNH</b>	<i>Number Needed to Harm</i>
<b>NNT</b>	Número Necessário para Tratar
<b>PDGF</b>	<i>Platelets-Derived Grow Factor</i>
<b>PU</b>	Poliuretano
<b>PVC</b>	<i>Polyvinyl Chloride</i>
<b>RR</b>	Risco Relativo
<b>SAPFE</b>	Serviço de Atenção a Pessoas com Feridas e Ostomias
<b>TCLE</b>	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	<i>Transformation Grow Factor-Beta</i>
<b>TPN</b>	Terapia de Pressão Negativa
<b>UFBA</b>	Universidade Federal da Bahia
<b>VAC</b>	<i>Vacuum Assited Closure</i>
<b>VEGF</b>	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>20</b>
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>23</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>25</b>
<b>4</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>27</b>
4.1	PELE E ANEXOS.....	28
4.2	CICATRIZAÇÃO .....	31
4.2.1	Fase inflamatória .....	33
4.2.1.1	Atuação de neutrófilos .....	34
4.2.1.2	Atuação de macrófagos.....	36
4.2.1.3	Atuação de linfócitos .....	37
4.2.2	Fase proliferativa.....	38
4.2.2.1	Angiogênese .....	38
4.2.2.2	Fibroplasia.....	40
4.2.2.3	Epitelização .....	40
4.2.2.4	Tecido de granulação .....	44
4.2.3	Fase remodelativa.....	44
4.2.3.1	Miofibroblastos.....	45
4.2.3.2	Matriz extracelular.....	46
4.2.3.3	A cicatriz .....	48
4.3	FERIDAS.....	49
4.3.1	Feridas crônicas.....	51
4.3.2	Impacto de feridas .....	53
4.3.2.1	Prevalência e custos .....	55
4.3.3	Avaliação de feridas .....	57
4.4	BIOFILMES .....	57
4.5	CURATIVOS OCLUSIVOS .....	61
4.5.1	Cicatrização úmida .....	63
4.6	HIDROFIBRA PRATA.....	64
4.6.1	Mecanismos de ação .....	65
4.6.1.1	Absorção vertical .....	65
4.6.1.2	Gelificação.....	65
4.6.1.3	Microclima .....	66
4.6.1.4	Desbridamento autolítico .....	66
4.6.1.5	Efeito antibiótico .....	66
4.6.1.6	Ruptura de biofilme .....	67
4.6.1.7	Acidificação.....	68
4.7	TERAPIA DE PRESSÃO NEGATIVA.....	68
4.7.1	<i>Vaccum Assited Closure System</i> .....	68
4.7.2	Curativos a vácuo simplificados.....	69
4.7.3	Mecanismos de ação .....	70
4.7.3.1	Macrodeformação .....	72
4.7.3.2	Microdeformação.....	74
4.7.3.3	Drenagem .....	76

4.7.3.4 Absorção .....	77
4.7.3.5 Microclima .....	78
4.7.3.6 Mecanismos secundários.....	78
4.8 COMPLICAÇÕES .....	79
4.8.1 HFP.....	79
4.8.1.1 Citotoxicidade.....	80
4.8.2 TPN.....	81
4.9 CUSTOS.....	83
4.9.1 HFP.....	85
4.9.2 TPN.....	86
<b>5 MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>88</b>
5.1 DELINEAMENTO E REGISTRO DE ESTUDO .....	89
5.2 ASPECTOS ÉTICOS .....	90
5.3 AMOSTRA.....	90
5.4 GRUPOS DE AVALIAÇÃO.....	91
5.5 ELEGIBILIDADE .....	91
5.6 CÁLCULO DE ÁREAS FERIDAS.....	93
5.7 DESFECHOS INVESTIGADOS.....	95
5.8 ESTUDO DE COMPLICAÇÕES.....	95
5.9 INSTALAÇÃO DE CURATIVOS .....	96
5.9.1 Fontes de materiais .....	96
5.9.2 Cuidados gerais .....	96
5.9.3 Grupo MCVS .....	97
5.9.4 Grupo HFP .....	102
5.10 ORGANIZAÇÃO DE DADOS E ESTUDO ESTATÍSTICO .....	103
<b>6 RESULTADOS.....</b>	<b>104</b>
6.1 ARTIGO 1 - CURATIVO A VÁCUO SIMPLIFICADO: EFICÁCIA NO TRATAMENTO DE FERIDAS CONTAMINADAS COMPARATIVAMENTE A CURATIVO DE HIDROFIBRA - UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO .....	105
INTRODUÇÃO .....	105
JUSTIFICATIVA.....	107
OBJETIVO .....	107
MATERIAL E MÉTODOS.....	107
Desenho de estudo.....	107
Elegibilidade .....	108
Cálculo de áreas feridas .....	108
Instalação de MCVS.....	109
Colocação de HFP.....	109
Manejo de feridas .....	109
Desfechos investigados.....	110
Calibração de avaliadores .....	110
Análise estatística.....	111
RESULTADOS.....	112
DISCUSSÃO .....	122
Avaliação de eficácia.....	122
Avaliação de segurança - complicações .....	126
Limitações.....	127

CONCLUSÃO .....	127
6.2 ARTIGO 2 - CURATIVO A VÁCUO SIMPLIFICADO: VIABILIDADE OPERACIONAL E FINANCEIRA NO TRATAMENTO DE FERIDAS CONTAMINADAS COMPARATIVAMENTE A CURATIVO DE HIDROFIBRA.....	128
INTRODUÇÃO .....	128
JUSTIFICATIVA.....	129
OBJETIVOS .....	130
MATERIAL E MÉTODOS.....	130
Desenho de estudo.....	130
Elegibilidade .....	131
Instalação do MCVS.....	131
Colocação da HFP.....	132
Manejo de feridas .....	132
Desfechos investigados.....	132
Análise estatística .....	133
RESULTADOS.....	134
DISCUSSÃO .....	138
Viabilidade operacional.....	138
Viabilidade financeira .....	141
Limitações.....	143
CONCLUSÃO .....	144
<b>7 DISCUSSÃO.....</b>	<b>145</b>
Limitações.....	147
<b>8 CONCLUSÃO .....</b>	<b>149</b>
<b>9 FONTES DE FINANCIAMENTO E CONFLITOS DE INTERESSE .....</b>	<b>151</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>153</b>
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>168</b>
APÊNDICE A - Publicações Referentes a CVS em Geral .....	169
Quadro 2 - CVS: Publicações não randomizadas. ....	169
Quadro 3 - CVS: Ensaios clínicos randomizados. ....	171
APÊNDICE B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	172
APÊNDICE C - Outras Informações Estatísticas .....	176
Lista de randomização .....	176
Quadro 4 – Interpretação de valores do coeficiente de Kendall (W). ....	176
APÊNDICE D - Critérios para Avaliação de Feridas .....	177
APÊNDICE E - Custos Brutos Associados a Curativos Utilizados .....	179
Quadro 5 - Materiais de cobertura usados em grupos de estudo por ordem decrescente de custo. ....	179
<b>ANEXOS .....</b>	<b>180</b>
ANEXO A - Escala Visual Analógica .....	181

# **1 INTRODUÇÃO**

---

Ferida é uma zona de ruptura da continuidade física da pele, com a lesão tissular atingindo obrigatoriamente a derme e, eventualmente, estruturas subjacentes, incluindo tecido adiposo, fáscia, tendões e ossos.<sup>1-5</sup> Uma ferida pode ser causada por agentes externos (traumas) ou internos ao organismo (enfermidades). Os agentes externos podem ser de natureza física, química, elétrica ou térmica.<sup>1,4,5</sup>

Feridas têm sido consideradas um problema prevalente em saúde pública que afeta pelo menos 1% da população global (em 2003)<sup>6-8</sup>, com expectativa, em nossos dias, de crescimento significativo devido a intensificação de fatores de risco para surgimento de lesões, incluindo aumento de expectativa de vida, incidência de doenças crônicas (por exemplo, diabetes melito, hipertensão arterial e insuficiência venosa), violência urbana e acidentes de trânsito.<sup>9</sup>

Feridas podem representar exaustivo fardo para portadores, resultando em dor, privações e internações prolongadas. Complicações de feridas incluem infecções (por exemplo, celulites), eczema venoso, gangrena, sangramentos, amputações e morte. Feridas resultam em perdas funcionais e estas pioram o estado de feridas, gerando um círculo vicioso.<sup>10-14</sup> Impactos de feridas também são significativos para sistemas de saúde, com estimativas de custos de tratamento ao redor do mundo (2010 e 2011) entre 13 a 25 bilhões de dólares anuais.<sup>15</sup>

Estudos experimentais em animais realizados há mais de meio século sugerem que feridas agudas cicatrizam mais adequadamente quando suas superfícies cruentas são mantidas úmidas.<sup>16,17</sup> Acredita-se que um ambiente úmido gerado por um curativo oclusivo evite ressecamento de tecidos e proporcione condições excelentes para ação de células envolvidas no processo de cicatrização, bem como permita desbridamento autolítico natural de tecidos desvitalizados. Por conseguinte, o fechamento de uma ferida umidificada pode ser completado mais rapidamente e com menos complicações precoces e tardias.<sup>16-23</sup> Embora feridas possam ser precocemente fechadas por métodos cirúrgicos, como suturas, enxertos ou retalhos, tratamento clínico com utilização de curativos oclusivos continua a ser, dada sua maior simplicidade, a conduta mais empregada para auxiliar a reparação tecidual.<sup>2,24</sup>

A decisão de usar um curativo específico deve ser guiada não apenas por sua eficácia potencial, mas também considerando localização e sintomas de feridas (dor, exsudato, entre outros), frequência de trocas, experiência clínica, preferência de pacientes e custos.<sup>17</sup> Em últimas duas décadas, a terapia de pressão negativa (TPN, curativo a vácuo) tem se destacado pela eficácia e ação prolongada sobre feridas.<sup>25-27</sup>

TPN consiste em um curativo oclusivo que aplica pressões subatmosféricas controladas sobre lesões (-80 mmHg a -125 mmHg) com objetivo de estimular a cicatrização.<sup>9,24,26,28-36</sup> Seus benefícios têm sido vastamente evidenciados em prática médica, tanto para tratamento de feridas em adultos quanto em crianças.<sup>26,27,29-33,37-43</sup> Entretanto, a alta tecnologia agregada à TPN mais conhecida e considerada padrão-ouro (*VAC Therapy System*, KCI (*Kinects Concepts Incorporation*), Texas - EUA)<sup>39</sup> torna o dispositivo complexo e dispendioso, o que reduz significativamente uso rotineiro na maioria de países de terceiro mundo, sobretudo por dificuldades econômicas para aquisição de equipamentos de custo elevado, como o VAC (US\$ 1750,0 a 5452,0).<sup>9,32,44-49</sup>

Curativos a vácuo simplificados (CVS) são uma proposta terapêutica alternativa recente que objetiva reduzir custos e complexidades de TPN. Para isso, eles empregam componentes mais básicos e uma menor quantidade de materiais acessórios, sem eliminar, entretanto, características fundamentais de TPN, como sucção graduada e vedação de feridas.<sup>25,26,45-48,50-53</sup>

Características funcionais e resultados terapêuticos de CVS têm sido pouco avaliados<sup>40</sup> e, ocasionalmente, fortemente criticados.<sup>27,52</sup> As principais deficiências apontadas têm sido uso de materiais improvisados, dificuldade de selamento de feridas e incapacidade de manter pressões subatmosféricas sustentadas<sup>46,47,52,54-56</sup>, o que pode resultar em acúmulo de líquidos e dano a tecidos lesados.<sup>26,54,55,57</sup> Adicionalmente, os escassos estudos disponíveis, em sua grande maioria, não são comparativos e utilizam metodologias limitadas.<sup>45,46,48,50,51,53</sup>

A corrente pesquisa visa avaliar a eficácia, a segurança e a viabilidade de um modelo de dispositivo de CVS (MCVS) proposto pelo pesquisador.<sup>47</sup>

## **2 JUSTIFICATIVA**

---

Considerando que vacuoterapia não necessita obrigatoriamente de aparato especial<sup>50</sup> e é capaz de preparar adequadamente leitos cruentos de feridas para tratamento clínico e cirúrgico, o corrente estudo propôs um modelo de CVS (MCVS) como alternativa à TPN padrão.<sup>45,47,50,53,56,58</sup> O equipamento não objetiva substituir dispositivos convencionais miniaturizados existentes, mas sim oferecer tecnologia que possibilite ampliação de uso de TPN por meio de redução de custos e complexidade.<sup>58</sup> Neste contexto, foi avaliado um aparelho com duas adaptações principais que facilitavam o uso: unidade de controle com apenas dois comandos (intensidade de pressão subatmosférica e tempo de intermitência) e fonte de vácuo de parede, que dispensa bombas de sucção portáteis de alto custo de fabricação e manutenção. Conseqüentemente, tornou-se imprescindível avaliar tanto a eficácia do MCVS, através de um ensaio clínico randomizado, como sua viabilidade operacional e financeira.

### **3 OBJETIVOS**

---

O objetivo do estudo foi avaliar o uso de um modelo de dispositivo de curativo a vácuo simplificado (MCVS) como alternativa de terapia de pressão negativa para tratamento de feridas clinicamente contaminadas.

Para tanto, buscou-se determinar:

1. A eficácia do MCVS em comparação ao tratamento controle (hidrofibra prata - HFP) por meio de quatro desfechos em feridas tratadas:
  - Limpeza: remoção de detritos em leitos cruentos;
  - Granulação: desenvolvimento de tecido de granulação em feridas;
  - Clínico: aspecto visível de feridas levando em conta, conjuntamente, os desfechos precedentes;
  - Cirúrgico: indicação de fechamento precoce de feridas por meio de tratamento cirúrgico (suturas, retalhos ou enxertos).
  
2. A segurança de uso do MCVS por meio dos desfechos:
  - Incidência de complicações;
  - Relação risco-benefício.
  
3. A viabilidade de uso MCVS por meio dos desfechos:
  - Operacional: complexidade de uso do MCVS;
  - Financeiro: custos econômicos.

## **4 REVISÃO DE LITERATURA**

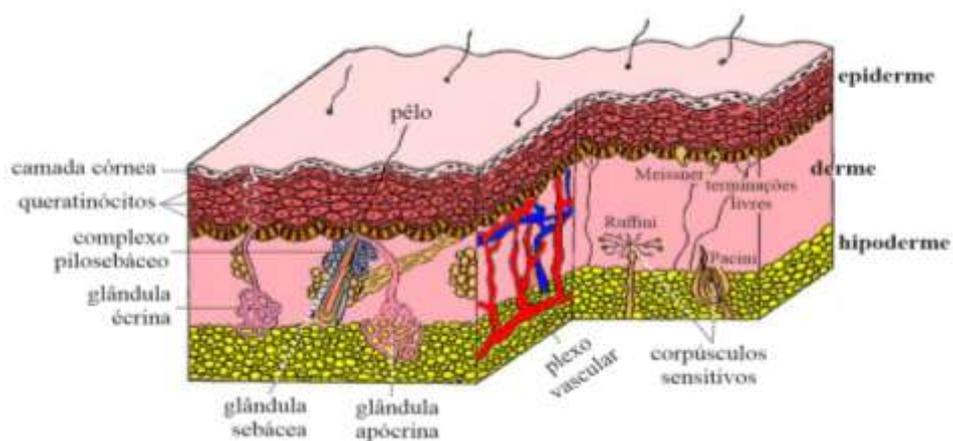
---

#### 4.1 PELE E ANEXOS

A pele é o maior órgão do corpo e é dotada de funções múltiplas (Figura 1). Ela é composta pela epiderme, que age como um selante contra o ambiente externo, e pela derme subjacente, à qual a epiderme é firmemente ancorada e que confere à pele elasticidade e resistência mecânica.<sup>22</sup>

A epiderme é o setor superficial da pele, tem natureza epitelial e, assim, é formada por células intimamente justapostas. A epiderme forma cerca de 5% da pele.<sup>59,60</sup> Os componentes típicos e mais comuns da epiderme são os queratinócitos, células epiteliais achatadas e fortemente unidas entre si, com pouco tecido intersticial; eles constituem 80% das células da epiderme e se dispõem ao longo de cinco camadas sobrepostas (basal, granulosa, espinhosa, lúcida e córnea) que representam sucessivos estágios na maturação dessas células epiteliais. As diferentes formas de queratinócitos ao longo das camadas epidérmicas se devem à disposição citoplasmática de citoqueratinas (proteínas filamentosas), as quais se inserem em desmossomos de um lado do queratinócito, dirigem-se ao interior da célula, contornam o seu núcleo para formar uma rede de cabos nanométricos que se estende de um desmossomo a outro e também a hemidesmossomos, em caso de células basais. Quanto mais horizontalizadas as moléculas de citoqueratinas, mais achatada a célula. Por outro lado, quanto mais curvadas as redes, mais alta a célula.<sup>60</sup>

**Figura 1** - Pele e anexos.



**Fonte:** Adaptação do autor (baseado em Sampaio e Rivitti, 2018).<sup>60</sup>

Queratinócitos basais são cilíndricos e apresentam intensa atividade proliferativa, sendo responsáveis pela renovação da epiderme, enquanto que queratinócitos córneos (corneócitos) têm a forma de escama e são células mortas anucleadas, responsáveis pela proteção física da epiderme. Os corneócitos são compactados e contêm altas concentrações de finos filamentos paralelos de queratina engastados na proteína filagrina; pontes dissulfeto estabilizam esse complexo proteico.<sup>61</sup>

Outras células encontradas difusamente em epiderme são melanócitos e células de Langerhans. Melanócitos têm um corpo celular central redondo de onde partem prolongamentos protoplasmáticos arboriformes, os dendritos, que se ramificam extensivamente entre as células adjacentes, penetrando fundo dentro do estrato espinhoso. O melanócito produz e distribui o pigmento melanina, a principal substância responsável pela coloração da pele.<sup>62</sup> Células de Langerhans são inconfundíveis por apresentarem corpúsculos citoplasmáticos em forma de raquete de tênis (grânulos de Bierbeck).<sup>61</sup> Como melanócitos, células de Langerhans apresentam dendritos, amplamente ramificados, que se insinuam entre as células adjacentes sem qualquer junção desmossômica. Por ter a capacidade de efetuar endocitose de antígenos estranhos, células de Langerhans constituem as mais eficientes e, assim, as principais células apresentadoras de antígenos, sendo sua capacidade apresentadora mil vezes maior do que a de macrófagos.<sup>59,63</sup>

Toda a epiderme é um mosaico de territórios prismáticos, cada um apoiando-se sobre a membrana basal e prolongando-se até a superfície epidérmica. Na base de cada prisma está um grupo de aproximadamente oito células mitoticamente ativas circundando uma única célula-tronco primária da qual elas e todos os queratinócitos na coluna suprajacente são derivados. Uma única célula de Langerhans situa-se próxima da célula-tronco primária, dirigindo a atividade mitótica local. Essa aglomeração de células basais e de Langerhans constitui a unidade de proliferação epidérmica; é importante notar que melanócitos se distribuem aleatoriamente, sem seguir o critério da unidade de proliferação epidérmica. Divisões repetidas da célula-tronco primária dão origem a um anel envolvente de células basais que migram para o interior do estrato espinhoso (células-tronco intermediárias), onde se dividem duas ou três vezes. Diferenciam-se então em queratinócitos não mitóticos e, após um período variável de trânsito dentro do estrato espinhoso, passam ao estrato granuloso. Aqui, tendo-se tornado achatadas e queratinizadas, movem-se superficialmente como uma única coluna de corneócitos até que, finalmente, se desprendem na superfície. Na unidade de proliferação epidérmica, o

tempo de maturação de uma célula basal varia de 25 a 75 dias, até atingir a camada córnea.<sup>61</sup>

A junção dermoepidérmica é ocupada por uma fina película de tecido conjuntivo visível ao microscópio óptico - a membrana basal -, formada por associação de fibras reticulares, proteínas e glicoproteínas neutras. Como a membrana basal não possui células epiteliais, ela se une a queratinócitos basais por meio de hemidesmossomos presentes na membrana plasmática basal dessas células. Como epitélios são avasculares, é fácil compreender que a permeabilidade e a finura da membrana basal sejam requisitos fundamentais para nutrição e sobrevivência de células epiteliais.<sup>60,61</sup>

A derme é de natureza conjuntiva, sendo formada, portanto, de substância intercelular de conteúdo fibroelástico. A derme forma 95% de pele.<sup>59,60</sup> A derme é muito mais espessa, complexa e importante que a epiderme. Todos os elementos da pele são gerados pela derme. A derme é dividida em duas zonas superficiais: a derme papilar e a derme perianexial, além de uma zona profunda, a derme reticular. A derme papilar é constituída de tecido conjuntivo frouxo que forma numerosas saliências cônicas, as papilas dérmicas, cujos ápices se interdigitam em recessos na base da epiderme e formam a junção dermoepidérmica na sua interface. As papilas contêm em seu interior uma alça capilar.<sup>62</sup> A derme perianexial é estruturalmente idêntica à derme papilar, dispondo-se, porém, em torno dos anexos cutâneos; compõe, juntamente com a derme papilar, a unidade anatômica denominada derme adventicial.<sup>60</sup> A derme reticular é constituída por tecido conjuntivo denso e apresenta menos fibroblastos e macrófagos que a derme papilar. Na derme, as fibras colágenas são produzidas por fibroblastos; 70% do peso bruto da derme são formados apenas dessas fibras. A camada reticular funde-se com a face profunda da derme papilar. Entre as malhas da derme reticular, encontram-se folículos pilosos, glândulas sebáceas e sudoríparas.<sup>59,61,62</sup>

O folículo piloso é uma invaginação epidérmica tubular onde se introduz o pelo. A base do folículo é dilatada e apresenta uma papila dérmica formada por células epiteliais em intensa atividade mitótica para a formação do pelo. Glândulas sebáceas são pequenos órgãos saculiformes, preenchidos por uma massa gordurosa contendo fragmentos de células rotas, o sebo. Os ductos das glândulas abrem-se em torno da raiz do pelo. Glândulas sudoríparas são estruturas tubulares longas, sem ramificações, cada qual com uma porção secretora espiralada e mais larga situada profundamente na derme reticular ou no subcutâneo, e um ducto excretor mais estreito, reto ou ligeiramente helicoidal que, nas camadas mais profundas da derme, é enrolado ou torcido.<sup>50,60,62</sup> As

glândulas sudoríparas podem ser écrinas ou apócrinas, sendo que as últimas se diferenciam por apresentar um ducto excretor mais retilíneo que desemboca no folículo piloso (e não no poro), uma luz secretora 200 vezes maior pelo acúmulo de secreções retidas e localização em áreas restritas da pele (por exemplo, axilas e períneo).<sup>61</sup> Ademais, o suor produzido pelas écrinas atua na termorregulação corpórea, enquanto que o produzido pelas apócrinas tem função feromonal.<sup>59,64</sup>

Epiderme e derme apresentam diferentes populações de células imunológicas mieloides e linfoides residentes ou que estão apenas de passagem. Elas não formam um tecido imunológico contínuo ou se concentram na forma de nódulos linfáticos, mas, ao contrário, estão espalhadas por toda a pele de modo a formar um órgão difuso – o SALT (*Skin-Associated Lymphoid Tissue* – Tecido Linfoide da Pele). Além de descontínuo, o SALT é de composição variável, pois suas células estão sujeitas a grandes mudanças durante respostas imunológicas. Células que compõem o SALT incluem monócitos, macrófagos (M1 e M2), mastócitos, células dendríticas, células imunológicas inatas e linfócitos (reguladores, citotóxicos e auxiliares).<sup>63</sup>

Funcionalmente, a pele atua como barreira entre órgãos internos e o meio ambiente. A robustez física da pele é crítica para essa tarefa. O órgão foi projetado para resistir incessantemente a diversos insultos mecânicos, químicos e biológicos oriundos do mundo externo, incluindo calor, atrito, radiação, patógenos e compostos químicos. Adicionalmente, a pele é capaz de se remodelar e adaptar a condições externas e rapidamente se reparar, quando ferida.<sup>22</sup>

## 4.2 CICATRIZAÇÃO

A cicatrização cutânea reproduz a maioria dos fenômenos biológicos que caracteriza esse processo encontrado em diferentes tecidos e constitui um excelente modelo de estudo para avaliar as múltiplas fases da reparação tecidual.<sup>4</sup> Devido à função vital da pele como barreira física, química e biológica, a cicatrização de feridas é um passo importante para a sobrevivência do organismo após agressões uma vez que o fechamento cutâneo evita infecções e danos adicionais a tecidos profundos.<sup>65</sup>

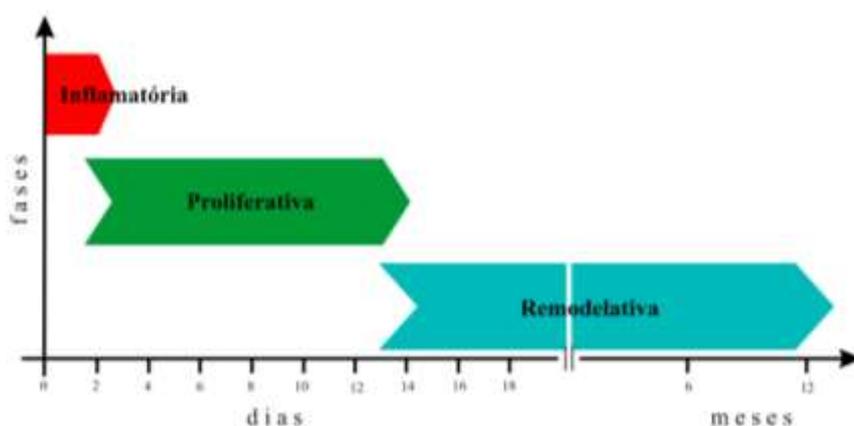
A primeira defesa do organismo à agressão tecidual é a inflamação, um complexo mecanismo biológico que envolve componentes vasculares e celulares e produção de uma diversidade de substâncias solúveis.<sup>22,66</sup> A inflamação apresenta sinais

clínicos característicos: rubor, calor, edema, dor e comprometimento funcional. O objetivo do processo é remover o estímulo indutor e iniciar restabelecimento tecidual local.<sup>66,67</sup> Por conseguinte, a inflamação é uma reação protetora e localizada, desencadeada por qualquer agente que cause destruição tissular. O sistema imunológico inato é o principal contribuinte para a inflamação aguda induzida por dano tecidual e infecção microbiana.<sup>4,67</sup>

A cicatrização é resultado final de um processo inflamatório bem-sucedido para o fechamento de feridas. A cicatrização começa precocemente durante a inflamação tissular. O resultado pode ser um *reparo*, que consiste na substituição de estruturas especializadas por deposição de colágeno, ou uma *regeneração*, que corresponde ao processo de proliferação celular e posterior diferenciação por meio de células preexistentes e/ou células-tronco. Os mecanismos não se excluem mutuamente, ou seja, após a lesão, no mesmo tecido, regeneração e reparo ocorrem, dependendo da natureza de células-tronco presentes no local.<sup>4</sup>

Cicatrização de feridas é um processo dinâmico e complexo, consistindo em diversas fases. Após a lesão, hemostasia, granulação, epitelização e remodelação, segue-se um processo ordenado e contínuo que resulta em fechamento da ferida.<sup>68</sup> Os eventos celulares e bioquímicos envolvidos são arbitrariamente divididos em três fases: inflamatória, proliferativa e remodelativa<sup>4,13,22,23,66,69,70</sup> (Figura 2). As fases não são excludentes, mas, ao contrário, se sobrepõem ao longo do tempo. Elas resultam de uma cascata de eventos largamente mediadas por células imunológicas e moléculas de sinalização.<sup>4,13</sup>

**Figura 2** - Fases da cicatrização de tecidos.



**Fonte:** Adaptação do autor (baseado em Gonzalez, 2015).<sup>4</sup>

Feridas podem progredir ou regredir nas diferentes fases, dependendo de diversos fatores extrínsecos e intrínsecos às lesões, bem como a interrupção do processo, em qualquer ponto, pode retardar ou cessar o seu fechamento. O resultado é uma ferida crônica não cicatrizada, que pode persistir por anos.<sup>68</sup>

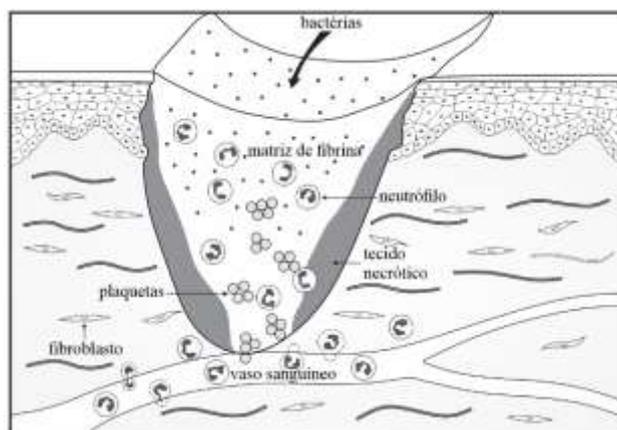
#### 4.2.1 Fase inflamatória

A fase inflamatória caracteriza-se por intenso e rápido afluxo de leucócitos para a ferida. Comumente, a infiltração celular é estabelecida dentro de 24 horas e pode se estender por até dois dias. Nessa fase, também pode ocorrer rápida ativação de células imunológicas, incluindo mastócitos, células gama-delta e células de Langerhans, que segregam quimiocinas e citocinas. Células inflamatórias contribuem para a liberação de enzimas lisosômicas e de espécies reativas de oxigênio (ERO), que contribuem para a remoção de detritos celulares na ferida.<sup>4</sup>

Imediatamente após a agressão, vasos sanguíneos rotos se contraem por ação de substâncias liberadas por membranas celulares, como serotonina, tromboxano A2 e prostaciclina, e se coagulam, estancando o sangramento local. A coagulação é desencadeada por exposição de cargas negativas de moléculas de colágeno subendotelial e consiste em ativação de trombócitos e plaquetas, seguida de agregação desses componentes celulares em uma rede de fibrina em resposta a estímulo de fatores humorais específicos. A rede de fibrina, além de restabelecer a homeostasia e formar uma barreira contra a invasão de microrganismos, estrutura uma matriz temporária necessária para migração de células inflamatória, armazena citocinas e fatores de crescimento para as fases subsequentes e cria um ambiente para proliferação de fibroblastos<sup>4,66,71</sup> (Figura 3).

Plaquetas são os primeiros constituintes celulares a chegar ao tecido danificado. *Platelets-Derived Growth Factor* (PDGF) é liberado inicialmente por elas durante a formação inicial de trombos. O fator é um importante quimiotático e ativador de macrófagos, que orquestram a cicatrização. Macrófagos secretam fatores de crescimento adicionais que incluem mais PDGF. Os fatores atraem, recrutam e ativam mais macrófagos. *Transformation Growth Factor-Beta* (TGF- $\beta$ ) é liberado por macrófagos e plaquetas. TGF- $\beta$  é um potente quimiotático e ativador de fibroblastos, estimulando a formação de colágeno; é considerado o principal fator de crescimento envolvido na síntese de colágeno.<sup>33,69</sup>

**Figura 3** - Fase inflamatória da cicatrização.



**Fonte:** Grabb & Smith, 2007, p. 18.<sup>71</sup>

**Notas:** A fase inflamatória começa imediatamente após ocorrência de agressão tecidual e proporciona hemostasia, remove tecidos desvitalizados e impede penetração de patógenos.

A resposta inflamatória é coordenada por citocinas pró-inflamatória como *Tumor Necrosis Factor* (TNF) e interleucinas (IL) 1 e 6. Estas citocinas são proteínas pleiotrópicas (isto é, capazes de desencadear diversos efeitos fenotípicos) e regulam a morte celular em tecidos inflamatórios, modificam a permeabilidade endotelial, recrutam células sanguíneas e induzem produção de proteínas de fase aguda.<sup>67</sup> Durante o processo de cicatrização, citocinas agem de modo autócrino para amplificar tremendamente a sua expressão. Os fatores PDGF, TGF- $\beta$ , *Fibroblast Growth Factor* (FGF) e *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) se destacam como principais citocinas capazes de estimular formação de tecido de granulação.<sup>4,13,33</sup>

#### 4.2.1.1 Atuação de neutrófilos

A resposta inflamatória começa com vasodilatação estimulada por fatores solúveis, tais como óxido nítrico, bradicinina, histamina e prostaglandinas E e I. O aumento de permeabilidade vascular resulta em perda de fluido intravascular e lentificação de fluxo sanguíneo, permitindo que leucócitos, principalmente neutrófilos, interajam com endotélio em uma sequência envolvendo marginação (captura de leucócitos livres na luz vascular), aderência a endotélio, transmigração (passagem através de endoteliócitos) e, finalmente, direcionamento de leucócitos à lesão sob influência de proteínas de membrana endotelial alteradas e mediadores inflamatórios com atividade quimiotática.<sup>66</sup>

Neutrófilos são as primeiras células imunológicas a chegar à ferida e permanecem lá por 24 horas antes de sofrer apoptose.<sup>13,69</sup> Poucas horas após a lesão, eles são atraídos por citocinas inflamatórias produzidas por plaquetas, células endoteliais e produtos de degradação de patógenos, incluindo IL-1  $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  (*Interferon-gama*). Citocinas promovem expressão de muitas classes de moléculas de adesão em membrana plasmática de neutrófilos, incluindo seletinas, integrinas (CD11a/CD18 (LFA-1); CD11b/CD18 (MAC-1); CD11c/CD18 (gp150, 95); CD11d/CD18) e moléculas da família de imunoglobulinas (ICAM-1: *Intercellular Adhesion Molecule-1* e VCAM-1: *Vascular Cell Adhesion Molecule-1*) que se ligam a moléculas de adesão já presentes em membrana de endoteliócitos. Inicialmente, seletinas mediam recrutamento e adesão de leucócitos ao longo de endoteliócitos, seguida por ação de moléculas ICAM-1 e VCAM-1 para reduzir a velocidade de rolamento e permitir forte adesão a endotélio. Assim fixados, neutrófilos chegam ao local inflamado, atravessando poros de paredes de vasos sanguíneos por meio de movimentos de diapedese.<sup>4,66</sup>

Em local de ação, neutrófilos influenciam diversos aspectos do reparo tissular, incluindo dissolução de fibrina e matriz extracelular coagulada, e estimulam angiogênese e epitelização.<sup>4</sup> Os neutrófilos removem detritos celulares e bactérias, mas não participam de processos de fechamento da lesão.<sup>33</sup> Eles também secretam citocinas pró-inflamatórias e fatores de crescimento (IL-7, VEGF) que contribuem para quimiotaxia de células inflamatórias, proliferação fibroblástica e endotelial.<sup>13</sup>

Em torno do foco inflamatório, ocorre intensa interação entre leucócitos e células estromais. Neutrófilos liberam, no local da lesão, grande quantidade de substâncias fortemente antimicrobianas, como ERO, peptídeos catiônicos e proteases (catepsinas, defensinas, lactoferrina e lisozima) com a função de eliminar patógenos.<sup>4,69</sup> Também realizam fagocitose mediada por armadilhas extracelulares de neutrófilos (NET - *Neutrophils Extracellular Traps*).<sup>16</sup> Adicionalmente, liberam enzimas, como colagenase e elastase, que promovem a digestão de tecido necrótico, passo essencial para a renovação tissular em fases seguintes. Neutrófilos também produzem vários tipos de metaloproteínases de membrana, que atuam na degradação de colágeno da matriz extracelular.<sup>4,66</sup> A inflamação continua com um ativo recrutamento de neutrófilos em resposta à ativação do sistema de complemento e à liberação de produtos bacterianos e substâncias degranuladas por plaquetas. Dessa forma, neutrófilos desempenham um papel decisivo em limpar o tecido e em destruir microrganismos invasores.<sup>4</sup>

#### 4.2.1.2 Atuação de macrófagos

Citocinas liberadas por neutrófilos durante sua apoptose quimioatraem monócitos sanguíneos, que começam a chegar 5 a 6 horas após a lesão.<sup>13</sup> A partir de 48 horas de início da agressão, começa um massivo aporte de monócitos a partir vasos sanguíneos vizinhos e de área inflamada para a zona lesada; em feridas, a partir de expressão de genes específicos, monócitos se diferenciam em macrófagos, que permanecem em ferida por várias semanas.<sup>4,13,66</sup> Macrófagos passam a atuar como células fagocíticas e células apresentadoras de antígenos após serem ativadas por citocinas liberadas localmente. Então, além de macrófagos residentes, a população principal de macrófagos em lesões é recrutada a partir do sangue em resposta a produtos quimiotáticos, incluindo TGF- $\beta$ , Proteína-1 Quimiotática para Monócitos (MCP-1 - *Monocytes Chemotactic Protein-1*) e fragmentos extracelulares de proteínas matriciais.<sup>4,66</sup>

Em macrófagos, ativação de receptores PRR (*Pattern Recognition Receptors* - receptores de reconhecimento de padrões) por meio da ligação com PAMP (*Pathogen-Associated Molecular Patterns* - padrões moleculares associados a patógeno) ou com DAMP (*Damage-Associated Molecular Patterns* - padrões moleculares associados a dano) leva à ativação de vias de sinalização intracelular que resultam em translocação de fatores de transcrição produzidos em núcleo celular (NF- $\kappa$ B, AP-1, IRFs, C/EBP $\beta$  etc.). Os produtos regulam cooperativamente transcrição de genes específicos. Além de produção de citocinas, quimiocinas e diversos tipos de interferons, a estimulação de PRR promove a expressão, em macrófagos, de centenas de genes envolvidos em defesa contra microrganismos (por exemplo, produção de defensinas e lipocalina), mudanças metabólicas e reparo tecidual (por exemplo, secreção de peptidases inibitórias de leucócitos).<sup>63,67</sup>

Macrófagos são considerados como as células imunológicas mais importantes em processo de cicatrização.<sup>13</sup> Eles são os maiores produtores de citocinas e fatores de crescimento durante o processo de cicatrização<sup>69</sup> e um dos principais agentes para transição de fase inflamatória para proliferativa. De acordo com sua expressão genética, macrófagos podem ser classificados como ativados classicamente (M1 - pró-inflamatório) ou alternativamente (M2 - anti-inflamatório e pró-angiogênico).<sup>4,13,69</sup> Tanto macrófagos residentes em pele, como diferenciados a partir de monócitos infiltrantes, são ativados por PAMP expressos por micróbios e DAMP produzidos por

lesão celular.<sup>65-67,69,72</sup> Em estágios iniciais de reparo de feridas, isto conduz à diferenciação de macrófagos M1, que atuam em defesa, por meio de fagocitose, remoção de detritos celulares e produção de mediadores pró-inflamatórios (IL-1, 6, IL-12, TNF- $\alpha$ , óxido nítrico sintase) e quimiocinas para recrutar mais leucócitos.<sup>65,66</sup> Macrófagos M1 secretam metaloproteases 2 e 9 que ajudam a degradar a MEC de modo a permitir chegada de células inflamatórias.<sup>69</sup> Posteriormente, macrófagos M1 transformam-se em M2, o que revela a capacidade de mudança fenotípica dessas células.<sup>65</sup> IL-4 e IL-13 estimulam a formação de macrófagos M2, que regulam a inflamação por meio da síntese de mediadores anti-inflamatórios e fatores de crescimento (por exemplo, receptor antagonista de IL-1, receptor IL-1 tipo 2, TGF- $\beta$ , VEGF e IGF-1) que promovem proliferação fibroblástica, síntese de matriz extracelular e angiogênese.<sup>65,66</sup> Eles liberam PDGF e VEGF, necessários para proliferação de novos tecidos em área lesada.<sup>4,13,63,69</sup> M2 desempenham papel particularmente importante em neovascularização ao liberar produtos angiogênicos (VEGF, FGF) e escavar túneis, ao longo da matriz extracelular, que guiam proliferação e migração endoteliais.<sup>13</sup> Em conjunto, fatores humorais produzidos estimulam recrutamento, ativação e proliferação de mais macrófagos, linfócitos, fibroblastos e endoteliócitos.<sup>33</sup> Em fases tardias de cicatrização, M2 também podem atuar como “faxineiros celulares” à medida que fagocitam neutrófilos, bactérias e restos celulares a fim de evitar mais danos em tecidos lesionados.<sup>65</sup>

#### 4.2.1.3 Atuação de linfócitos

O sistema imunológico participa ativamente da cicatrização por meio de ação de múltiplos mecanismos, muitos desconhecidos. O sistema pode mobilizar células-tronco, promover diferenciação/proliferação celular, estimular infiltração de células imunológicas em ferida e liberar fatores de crescimento angiogênicos. Entre as células imunológicas que desempenham ativa participação em processo de reparação tissular, além de macrófagos, destacam-se linfócitos T. Eles são críticos em remodelação tissular e resolução de inflamação e regulam proliferação e diferenciação de queratinócitos por meio de ação de fatores de crescimento, por exemplo, FGF e IGF (*Insulin Growth Fator*).<sup>13</sup>

Funcionalmente, linfócitos T são divididos em duas populações: CD4 (auxiliares) e CD8 (reguladores e citotóxicos). Linfócitos T-auxiliares são divididos em quatro

classes principais: linfócitos Th1 (*T-helper 1*), que atuam em resposta imunológica celular ao estimular ação fagocítica de macrófagos por meio de ação de IL-12 e IFN- $\gamma$ ; linfócitos Th2, que atuam em resposta imunológica humoral, por meio de liberação de IL-4, IL-5 e IL-13, o que estimula transformação de linfócitos B em plasmócitos; linfócitos Th3, de ação anti-inflamatória, que controlam intensidade e resolução de respostas imunológicas, por meio de produção de IL-10 e TGF- $\beta$ ; e linfócitos Th17, envolvidos em processos de desenvolvimento de inflamações por meio de produção de IL-17.<sup>4,63</sup> Linfócitos T reguladores são capazes de modular inflamação ao inibir tanto a produção de IFN- $\gamma$  como o acúmulo de macrófagos M1; acredita-se que o efeito é mediado via receptor de fator de crescimento epitelial.<sup>65</sup> Linfócitos citotóxicos atuam em eliminar células danificadas ou mortas por meio de ação de enzimas (perforinas e granzimas) que, por seu turno, ativam caspases (proteases intracelulares que induzem a destruição apoptótica de células alteradas).<sup>63</sup>

#### **4.2.2 Fase proliferativa**

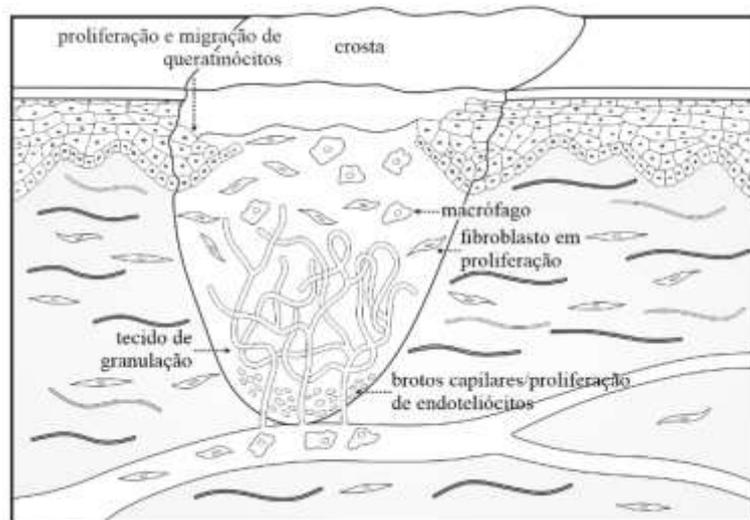
A fase proliferativa caracteriza-se por intensa atividade celular que objetiva fechar lesões por meio de angiogênese, formação de tecido de granulação, fibroplasia (deposição de colágeno) e contração de ferida, estabelecendo uma barreira epitelial viável por meio de ativação de replicação de queratinócitos (epitelização).<sup>4,66</sup> Os processos começam dentro das primeiras 48 horas e podem se desdobrar até o 14º dia após início do dano tecidual.<sup>4,71</sup> (Figura 4).

##### **4.2.2.1 Angiogênese**

Angiogênese é um processo de remodelação vascular coordenada que envolve proliferação endotelial, ruptura e rearranjo de membrana basal vascular, migração de endoteliócitos, associação dessas células em estruturas tubulares e recrutamento de células perivasculares, o que resulta em geração de novos capilares sanguíneos. O desenvolvimento subsequente de vasos sanguíneos envolve a produção de veias colaterais por meio de mecanismos de germinação e divisão celular. O resultado é a formação de um plexo vascular constituído de capilares de calibre variável. O endotélio é então invadido por miócitos lisos e células acessórias. A recém-formada microvasculatura possibilita migração celular, transporte de fluidos, oxigênio, nutrientes,

fatores de crescimento e células imuno-competentes, bem como remoção de toxinas e patógenos para o estroma local.<sup>4,65,66</sup>

**Figura 4** - Fase proliferativa da cicatrização.



**Fonte:** Grabb e Smith (2007, p. 19).<sup>71</sup>

**Nota:** A fase proliferativa ocorre entre o 3º e o 14º dias após o ferimento. Tecido de granulação preenche a ferida e queratinócitos migram para restaurar a continuidade cutânea.

A microvasculatura contribui para hemostasia inicial da ferida e estabelece uma matriz extracelular (MEC) capaz de suprir elementos necessários para cicatrização.<sup>65,66</sup> Em resposta a hipóxia local, a formação de novos vasos sanguíneos é iniciada por liberação de fatores de crescimento (VEGF, PDGF, fator de crescimento básico de fibroblastos, etc.) por neutrófilos, macrófagos, fibroblastos e queratinócitos. Após secretar proteases para dissolver a lâmina basal vascular, os endoteliócitos se destacam de vasos, migram e proliferam em direção ao estímulo angiogênico.<sup>66</sup> Inicialmente, o processo de neovascularização gera uma rede capilar de alta densidade, formado tanto de capilares funcionais quanto disfuncionais. Posteriormente, vasos desaparecem por apoptose ou se desenvolvem. Vasos funcionais desenvolvem um padrão vascular distinto, formado por um círculo interno localizado diretamente na borda da ferida. Vasos radiais partem desse círculo formando uma rede que une a rede capilar normal localizada em pele intacta vizinha.<sup>65</sup> Boa irrigação de margens da ferida é fundamental para a cicatrização uma vez que isso permite um adequado suprimento de nutrientes, oxigênio, células imunológicas e fatores de crescimento para o estroma.<sup>4</sup>

Além de células endoteliais e linfócitos, participam ativamente da angiogênese perícitos. Estas são células-tronco da linhagem dos miócitos lisos, pois apresentam

elementos contráteis. Perícitos são células solitárias, localizadas na membrana basal de capilares e em pequenas vênulas, logo subjacentes a endoteliócitos. Perícitos são células conjuntivas levemente coradas e apresentam processos citoplasmáticos longos e finos que se enrolam tridimensionalmente na superfície basal do tubo endotelial, fazendo contato com o endotélio em diversos pontos, por meio de junções especializadas. Por esse meio, a célula pode influenciar a estabilidade de parede vascular por meio de deposição de matriz e ativação de sinais que promovem diferenciação ou conformação de células endoteliais e a formação de novos vasos sanguíneos.<sup>4</sup>

#### 4.2.2.2 Fibroplasia

O processo de fibroplasia, que começa com a formação de tecido de granulação, caracteriza-se por proliferação de fibroblastos, o principal agente responsável por deposição de nova matriz. A partir de derme de bordas da ferida, fibroblastos migram para a matriz provisória pré-formada para degradá-la por meio de liberação de metaloproteinasas. Eles também produzem colágeno, proteoglicanas, glicosaminoglicanas, ácido hialurônico, que preenchem o espaço morto da ferida e proporcionam suporte para adesão, migração, crescimento e diferenciação celular.<sup>4,66</sup> A formação de uma membrana basal intacta entre derme e epiderme é essencial para o restabelecimento de sua integridade e função. Durante esse reparo inicial, o colágeno mais produzido pelos fibroblastos presentes no tecido de granulação é o do tipo III.<sup>4</sup>

#### 4.2.2.3 Epitelização

Epitelização é o termo que se refere ao recobrimento de uma ferida cutânea por um epitélio recém-formado.<sup>22</sup> Na fase proliferativa, epitelização é simultânea à fibroplasia e à angiogênese.<sup>4</sup> Trata-se de processo contínuo que se inicia em margem de feridas em direção ao seu centro.<sup>22</sup> Quando acontece a lesão, o reparo é modulado não somente pela ação de citocinas e células inflamatórias, mas também pela resposta inflamatória desencadeada por queratinócitos das bordas da ferida.<sup>4</sup> O objetivo da cicatrização é obter o fechamento de uma lesão com um revestimento epitelial intacto.<sup>2,33,73</sup> A epitelização é um componente tão essencial que é usada como parâmetro definidor de sucesso processual: a ferida é considerada cicatrizada quando apresenta 100% de revestimento epitelial e não produz exsudatos.<sup>74-77</sup> Por conseguinte, sem epitelização, a ferida não pode ser considerada fechada. A ruptura epidérmica é um

risco para infecção de ferida; e debilidade de queratinócitos para manter o epitélio pode contribuir para o recrudescimento da lesão.<sup>22</sup> Feridas cutâneas não suturadas se fecham por ressuperficialização epitelial e contração de bordas. Em seres humanos, essa epitelização representa 80% de fechamento de feridas.<sup>65</sup>

Eventos que ocorrem durante a epitelização são reminiscências do processo de desenvolvimento denominado transição epitélio-mesenquimal (TEM); em verdade, epitelização representa uma forma parcial e reversível de TEM, que se caracteriza por uma dramática mudança fenotípica caracterizada por transformação de células epiteliais ancoradas, com polaridade basoapical, em células migratórias livres semelhantes a fibroblastos, miócitos lisos de vasos sanguíneos e, sobretudo, perícitos; as células têm resistência à apoptose e são capazes de aumentar produção de componentes de matriz. TEM ocorre pela expressão de genes regulatórios promotores ou inibidores de células em crescimento presentes em matriz extracelular. Ela envolve completa dissociação de estruturas de adesão intercelular (junções aderentes, desmossomos e integrinas), alongamento celular e reorganização de citoesqueleto.<sup>4,22</sup>

Feridas superficiais, pequenas e limpas são associadas a uma fase inflamatória curta, pois a formação de coágulos sela a lesão com pequenas quantidades de detritos celulares. Feridas profundas, grandes e contaminadas/infectadas, no entanto, levam mais tempo para fechar, pois sua fase inflamatória necessita de mais tempo para realizar hemostasia e remover restos celulares e tecidos desvitalizados antes de formar tecido de granulação. Epitelização começa 16-24 horas após a lesão durante a fase inflamatória e continua em fases seguintes de cicatrização. Queratinócitos são ativados inicialmente por meio de liberação de IL-1 e, subsequentemente, a atividade é mantida por produção de sinais pró-inflamatórios e proliferativos autócrinos. O fenótipo ativado é marcado por mudanças em citoesqueleto e receptores de superfície celular.<sup>22</sup> O resultado é a conversão de queratinócitos poligonais estacionários em queratinócitos migratórios achatados.<sup>22,65</sup>

A restauração de células perdidas em feridas cutâneas de espessura parcial se dá a partir de proliferação de células-tronco oriundas de bulbos e de bainha externa de folículos pilosos, de unidades pilosebáceas e de glândulas sudoríparas écrinas. Em feridas de espessura total, em que anexos cutâneos são perdidos, a epitelização se origina a partir de epiderme interfolicular de margens da lesão.<sup>22,65</sup> Em feridas crônicas que não cicatrizam, há redução de quantidade total dessas células devido à inflamação prolongada secundária a infecção, hipóxia e excesso de exsudatos.<sup>65</sup>

A distribuição anatômica de anexos cutâneos é especificamente configurada para reparo. Queratinócitos precisam migrar, no máximo, até metade da distância que separa duas estruturas anexiais vizinhas antes de encontrar outra onda migratória que vem em sentido oposto. Em feridas de espessura parcial, células têm de cobrir cerca de 500  $\mu\text{m}$  de distância e completar a epitelização normal em 8 a 10 dias.<sup>65</sup> Eventos de epitelização iniciam poucas horas a um dia após lesão e incluem achatamento e alongamento de queratinócitos, desenvolvimento de longas extensões citoplasmáticas (lamelopódios), enrugamento de projeções citoplasmáticas, perda de contato célula-célula e célula-MEC, retração de tonofilamentos intracelulares e formação de filamentos de actina em periferia de citoplasma.<sup>22</sup>

Recobrimento de uma ferida por queratinócitos é descrito em diversos modelos. No modelo de rolamento, queratinócitos suprabasais (células saltadoras – *leap frogging cells*) rolam sobre células-líder (aquelas localizadas mais distalmente em margens da ferida) pertencentes à camada basal e se diferenciam para formar novas células-líder; apenas queratinócitos basais podem proliferar, uma vez que queratinócitos suprabasais são totalmente diferenciados e, assim, perdem a capacidade. Recém-formados queratinócitos-líder avançam sobre a ferida como uma camada em forma língua epidérmica. A língua avança sobre a MEC, abrindo caminho sobre redes de fibrina, fibronectina e vibronectina graças à ação de metaloproteases produzidas por queratinócitos. No modelo de deslizamento celular, queratinócitos-líder basais avançam como um bloco que arrasta passivamente queratinócitos mais superficiais; a força de avanço seria originada pela pressão de divisão mitótica de queratinócitos-líder em margens da lesão. Além de recobrimento, células-líder parecem atuar também como queratinócitos de exploração à medida que avançam sobre a MEC, contactando substratos e transferindo informações obtidas para queratinócitos que estão sendo arrastados.<sup>22,65</sup> Outra teoria de epitelização afirma que a língua epidérmica é formada coletivamente por queratinócitos basais que continuamente refazem o epitélio multilaminado em que células suprabasais jamais entram em contato com a MEC. É lógico supor que diversos mecanismos de epitelização podem estar presentes simultaneamente ou variar de acordo com o tipo de epitélio.<sup>22</sup> A língua epidérmica não avança de modo centrípeto, mas muda constantemente de forma, suas células perdem com frequência contato entre si e abandonam a frente de avanço da língua (embaralhamento celular).<sup>65</sup> Ao chegar ao meio da ferida, contato intercelular inibe a mobilização de queratinócitos, cessando a migração celular. Contatos intercelulares

firmes restaurados, queratinócitos reassumem fenótipo poligonal de repouso, seguindo-se estratificação epidérmica para baixo a partir da primeira camada de epitelização.<sup>22,65</sup> O processo é rápido e evita infecção e mais perda de fluidos. O pré-requisito para epitelização eficaz é uma MEC apropriada que facilite migração de queratinócitos. Derme, fáscia e músculos representam excelentes leitos para epitelização, enquanto tecido adiposo, mesmo de pequena espessura, dificulta a epitelização. Exceto se derme estiver presente como substrato, outros tecidos conjuntivos requerem formação de tecido de granulação para permitir migração epitelial.<sup>65</sup>

Uma miríade de fatores de crescimento regula o reparo tecidual.<sup>65,66</sup> Eles são polipeptídios liberados por uma variedade de células no leito da ferida e, em geral, têm efeitos sobrepostos, estimulatórios e quimiotáticos. O PDGF é liberado por grânulos- $\alpha$  de plaquetas logo após a lesão. O fator atrai neutrófilos, macrófagos e fibroblastos para a ferida e serve como potente mitógeno. Ademais, estimula fibroblastos a sintetizar MEC e induz fortemente produção de tecido de granulação. TGF- $\beta$ 1 predomina em cicatrização de feridas em adultos e é um fator de crescimento pró-migratório e pró-fibrótico que estimula diretamente síntese de colágeno e reduz degradação de MEC por fibroblastos.<sup>33,65</sup> TGF- $\beta$  acelera reparo de feridas quando aplicado experimentalmente em lesões com deficiência de cicatrização.<sup>65</sup>

Feridas de cicatrização normal apresentam sinais de parada de reparo quando o defeito dérmico é fechado e a epitelização concluída. Um dos mecanismos implicados é a morte celular programada (apoptose) de fibroblastos ativos que secretam MEC e fibras colágenas.<sup>65</sup>

Feridas de espessura que envolvem epiderme e parte de derme se fecham com recuperação total de apêndices cutâneos (pelos, unhas, glândulas sudoríparas e sebáceas). Em contraste, feridas de espessura total caracterizam-se por destruição completa de epiderme e derme, bem como estruturas mais profundas, incluindo apêndices cutâneos. A reparação dessa perda é iniciada por formação de tecido de granulação que preenche o defeito até que a cobertura epitelial se refaça; este modo de reparo é chamado de *cicatrização por segunda intenção*. A *cicatrização por terceira intenção* relaciona-se com situações complexas, por exemplo, feridas infectadas que são intencionalmente deixadas abertas até que ocorra a regressão de infecções. A *cicatrização por primeira intenção* é aquela obtida por meio de uso de suturas e é passível de ocorrer quando o paciente está estável e a ferida sem detritos ou infecção. O modo primário, secundário ou terciário de fechamento de feridas é importante para

determinar não somente tempo total de cicatrização, mas também qualidade de tecido reparado, ou seja, se haverá regeneração completa ou reparação deficiente de pele devido à presença de excesso de fibrose.<sup>65</sup>

#### 4.2.2.4 Tecido de granulação

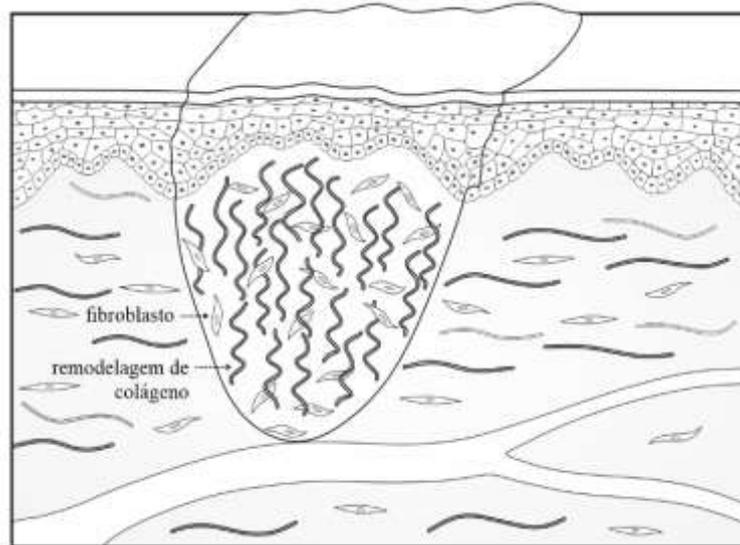
A reconstituição cutânea começa em torno do quarto dia de lesão, na fase inflamatória, com a clássica formação de tecido de granulação, o que inclui angiogênese e acúmulo de fibroblastos e matriz de colágeno extracelular.<sup>78</sup> O nome deriva do aspecto de pápulas múltiplas (grânulos) de coloração avermelhada. O tecido se forma como resultado dos seguintes mecanismos<sup>4</sup>:

- Chegada e proliferação de fibroblastos na lesão: fibroblastos e células endoteliais expressam receptores de integrinas e, desse modo, invadem coágulos encontrados na ferida.
- Aumento de biossínteses de fibras colágenas e elásticas, que criam uma rede extracelular tridimensional de tecido conjuntivo;
- Produção de fatores quimiotáticos e IFN- $\beta$  (interferon-beta) por fibroblastos.

Estruturalmente, tecido de granulação é formado por macrófagos, fibroblastos, e vasos sanguíneos imersos em MEC de tecido conjuntivo frouxo constituído de colágeno tipo I, glicoproteínas e ácido hialurônico.<sup>65</sup>

#### 4.2.3 Fase remodelativa

A terceira fase da cicatrização consiste em um processo de remodelação tissular que visa otimizar características do tecido reparado (**Figura 5**). A fase remodelativa inicia-se duas ou três semanas após o início da lesão e pode durar um ano ou mais.<sup>4,65,71</sup> O objetivo principal do estágio é conseguir máximo de força tênsil por meio de reorganização, degradação e síntese de matriz extracelular. Nessa fase final, ocorre uma tentativa de recuperar tecido perdido e o tecido de granulação é gradualmente remodelado, formando uma cicatriz que é menos celular e vascular e exibe aumento progressivo em concentração de fibras colágenas.<sup>4</sup>

**Figura 5** - Fase remodelativa da cicatrização.

**Fonte:** Grabb e Smith (2007, p. 20).<sup>71</sup>

**Nota:** A fase é a mais longa e dura desde o 14º dia até o 1º ano. Colágeno tipo III é gradualmente substituído pelo tipo I.

A fase remodelativa é marcada por maturação de elementos com profundas mudanças em matriz extracelular e resolução da inflamação inicial.<sup>4</sup> A fase se inicia quando a ferida se fecha<sup>66</sup> pela a formação de uma nova epiderme estratificada e apoiada em uma lâmina basal subjacente restabelecida. Nessa fase, há deposição de matriz extracelular e subsequente modificação em sua composição. Por meio de remodelação, há também redução de fibronectina e de ácido hialurônico na MEC, que são degradados por metaloproteinases celulares e plasmáticas.<sup>4</sup>

A resolução da fase remodelativa é essencial para restaurar funcionalidade e aparência do tecido lesado. A resolução resulta de uma baixa produção de quimiocinas pela ação de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10 ou TGF- $\beta$ 1. O controle da síntese de colágeno é feito por uma vasta gama de fatores de crescimento, tais como TGF- $\beta$ 1 e FGF, que têm efeitos intensos em expressão gênica dessa proteína.<sup>4</sup>

#### 4.2.3.1 Miofibroblastos

A contração da ferida é mais pronunciada na fase remodelativa, mas se inicia na inflamatória. Após a lesão, fibroblastos dérmicos situados em margens da ferida são ativados por fatores de crescimento liberados por células presentes na ferida. Estimulados por tensões mecânicas e pelo PDGF, fibroblastos tornam-se células que expressam fibras de tensão (protofibroblastos). Essas células são encontradas

precocemente em tecido de granulação e em tecidos conjuntivos que suportam grandes tensões mecânicas. Cerca de quatro dias após a lesão, miofibroblastos surgem na ferida. Tensões mecânicas e TGF- $\beta$  induzem protofibroblastos a se diferenciar em miofibroblastos, que são células que expressam em seu citoplasma grande número de faixas bem desenvolvidas de miofilamentos contráteis presentes em miócitos lisos (actina- $\alpha$ ).<sup>4,65,66</sup> Em época tardia da fase remodelativa, o tecido cicatricial começa a apresentar uma maior quantidade de miofibroblastos.<sup>4</sup> Miofibroblastos locomovem-se das bordas para o centro da lesão e permanecem unidos através de junções comunicantes; seus filamentos citoplasmáticos de actina são conectados por receptores de integrinas a moléculas de fibronectina e de colágenos tipo I e III da matriz extracelular. Essas conexões permitem que atividades contráteis de miofibroblastos resultem em tração das bordas da lesão para o centro da ferida. Fibroblastos também são os principais produtores de matriz extracelular em processos fibrogênicos.<sup>4,65</sup> Mastócitos e eosinófilos podem participar da fase remodelativa por meio de estimulação de diferenciação e proliferação de miofibroblastos, deposição de colágeno e a contração da ferida.<sup>13</sup>

Miofibroblastos também são angiogênicos. Forças exercidas por essas células, enquanto se contraem na cicatrização, arrastam vasos adjacentes (angiogênese em alça); a existência de tal mecanismo é confirmada pela presença de uma clara separação, na ferida, entre tecido de granulação e coágulos de fibrina vizinhos. Os miofibroblastos também estimulam angiogênese, interferindo na atividade de metaloproteases presentes na MEC.<sup>70</sup>

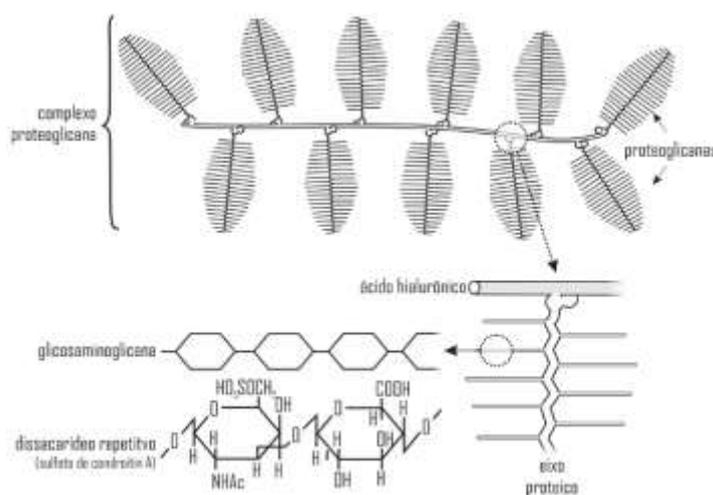
#### 4.2.3.2 Matriz extracelular

A matriz extracelular é uma substância gelatinosa que preenche o espaço intercelular. Sua química é complexa, consistindo principalmente em água dissolvida em uma rede de grandes moléculas de proteoglicanas entrelaçadas, junto com diversos outros constituintes menores, principalmente lipídios e sais.<sup>61</sup>

Glicosaminoglicanas (GAG - **Figura 6**) consistem em uma variedade de polissacarídeos aniônicos sulfatados (condroitina-4-sulfato, condroitina-6-sulfato e queratossulfato), encontrados na MEC. GAG são formadas por cadeias curtas e não ramificadas constituídas pela repetição de ácido urônico e de uma hexoamina. As GAG se ligam covalentemente, de modo perpendicular e, a intervalos regulares, a uma parte

central proteica filamentar, formando uma proteoglicana; essa proteína central pode se unir a mais de uma centena de glicosaminoglicanas. A forma de moléculas proteoglicanas lembra a de uma escova de limpar tubos de ensaio: o “talinho” central é a proteína e os “cabelinhos” da escova, as GAG. As proteoglicanas são unidas entre si por uma longa glicosaminaglicana, o ácido hialurônico. Na MEC, colágeno não forma fibras, mas está sob forma de fibrilas pequenas e finas, entrelaçadas para criar uma trama tridimensional. A trama se liga eletrostaticamente a GAG presentes nas proteoglicanas. Isso forma agregados moleculares complexos e gigantescos, que, por seu turno, se ligam também às células presentes na MEC. Forças intermoleculares fracas mantêm esses agregados unidos, originando um labirinto tridimensional com grandes espaços cheios de água. Este arranjo permite a difusão de materiais dissolvidos através da substância fundamental. No meio do emaranhado, a água não está livre e circulante, mas sim ligada frouxamente por forças eletrostáticas a superfícies das malhas moleculares (água de solvatação). Proteoglicanas agem como diminutas molas espirais comprimidas, armazenando energia quando mais concentradas, liberando-a então no recuo e conferindo assim propriedades elásticas à MEC.<sup>61</sup>

**Figura 6 - Proteoglicana.**



**Fonte:** Adaptação do autor (baseado em Gray, 2010).<sup>61</sup>

A MEC não é um elemento estático e é capaz de desempenhar um papel relevante na fase remodelativa por meio da interação entre seus componentes estruturais e os diferentes tipos celulares presentes em sua substância. Componentes estruturais, incluindo proteínas como colágeno, fibronectina, fibrina, proporcionam sinais e desencadeiam atividade celular específica na área da ferida. A fibronectina, por exemplo, gera uma estrutura que permite adesão e migração celular. Outra proteína adesiva, a vibronectina, pode contribuir para contração de tecido mediada por fibras colágenas produzidas por fibroblastos.<sup>4</sup>

#### 4.2.3.3 A cicatriz

A cicatriz é o resultado final do reparo tecidual. Assim, feridas deixam cicatrizes; reparo cutâneo sem cicatrizes está presente somente em anfíbios e em fetos de mamíferos durante os primeiros meses de gestação.<sup>33</sup>

Cicatrizes não têm apêndices cutâneos. Fibras colágenas novas secretadas por fibroblastos estão presentes desde o terceiro dia de cicatrização. Enquanto a matriz de colágeno se forma, densos grupamentos preenchem a ferida. O padrão final do colágeno cicatricial é formado por densos feixes e não pelo padrão reticular encontrado na pele intacta. Clinicamente, a cicatriz é avermelhada no início de sua formação devido à presença de uma densa rede capilar gerada na fase proliferativa. Com maturação ao longo de meses ou anos, cicatrizes tornam-se hipopigmentadas, mas podem se tornar hiperpigmentadas em indivíduos de pele escura ou em pessoas que se expõem a luz solar.<sup>65</sup>

O principal componente de tecido conjuntivo cicatricial é o colágeno.<sup>4</sup> Durante os primeiros estágios da fase remodelativa, fibroblastos produzem ativamente colágeno tipo III; estima-se que até 30% de todo o colágeno presente em uma ferida recém cicatrizada seja desse tipo, o qual vai sendo gradativamente substituído pelo tipo I. Na segunda semana da cicatrização, o tipo I torna-se o principal colágeno produzido. O tipo I apresenta maior força tênsil, mas demora mais tempo para ser depositado. Idealmente, a substituição do colágeno tipo III restaura, no final da remodelação, a composição fibrótica da cicatriz para uma condição similar à da pele normal (80 a 90% de colágeno tipo I). O pico de acúmulo da rede de colágeno ocorre 2 a 3 semanas após a lesão. A produção de colágeno alcança o pico após 6 semanas, mas é contrabalançada por

degradação de colágeno. Embora a rede não aumente durante a fase remodelativa, a síntese e a degradação de colágeno continuam elevadas até por um ano após a lesão.<sup>33,66</sup>

No início da fase remodelativa, fibras colágenas são depositadas aleatoriamente, seguindo um modelo de fibronectina. Subsequentemente, o colágeno é dissolvido pela ação de enzimas produzidas por neutrófilos, macrófagos e fibroblastos, e vai sendo substituído por colágeno mais organizado, formado por fibras cada vez mais paralelas, entrecruzadas, calibrosas e com maior número de fibrilas.<sup>4,66</sup> Como uma lã bruta que vai sendo tecida em fios robustos, o colágeno remodelado é compactado em fibras que são muitas vezes mais fortes que fibrilas aleatórias.<sup>33</sup>

A força tênsil da cicatriz inicialmente é reduzida, chegando até 5% da força total da pele normal na primeira semana da lesão. A força aumenta lentamente por cerca de 2 semanas (10% da força total) e continua a aumentar, de modo linear, nas 4 semanas subsequentes. Na 6ª semana, a cicatriz atinge 50% de sua força total e é forte o suficiente para ser submetida a trações moderadas. Entre as semanas 8ª e 10ª, a força tênsil total da cicatriz é alcançada, mas isso corresponde a cerca de 80% da força tênsil total de pele intacta. Estudos experimentais clássicos demonstram que cicatrizes não são capazes de ultrapassar valores maiores do que esse. Isto significa que a força final do novo colágeno nunca alcança a força do colágeno não lesado. Em idosos, a força tênsil final, em geral, é mais baixa do que a encontrada em jovens.<sup>33</sup>

Durante a maturação e remodelação, a maioria de vasos sanguíneos, fibroblastos e células inflamatórias desaparece da ferida devido a processos de emigração e/ou morte celular programada (apoptose), o que resulta na formação de uma cicatriz com um número reduzido de células, cujas atividades contráteis são responsáveis pela redução centrípeta de dimensões da lesão.<sup>4,69</sup> A ferida pós-proliferativa não só se torna mais resistente a estímulos angiogênicos por mecanismos de *feedback* negativo, mas também gera sinais antiangiogênicos que contribuem para a redução progressiva de sua vascularização.<sup>66</sup> No final da fase remodelativa, macrófagos antifibróticos liberam diversas metaloproteinases de matriz e iniciam a deposição de colágeno tipo VIII, crítico para otimizar a integridade tecidual local.<sup>13</sup>

### 4.3 FERIDAS

Feridas têm sido comumente classificadas de acordo com os seguintes critérios: etiologia (vasculares, compressivas, diabéticas, traumáticas, iatrogênicas,

queimaduras)<sup>79</sup>, tempo de evolução (agudas a crônicas)<sup>5</sup>, grau de contaminação (limpas a infectadas)<sup>33</sup>, complexidade (simples ou complexas)<sup>1</sup> e dimensões (pequenas a extensas).<sup>80</sup>

*Ferida aguda* (ferida simples) é definida como uma ruptura em que o processo de cura segue ininterruptamente seus estágios biológicos consecutivos (inflamação até cicatrização).<sup>2,5,24</sup> Por conseguinte, essas lesões fecham em um período esperado de 2 a 3 semanas; feridas traumáticas e cirúrgicas são exemplos de lesões agudas.<sup>24</sup> *Feridas difíceis de cicatrizar* são lesões que não fecham após quatro semanas de tratamento adequado com métodos habituais para uma enfermidade em particular. *Feridas problemáticas* são aquelas que não cicatrizam por um período mínimo de 6 semanas. A demora de cicatrização é causada pela presença de um ou mais fatores que impedem o fechamento completo da lesão, por exemplo, configurações complexas de feridas que dificultam o reparo cirúrgico, doenças sistêmicas (anemia falciforme, uso de esteroides, diabetes, escorbuto, entre outras doenças) e distúrbios locais na ferida (isquemia, radiação, pressão e, mormente, contaminação bacteriana).<sup>33,73</sup> Feridas problemáticas podem ser agudas, crônicas ou feridas de difícil cicatrização. Lesões resultantes de traumas de alta energia em que ossos, tendões e proeminências metálicas ficam expostos, bem como lesões em pacientes com comorbidades que impossibilitam cirurgias reparadoras são também classificadas como problemáticas.<sup>5</sup>

*Ferida crônica* é uma ferida que não cicatriza ordenada e oportunamente dentro de período mínimo aceitável, de modo repor a integridade anatômica e funcional do revestimento cutâneo.<sup>81</sup> O período aceitável varia de autor para autor e inclui lesões não cicatrizadas a partir de quatro semanas ou falta de redução de 20 a 40% em área cruenta, após tratamento adequado por 2 a 4 semanas.<sup>10,15</sup> Entretanto, o consenso é que feridas crônicas são aquelas que continuam abertas por mais de três meses.<sup>5,22,24,33,75,81</sup> Baseada na etiologia, a Wound Healing Society classifica feridas crônicas em quatro categorias: úlceras de pressão, úlceras diabéticas, úlceras venosas e úlceras de insuficiência arterial.<sup>10,81</sup>

*Feridas contaminadas* são aquelas que apresentam significativa contagem de patógenos em seu leito (até  $10^5$  microrganismos/grama de tecido cultivado), mas que não apresentam sinais observáveis de inflamação ou infecção. A contaminação retarda ou impede a cicatrização de feridas. Atrofia ou redução de qualidade de tecido de granulação, mudança de coloração desse tecido para vermelho-escuro ou cinza e um aumento da quantidade de exsudato são sinais de feridas contaminadas.<sup>5</sup> Uma ferida

contaminada também pode apresentar biofilmes, sujidades (película composta por partículas contaminantes exógenas, por exemplo, películas de poeira), *debris* (membrana formada por resíduos de fibrina e células), crostas, edema e eritema marginal. Em contaminações grosseiras, podem ser encontrados tecidos desvitalizados. Feridas com contagens bacterianas superiores a  $10^5$  microrganismos/grama são classificadas como *feridas infectadas*. Tipicamente, elas se caracterizam por presença de pus e de manifestações sistêmicas, como febre, leucocitose e, em casos críticos, choque séptico.<sup>33</sup>

*Feridas complexas* são lesões extensas e/ou profundas que destroem múltiplas camadas tissulares além do tegumento, podendo chegar a estruturas ósseas e neurovasculares. Estão associadas habitualmente a infecção, necrose local e distúrbios que retardam a cicatrização (por exemplo, diabetes melito).<sup>1,82</sup> Lesões complexas requerem modalidades multidisciplinares de tratamento, pois frequentemente ameaçam a viabilidade da zona acometida ou a própria vida.<sup>1,24</sup>

*Feridas recalcitrantes* são lesões agudas ou crônicas que não respondem de modo esperado (melhora lenta ou ausente ou piora da ferida) a antissepsia, lavagens e curativos habituais simples (expostos, gaze, produtos antibióticos tópicos) ou complexos (alginato, hidrocoloides, hidrogéis etc.) em termos de limpeza, desenvolvimento de tecido de granulação e cicatrização.<sup>83</sup>

Quanto às dimensões, as feridas podem ser classificadas como pequenas ( $< 50 \text{ cm}^2$ ), médias ( $\geq 50 \text{ cm}^2$  e  $< 150 \text{ cm}^2$ ), grandes ( $\geq 150 \text{ cm}^2$  e  $< 250 \text{ cm}^2$ ) e extensas ( $\geq 250 \text{ cm}^2$ ).<sup>80</sup>

#### **4.3.1 Feridas crônicas**

A maioria de tratamentos atualmente disponíveis foi elaborada para tratar infecções agudas que, ao contrário de infecções crônicas, tendem surgir e desaparecer rapidamente. Infelizmente, a maioria de antibióticos tópicos foram desenvolvidos para tratar apenas patógenos planctônicos.<sup>76</sup> Bactérias planctônicas respondem a antibióticos e são facilmente eliminadas pelo sistema imunológico. Em contraste, feridas crônicas são caracterizadas por resposta inflamatória excessiva quando comparada a feridas agudas, e são menos suscetíveis a antibióticos. Infecções crônicas associadas a biofilmes são recalcitrantes e difíceis de erradicar.<sup>84</sup> Seja qual for o tratamento estabelecido, feridas crônicas são resistentes à cicatrização espontânea.<sup>85</sup>

Fases de cicatrização prolongadas ou respostas imunológicas exacerbadas impedem a cicatrização normal de feridas e podem estar associadaa à fibrose excessiva.<sup>13,65</sup> Se tais respostas forem atenuadas, a ferida pode cicatrizar, rapidamente.<sup>84</sup> Histopatologicamente, feridas crônicas permanecem estacionadas na fase inflamatória da cicatrização.<sup>12,13,15,40,69,86</sup> Prolongada inflamação parece ser o principal contribuinte para cronificação. Uma plethora de causas está relacionada com desenvolvimento de resposta inflamatória aumentada e geração de microambiente enzimaticamente hostil.<sup>65</sup> Acredita-se que excesso de produção de metaloproteinases de matriz e proteinases séricas retardam cicatrização da ferida por meio de proteólise de MEC.<sup>13,22,68</sup> Macrófagos apresentam uma capacidade fagocítica reduzida, o que aumenta a quantidade de neutrófilos apoptóticos e outros detritos celulares em feridas<sup>13</sup>, resultando em acúmulo dessas células e na formação de um ambiente fortemente inflamatório. Feridas crônicas apresentam maior número de macrófagos (embora com atividade reduzida), linfócitos B e células dendríticas, redução de número de linfócitos T, elevados níveis de ERO, citocinas pro-inflamatórias (particularmente TNF- $\alpha$  e IL1- $\beta$ ) e metaloproteinases (sobretudo 2 e 9).<sup>13,69,87</sup> Se microcolônias presentes em feridas forem grandes demais para serem englobadas, fagócitos farão ataque por meio de degranulação de seu conteúdo para o meio extracelular, desequilibrando diversos fatores atuantes na ferida (por exemplo, aumento de metaloproteases) e intensificando ainda mais a resposta inflamatória.<sup>84</sup> Bactérias anaeróbias podem se multiplicar em lesões como resultado de combinação de presença de tecidos necróticos e baixos níveis de oxigênio. O sistema imunológico reage aumentando o número de neutrófilos e macrófagos dentro e em torno da ferida. Como consequência de altas contagens microbianas, enzimas citotóxicas, metaloproteinases de matriz e radicais livres de oxigênio aumentam na ferida.<sup>5,13</sup>

Atividade inflamatória desregulada pode causar degradação de proteínas de adesão, reduzindo a capacidade de migração e adesão de queratinócitos necessária para epitelização da lesão. Retardos de fechamento de feridas crônicas também estão relacionado a debilidade funcional e numérica de células-tronco.<sup>22</sup> Essas células parecem sustentar regeneração microvascular na lesão por meio de múltiplos efeitos parácrinos mediados por moléculas pró-angiogênicas (VEGF, HGF, FGF- $\beta$ , EGF, TGF- $\beta$ , IGF-1 etc.).<sup>65</sup>

Feridas crônicas mostram significativa redução de fatores de crescimento se comparadas com feridas agudas. Rápida metabolização de fatores de crescimento é

observada em feridas crônicas devido a presença de metaloproteases na lesão, que podem ser de origem bacteriana ou de células presentes na ferida, incluindo neutrófilos e macrófagos.<sup>5,13,15,22,69</sup> A consequente proteólise de MEC impede a conversão fenotípica de macrófagos, criando pós-alimentação que impede a resolução de inflamação. Se a transição M1-M2 não ocorrer, feridas não cicatrizam ou cronificam, como ocorre com úlceras venosas e feridas diabéticas.<sup>13,65,69</sup> Curiosamente, introdução de biomaterial em feridas não promove ambiente pró-inflamatório, mas, ao contrário, inibe macrófagos M1 e promove a transição para M2.<sup>69</sup>

O diabetes melito (DM) tem sido identificado como principal comorbidade associada a tratamento de feridas crônicas.<sup>88</sup> DM e suas complicações, incluindo feridas, estão atingindo níveis epidêmicos em todo mundo.<sup>89</sup> O distúrbio interfere na cicatrização por meio dos efeitos deletérios de diversos agentes, incluindo hiperglicemia, inflamação crônica, infecção de ferida, insuficiência vascular, neuropatia periférica, inflamação prolongada, redução da angiogênese, inibição de fagocitose macrofágica, redução de fatores de crescimento (por exemplo, IGF-1), redução de capacidade de migração e proliferação de queratinócitos e distúrbios de sinalização intracelular. Acredita-se que hiperglicemia atue por meio de formação de produtos glicosados.<sup>22,66</sup> As substâncias são compostos complexos que surgem quando reações redutoras não enzimáticas da glicose ocorrem com aminoácidos de proteínas e outras macromoléculas. Produtos glicosados ativam/prolongam o processo inflamatório (via NkκB, ERK- e PI3K/Akt)<sup>22</sup>, reduzem solubilidade da matriz extracelular, estimulam liberação de moléculas pro-inflamatórias (por exemplo, IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  e metaloproteases), reduzem fibroplasia por meio de inibição de atividade de fibroblastos<sup>66</sup>, inibem ativação e proliferação de queratinócitos<sup>22</sup> e reduzem capacidade de macrófagos de remover células apoptóticas.<sup>69</sup> Experimentalmente, feridas diabéticas apresentam fase inflamatória persistente, atraso para formar tecido de granulação e redução de força tênsil da cicatriz final.<sup>86</sup>

### **4.3.2 Impacto de feridas**

Após incisões cirúrgicas e pequenas lacerações, úlceras diabéticas, venosas e feridas por compressão são as feridas mais comuns no mundo. Enquanto a maioria das incisões e lacerações são classificadas como feridas agudas e frequentemente cicatrizam sem complicações, úlceras são refratárias a cicatrização e requerem tratamentos

dispendiosos. Ademais, enquanto feridas agudas tendem a se tornar um problema cada vez menos frequente devido a avanços de cirurgia minimamente invasiva, feridas crônicas tendem a aumentar juntamente com o aumento de populações susceptíveis, como idosos, obesos e diabéticos. Em anos recentes, globalmente, houve 4.5, 9.7 e 10 milhões de úlceras de pressão, venosas e diabéticas, respectivamente.<sup>69</sup> A prevalência de úlceras por pressão em pacientes hospitalizados tem sido relatada para 14% a 21% durante a última década e o custo anual global foi estimado recentemente em 5 a 8,5 bilhões de dólares.<sup>90</sup> Estudos preliminares realizados no Brasil revelaram uma prevalência de úlceras de pressão para enfermarias, unidades cirúrgicas e UTI de, respectivamente, 5%, 39,5% e 41%.<sup>1</sup> A prevalência de úlceras venosas foi estimada em 0,06% a 1,5% tanto em âmbito nacional quanto internacional.<sup>1</sup> O número de úlceras venosas e feridas por compressão estão crescendo em uma taxa anual de 6–7%; o crescimento é ainda maior para úlceras diabéticas (9%). Infelizmente, a quantidade de úlceras crônicas está crescendo muito mais rapidamente do que a implementação de novas terapias.<sup>69</sup>

Feridas crônicas podem durar anos ou até mesmo décadas.<sup>11</sup> Durante esse tempo, elas podem ter impacto significativo na saúde e qualidade de vida de pacientes e familiares, causando dor, perda de função e de mobilidade, depressão, ansiedade, constrangimento, isolamento social, prejuízos financeiros, hospitalizações prolongadas, morbidade crônica, mutilações e, até mesmo, a morte.<sup>10,11,91</sup> Essas feridas complicadas causam graves tensões físicas e emocionais a pacientes.<sup>5,14,15,36</sup>

A incidência de feridas crônicas tem crescido significativamente em anos recentes a ponto de ser referidas como “epidemia oculta”.<sup>10–12</sup> Estima-se que 1 a 2% da população de países desenvolvidos sofrerá o problema durante a vida.<sup>10,11,15</sup> Em próximas décadas, o grande aumento da população idosa tende a aumentar esses números uma vez que envelhecimento está associado com dificuldades de cicatrização e aumento de ocorrência de comorbidades, como hipertensão venosa, obesidade, doença vascular periférica e, mormente, DM.<sup>8,10,15,36</sup> Feridas crônicas precedem 85% de todas amputações, enquanto úlcera diabética é causa de 70% de todas amputações de membros inferiores.<sup>11,69</sup> Há uma amputação a cada 30 segundos no mundo devido a uma úlcera diabética. A taxa de mortalidade em 5 anos após uma amputação tem sido estimada em 40 e 70% e é mais alta após grandes amputações. Infelizmente, eventos como infecções, amputações e morte como consequência de uma ferida são comuns, mas poderiam ser evitados com tratamento adequado.<sup>11</sup>

#### 4.3.2.1 Prevalência e custos

Atualmente, não há dados precisos sobre prevalência e incidência ou de custo real de tratamento de diversos tipos de feridas crônicas ao redor do mundo. Essas informações são indispensáveis para planejamento de políticas nacionais de saúde, pois a quantificação do problema é importante guia para envio de recursos médicos (geralmente escassos) destinados a pesquisa e tratamento de complicações relacionadas a cicatrização cutânea.<sup>10-12,14</sup>

Embora cifras exatas sejam desconhecidas, custos terapêuticos são multibilionários ao redor do mundo (13 a 15 bilhões de dólares, em 2010).<sup>10,15</sup> Nos EUA, foi estimado (entre 2003 a 2011) que feridas crônicas afetaram 5,7 a 6,5 milhões pessoas (2% da população) a um custo anual de 20 a 25 bilhões de dólares para os serviços de saúde<sup>10,13-15</sup>, com cerca de 2 bilhões gastos apenas com uso de curativos complexos.<sup>37</sup> Nesse país, o mercado anual de curativos é avaliado em 4,4 bilhões de dólares, com um crescimento esperado de aproximadamente 7% ao ano. O custo estimado de tratamento para uma úlcera de pé diabético é de 9 mil dólares para lesões simples, 17 mil para feridas infectadas e 45 mil para uma amputação.<sup>36</sup> No Reino Unido, o custo estimado conservadoramente é de 3,4 a 4,6 bilhões por ano (em 2005), o que representa cerca de 3% do total de gastos de saúde para o mesmo período.<sup>10-12,92,93</sup> Isso provavelmente está subestimado porque recente estudo feito no País de Gales, usando estimativas de prevalência e custos oriundos do serviço nacional de saúde daquele país, concluiu que feridas crônicas têm uma prevalência de 6% e consomem, no mínimo, 5,5% do orçamento total<sup>14,11,13</sup>. Na Inglaterra, o custo para tratamento de úlceras de decúbito foi estimado em até 6.500 libras/paciente (> 8.000 dólares).<sup>10,69,93</sup> Similarmente, nos EUA, a média de custo de serviços tipo *Medicare* em tratamento de úlceras de compressão e arteriais (os dois tipos de feridas mais dispendiosas) foi de 3.696 e 9.015 dólares/paciente, respectivamente.<sup>69</sup>

A necessidade de cuidados com ferida pós-cirúrgica também cresce intensamente; 40 milhões de internações cirúrgicas foram realizadas nos Estados Unidos em 2000, seguidos de perto por 31,5 milhões cirurgias ambulatoriais. O cuidado de feridas agudas tem significado importante não somente em situações de guerra, mas também em desastres naturais e ataques terroristas. Outro problema crescente refere-se à cicatrização inadequada de feridas, um mercado anual que consome 12 bilhões de dólares.<sup>14</sup>

Feridas contaminadas ou infectadas são susceptíveis a não cicatrização, resultando em significativa morbimortalidade. Em cuidado de feridas, portanto, é fundamental evitar infecções.<sup>79</sup> Estudos clínicos têm sugerido que cerca de 80% de feridas tratadas em serviços de emergência são contaminadas. Quando lesões contaminadas têm sua contagem bacteriana reduzida abaixo de  $10^5$  microrganismos/grama, a taxa de sucesso de fechamento cirúrgico, sem a ocorrência de infecção, é de cerca de 100%.<sup>33,73</sup> Feridas complicadas ou infectadas requerem internação hospitalar e apresentam um custo 2 a 6 vezes maiores do que feridas que progridem normalmente para cicatrização.<sup>92</sup>

Atualmente, no mundo, há mais de 415 milhões de adultos com DM. Prevê-se que a prevalência chegue a 640 milhões (1 em 10) em 2040 (IDF 2015). O tratamento do diabetes é responsável por 12% de despesas globais de serviços de saúde (USD 673 bilhões).<sup>94</sup> No Brasil estimou-se (2014) que cerca de 11,9 milhões de pessoas, entre 20 e 79 anos, eram portadoras de diabetes, podendo chegar a 29,2 milhões em 2035.<sup>95</sup> Nos EUA, a incidência anual dessas doenças tem variado de 1,96 a 17 milhões, onde causam 268 mil mortes e custam anualmente entre 18 a 94 bilhões de dólares.<sup>76,84,92</sup> Nesse país, o DM é a terceira causa principal da morte e suas complicações e aproximadamente 60% de todas as amputações não-traumáticas são realizadas em pacientes diabéticos. A prevalência de feridas nesses pacientes é de 4% a 10%.

Complicações de pé diabético são a causa mais comum para internações de pacientes com diabetes, muitas vezes resultando em amputações. Anualmente, cerca de 5% dos diabéticos desenvolvem ulcerações em pés e 1% sofre amputações.<sup>90</sup> Em 2010, só nos EUA, o custo estimado para o tratamento de úlceras diabéticas foi de 39 bilhões de dólares.<sup>12</sup> No Brasil, esses os custos são desconhecidos, mas devem ser altos devido a deficiências em nosso sistema de saúde.<sup>1</sup>

A causa principal de lesões diabéticas é atribuída à neuropatia diabética associada a perda de sensibilidade. O controle da glicemia não resulta obrigatoriamente em cicatrização.<sup>1</sup> Amputações tem elevado custo financeiro (cerca de 40 mil dólares para uma ferida em membro inferior)<sup>5,69</sup>, social e emocional, resultando em limitações em pacientes jovens em idade produtiva. Tem sido evidenciado que quanto mais antiga a ferida, maior a probabilidade de amputação.<sup>5</sup>

Em suma, feridas agudas e crônicas representam um imenso custo financeiro e social para a sociedade, não somente como gasto econômico direto de recursos públicos, mas também como redução de produtividade e qualidade de vida.<sup>11,13,14,68</sup>

### 4.3.3 Avaliação de feridas

Para tratamento adequado de feridas, uma avaliação completa de lesões deve ser feita para determinar fatores de retardo de cicatrização, incluindo estilos de vida inadequados, distúrbios psiquiátricos e doenças vasculares (arteriais e venosas), metabólicas (DM, hipertensão arterial, obesidade), autoimunes (artrite reumatoide, lúpus, entre outras.) e neoplásicas; a simples correção desses problemas pode resultar em cicatrização. Feridas devem ser examinadas para determinar tipo e localização, condição do leito cruento (sujidades, biofilme, tecidos necróticos, tecido de granulação, exsudato, odor, infecção) e condições de pele circunvizinha (dermatite, maceração). É importante também determinar tratamentos prévios aplicados na lesão (curativos, uso de antissépticos). A cada troca de qualquer tipo de curativo oclusivo, feridas devem ser avaliadas para ver se estão melhorando, piorando ou se estão estagnadas.<sup>96</sup>

## 4.4 BIOFILMES

Biofilmes são películas microbianas aderidas a superfícies orgânicas ou inorgânicas. Comumente conhecidos como “limo”, são produzidos por comunidades bacterianas proliferantes.<sup>75</sup> Biofilmes contém colônias de patógenos resistentes à erradicação e correspondem a forma predominante em que bactérias sobrevivem.<sup>96-99</sup>

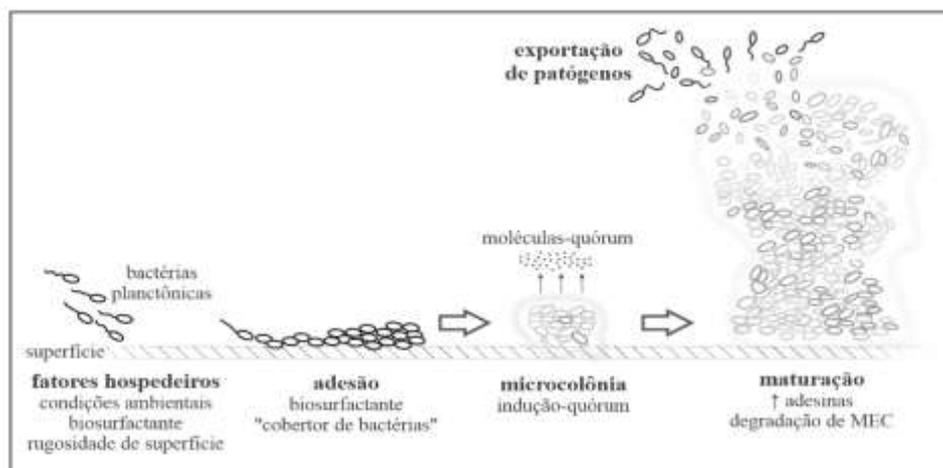
Biofilmes são formados por uma matriz hidratada (glicocálix, substância polimérica extracelular – SPE), composta de polissacarídeo de adesão intercelular (PAI), proteínas de adesão extracelular e DNA extracelular (DNAe).<sup>75,84,96-100</sup> Biofilmes têm estrutura tridimensional e são atravessados por canais de água por onde fluem nutrientes e escórias metabólicas.<sup>15,84</sup> A vasta maioria de seu volume (80% - 85%) é formada por SPE, com o restante (15% - 20%) correspondendo a bactérias.<sup>84</sup>

No biofilme há microambientes que variam de oxigenação, pH, osmolaridade e composição química, permitindo desenvolvimento de bactérias de dezenas de grupos particulares, que podem coexistir sinérgica ou competitivamente.<sup>15,84</sup> O tipo e o número de patógenos diferem significativamente de ferida para ferida. Diversos estudos têm identificado até 17 gêneros (aeróbicos e anaeróbicos) e 60 diferentes espécies de bactérias.<sup>84</sup> O biofilme não é uniformemente distribuído ao longo da ferida e diferentes setores do biofilme podem conter apenas uma espécie de bactéria.<sup>96,97,99</sup> No entanto, os

biofilmes, especialmente em feridas crônicas, geralmente contém apenas um tipo de patógeno, sendo o *S. aureus* e a *P. aeruginosa* os mais comuns.<sup>99</sup>

Placa dentária, infecções urinárias e oculares e feridas crônicas são exemplos de condições que estão relacionadas com presença de biofilme.<sup>101-104</sup> Doenças cutâneas associadas a biofilmes incluem queimaduras, feridas por compressão, infecção de sítio cirúrgico e úlceras de pé diabético<sup>76,84,92</sup>, sendo úlceras diabéticas possivelmente as mais frequentes.<sup>75</sup> Biofilme também está presente em feridas que cicatrizam normalmente. Isso sugere que existe um balanço entre a resposta do hospedeiro e a ação bacteriana, com a presença de biofilme desviando o equilíbrio em favor de patógenos.<sup>68,96</sup>

Em ambientes naturais, estima-se que 99,9% de todos microrganismos conhecidos estão fixados a uma superfície devido a vantagens nutricionais e protetivas associadas a vida em populações aderentes.<sup>84</sup> A maioria de patógenos também produz biofilmes.<sup>92</sup> Suas formas planctônicas (bactérias livres e flutuantes)<sup>105</sup>, por meio de movimentos flagelares e *brownianos* (movimento aleatório de partículas suspensas em um fluido resultante da sua colisão com átomos ou moléculas em rápido movimento presentes no fluido), alcançam uma superfície exposta condicionante, como leito de feridas (**Figura 7**). Então, superam forças eletrostáticas repulsivas entre o substrato e a parede celular e aderem à superfície. Em seguida, formam rapidamente microcolônias que começam produzir biofilme e pequenas moléculas de sensibilização (moléculas-quórum, moléculas autoindutoras). As moléculas-quórum desencadeiam expressão de genes específicos, que resultam em produção de fatores de virulência (por exemplo, proteases e toxinas) e moléculas de adesão (por exemplo, lipopolissacarídes) bem como inibem proliferação de células imunológicas e estimulam maturação de biofilme pela comunidade bacteriana.<sup>84,96,105</sup> O biofilme se forma dentro de 24 horas e está maduro em torno do sexto dia. Após 9 a 12 dias, bactérias individuais podem se destacar do biofilme e se espalhar para outras áreas, resultando em disseminação da infecção. À medida que se desenvolve, o biofilme fixa-se cada vez mais a superfície e aumenta de tamanho por meio dessa exportação e ressemeadura de seus próprios patógenos.<sup>15,92</sup>

**Figura 7** - Desenvolvimento de biofilmes.

**Fonte:** Adaptação do autor (baseado em Omar e colaboradores, 2017).<sup>84</sup>

Biofilme é fator predisponente a desenvolvimento de infecções<sup>83,94,106</sup> crônicas e principal obstáculo para cicatrização de lesões.<sup>15,68,78,96,99</sup> Em feridas crônicas contaminadas ou cobertas por biofilmes, tratadas adequadamente, foi estimado que o tempo de completa cicatrização seja de cerca de 7 semanas para 30% das lesões e 12 semanas para 60% das feridas.<sup>76</sup> Biofilmes podem retardar cicatrização mesmo em ausência de sinais clínicos de infecção.<sup>68</sup> Eles estão envolvidos em pelo menos 80% de infecções bacterianas em feridas crônicas.<sup>15,83,84,87,96,109</sup> Um estudo constatou que 60% de amostras de desbridamento de feridas crônicas continham biofilme, contra apenas 6% de biópsias de feridas agudas.<sup>84,104</sup> Conseqüentemente, estratégias de tratamento de feridas necessitam incluir prevenção e remoção de biofilme.<sup>78</sup>

Há muitos mecanismos pelos quais o biofilme pode ser implicado em retardo de cicatrização, incluindo indução de resposta inflamatória de baixo grau persistente, produção de infecções locais ou sistêmicas, bloqueio físico para formação de tecido de granulação e para epitelização.<sup>92,96</sup>

Microrganismos cobertos por biofilme apresentam maior tolerância tanto a antibióticos locais ou sistêmicos (50 a 1.500 vezes) quanto a reações imunológicas;<sup>15,66,68,78,83,84,96,97,100,105,107,110</sup> A resistência tem sido atribuída a mecanismos múltiplos, incluindo (1) bloqueio mecânico contra ressecamentos, lavagens e penetração de agentes antimicrobianos, células inflamatórias e anticorpos; (2) redução de taxa metabólica bacteriana, o que impede efeito de antibióticos que requerem atividade metabólica e replicação microbiana intensa (por exemplo, beta-lactâmicos); (3)

evasão de ação do sistema imunológico (leucócitos, anticorpos e sistema complemento); e (4) produção de enzimas que degradam antibióticos (por exemplo, B-lactamase).<sup>15,84,87,92,96,99</sup>

O biofilme não apenas é difícil de erradicar<sup>15,84,87,105,111</sup>, mesmo com uso de remoções mecânicas diretas e lavagens de feridas, mas também é capaz de crescer e amadurecer dentro de 10 a 72 horas, tanto *in vivo* quanto *in vitro*, pois os microrganismos remanescentes são capazes de refazer o biofilme.<sup>84,87,100</sup> Desbridamentos químicos ou mecânicos são incapazes de remover totalmente biofilmes, mas são a melhor conduta para reduzi-los e rompê-los. Isso pode minimiza resistência de biofilme a antibióticos por curtos períodos (cerca de 24 a 72 horas) uma vez que as bactérias subjacentes ficam expostas.<sup>15,83,84,92</sup> Ruptura de biofilmes obriga patógenos previamente quiescentes a proliferar em tentativa de reconstituir o biofilme, resultando em aumento de captação de nutrientes e metabólitos, tornando o microrganismo, assim, mais sujeito a penetração de antibióticos.<sup>15,87</sup> O biofilme também é resistente a diversas substâncias antimicrobianas tópicas, incluindo polihexanida,<sup>108</sup> iodóforo,<sup>112</sup> antibióticos tópicos<sup>113</sup> e prata iônica.<sup>68,114</sup> Por conseguinte, uma abordagem multimodal é o melhor método de combate a biofilmes e isso inclui uso combinado de desbridamento, antisepsia, uso de curativos antibióticos capazes de eliminar bactérias resistentes, uso de antimicrobianos tópicos com capacidade de penetração em biofilme, uso de agentes dispersantes, controle de comorbidades e, ocasionalmente, uso de antibióticos sistêmicos.<sup>15,68,76,83,84,99,107</sup>

Detecção de certeza de biofilmes é um desafio.<sup>15,92,96</sup> Atualmente, apenas microscopia especializada (óptica e eletrônica) pode definitivamente identificar o problema por meio de visualização direta de bactérias.<sup>68,83,92,96</sup> O diagnóstico clínico não é absoluto, pois pode ser difícil distinguir macroscopicamente biofilmes de sujidades, depósitos de fibrina e de *debris*.<sup>76</sup> No entanto, é possível diferenciar biofilmes de sujidades a partir de aparência e comportamento. *Debris* correspondem a uma camada de tecido desvitalizado que recobre o leito cruento. Já biofilmes originam-se de microrganismos, podem ter aspecto de “limo” (placas ou camadas translúcidas, brilhantes e gelatinosas) e, quando removidas por desbridamento, podem refazer-se em horas a dias. Ademais, biofilmes são aderidos fortemente a feridas, não melhoram com uso de desbridamento químico, de antibióticos (locais ou sistêmicos) ou de antissépticos e, uma vez removidos por desbridamento mecânico, se refazem rapidamente em poucos dias. A presença de biofilme deve ser assumida como causa de

retardo de cicatrização em lesões crônicas que não reduzem sua área > 40% (ou > 50% para úlceras de pé diabético) após quatro semanas de tratamento adequado para a ferida, incluindo controle de comorbidades.<sup>75,76,92,96</sup>

#### 4.5 CURATIVOS OCLUSIVOS

Curativo oclusivo é uma cobertura física colocada sobre feridas com intenção de favorecer cicatrização.<sup>24</sup> Idealmente, um curativo oclusivo deve apresentar as seguintes propriedades<sup>2,24,16,17,19,20,23,79,92,91,115,116</sup>:

- Mantém a ferida úmida;
- É impermeável a microrganismos e permeável a gases (vapor d'água e oxigênio);
- É capaz de aprisionar patógenos em suas malhas;
- É atóxico e estéril;
- É capaz de absorver exsudatos sem permitir vazamentos, de modo a deixar a ferida úmida e sem maceração;
- Reduz a perda de calor, mantendo a ferida aquecida;
- Mantem pH ótimo para cicatrização;
- Reduz contaminações e evita infecção de ferida;
- Minimiza desconforto de uso e de trocas de curativos;
- Reduz desconforto causado diretamente por feridas (incluindo dor);
- Protege a ferida contra traumas;
- Facilita epitelização;
- Volume reduzido;
- Capacidade de preencher espaços mortos de feridas cavitárias;
- Transparência que permite visualização do leito da ferida;
- Favorece formação de cicatrizes estéticas;
- Fácil aplicação;
- Custo reduzido.

Atualmente, curativos oclusivos são os mais usados em tratamento de lesões cutâneas, variando desde mel<sup>15</sup>, plantas medicinais e gazes não aderentes até substitutos artificiais de pele<sup>110</sup> e curativos enriquecidos com antibióticos, fatores de crescimento,

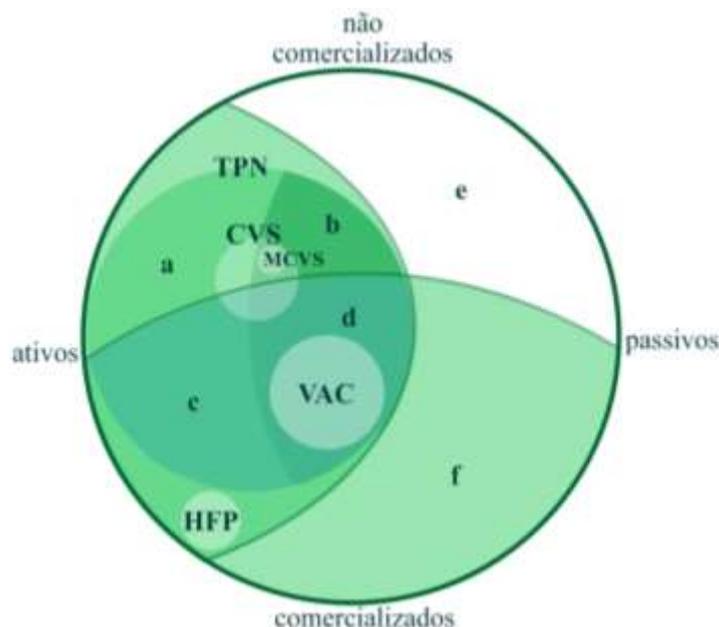
citocinas e células.<sup>2,22,24,66,69,115,115</sup> Há centenas de opções (cerca de 1.500, até 2014, só nos EUA) e, para aumentar a confusão, muitas indicações de uso são providas pela indústria, cada uma prometendo vantagens em termo de combate a infecção e de aceleração de cicatrização.<sup>2,16,19,20,24,33,36,79,92,115,117</sup> Embora haja grande variedade de curativos, nenhum tipo atende a requisitos necessários para a abordagens de todos tipos de feridas.<sup>66</sup> A maioria dos produtos é usada empiricamente, sem experimentação clínica ou laboratorial.<sup>22,41</sup>

Em termos gerais, curativos oclusivos podem ser classificados como passivos ou ativos (**Figura 8**). Os primeiros exercem apenas função de barreira física, com ou sem efeito absorvivo (por exemplo, gaze). Curativos ativos, além de ação de cobertura, entregam (liberam) para o leito princípios ativos de natureza diversa, que podem ser físicos (por exemplo, pressão negativa), químicos (por exemplo, hidrogeis) ou biológicos (por exemplo, fatores de crescimento).<sup>2</sup> TPN são curativos ativos que aplicam sucção em feridas. Dispositivos microdeformacionais de TPN são sistemas que causam microssaliências em superfícies feridas por meio de uso de esponjas como material de sucção. Muitos dispositivos comercialmente disponíveis se enquadram nessas definições; o VAC é o mais comumente usado.<sup>41</sup> CVS são um conjunto heterogêneo de equipamentos simplificados criados a partir de modificações da TPN padrão (VAC).<sup>38</sup> Por conseguinte, podem utilizar materiais básicos e prontamente acessíveis, microdeformacionais ou não (por exemplo, gaze, poliexametileno biguanida, entre outros – **APÊNDICE A**). Diversos modelos de CVS não são disponibilizados comercialmente, seja por usar componentes rudimentares de segurança duvidosa (por exemplo, materiais não estéreis, ausência de regulagem de pressão subatmosférica), seja por serem pouco estudados.<sup>27,40,47,52</sup> HFP é um tipo de curativo ativo que usa íons prata e hidrofibras sintéticas como agentes<sup>2</sup> e é o curativo mais usado para tratamento de feridas contaminadas no hospital-sede do presente ensaio clínico.

Novos curativos oclusivos capazes de interagir com o exsudato e formar uma camada úmida não aderente têm sido propostos nas duas últimas décadas.<sup>21</sup> Esses curativos inovadores podem ser compostos de materiais naturais, polímeros ou uma combinação de ambos e estão disponíveis como filmes finos, esponjas ou geis. Eles podem ser classificados como curativos hidrocoloides, curativos de alginato e curativos não-alginato. Esses produtos geralmente têm sido indicados somente após falha de tratamento de curativos oclusivos tradicionais.<sup>41</sup> Não obstante seus benefícios potenciais, esses materiais podem apresentar diversas desvantagens que restringem uso, incluindo

elevado custo, necessidade de trocas frequentes, falta de transparência, aderência a leito cruento, risco de proliferação de patógenos e de reações alérgicas.<sup>22,24</sup>

**Figura 8** – Curativos oclusivos (incluindo os citados na monografia).



**Fonte:** Elaboração do autor.

**Legendas:** Dispositivos de TPN: não-comercializados: não-microdeformacionais (a) e microdeformacionais (b) (por exemplo, MCVS); comercializados: não-microdeformacionais (c) e microdeformacionais (d - por exemplo, VAC System). Curativos passivos: não-comercializados (e) e comercializados (f).

#### 4.5.1 Cicatrização úmida

Conhecida por Hipócrates em 400 a.C., a cicatrização úmida tornou-se esquecida por séculos, tendo ressurgido em 1948 quando um dermatologista suíço notou que úlceras de pernas tratadas com botas de Unna cicatrizavam mais rapidamente se mantidas umedificadas sob as faixas. Em 1962, esses achados foram confirmados por Winter<sup>16</sup>, cujas pesquisas acerca dos benefícios de se manter um ambiente úmido para a cicatrização repercutiu até os nossos dias, estimulando significantes pesquisas no campo de curativos úmidos.<sup>36,118</sup>

Manutenção de umidade se refere a capacidade de remover transudatos e exsudatos de uma ferida, mas não totalmente a ponto de dessecá-la. Curativos usualmente alcançam a capacidade por combinação de três mecanismos: transpiração: escape de vapor através da superfície do curativo; absorção: retenção de líquidos entre interstícios do curativo (poros e entre fibras); retenção: captura por meio da formação de um gel coesivo.<sup>23</sup> Embora manutenção de umidade seja um estímulo à epitelização,

acúmulos de fluidos podem macerar a pele circundante e causar infecções. Uma ferida muito exsudativa pode ser tratada com curativos oclusivos absorventes para tirar excesso de exsudatos e evitar danos à pele, mas, na prática clínica, a taxa de sucesso de curativos oclusivos habituais tem sido limitada. Em anos recentes, HFP foi introduzida com a proposta de resolver a limitação.<sup>17,118</sup>

#### **4.6 HIDROFIBRA PRATA**

Hidrofibra prata (HFP, *Aquacel Ag<sup>+</sup> Extra<sup>TM</sup> – Convatec Inc., ER Squibb & Sons, North Caroline – USA*) é um curativo estéril de fibras hidrofílicas não tecidas composto por uma (fitas) ou duas (extra) camadas de carboximetilcelulose sódica impregnadas com 1,2% de prata iônica, aprimorada com ácido etilenodiamino tetraacético, cloreto de benzentônio e reforçado com fibras de celulose regenerada. O curativo é capaz de absorver grandes quantidades de exsudatos e bactérias, criando um gel macio e coeso que se adapta intimamente a superfície ferida, mantendo um ambiente úmido que auxilia remover tecidos necróticos (desbridamento autolítico). Ambiente úmido na ferida e controle bacteriano contribuem para a cicatrização e reduzem risco de infecção. A prata iônica incorporada ao curativo destrói microrganismos patogênicos, tanto planctônicos, quanto os presentes no biofilme, incluindo bactérias e fungos. Além disso, HFP é capaz de romper e absorver biofilmes, prevendo sua formação e reorganização, o que aumenta a eficácia da prata contra patógenos. O curativo também atua como barreira mecânica que protege o leito da ferida contra traumas e contaminação bacteriana.<sup>119,120</sup> A tecnologia antibiofilme HFP permite que o produto seja usado em combate a infecções de feridas recalcitrantes em seres humanos e também em animais.<sup>78</sup> A hidrofibra é extensível e se acomoda a movimentos de pele durante movimentos do corpo e previne formação de flictenas<sup>121</sup>.

Estudos clínicos e experimentais têm indicado que curativos com HFP não retardam o processo de cicatrização e proveem evidência adicional da segurança no uso do produto.<sup>21,75,76,78,86,117,122</sup> No tratamento de feridas cirúrgicas, a HFP tem sido associada com menos dor, menos trauma na ferida, maior conforto e melhor retenção de exsudatos em relação a curativos tradicionais de gaze.<sup>119</sup> Seu efeito prolongado sobre feridas tende reduzir o número de trocas e abrevia o tempo de internação hospitalar.<sup>119</sup>

HFP tem sido considerada uma das mais promissoras coberturas atualmente disponíveis<sup>18</sup>, apresentando custo-benefício e resultados favoráveis. A prata tem se

mostrado como opção viável de tratamento em queimaduras, feridas agudas, ulcerações crônicas<sup>86</sup>, úlceras de pressão, úlceras varicosas e feridas cirúrgicas, produzindo condições que favorecem a cicatrização, incluindo aquecimento e umidade local.<sup>118,123</sup>

#### **4.6.1 Mecanismos de ação**

##### **4.6.1.1 Absorção vertical**

Curativos HFP são formados por milhares de microfilamentos não entrelaçados de carboximetilcelulose sódica. Eles têm a capacidade de absorver diretamente para o interior de microfibras (absorção vertical, hidroabsorção) maiores quantidades de exsudatos<sup>76,118</sup>, que podem chegar até 30 vezes o seu peso líquido.<sup>124</sup> O resultado final da hidroabsorção é a formação de um gel (gelificação). Absorção vertical contrasta com ação de curativos comuns, que absorvem por capilaridade e retém líquidos em espaços entre microfibras (absorção lateral). A absorção vertical permite que líquidos produzidos por feridas sejam armazenados imediatamente acima da lesão e não em seu interior. A hidroabsorção oferece as seguintes vantagens: redução de absorção lateral de líquidos, minimizando escape de fluidos pelas bordas da ferida e reduzindo taxas de danos a pele perilesional (maceração e escoriações); aumento de capacidade de retenção de fluidos; retenção de líquidos, mesmo sob compressão da lesão (por exemplo, uso de malhas compressivas).<sup>118,119,123,125-128</sup>

##### **4.6.1.2 Gelificação**

Após a absorção de exsudatos, a HFP, inicialmente de aspecto fibroso, se transforma em gel opaco espesso amolecido, que se molda a lesão, preenchendo reentrâncias e cavidades em que bactérias podem proliferar. A microadaptação do gel a contornos da lesão também permite vedamentos mais completo de leito de feridas, o que favorece manutenção de ambiente local úmido ótimo.<sup>96,118,125,128,128,129</sup> O gel não é aderente e pode ser facilmente removido sem danos para tecidos lesionados.<sup>118</sup> A gelificação contribui para diminuição de contaminação cruzada e de risco de infecção durante a remoção do material.<sup>96,107,125-127,130-132</sup>, bem como promove imobilização de bactérias.<sup>76,96</sup>

#### 4.6.1.3 Microclima

Absorção do excesso de exsudato pela HFP ajuda a criar um ambiente úmido e aquecido favorável a cicatrização.<sup>119,123,125-127,130</sup> Ademais, o gel forma uma cobertura hidratada que retém umidade e calor na ferida, o que favorece o processo de cicatrização.<sup>97,119</sup>

#### 4.6.1.4 Desbridamento autolítico

Autólise (citólise) corresponde à autodestruição celular por meio de liberação de enzimas lisossômicas. Na autólise, fatores físicos e/ou químicos lesivos causam uma cascata de sinalização intracelular que resulta em instabilidade de membrana lisossômica de células danificadas ou necróticas. A instabilidade é seguida por ruptura do lisossomo, extravazamento de enzimas hidrolíticas para o citoplasma (proteases, lipases, glicosidases) e destruição celular por dissolução de organelas. Agentes que causam desbridamento autolítico, como a HFP, atuam por meio de ativação de colagenases endógenas em células presentes em feridas para remover componentes desvitalizados e favorecer a deposição de tecido regenerado ou cicatricial.<sup>33,63,126,129,130</sup>

#### 4.6.1.5 Efeito antibiótico

À medida que o exsudato da ferida penetra na placa da hidrofibra, patógenos começam a entrar em contato com um antimicrobiano de largo espectro - os íons prata - que diminui o risco de infecções locais e sua disseminação.<sup>19,21,76,83,94,117</sup> Os mecanismos de ação da prata incluem bloqueio de respiração celular em cadeia de citocromos e em transporte de elétrons, bem como em ligação e bloqueio de tradução de DNA de bactérias e seus esporos, assim reduzindo a sua capacidade de replicação. A prata é considerada eficaz contra todos os tipos conhecidos de bactérias, fungos e alguns vírus. A prata também é descrita como eficaz contra mal odor.<sup>79,91</sup>

Como estão ligados quimicamente à hidrofibra, íons prata não se difundem para a área cruenta, o que reduz o risco de toxicidade sistêmica causada por absorção excessiva da prata iônica. A atividade antimicrobiana é rapidamente eficaz e sustentável por até 14 dias.<sup>101,103,119,125-127</sup> O espectro de ação é amplo e inclui patógenos multirresistente<sup>17,76,133</sup> como *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (incluindo resistentes a meticilina), *Klebsiella pneumoniae* e

enterococos resistentes à vancomicina.<sup>21,68,78,83,94,120,121</sup> Os íons são liberados controladamente por meio de oxidação quando os átomos de prata entram em contato com o exsudato absorvido.<sup>79,125-127</sup> Como mecanismo antimicrobiano adicional, a gelificação retém o exsudato e aprisiona bactérias.<sup>91,91,119</sup> Por conseguinte, a HFP é capaz de responder a condições locais da ferida ao formar um gel coesivo quando em contato com exsudatos e proporcionar atividade antimicrobiana modulada à carga bacteriana presente nas lesões.<sup>101,103</sup>

Graças a seus efeitos antibióticos, a HFP tem sido considerada segura para o tratamento de feridas contaminadas e infectadas.<sup>124</sup> Há um sinergismo potencial entre a HFP e o uso de antibióticos sistêmicos. Resistência microbiana à prata é rara, mas, infelizmente, tem sido descrita.<sup>79,91,94</sup> Ademais, o íon tem limitada penetração tissular, de modo que o produto não é indicado para tratar infecções de tecidos mais profundos, como celulites.<sup>15</sup> Em feridas agudas, especialmente em queimaduras, as propriedades antibacterianas da HFP destina-se a prevenir a infecção, enquanto em feridas crônicas o objetivo é reduzir a carga bacteriana.<sup>91</sup>

#### 4.6.1.6 Ruptura de biofilme

HFP é uma cobertura antimicrobiana capaz de enfraquecer o biofilme, permitindo que a prata iônica atue mais rapidamente e seja mais eficaz em tratamento de feridas infectadas. A hidrofibra contém, além de íons prata, um quelante metálico (ácido etilendiaminotetra-acético - EDTA) e um surfactante (cátion quaternário cloreto de benzetônio).<sup>75,83</sup> O quelante tem ação detergente capaz de romper o biofilme e expor bactérias encastoadas<sup>76</sup>; o quelante também se liga à prata, reduzindo sua ligação com matéria orgânica presente na ferida e na matriz do biofilme, incluindo proteínas e polissacarídeos do exsudato. No entanto, a carga negativa da parede celular de patógenos consegue atrair a prata com uma força que supera a ligação do íon ao quelante. Assim liberada, a prata se liga aos microrganismos invasores, exercendo efeito bactericida. Além do mais, o quelante se liga a diversos íons responsáveis pela manutenção da estrutura do biofilme, como magnésio e cálcio, o que contribui para a ruptura do biofilme e maior exposição de bactérias as íons prata.<sup>96,120</sup> A prata também é capaz de inativar enzimas proteolíticas ao remover zinco de metaloproteinases, o que reduz a degradação de fatores de crescimento e promove formação mais rápida de tecido de granulação.<sup>13</sup> O surfactante predispõe a matriz do biofilme e a parede

bacteriana à ruptura ao reduzir a tensão superficial dessas estruturas, tornando microrganismos mais vulneráveis à ação de íons prata. A atuação antibiótica sinérgica dos três componentes pode ser até 100 vezes mais eficaz do que a ação isolada da prata.<sup>120</sup>

Em estudos clínicos e laboratoriais, a HFP tem revelado significativa capacidade de eliminar biofilmes e prevenir o seu recrudescimento.<sup>21,75</sup> Estudos clínicos têm associado o uso da HFP com redução de dimensões de feridas crônicas (úlceras varicosas), mais pronunciadamente de lesões infectadas em que a existência de biofilme é muito provável.<sup>21,124</sup>

#### 4.6.1.7 Acidificação

O curativo de HFP é moderadamente ácido (pH: 5,5) devido à presença de hidrofibra e de EDTA. A acidez potencializa a atividade antimicrobiana da prata e reduz a integridade físico-química de biofilmes, aumentando, assim, a suscetibilidade bacteriana a efeitos antibióticos.<sup>83</sup>

Feridas crônicas são alcalinas e feridas agudas, ácidas. Enzimas proteolíticas encontradas na lesão têm pico de atividade em meios alcalinos ou neutros. Portanto, meios ácidos reduzem a degradação de proteínas estruturais e citocinas inibitórias no leite cruento. O efeito sinérgico entre íons prata, EDTA e o cloreto de benzentônio possibilita que HFP seja formulada com baixas concentrações de todos esses componentes, o que reduz o risco de toxicidade local e sistêmica do curativo.<sup>83</sup>

## 4.7 TERAPIA DE PRESSÃO NEGATIVA

### 4.7.1 *Vacuum Assisted Closure System*

O conceito de vácuo foi primeiro apresentado por Evangelista Torricelli no início do século XVII.<sup>33</sup> O primeiro estudo sobre TPN foi conduzido na Rússia<sup>134</sup>, seguido por diversos autores naquele país na década de 1980 e início da década de 1990.<sup>35</sup> Esses estudos iniciais consistiam em uso de curativos semioclusivos succionados por dispositivos ordinários de aspiração e aplicados sobre fraturas expostas para estimular a formação de tecido de granulação. Em 1995, a TPN foi usada pioneiramente na Alemanha para o tratamento de feridas agudas e crônicas.<sup>25,90</sup> Em

1995, Argenta e colaboradores conduziram estudos na Wake Forest University (Winston-Salem, Carolina do Norte), que culminaram com sistematização, patenteamento e divulgação de um produto comercial baseado no uso da pressão negativa (*Vacuum Assited Closure System - VACTM System*).<sup>7,26,28</sup> O dispositivo foi aprovado pelo Food Drug Administration (FDA) em 1997, como método de tratamento de feridas.<sup>24,70,135</sup> Desde então, seus benefícios têm revolucionado o tratamento de feridas em diversas especialidades médicas.<sup>9,27,36,37,41,42,44,58,70,88,90,136</sup>

No Brasil, o VAC foi introduzido em 2003 pela Universidade de São Paulo.<sup>2,137</sup> Em dezembro de 2008, foi patenteado o primeiro CVS com tecnologia nacional, que funcionava com fonte de vácuo hospitalar em regime de sucção contínua, com intensidade regulada por válvula reguladora de pressão negativa (-125 mmHg) e uso de materiais improvisados de baixo custo disponíveis em hospitais públicos, incluindo gaze e drenos de aspiração.<sup>9,24,45</sup>

VAC (**Figura 9**) é formado por: (1) console (*VAC Therapy Unit*) que gera a pressão negativa e controla seus parâmetros; (2) frasco coletor, incorporado ao console, que recebe líquidos drenados da ferida; (3) esponja de poliuretano (PU) com poros de 400–600 mm de diâmetro, que é colocada sobre a lesão (ou dentro de feridas cavitárias); (4) filme adesivo semipermeável de PU que sela o ambiente da ferida e possibilita que uma pressão subatmosférica seja transmitida para a superfície ferida; (5) equipamentos conectores transparentes de plástico polivinil. Como medida de segurança, um sistema de alarme é disparado quando o frasco se torna cheio de líquidos ou quando ocorrem vazamentos excessivos na película adesiva (rupturas ou decolamentos), alertando os profissionais para possíveis problemas de sangramentos, drenagem excessiva de exsudatos ou perda de selamentos em feridas.<sup>26,27,35,41,44,138</sup>

#### **4.7.2 Curativos a vácuo simplificados**

Curativos a vácuo simplificado (CVS) são equipamentos de TPN destituídos de um ou mais componentes eletrônicos. Eles representam uma tentativa de eliminar recursos tecnológicos secundários de modo a facilitar manuseio e reduzir custos. Mas o esforço não deve comprometer a confiabilidade da vacuoterapia.<sup>47,52,135,136</sup> Por exemplo, equipamentos usados devem dispor de dispositivos de controle de sucção para evitar variações extremas de pressão subatmosférica e, em casos de pressões elevadas, evitar exsanguinação através de feridas.<sup>27,33</sup>

**Figura 9 - VAC System.**

**Fonte:** Adaptação do autor (baseado em <https://www.kci-medical.ca>).

CVS são particularmente úteis em situações comuns em países subdesenvolvidos em que uma TPN convencional não está indisponível por falta de recursos econômicos. No entanto, a fabricação e o estudo de eficácia de CVS têm despertado interesse limitado devido à hegemonia de dispositivos existentes no mercado internacional. Atualmente, o VAC é o produto mais conhecido no Brasil e, no mundo, há pelo menos 14 marcas disponíveis.<sup>138</sup> Isso pode explicar porque estudos de CVS têm sido publicados infreqüentemente. A grande maioria é baseada em casuísticas limitadas e não controladas. Os estudos realizados, sobretudo com uso de equipamentos com fonte de sucção hospitalar, estão apresentados no **APÊNDICE A**.

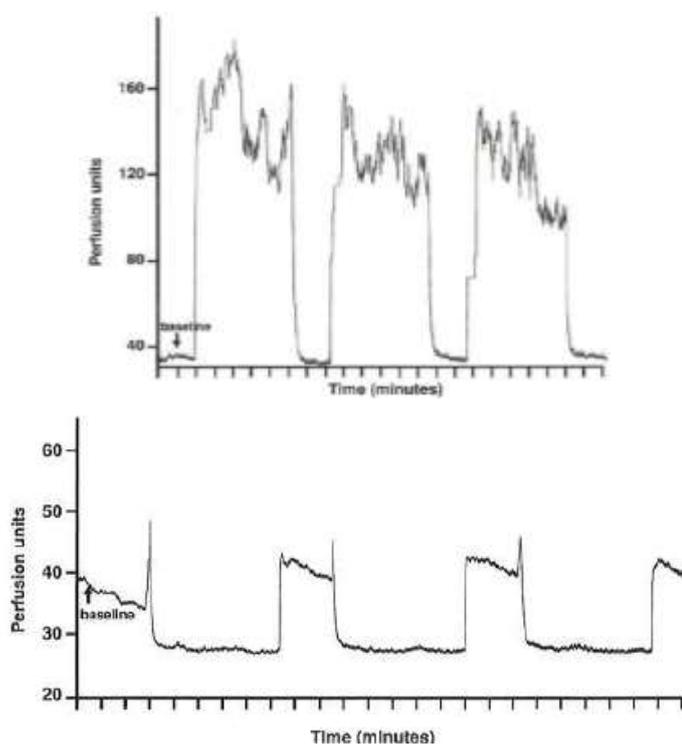
#### **4.7.3 Mecanismos de ação**

Os princípios da TPN foram estabelecidos por Morykas e colaboradores em trabalho experimental pioneiro realizado em porcos.<sup>28</sup> Os autores demonstraram que, no tecido perilesional às feridas produzidas em ratos (2,5 cm, circulares, mediodorsais), ocorreu um aumento na velocidade de fluxo sanguíneo (medida com *LASER Doppler*), tanto em subcutâneo, quanto em músculo subjacente, com pico de velocidade de fluxo quatro vezes maior do que o basal quando -125 mmHg era aplicada em lesões. O aumento na velocidade de fluxo local diminuía em 5 a 7 minutos de aplicação contínua de pressão negativa e finalmente retornava a valores basais. Com pressões de - 400 mmHg ou menos, ocorria queda do fluxo sanguíneo abaixo de valores basais, com um

retorno a linha de base quando a aplicação de vácuo era interrompida (**Figura 10**). Feridas tratadas com TPN também desenvolveram tecido de granulação em taxa significativamente superior, comparada com feridas-controle tratadas com gaze úmida por soro fisiológico. O aumento em tecido de granulação era notado com sucção contínua, mas ainda mais com sucção intermitente.<sup>33,139</sup>

TPN tem sido apontada como modalidade eficaz em tratamento de feridas que não cicatrizam adequadamente com curativos habituais, incluindo feridas crônicas, complexas e contaminadas. A eficácia tem sido atribuída a múltiplos mecanismos de ação, a maioria exclusiva para TPN.<sup>27,30,31,33,35,37,38,40–42,44,56,70,82,90,138,140,141</sup> São descritos quatro mecanismos primários de ação (macro e microdeformação, remoção de fluidos e microclima) decorrentes de efeitos imediatos de TPN, bem como múltiplos mecanismos secundários, mediados tardiamente por meio de sinalização celular.<sup>36,40</sup>

**Figura 10** - Efeito de pressão subatmosférica sobre a perfusão tecidual.



**Fonte:** Morykas e colaboradores (1997).

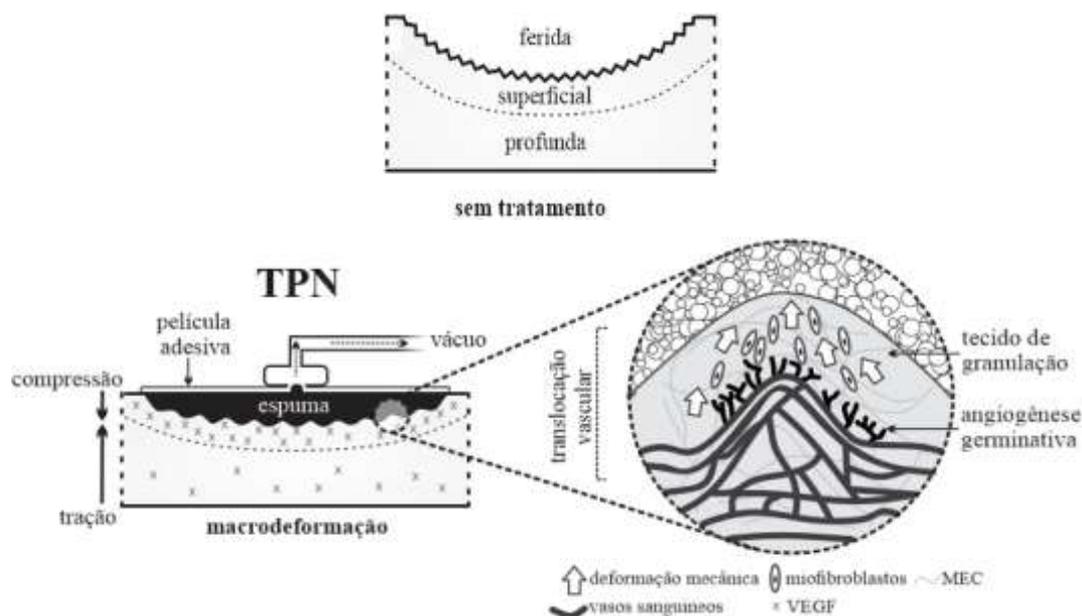
**Notas:** **Acima:** A velocidade de fluxo sanguíneo aumenta com aplicação de -125mmHg (5 minutos) e retorna a níveis basais com interrupção de aplicação (2 minutos). **Abaixo:** A velocidade de fluxo reduz com pressões de - 400mmHg (5 minutos) e retorna a níveis basais com interrupção (2 minutos).

#### 4.7.3.1 Macrodeformação

Macrodeformação se refere ao encolhimento da esponja devido a colapso de seus poros induzido por sucção, o que gera uma força centrípeta sobre a lesão. Sob pressão de -125mmHg, esponjas podem colapsar em até 80% de seu volume.<sup>40,140</sup> Devido à tensão intrínseca da derme e à adesão e elasticidade de estruturas perilesionais, diferentes tecidos se contraem diferentemente. Por exemplo, a baixa elasticidade do escalpo sobre uma rígida calvária se contrai menos que uma grande ferida abdominal em paciente obeso.<sup>36,40,41,140,142</sup> Efeitos mecânicos afetam o citoesqueleto, o que desencadeia uma cascata de sinalização intracelular que, por seu turno, se transforma em uma cascata de efeitos biológicos que incluem remoção de edema, aumento de angiogênese e de fluxo sanguíneo em margens da ferida, redução de colonização bacteriana e formação de tecido de granulação.<sup>142</sup>

A tração gerada por pressão negativa pode substituir a perda de integridade tissular ao prover estabilidade estrutural que favorece proliferação celular<sup>82</sup> e, em paredes corporais móveis (torácica ou abdominal) afetadas por feridas extensas, é capaz de restaurar tensões físicas indispensáveis para realização de funções vitais, como, por exemplo, movimentos respiratórios e contenção de vísceras.<sup>33</sup>

A macrodeformação varia de acordo com a profundidade da ferida. A parte superficial e a profunda são sujeitas, respectivamente, a compressão e a tração. Enquanto a compressão promove colapso dos vasos sanguíneos e consequente hipoperfusão, a tração tem efeito oposto e resulta em hiperperfusão. Por conseguinte, no leito da ferida, ocorre formação de uma zona estreita de hipoperfusão superficial e outra mais ampla, de hiperperfusão profunda (**Figura 11**). Ambas as alterações hemodinâmicas contribuem para cicatrização. Tecidos profundos hiperperfundidos recebem mais oxigênio e nutrientes, enquanto os tecidos superficiais hipoperfundidos e hipóxicos liberam maiores quantidades de VEGF, o que aumenta o estímulo para angiogênese; o VEGF é liberado em resposta a ação de um fator de transcrição (HIF-1 $\alpha$  - *Hypoxia-Inducible Growth Factor-1 $\alpha$* ). A hipóxia superficial pode explicar por que altas pressões locais não são bem toleradas em feridas isquêmicas. Quando a TPN é interrompida, a região superficial é submetida a uma hiperperfusão reativa (aumento de 40 a 50% no fluxo sanguíneo) com duração de alguns minutos antes de retornar a estado normal de perfusão.<sup>41,70</sup>

**Figura 11** - Macro e microdeformação.

**Fonte:** Adaptação do autor (baseado em Daigle e colaboradores, 2013).<sup>70</sup>

O gradiente de liberação de VEGF segue o de hipóxia, ou seja, quanto mais superficial o leito da ferida, maior a hipóxia e maior a concentração de VEGF. O gradiente tem impacto crítico no desenvolvimento de vasos sanguíneos, pois, se um capilar é exposto a uma maior concentração de VEGF, ele tende a desenvolver brotamentos (angiogênese germinativa); se exposto a uma menor concentração, ele dilata sua luz. Esse processo de angiogênese pode ser potencializado pelo fluxo de drenagem de exsudatos que desencadeia um fenômeno de mecanotransdução ainda pouco conhecido. Por conseguinte, alterações microvasculares induzidas por TPN são capazes de aumentar a formação de tecido de granulação já em fases iniciais de cicatrização.<sup>70</sup>

Os efeitos hemodinâmicos previamente mencionados variam de acordo com a intensidade da pressão negativa e com a consistência do tecido. Sucções excessivas podem lesar tecidos, por isso equipamentos de TPN devem ser capazes de limitar elevados níveis de aspiração.<sup>41</sup> Pressão negativa de -125 mmHg fornece maiores benefícios para as alterações do fluxo sanguíneo, embora estudos recentes tenham relatado fluxo de sangue semelhante usando -80 mmHg. Tecidos mais consistentes (por exemplo, músculos) respondem com menores variações em fluxo sanguíneo (quanto mais consistente o tecido, menores as áreas de hiperperfusão e hipoperfusão). Essas

observações reforçam a ideia de que o nível de pressão aplicado deve ser individualizado para cada tipo de tecido exposto.<sup>70</sup>

Imediatamente após aplicação de pressão subatmosférica, as dimensões da ferida se reduzem e a esponja se compacta, assumindo uma consistência sólida. Os efeitos redutores da macrodeformação aumentam gradualmente com pressões negativas decrescentes e estabilizaram então ao redor -75 mmHg e -125 mmHg. Reduções de dimensões de ferida persistem após cessação de aplicação de pressão negativa, embora em grau ligeiramente menor.<sup>142</sup>

#### 4.7.3.2 Microdeformação

Na superfície do leito cruento, a pressão negativa induz a formação de microssaliências fungiformes (microdeformações). As saliências penetram na superfície basal da esponja succionada ao longo de seus poros estreitados.<sup>8,41,57,142</sup> O valor estimado da penetração é, após 3 a 4 dias de TPN, de 400 a 1000  $\mu\text{m}$ .<sup>35</sup> Clinicamente, quanto mais jovem o paciente, maior o grau de penetração.<sup>143</sup> Dimensões de microdeformações estão em escala de micrômetros a milímetros uma vez que os diâmetros de poros de esponjas variam de 400-600  $\mu\text{m}$ .<sup>46</sup> Estudos experimentais revelam um aumento de cerca de 20% a 60% da superfície cruenta em contato com a esponja sem aumento do tamanho global da ferida.<sup>8,44,140</sup> Microssaliências resultam de ação de duas forças opostas - sucção da TPN e compressão estrutural da esponja.<sup>142</sup> Por conseguinte, para que haja microdeformação, é necessário que uma pressão subatmosférica seja aplicada sobre um material de preenchimento.<sup>41</sup> Atualmente, esponjas são os materiais de preenchimento mais estudados e usados.<sup>141</sup>

Em cada microssaliência ocorre desidratação e compressão da matriz extracelular e alongamento consequente das células ali presentes.<sup>40,140</sup> Em um modelo experimental computadorizado de ferida, a distensão sofrida por microssaliências (5% a 20%) foi similar a distensão tissular que induz, *in vitro*, proliferação celular, angiogênese e produção de fatores de crescimento.<sup>8</sup> Em contraste, células não distendidas permanecem estacionárias, arredondadas e tendem a sofrer apoptose.<sup>8,40,41,90,142</sup>

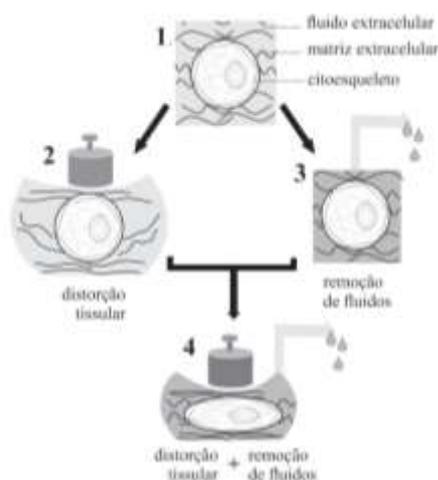
Aplicando-se uma vacuoterapia intermitente na ferida, células succionadas se deformam ciclicamente como um fole. A deformação contínua ou cíclica de células estimula sua proliferação, liberação de fatores de crescimento, produção de substância

intercelular e colágeno, formação de novos capilares sanguíneos e proliferação epidérmica na ferida.<sup>36,138</sup> A deformação do citoesqueleto e de pontes de integrinas (proteínas de adesão transmembrana) induzida por efeitos mecânicos em leito de feridas, causa uma ampla variedade de respostas moleculares, incluindo mudanças na concentração iônica e na permeabilidade de canais iônicos da membrana plasmática, liberação de segundos mensageiros (prostaglandinas, fosfato de inositol, proteína cinase C, cálcio intracelular), estimulação de vias moleculares e alterações em expressão genômica, resultando em produção de proteínas de matriz e multiplicação celular. Vias de fatores de crescimento são ativadas, resultando em aumento de produção de células e de tecidos.<sup>28,40,57,142</sup>

Aplicação de forças mecânicas deforma tecidos e, conseqüentemente, células neles contidas (Figura 12). Isso é seguido por estimulação de vias de produção de fatores de crescimento, causando aumento de mitose e produção de novos tecidos. Enzimas da família de cinases são responsáveis pela ativação, via fosforilação, de cascatas de enzimas intracelulares, o que resulta em formação de moléculas biologicamente ativas. Em estudo experimental em que fibroblastos foram submetidos a uma tensão mecânica de 5%, colhidos e examinados para mudanças em atividade de cinases ativadas por mitógenos, houve aumento em expressão das cinases ERK (*Extracellular Regulated Kinase*) e JNK (*Jun N-Terminal Protein Kinase*) após pouco mais de 1 hora de estiramento, continuando a aumentar a expressão mesmo após 4 dias de estiramento. ERK e JNK estão associadas com aumento da divisão celular.<sup>57</sup>

Microdeformações mais exuberantes são produzidas em feridas tratadas com esponjas succionadas. Nesse caso, microdeformações são visíveis como ondulações e pápulas presentes na superfície de tecido de granulação de aspecto brilhante e vivo, ao passo que feridas tratadas com materiais oclusivo simples não porosos revelam um tecido de granulação de aspecto liso e pálido.<sup>140</sup> O efeito de microdeformação em cicatrização é tão marcante que parece ocorrer mesmo na ausência de sucção, bastando apenas o contato da esponja com a superfície da ferida. Acredita-se, assim, que a microdeformação não seja exclusivamente produzida por esponjas, podendo ser obtida de modo similar por outros materiais permeáveis, como gaze.<sup>142</sup> No entanto, para efeito de nomenclatura, as TPN que usam esponjas são denominadas microdeformacionais (TPN-MD), e as que usam gaze, não-microdeformacionais (TPN-NMD - Figura 13).

Juntamente com macrodeformação, microdeformação é capaz de abreviar fases de inflamação, resultando em cicatrização de qualidade superior.<sup>70</sup>

**Figura 12** – Mecanotransdução.

**Legenda:** **1:** Tecidos consistem em células embebidas e fixadas em matriz extracelular. **2:** Uma distorção inicialmente deforma o fluido extracelular (incompressível) e encolhe estruturas da matriz extracelular sem afetar a forma de células. **3:** A remoção de fluidos concentra componentes da matriz em um espaço tridimensional, mas não afeta a forma de células. **4:** Forças agindo em tecidos com fluido extracelular reduzido deformam células.

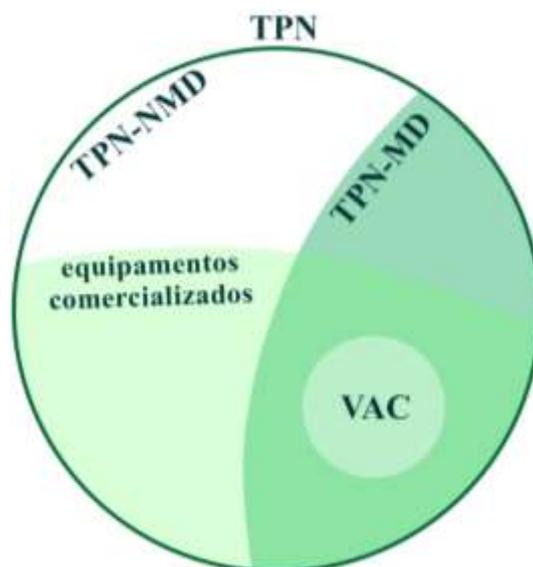
**Fonte:** Adaptação do autor (baseado em Scherer e colaboradores, 2008).<sup>140</sup>

#### 4.7.3.3 Drenagem

A sucção remove exsudatos e reduz edema de feridas, o que encolhe ainda mais o tamanho da lesão.<sup>36,82,140</sup> A remoção de edema tissular tem sido considerada como principal mecanismo de ação de TPN.<sup>8</sup> A decompressão intersticial aumenta o fluxo sanguíneo e diminui a microdistância que oxigênio, nutrientes e moduladores celulares devem se difundir até chegar a células que vão promover a cicatrização, incluindo neutrófilos, macrófagos e fibroblastos. TPN remove enzimas proteolíticas (metaloproteases, elastase, plasmina, trombina), mediadores inflamatórios e citocinas pró-inflamatórias (como TNF- $\alpha$ ) que neutralizam ação de fatores de crescimento para epitelização e cicatrização.<sup>39,82</sup> Quando curativos oclusivos são usados, cuidado especial deve ser tomado para evitar infecções, pois ambientes umidificados sob curativos se tornam um excelente local para proliferação bacteriana.<sup>33</sup> A sucção drena microrganismos contaminantes e toxinas, minimizando, assim, riscos de infecção.<sup>82,85</sup> Por fim, a terapia é capaz de remover excessos de eletrólitos e proteínas, mantendo o gradiente osmótico e oncótico estável na lesão.<sup>90,138</sup>

TPN resulta em remoção de líquidos, pois fluidos do espaço extracelular se comunicam com a superfície ferida. A remoção de fluidos reduz a compressão hidrostática sobre a microvasculatura, o que reabre capilares e permite reperusão de tecidos feridos.<sup>41,77</sup>

**Figura 13** – Tipos de TPN.



**Fonte:** Huang e colaboradores (2014).<sup>41</sup>

**Legendas:** O termo TPN se refere a qualquer aparelho que aplica sucções controladas sobre feridas. TPN microdeformacional (TPN-MD) corresponde especificamente a dispositivos de TPN que criam microdeformações na superfície ferida. Existem diversos equipamentos comercialmente disponíveis com essas especificações, sendo o VAC o mais conhecido.

A drenagem reduz a quantidade de líquidos a serem removidos por vasos linfáticos. A zona de compressão produzida por microdeformação e o aumento de densidade de vasos linfáticos em bordas da lesão também contribuem para melhorar a drenagem.<sup>41</sup>

#### 4.7.3.4 Absorção

Vacuoterapia é um curativo composto por diversos materiais. Um deles, de especial interesse, são as esponjas. Elas, em si, são curativos semioclusivos com alto poder de absorção. A propriedade será tanto maior quanto mais espesso o material da esponja. O material é formado por muitas células intercomunicantes, sendo que sua estrutura se assemelha a uma rede tridimensional que permite distribuição de pressão em toda a esponja e drenagem de fluidos coletados.<sup>41</sup> As esponjas, permeáveis a líquidos e gases promovem acondicionamento térmico e acolchoamento, especialmente em zonas de pressão. São os melhores materiais para preenchimento de espaços mortos presentes em feridas cavitárias. As esponjas são extremamente úteis por absorver exsudatos e removê-los da superfície ferida, drenando-os para o interior de seus interstícios.<sup>24</sup>

#### 4.7.3.5 Microclima

A cobertura da ferida com película semipermeável e esponja forma uma barreira parcialmente permeável a perda de calor, vapor d'água e outros gases, criando um microambiente que minimiza ressecamento e formação de crostas. A sucção aumenta a circulação de oxigênio no leito da ferida. A película é impermeável a proteínas e patógenos, o que reduz o risco de contaminação. O microambiente mantém estáveis gradientes osmótico e oncótico na ferida e garante condições que favorecem a cicatrização (oxigenação, pH, umidade e temperatura). A completa evacuação de fluidos, juntamente com seu conteúdo proteico e eletrolítico, também ajuda manter gradientes oncóticos e osmóticos adequados na superfície da ferida.<sup>40,41,44</sup>

#### 4.7.3.6 Mecanismos secundários

**Modulação celular.** TPN atua na regulação de inflamação em lesões tanto ao remover leucócitos infiltrantes, como ao induzir a inflamação local. A deformação do citoesqueleto induzida pela TPN auxilia na proliferação, diferenciação e migração celular. Leitos de feridas podem ter uma MEC incapaz de fornecer suporte estrutural para que a célula se distenda e se fixe, impedindo desenvolvimento de tensão intracelular. Isso resulta em esferização e eventual apoptose. A sucção desencadeia um conjunto de forças que permite ativação celular em resposta a outros ativadores mecânicos e químicos. TPN estimula migração de endoteliócitos, fibroblastos e queratinócitos, embora iniba maturação e desenvolvimento de epiderme.<sup>41</sup>

**Aumento de fluxo sanguíneo.** A TPN estimula angiogênese por meio de diversos mecanismos: microdeformação, drenagem de exsudatos, remoção de fatores antiangiogênicos, estímulo de produção de fatores angiogênicos e vasodilatação local.<sup>41</sup> A dilatação de arteríolas da ferida resulta em aumento de mitoses endoteliais e estímulo de desenvolvimento de uma nova rede microvascular, o que eleva o volume de sangue que passa pela ferida; o resultado final é aumento de aporte de antibióticos, fatores de crescimento e células responsáveis pela cicatrização, bem como a remoção de resíduos metabólicos, radicais livres e dióxido de carbono da lesão. Embora a pressão negativa diminua o fluxo sanguíneo nas bordas da ferida, esse fluxo é aumentado imediatamente com a interrupção do vácuo, o que sugere que a pressão negativa intermitente à ferida pode favorecer o aumento da perfusão da lesão.<sup>44</sup>

**Desenvolvimento de tecido de granulação.** Na fase proliferativa da cicatrização, efeitos de TPN incluem proliferação celular e brotamentos de vasos sanguíneos.<sup>41</sup> Outros

efeitos de TPN são aumento de síntese proteica e de matrix extracelular.<sup>85</sup> TPN ativa fibroblastos e estimula produção de PDGF, TGF- $\beta$  e colágeno tipo 1. Em conjunto, as alterações contribuem para desenvolvimento de tecido de granulação. A porosidade da esponja usada em TPN também contribui: quanto maior o diâmetro de poros, maior desenvolvimento de tecido de granulação.<sup>41</sup>

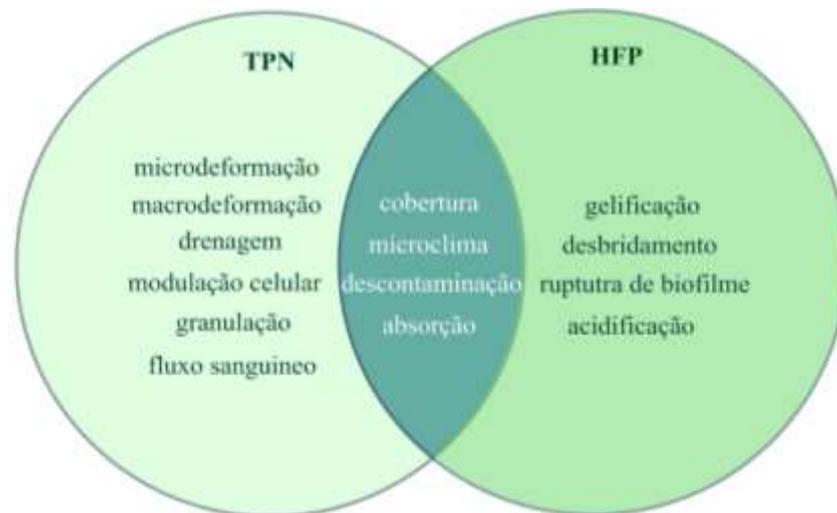
**Ação antimicrobiana.** A TPN tem sido associada a redução de carga bacteriana e risco de infecção.<sup>28,42</sup> Experimentalmente, aplicação de pressão subatmosférica tem sido associada a redução da taxa de crescimento bacteriano, inibição de formação e de aderência de biofilmes, redução de produção de toxinas e de componentes de biofilmes, incluindo hemolisina- $\alpha$ , proteína de aderência extracelular, polissacarídeo de adesão intercelular e DNAe. Redução de produção de matriz de biofilmes resulta em maior exposição de patógenos encastoados a produtos antimicrobianos. A pressão negativa associa-se a diminuição de transcrição de toxinas e a expressão de genes relacionados a infecção de feridas e geração de biofilmes. Efeitos inibitórios ocorrem de modo paralelo a drenagem de fluidos com seu conteúdo de toxinas e microrganismos. Supostamente, uma condição subatmosférica tópica, tal como TPN, poderia exercer efeitos antivirulência e antibiofilme clinicamente significativos para manejo de feridas.<sup>100</sup>

Em relação a HFP, a TPN apresenta diversos mecanismos comuns de ação geral, incluindo cobertura mecânica direta, manutenção de microclima umidificado, efeito antimicrobiano (descontaminação) e absorção de exsudatos (**Figura 14**).

## 4.8 COMPLICAÇÕES

### 4.8.1 HFP

Os principais fatores responsáveis por perda de adesão em uso de curativos oclusivos têm sido acúmulo de líquidos em feridas e localizações anatômicas complexas de lesões.<sup>12,29</sup> A capacidade de remover exsudatos é um problema com o uso de curativos não aspirativos. Excesso de umidade em lesões associa-se com complicações cutâneas perilesionais, incluindo maceração e vermelhidão, e com redução de adesão de tratamento de feridas.<sup>23,118,144</sup>

**Figura 14** – TPN x HFP: mecanismos de ação.

**Fonte:** Elaboração do autor.

Uso de HFP tem sido considerado seguro, com taxa de complicações reduzida ou ausente.<sup>79,119</sup> Em geral, efeitos adversos são discretos e incluem rápida sensação de queimação, endurecimento ou deslocamento de curativos e infecção ocasional.<sup>91,119</sup> Um estudo em feridas crônicas (ulcerações varicosas) relatou índice total de complicações de 22,8% (piora do aspecto da ferida: 9%; dor: 7,6%; edema periférico e eczema: 6,9%).<sup>21</sup> Leves sangramentos têm sido relatados em 11,4% dos usuários.<sup>119</sup> HFP tem sido particularmente útil em tratamento de zonas doadoras de enxertos, com taxas de complicações totais variando de 4,3% a 20%, incluindo irritação de pele (2,9%), infecção (1,4% a 20%)<sup>18,117,122</sup> e extravasamento de exsudatos pela borda do curativo (20%).<sup>18</sup> Baixos níveis de dor têm sido associados ao uso de HFP (EVA: 1,1 a 3,0).<sup>18,117,119,121</sup> Outros autores não têm descrito dor como complicação direta de uso de HFP, mas, ao contrário, têm associado o produto a redução de dor local em tratamento de feridas agudas e crônicas, tanto durante uso, quanto em troca de curativos.<sup>79,91,116,119,145-147</sup> Óbitos e efeitos colaterais graves não foram até então descritos com uso de hidrofibra.<sup>21,122</sup>

#### 4.8.1.1 Citotoxicidade

Curativos antibióticos, como HFP, contêm altos níveis de agentes bactericidas, mas também são citotóxicos para queratinócitos e fibroblastos. A toxicidade é multifatorial, relacionando-se com concentração e formulação química da prata e com composição do exsudato da ferida.<sup>91</sup> O uso desses produtos em feridas que apresentam biofilmes pode, em vez de debelar infecções, alterar negativamente o microambiente da ferida, resultando em

maior taxa de complicações e retardo de cicatrização.<sup>68,79</sup> Em feridas infectadas, curativos com prata podem ser seguramente utilizados; quando a infecção ativa está presente, a cicatrização pode não ocorrer, de modo que o potencial citotóxico é superado por necessidade de reduzir carga bacteriana. Ademais, a despeito de evidência *in vitro* de que altas concentrações de antissépticos (como prata) serem citotóxicos para fibroblastos humanos, há pouca evidência que o efeito deletério ocorra clinicamente. Citotoxicidade potencial é, entretanto, reconhecida por médicos em geral e, assim, curativos contendo prata devem ser usados com cautela em feridas crônicas e lesões não infectadas. A recomendação geral de especialistas e estudiosos é que curativos que contêm prata sejam usados inicialmente por 7 a 14 dias, com revisões regulares para garantir plenitude de efeitos benéficos.<sup>15,21,68,86,124</sup>

Curativos a base de prata têm sido associados a efeitos alérgicos e citotóxicos. Partículas de prata ativam vias de transdução EROS, o que aumenta produção de fatores de crescimento e citocinas pró-inflamatórias que podem causar disfunção celular. Prata também se relaciona com dano e retardo de reparo de DNA, mimetizando efeitos oxidativos causados por irradiação. Ademais, as partículas causam lesão mitocondrial e podem induzir morte celular programada.<sup>86</sup>

#### **4.8.2 TPN**

O índice total de complicações da TPN tem se mostrado similar a de tratamentos convencionais<sup>7</sup>, variando entre 2,4% a 52%.<sup>29,42,148</sup> Em geral, efeitos adversos associados a CVS têm sido infrequentes, leves e de fácil resolução.<sup>38,47</sup> Eles incluem: erosão cutânea por tubos equipamentos de drenagem;<sup>26</sup> celulite perilesional (3,2%);<sup>38</sup> edema (5,2%) em mãos, tornozelos ou pés, distal a feridas circunferenciais e vazamentos de exsudato através das bordas de curativos (3,5%<sup>47</sup> a 10,71%<sup>85</sup>); maceração de pele (desepitelização perilesional) (3,5% a 19,4%), dermatite de contato (eritema e prurido cutâneo - 3,5%), necrose cutânea discreta (1,8%) devido a compressão excessiva de ventosas sobre pele saudável, a obstrução de equipamentos de drenagem por coágulos (1,8%) e a escoriação causada por garroteamento de borda distal de curativos em pele edemaciada.<sup>47</sup> Óbitos não têm sido diretamente associados a uso de TPN hospitalar, mesmo em se tratando de feridas graves.<sup>149</sup>

Complicações mais comumente associadas a TPN são sangramentos, infecção, dor e retenção de esponjas. Sangramento e infecção são raros, mas ocasionalmente podem levar a óbito. Essas complicações têm sido relatadas principalmente em pacientes atendidos em domicílio durante longos períodos.<sup>41</sup> TPN deve ser usada com cautela em feridas infectadas.

A terapia não é recomendada até que a ferida seja adequadamente desbridada e deve ser descontinuada se exsudato purulento aparece. Se a terapia a vácuo for usada em feridas infectadas, os curativos devem ser frequentemente trocados para evitar piora da infecção ou surgimento de sepse.<sup>44</sup> Atenção especial deve ser dada em pacientes anticoagulados e imediatamente após desbridamentos. Se ocorrer sangramentos, a ferida deve ser explorada e submetida a hemostasia.<sup>36</sup>

Na revisão bibliográfica realizada para esta pesquisa, encontrou-se apenas um estudo específico de dor associada a uso de TPN. A análise foi realizada em casos de feridas agudas (traumáticas e cirúrgicas, especialmente em membros inferiores). Valores médios de EVA durante o uso e em trocas de curativos variaram, respectivamente, de 3,3 a 4,3 e 4,15 a 6,5.<sup>35</sup> Dor pode ser desencadeada por compressão excessiva de pele perilesional ou de leito de ferida por pressão subatmosférica. O tratamento inclui alívio de pressão e cobertura de pele sensível, sob a película adesiva, com material protetor (por exemplo, placas de hidrocoloides). Complicações atribuídas a uso prolongado de TPN incluem irritação de pele e odor desagradável. Dermatite pode ser tratada com pomadas anti-inflamatórias e/ou antibióticas adequadas; odor intenso, com interrupção da TPN por 48 a 72h e curativos com gaze simples e produtos antissépticos; uma vez resolvido o problema, TPN pode ser reaplicada.<sup>41</sup> A retenção inadvertida de esponja pode resultar em não cicatrização. Por isso, todo o material introduzidos em ferida deve ser criteriosamente removido.<sup>36</sup> Em feridas profundas que se comunicam com o meio exterior através de uma pequena abertura ou em lesões de geometria complexa, gaze pode ser preferível para evitar possível retenção de esponja.<sup>90</sup>

Mortes associadas a TPN têm ocorrido, sobretudo em regime de tratamento domiciliar.<sup>41,44,90</sup> Doze óbitos e 174 lesões foram relatadas nos EUA entre 2007 a 2012. Infecções ocorreram em mais da metade dessas lesões, a maioria relacionada a retenção de fragmentos de esponja, resultando em retardo de cicatrização. O tratamento incluiu remoção cirúrgica de fragmentos, desbridamento e drenagem de lesões. Sangramentos foram a principal complicação, sendo relatado em 89 pacientes e associando-se a 9 óbitos. Sangramentos ocorrem, sobretudo, em esponjas postas sobre enxertos vasculares, em feridas infectadas, em uso de anticoagulantes e durante remoção de esponjas aderidas. Sangramentos contribuem para instabilidade hemodinâmica e formação de hematomas, requerendo ocasionalmente hospitalizações, hemostasia cirúrgica e hemotransfusões.<sup>47,90</sup>

Em feridas muito exsudativas, o acúmulo de líquido que ocorre durante a intermitência pode causar rupturas na película adesiva e resultar em vazamentos. Consequentemente, a terapia intermitente tem perdido a popularidade. Uma proposta para solucionar o problema é a

adoção de um “regime variável” caracterizado por um ciclo de variação suave entre dois níveis menos intensos de pressão negativa (“alta” de -80 mmHg, e “baixa” de -10 mmHg) de modo a manter um ambiente subatmosférico durante toda TPN. O regime variável tem efeito de estimulação de desenvolvimento de tecido de granulação similar ao do intermitente e pode ser preferido por pacientes devido as suas vantagens.<sup>138,141</sup>

Colocação de materiais sintéticos diretamente sobre vísceras expostas em abdômes abertos cirurgicamente pode causar fístulas enterocutâneas<sup>48</sup>, especialmente em feridas agudas em que pacientes estão com resposta inflamatória sistêmica. Se deixados por períodos prolongados, o material adere a alças intestinais e pode causar rupturas quando removidos. Com relação à TPN, a frequência de fístula tem sido relatada em até 4% de casos.<sup>31,51,150</sup>

A síndrome do choque tóxico é uma grave e rara complicação associada ao uso de TPN, tendo sido descrita apenas uma vez.<sup>27,139</sup> O problema foi um caso de infecção pós-operatória de parede abdominal tratada com VAC System. Apesar da gravidade, a complicação foi satisfatoriamente resolvida com interrupção da TPN e uso de curativos habituais. Acredita-se que TPN possa criar um ambiente que favoreça proliferação de *Staphylococcus aureus* toxigênicos ou elaboração de sua toxina por aumento de oferta de oxigênio à ferida, por remoção de fatores inibitórios ou diminuição de colônias bacterianas que naturalmente inibem o tipo tóxico de estafilococo.<sup>151</sup> Outras graves e raras complicações que têm sido associadas ao uso de TPN são rupturas de ostomias e fasciíte necrotizante.<sup>39</sup>

Pacientes que não são elegíveis para usar o equipamento portátil de TPN (por exemplo, feridas traumáticas e agudas ou feridas crônicas abertas) ficam com mobilidade restrita uma vez que eles precisam ficar conectados ao dispositivo da TPN por, no mínimo, 22 horas por dia.<sup>38,49,77,152,153</sup>

## 4.9 CUSTOS

Aplicação global de recursos em organizações de saúde é vultosa. Em 1990, em nível mundial, a despesa pública e privada com organizações de saúde foi de aproximadamente US\$ 1,7 trilhão, ou 8% do produto mundial total. O grupo de países de alta renda consumiu 90% da despesa mundial (os EUA consumiram 41,0%), com despesa média per capita de US\$ 1.500. Em 1990, os EUA consumiram 12,7% de seu produto interno bruto com despesas com organizações de saúde e o Brasil, 4,2%. O Brasil teve despesa média per capita de US\$ 132. Custos crescentes de insumos e condições de racionamento de capital ante múltiplas necessidades requerem maior discussão do valor social de intervenções de organizações de

saúde. É necessário encontrar soluções tanto para se obter menores despesas a partir de um determinado resultado quanto melhores resultados a partir de uma determinada despesa.<sup>154</sup>

As principais modalidades de avaliação de rendimento de intervenções de organizações de saúde são análises de custo-benefício, custo-eficácia e custo-utilidade. Análises de custo-benefício comparam custos e resultados expressos em unidades monetárias, e quando o benefício é maior de que o custo se dispõe de indicador para aceitabilidade d aplicação de recursos. Análises de custo-eficácia comparam custos e resultados expressos em indicadores específicos: custo anual por paciente, custo anual per capita, custo anual por anos de vida ajustado por incapacidade (AVAI) e impacto evitado de doença. Análises de custo-utilidade comparam custos e resultados em termos de valor de efeitos em indivíduos ou em população-alvo.<sup>154</sup>

Donnabedian define sete atributos como pilares de qualidade de organizações de saúde: 1. eficácia: capacidade de cuidado, assumindo sua forma mais perfeita, de contribuir para a melhoria de condições de saúde; 2. efetividade: quanto de melhorias possíveis em condições de saúde são de fato obtidas; 3. eficiência: capacidade de obter maior melhoria possível em condições de saúde ao menor custo possível; 4. otimização: mais favorável relação entre custos e benefícios; 5. aceitabilidade: conformidade com preferências de paciente em que concerne a acessibilidade, relação médico-paciente, amenidades, efeitos e custo do cuidado de saúde; 6. legitimidade: conformidade com preferências sociais em relação a tudo acima mencionado; 7. equidade: igualdade em distribuição de cuidado e de seus efeitos sobre a saúde.<sup>154</sup>

Os principais problemas enfrentados em organizações de saúde têm sido má alocação de recursos, desigualdade em condições de acesso, ineficiência e custos crescentes. Na maioria dos países, despesas com cuidados de saúde crescem mais do que suas receitas. Combinação de aumento de número de especialidades médicas, de disponibilidade de tecnologias cada vez mais complexas e de crescimentos de seguros de saúde tem produzido rápido aumento do consumo de atendimentos e consultas, de meios diagnósticos e de terapias dispendiosas. Os estudos da Organização Mundial de Saúde citados no relatório do Banco Mundial de 1993 sugerem que a população de baixa renda não tem tido acesso a intervenções fundamentais de saúde e recebe cuidados de má qualidade. O Banco Mundial enfatiza que devem ser prioritárias intervenções sobre as doenças de grande impacto global e que são eficazes em função de custos.<sup>154</sup>

No processo de escolha de tratamento de feridas, deve ser levado em conta não apenas precisa avaliação de lesões com cuidadosa identificação de suas naturezas, localização e dimensões, mas também benefícios potenciais, conforto de uso e custos de procedimentos.<sup>41,66</sup>

Uma vez que feridas crônicas muitas vezes não melhoram com tratamento habitual, rapidamente o tratamento se torna dispendioso com introdução de terapias avançadas.<sup>69</sup>

O envelhecimento populacional em muitas partes do mundo e a incidência crescente de doenças crônico-degenerativas, como diabetes e obesidade, têm tornado crítico o aperfeiçoamento de métodos de tratamentos de feridas. No entanto, atualmente, há carência de pesquisas sobre custos humanos e econômicos de lesões.<sup>11</sup> Adicionalmente, a maioria dos modelos de análise de custos disponíveis é deficiente em calibração e validação.<sup>12</sup> Novos tratamentos, incluindo TPN em suas diversas modalidades, requerem estudos de custos econômicos para implementação. Em consequência, atualmente há uma urgente necessidade de quantificação compreensível da magnitude de custos. A evidência aponta na direção de que o manejo especializado e intensivo de feridas é custo-efetivo e custo-econômico.<sup>11</sup>

#### 4.9.1 HFP

HFP é um tratamento de alto custo, o que tem dificultado a difusão de uso. Uma folha de 10 cm x 10 cm do produto custa aproximadamente US\$52, enquanto uma folha do mesmo tamanho de alginato prata custa cerca de US\$45. HFP pode ser 3 a 10 vezes mais dispendiosa que outros materiais de curativos comumente usados em prática médica, incluindo *Opsite* (película adesiva de PU), *Comfeel Plus Transparent* (curativo de hidrocoloide), *Adaptic* (acetato de celulose trançado) e *Bactigras with Melolin* (curativo de *tulle gras* com parafina e clorexidine).<sup>117</sup> O alto custo é parcialmente compensado por redução de uso de gazes e de trocas de curativo e pela melhora potencial da cicatrização. Por conseguinte, o custo-benefício de HFP tem sido considerado favorável em relação a curativos habituais.<sup>75,91,118,155</sup>

Em geral, custos mais altos têm sido associados a uso de curativos prata em relação a curativos que não levam prata em seu conteúdo.<sup>79</sup> Em estudo de tratamento de queimadura, o custo total HFP por paciente foi estimado em US\$1040, enquanto que o custo-benefício (custo total/feridas cicatrizadas), em US\$1409.<sup>79,145</sup> Uso de HFP pode resultar, por semana e por paciente, em uma redução de cerca de 30% de custos em relação a curativos habituais.<sup>75</sup> Por conseguinte, a despeito de elevado preço, o tratamento com HFP tem sido considerado aceitável levando em conta seus benefícios potenciais.<sup>75,91,118,155</sup>

#### 4.9.2 TPN

Estudos de análises de custos de TPN são escassos. Em 2001, o custo diário de aluguel para o VAC System foi estimado em US\$ 169/d.<sup>38</sup> Em estudo clínico para tratamento de feridas infectadas em membros inferiores, o custo para o grupo gaze foi 1/7 do VAC (US\$ 15/dia x US\$ 100/dia), mas com o tempo necessário para cuidados de enfermagem diminuídos em 3,7 vezes com o VAC.<sup>156</sup> Efeitos favoráveis como esses contribuem para melhoria de satisfação de pacientes.<sup>7,90,141</sup> Na Europa, um estudo (2006) estimou o custo diário de uso de VAC em aproximadamente 70 EUR<sup>157</sup>; em outro (2010), o custo total para tratamento de feridas traumáticas por paciente, em US\$ 25.819,13, sendo que cerca de 13% foram devidos somente a uso de TPN (US\$ 3.266,39).<sup>158</sup> No Brasil, sem considerar custos hospitalares, o valor do VAC por paciente (em 2011) foi avaliado entre US\$ 1750 (feridas agudas “pouco exsudativas”) e US\$ 3450 (feridas agudas “extremamente exsudativas”).<sup>48</sup> Um estudo estimou um custo de US\$5452,0 por paciente para cicatrização de lesões crônicas (úlceras varicosas) usando o VAC.<sup>49</sup> O alto custo tem limitado dramaticamente o uso da terapia em países com recursos financeiros limitados e com custos aumentados de insumos de TPN, como o Brasil.<sup>9,47,58,135</sup>

A despeito de elevados valores da vacuoterapia<sup>85</sup>, custos são reduzidos de modo compensatório por melhora mais rápida de feridas, granulação de leito cruento, melhora da resposta a tratamentos definitivos (por exemplo, enxertias), redução de número e tempo de internações, de permanência em UTI, de uso de drogas, troca de curativos, área da ferida, cuidados de enfermagem, incidência de complicações e redução da mortalidade.<sup>9,32,39,85,110,141</sup>

Redução geral de custos de 50 a 65% tem sido associada a uso de TPN.<sup>26,30,38</sup> Em trabalho de tratamento de úlceras crônicas em perna (2007), TPN se mostrou 25 a 30 vezes mais barata que curativos habituais.<sup>39</sup> Outro estudo mostrou que feridas crônicas tratadas domiciliarmente com terapia a vácuo cicatrizaram aproximadamente 60% mais rápido que aquelas tratadas com curativos de gaze úmida. A despeito de maior custo direto da TPN, a redução do tempo necessário para completar a cicatrização das feridas reduziu o custo total de tratamento em cerca de 40%.<sup>159</sup> No entanto, mesmo com vantagens econômicas atribuídas à TPN, estudos adicionais bem conduzidos ainda são necessários para confirmar custo-benefício.<sup>37,38</sup>

Com relação a CVS, VAC System pode custar cerca de 4 a 60 vezes mais, o preço final variando conforme a sofisticação de materiais usados, etiologia e tamanho de lesões (maiores custos para feridas crônicas e feridas extensas).<sup>48,135,157</sup> Por exemplo, um ensaio

clínico randomizado recente (2017) revelou que um modelo de CVS teve um custo médio correspondente a 2% do custo médio do VAC System, tanto por paciente, quanto por troca de curativo.<sup>9</sup> Internacionalmente, custos de CVS podem chegar a valores tão reduzidos quanto a US\$ 15,0/dia.<sup>58</sup>

## **5 MATERIAL E MÉTODOS**

---

## 5.1 DELINEAMENTO E REGISTRO DE ESTUDO

Ensaio clínico randomizado de superioridade, controlado, balanceado (1:1), cego (Artigo 1), dois braços e paralelo, seguido de estudo de viabilidade operacional e financeira (Artigo 2). O ensaio foi realizado entre 1º de abril 2017 a 1º de maio 2020, no Hospital Roberto Santos (HRS), em Salvador, estado da Bahia.<sup>[1]</sup>

O ensaio foi cadastrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC - <http://ensaiosclinicos.gov.br/>; código: RBR-5c8y6v). A metodologia seguiu recomendações 2010 do grupo *Consolidated Standards of Reporting* (CONSORT - <http://www.consort-statement.org>).<sup>161-163</sup>

Para alcançar o objetivo do presente ensaio, foi necessário averiguar não apenas a capacidade do MCVS de executar a função proposta (eficácia) e segurança de uso, mas também se implementação seria possível (viabilidade), ou seja, se a magnitude das dificuldades relacionadas ao equipamento tornaria o dispositivo contraindicado. A eficácia foi avaliada usando, sobretudo, desfechos *limpeza* e *granulação*. A segurança foi relacionada ao maior ou menor risco de resultar em danos físicos a pacientes e foi avaliada por meio de análise de incidência de complicações e também por estudo de relação risco-benefício. A viabilidade foi avaliada sob os pontos de vista operacional e financeiro. A viabilidade operacional se referiu a maior ou menor dificuldade de manusear o MCVS e de mantê-lo funcionando (operacionalidade), sendo avaliado quantitativamente por meio de análise de tempo de instalação e número de trocas de curativos. E, por fim, a viabilidade financeira se referiu ao valor contábil como obstáculo de acesso ao MCVS, que foi avaliada por meio de análise de custos relacionados com trocas de curativos.

MCVS foi aplicado a um grupo de pacientes (n = 25), durante período mínimo esperado para o desenvolvimento de tecido de granulação potencialmente apto para permitir uma cicatrização adequada (14 dias), tendo como tratamento controle o material de curativo disponível mais usado para tratamento de feridas contaminadas no HRS (HFP, n = 25). Após a interrupção de uso dos curativos, os pacientes foram encaminhados para as especialidades médicas responsáveis pelo tratamento definitivo de feridas.

A presente tese resultou na produção de dois artigos científicos. No primeiro, foi avaliado o benefício de uso (estudo de eficácia) por meio do estudo da capacidade do MCVS, relativamente a HFP, em remover detritos (desfecho *Limpeza*), produzir tecido de granulação

---

<sup>[1]</sup> HRS é o maior hospital público estadual da Bahia, com 640 leitos. É um hospital-escola de alta complexidade e referência para múltiplas especialidades relacionadas com manejo de feridas agudas e crônicas, incluindo traumatologia, cirurgia gastrointestinal, neurocirurgia, cirurgia pediátrica, cirurgia vascular e ginecologia.<sup>160</sup>

(desfecho *Granulação*), melhorar o aspecto visível de lesões (desfecho *Clínico*) e otimizar a indicação do fechamento cirúrgico de feridas (desfecho *Cirúrgico*). A análise estatística foi realizada com uso de medidas clinimétricas ajustadas com aplicação de modelagem estatística. Também foi avaliada a segurança do dispositivo por meio de estudo de complicações, com estudo estatístico sendo realizado por meio de determinação incidência de efeitos adversos e quantificação de relação risco-benefício. No segundo artigo foram avaliadas operacionalidade e custo do MCVS por meio de estudo de facilidade de manuseio e custo contábil direto de trocas de curativos. A análise estatística foram efetivadas com uso de mediana, intervalo interquartilico, diferença padronizada e uso teste t de Wilcoxon.

## 5.2 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Conselho de Ética em Pesquisa do Hospital Roberto Santos (CAAE 55556816.7.0000.5028, parecer 1.740.222) e realizado de acordo com as recomendações éticas da Declaração de Helsinki de 1964. Um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi obtido de todos os pacientes incluídos no estudo (**APÊNDICE B**).

## 5.3 AMOSTRA

O cálculo amostral ( $n = 50$ ) foi feito com o uso do software estatístico R (*R Core Team, 2018*).<sup>164</sup> No cálculo, foram usados arbitrariamente os seguintes parâmetros: proporção esperada de limpeza ou granulação de feridas para o grupo MCVS de 98% e, para o grupo controle, de 72 %; diferença (magnitude de efeito) de 25%; poder de teste de 80%; nível de significância de 5%. Para ambos os grupos de curativos, a análise seguiu protocolo de tratamento e, assim, incluiu apenas indivíduos que completaram integralmente o uso dos curativos. Para manter o poder do teste estatístico usado, eventuais perdas foram substituídas com o uso de uma lista de randomização (**APÊNDICE C**).

## 5.4 GRUPOS DE AVALIAÇÃO

O recrutamento foi feito junto a equipes hospitalares (médicos e enfermeiras especializadas em tratamento de feridas) a partir da identificação de indivíduos hospitalizados portadores de lesões clinicamente contaminadas. Após avaliação, pelo autor, de cada caso recrutado, pacientes foram sequencialmente incluídos usando critérios de elegibilidade<sup>85,148</sup> (ver adiante). Em seguida, foi feita a randomização. O processo foi guiado por uma lista bloqueada de números aleatórios, gerada pelo software estatístico R.<sup>162,164</sup> A unidade de randomização foram os próprios curativos (TPN ou HFP). O curativo a ser aplicado era revelado logo após a admissão de cada paciente na pesquisa. O resultado foi a formação de dois grupos de estudo:

- Grupo tratamento: MCVS (n = 25);
- Grupo controle: HFP (n = 25).

No processo, não houve subestratificações de grupos.

## 5.5 ELEGIBILIDADE

O principal item de inclusão foi a identificação direta de lesões clinicamente contaminadas, definidas como feridas agudas ou crônicas que apresentavam um ou mais dos seguintes sinais visíveis de contaminação: excesso de exsudato ou de crostas, presença de sujidades, biofilmes, corpos estranhos, edema, eritema marginal e tecidos necróticos, bem como escassez de tecido de granulação de aspecto satisfatório.<sup>33</sup> Esse tecido satisfatório foi identificado por meio da visualização de duas características principais: (1) coloração vermelho-rutilante: cor vermelho viva e brilhante, similar a coloração do sangue; (2) aspecto uniforme: superfície limpa, isto é, destituída de biofilmes, sujidades e tecidos necróticos (Figura 15).

Respeitando o princípio de variabilidade, não foram tratadas duas ou mais lesões em uma mesma pessoa. Curativos se restringiram a pacientes internados porque o MCVS requer uso de sistema de vácuo hospitalar. Crianças não foram incluídas devido a tendência de maior penetração de tecido de granulação em esponjas nessa faixa etária, o que implicaria necessidade aumentada de anestesia geral para trocas de curativos a vácuo com intuito de evitar dor relacionada com a retirada da esponja<sup>143</sup>; além disso, há propensão de interrupção precoce de vacuoterapia por desobediência e falta de colaboração de infantes.<sup>47</sup> Por

consequente, feridas de etiologia congênita (espinha bífida, aplasia cutânea congênita, etc.) não foram colocadas em pesquisa.

Não foram incluídos pacientes portadores de condições médicas (enfermidades ou desordens – disseminadas, regionais ou locais) que pudessem ser agravadas, direta ou indiretamente, com a aplicação de curativos de modo a tornar necessária a interrupção precoce das intervenções: dor intensa na ferida; doenças sistêmicas descompensadas: cardíaca, tireoidiana, renal, pulmonar, hepática, hipertensão arterial, diabetes melito, obesidade mórbida ( $\text{IMC} \geq 40 \text{ Kg/m}^2$ ); sinais e sintomas de gravidade, incluindo anemia grave ( $\text{Hb} < 7\text{mg}\%$ ), desnutrição severa (albumina  $< 2,0\text{g/dl}$ ) e instabilidade hemodinâmica (risco de óbito); infecções não controladas ou graves até o momento do recrutamento, por exemplo, osteomielite não tratada; distúrbio de coagulação (risco de hemorragias com manipulações de lesões; feridas desfavoráveis: (a) dermatoses perilesionais (agudas ou crônicas, alergias a componente de curativos - por exemplo, adesivo acrílico, poliuretano, prata, carboximetilcelulose sódica, etc.), (b) lesões associadas a fístulas entéricas (risco de aumentar o diâmetro da fistula), (c) neoplasia maligna em feridas (risco de disseminação local), (d) feridas propensas a sangramentos (vasos, nervos ou vísceras expostas), (e) feridas em continuidade com orifícios naturais - boca, nariz, ouvidos e ânus (impossibilidade de vedação), (f) feridas francamente purulentas.

**Figura 15** – Limpeza da ferida e tecido de granulação de aspectos ideais.



**Fonte:** Souza e colaboradores (2016).<sup>47</sup>

**Notas:** Paciente de 70 anos, após uso de MCVS por 10 dias, com tecido de granulação de aspecto ideal: aparência vívida, vermelho-brilhante, sem vestígios de sujidades ou de tecidos necróticos.

Também não foram incluídos pacientes com histórico de alergia a um ou mais componentes dos curativos (adesivo acrílico e materiais de poliuretano), em uso de imunossupressores (esteroides, quimioterápicos e inibidores do TNF - risco de retardos de cicatrização e de desenvolvimento de tecido de granulação) ou em uso prévio (30 dias) dos curativos estudados (risco de favorecimento de resultados).

Os demais critérios de elegibilidade foram sumarizados no **Quadro 1**.

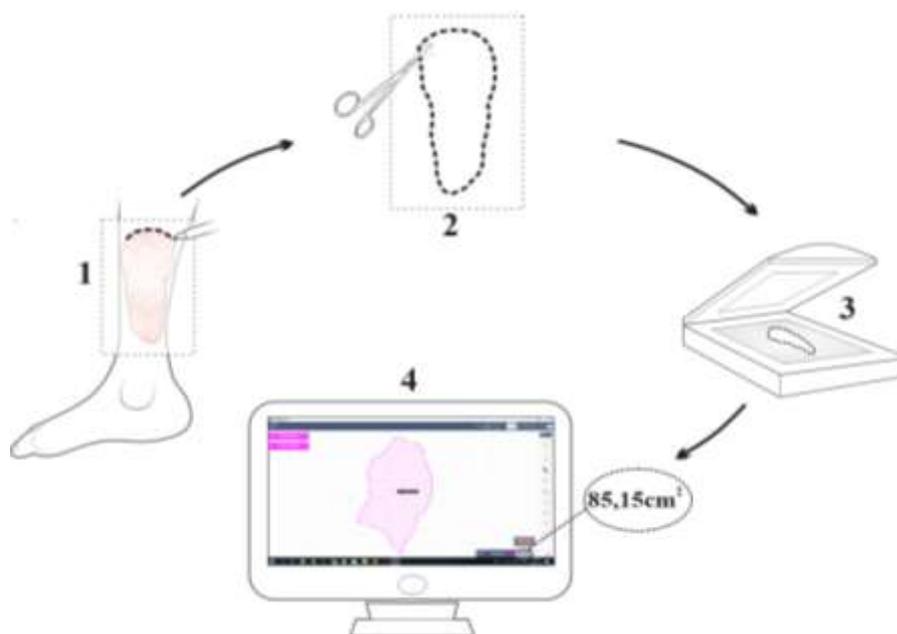
**Quadro 1** – Critérios de elegibilidade.

INCLUSÃO	NÃO INCLUSÃO	EXCLUSÃO
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes hospitalizados;</li> <li>- Feridas restritas (área &lt; 5% de superfície corporal total (&lt; 1000 cm<sup>2</sup>));</li> <li>- Feridas clinicamente contaminadas (crostas ou debris);</li> <li>- Idade &gt; 15 anos;</li> <li>- Assinatura de TCLE.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Distúrbios locais ou sistêmicos graves ou descompensados:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- dor intensa na ferida;</li> <li>- doença sistêmica: cardíaca, tireoidiana, renal, pulmonar, hepática, hipertensão arterial, diabetes melito, obesidade mórbida (IMC <math>\geq</math> 40 Kg/m<sup>2</sup>);</li> <li>- sinais de gravidade: anemia grave (Hb&lt;7mg%), desnutrição severa (albumina &lt; 2,0g/dl), instabilidade hemodinâmica;</li> <li>- infecção não controlada (por exemplo, osteomielite) ou com repercussão sistêmica;</li> <li>- distúrbio de coagulação;</li> <li>- feridas desfavoráveis: dermatoses perilesionais, feridas com fístulas, feridas neoplásicas, feridas com exposição de vasos, nervos ou vísceras, feridas periorificiais (boca, nariz, ouvidos, ânus) e feridas purulentas;</li> </ul> </li> <li>- Uso de imunossupressores (esteroides, quimioterápicos, inibidores de TNF etc);</li> <li>- Alergia a componentes do curativo (adesivo acrílico e materiais de poliuretano);</li> <li>- Uso prévio de TPN ou HFP.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Óbito não atribuível a curativos;</li> <li>- Abandono de tratamento;</li> <li>- Pacientes não cooperativos.</li> </ul>

## 5.6 CÁLCULO DE ÁREAS FERIDAS

Áreas feridas antes e após os tratamentos foram obtidas a partir de moldes de acetato de contornos das lesões. Os moldes foram digitalizados e, em seguida, medidos com uso do aplicativo *SketchandCalc*<sup>165,166</sup> (**Figura 16**).

**Figura 16** – Cálculo de áreas feridas.



**Fonte:** Elaboração do autor.

**Legenda:** 1: Decalque de contornos de lesão com uso de filme de acetato transparente, 2: recorte de área demarcada, com obtenção de decalque bidimensional (molde), 3: digitalização do decalque, 4: cálculo computadorizado da área lesada.

*SketchAndCalc* é disponibilizado online ([www.sketchandcalc.com](http://www.sketchandcalc.com)), e destina-se a cálculos de áreas irregulares de imagens que são inseridas no software. Após carregamento da imagem no *display* milimetrado do *SketchAndCalc*, determina-se, no programa, a escala de medida (no presente estudo, a usada foi 1: 0,7). Em seguida, delinea-se digitalmente, sobre a imagem, a área desejada. Áreas irregulares com ângulos e curvas são facilmente dimensionadas sem necessidade de cálculos matemáticos complexos. Os resultados são mostrados em sistemas imperial e métrico, o que elimina necessidade de conversão entre medidas. Isso, juntamente com uso de magnificação e de ferramentas digitais precisas, permite determinação de áreas com precisão de centésimos. Obviamente, a exatidão está fortemente relacionada com a capacidade do usuário em delimitar a seção avaliada. Devido a suas vantagens potenciais, *SketchAndCalc* pode ser usado no campo de medicina para cálculos de áreas das mais variadas formas, incluindo a de membranas celulares e de feridas.<sup>165,166</sup>

As feridas foram classificadas como pequenas ( $< 50 \text{ cm}^2$ ), médias ( $\geq 50 \text{ cm}^2$  e  $< 150 \text{ cm}^2$ ) ou grandes ( $\geq 150 \text{ cm}^2$ ).<sup>80</sup> No presente estudo, foi assumido que feridas muito reduzidas ( $< 20 \text{ cm}^2$ ), devido à proximidade de suas bordas, geralmente cicatrizam espontaneamente, por epitelização, com uso de curativos simples. Por conseguinte, essas lesões diminutas foram descartadas.

## 5.7 DESFECHOS INVESTIGADOS

A corrente metodologia de eficácia se baseou na capacidade que curativos apresentam de limpar suficientemente e permitir fechamento precoce de feridas. A visualização clínica direta de feridas usada no corrente estudo tem sido a abordagem mais frequentemente usada em prática médica corriqueira, em que terapeutas selecionam curativos a serem aplicados, sobretudo, com base em características observáveis de lesões, incluindo dimensões, localização e magnitudes de granulação e limpeza do leito cruento.<sup>23,75,76</sup> A detecção de desfechos clínicos relacionados com a cicatrização de feridas é, portanto, inerentemente subjetiva e predisposta a gerar vieses de observação.<sup>94</sup> No corrente ensaio, vieses foram minimizados com uso de questionário que abordava características mais comumente utilizadas para avaliação de qualidades de feridas: tecido de granulação e limpeza de leito cruento.<sup>33,71</sup> Vieses de acurácia adicionais também foram reduzidos com auxílio de avaliação por cirurgiões plásticos com experiência em manejo de feridas, que desconheciam os métodos de tratamento e foram previamente calibrados. Por fim, outra medida para redução de vieses foi uso de categorias que possibilitavam quantificação do grau de granulação e limpeza das lesões (escassa, leve, moderada, excelente). Com base na quantificação, para efeitos de análise estatística, as feridas foram classificadas como limpas ou granuladas apenas se obtivessem excelente pontuação (> 75% - **APÊNDICE D**).

## 5.8 ESTUDO DE COMPLICAÇÕES

Para análise de segurança, os desfechos estudados foram incidências e relação risco-benefício das seguintes complicações: sangramentos e hemorragias, danos a pele perilesional (vermelhidão, maceração, ulceração e necrose), infecção, dor e adesão de curativos a leitos cruentos. Para detecção de infecções, cinco sinais clássicos foram usados para classificar feridas como contaminadas (até quatro sinais presentes) ou infectadas (cinco sinais presentes): dor (exceto em trocas de curativos), eritema/inflamação perilesional, edema, odor e excesso de exsudato.<sup>21,75,124</sup> Outras evidências usadas para confirmar o diagnóstico foram a realização, em exsudatos de feridas, de coloração Gram (presença de altas contagens de bactérias e células inflamatórias) e de culturas com antibiograma.<sup>122</sup> A intensidade de dor foi avaliada com uso da escala visual analógica (EVA - **ANEXO A**). Complicações foram clinicamente consideradas maiores se apresentassem pelo menos uma das seguintes características: repercussões hemodinâmicas (hipotensão) ou respiratórias (hipoxemia), necessidade de

tratamento especializado (por exemplo, suporte ventilatório, hemotransfusões, anestesia local ou geral, uso de opioides, drenagem de hematoma ou de abscesso) ou desconforto verbalizado espontaneamente pelo paciente (por exemplo, dor intensa, odor, prurido, insônia). As demais complicações foram classificadas como menores. Uma frequência geral de complicações foi considerada como sendo a percentagem de pacientes afetados por pelo menos uma complicação, o complemento dessa medida correspondendo à quantidade de indivíduos que não apresentaram qualquer efeito adverso.

## **5.9 INSTALAÇÃO DE CURATIVOS**

### **5.9.1 Fontes de materiais**

O MCVS, bem como insumos usados na vacuoterapia (esponjas, películas adesivas, tubos de conexão e componentes elétricos), foram integralmente concedidos, sem qualquer custo financeiro, pela empresa Biotec Produtos Hospitalares Ltda. (Mairiporã – SP, Brasil, CNPJ 07.204.591/0001-68). Do mesmo modo, todas as unidades de HFP foram fornecidas, sem cobranças financeiras ou verbais, pelo Serviço de Atenção a Pessoas com Feridas e Ostomias (SAPFE) do Hospital Roberto Santos (Salvador – BA, Brasil, CNPJ 13937131005372).

### **5.9.2 Cuidados gerais**

Uma avaliação médica geral de características da ferida é item crítico de avaliação da sua cicatrização.<sup>21</sup> Destarte, os seguintes cuidados gerais foram observados, precedendo à instalação de curativos: determinação de tipo e localização de feridas, tratamento de comorbidades (diabetes, hipertensão, obesidade, entre outras), desbridamento de tecido necrótico, uso de malhas compressivas (feridas venosas), revascularização adequada de membros isquêmicos e tratamento de infecções ocasionalmente presentes (antibioticoterapia).<sup>85,90,96</sup>

Em ambos os grupos de estudo, os curativos foram instalados a beira de leitos, sem uso de qualquer procedimento anestésico. Antissepsia foi feita com solução aquosa de clorexidine a 0,5% sobre zonas cruentas, seguida de colocação de TPN ou de HFP. Os curativos foram monitorados diariamente. Todos os MCVS foram realizados pelo autor da pesquisa e, em casos HFP, pelo autor ou por enfermeiras do HRS treinados por ele.

Crítérios de trocas de MCVS e HFP incluíram sangramentos em ferida, odor intenso, aparecimento de febre ou de danos perilesionais (maceração ou dermatite).<sup>88</sup> As trocas desses curativos também foram feitas diante de extravazamento de exsudatos pelas bordas de curativos ou diante de mais de 50% de sua saturação. Ausentes esses achados, os curativos foram trocados sistematicamente no quarto dia de tratamento para evitar odor fétido.<sup>121</sup> Em casos de curativos aderidos ao leito da ferida, os curativos foram irrigados com solução fisiológica por cerca de 10 a 15 minutos antes da remoção.<sup>119</sup>

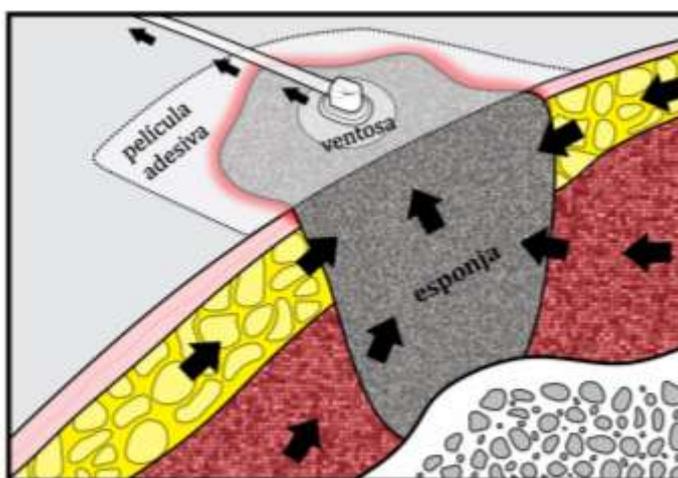
### 5.9.3 Grupo MCVS

Resumidamente, em TPN, uma esponja é colocada na ferida e selada sobre a lesão com uma película adesiva transparente.<sup>8</sup> Um orifício é feito no filme, no ponto mais saliente da esponja; em seguida, sobre o orifício, é colada uma ventosa que se continua com um equipo plástico de drenagem conectado a uma fonte de aspiração (**Figura 17**). Um equipamento (elétrico ou pneumático) controla o tempo de aplicação e a intensidade da pressão negativa sobre a esponja.<sup>24,26,28-36</sup> A terapia, assim, combina sucção com cobertura semioclusiva para manter umidade, facilitar remoção de fluidos e estimular cicatrização de feridas.<sup>36</sup>

Especificamente, a instalação do curativo a vácuo simplificado seguiu seis etapas fundamentais:

- Colocação de campos cirúrgicos limpos em torno da ferida.

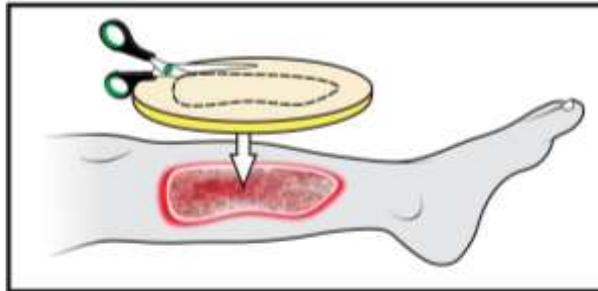
**Figura 17** - Curativo a vácuo.



**Fonte:** Adaptação do autor (baseado em *KCI Licensing*, 2011).

- Colocação de esponja sobre feridas superficiais ou no interior da lesão (feridas com cavidades). A área de secção transversa da esponja foi 50% maior do que área estimada visualmente na ferida. Isso permitiu, durante a sucção, que a esponja colapsada preenchesse adequadamente o leito cruento<sup>142</sup> (Figura 18).

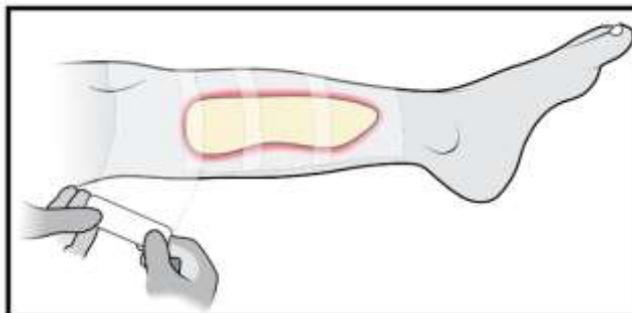
**Figura 18** - Recorte e colocação de esponja.



**Fonte:** Elaboração do autor.

- Imobilização e selamento de esponja com sobreposição de película adesiva transparente de poliuretano (Figura 19). Para evitar vazamentos, a sobreposição mínima de margens da ferida com a película adesiva foi de 2 a 5 cm.<sup>38</sup>
- Colagem de ventosas sobre um (tubos simples – feridas menores) ou dois orifícios (tubos bifurcados – feridas maiores) com 2 cm de diâmetro, feitos na película sobre pontos salientes da esponja e distantes das bordas do filme adesivo (Figura 20).

**Figura 19** - Selamento do curativo a vácuo.

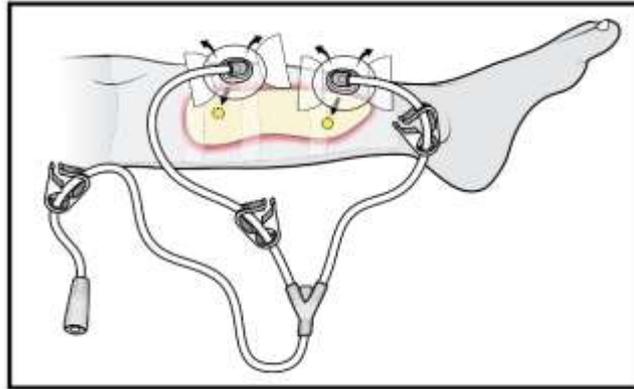


**Fonte:** Elaboração do autor.

- Conexão de tubo de ventosas a frasco coletor de líquidos. O frasco é depósito final de líquidos drenados das feridas. O orifício da saída do recipiente é dotado de filtro que evita passagem de exsudatos para a unidade de controle do MCVS. Um tubo de conexão é encaixado no orifício. O tubo tem a função de transmitir a pressão subatmosférica para o

frasco coletor (**Figura 21**, esquerda). A outra extremidade do tubo é conectada em via “entrada” da unidade de controle (**Figura 21**, direita).

**Figura 20** - Aplicação de ventosas.

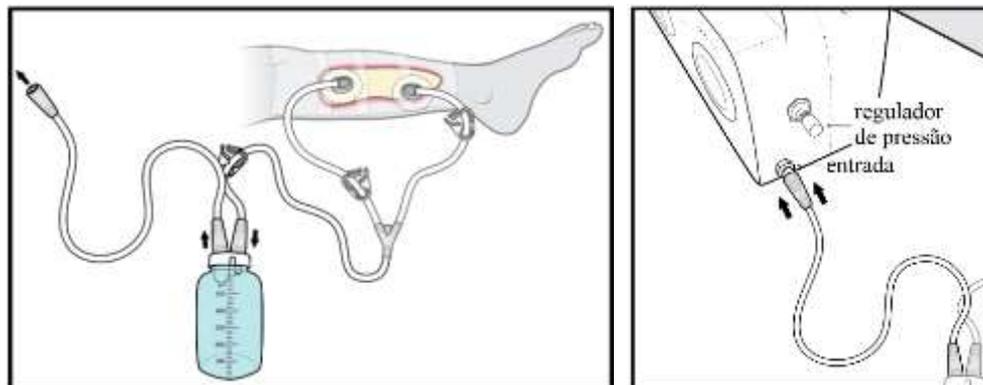


**Fonte:** Elaboração do autor.

- Ativação do MCVS é precedida por conexão da via “saída” da unidade de controle com a rede de vácuo hospitalar (**Figura 22**). Após liberação da pressão subatmosférica hospitalar, a unidade de controle é ligada e o temporizador ajustado para o modo contínuo (tempo de sucção 300; tempo de repouso: 0 segundo) ou intermitente (tempo de sucção 300; tempo de repouso: 120 segundos). Em seguida, a pressão negativa é regulada para -125 mm Hg, girando o regulador de pressão da unidade de controle. Uma vez pressurizado, o curativo encolhe em decorrência do colapso da esponja.

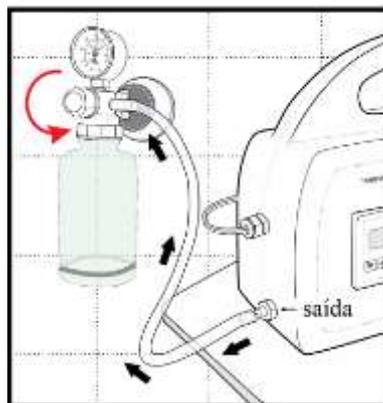
O equipamento de MCVS usado está representado na **Figura 23**.

**Figura 21** - Frasco coletor (*esquerda*) e conexão com unidade de controle (*direita*).



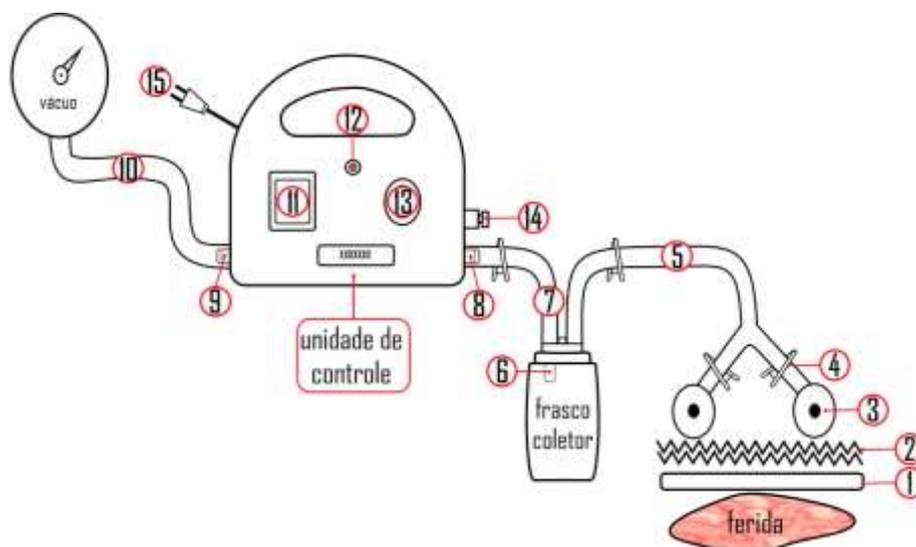
**Fonte:** Elaboração do autor

**Figura 22** - Conexão do curativo a vácuo à rede hospitalar.



**Fonte:** Elaboração do autor.

**Figura 23** – Modelo de Curativo a Vácuo Simplificado (MCVS).



**Fonte:** Elaboração do autor.

- (1) Esponja de PU.
- (2) Película de PU.
- (3) Ventosa adesiva.
- (4) Presilha (destinada a ocluir reversivelmente tubos desconectados do sistema para realização de diversas atividades de pacientes - caminhadas, banhos, etc.).
- (5) Equipo (tubo) de ventosas (drenagem de exsudatos para o frasco coletor de líquidos).
  - Frasco coletor.
- (6) Filtro (barreira para evitar passagem de líquidos para a unidade de controle).
- (7) e (10) Equipos de conexão da unidade de controle e da rede de vácuo hospitalar;
- (8) Via “entrada”: influxo de ar na unidade de controle.

(9) Via “saída”: efluxo de ar na unidade de controle.

- Unidade de controle *SimplesVac*: gabinete de plástico branco ABS contendo:

(11) Temporizador digital: regulador de intermitência; ajuste: modo contínuo: 300 segundos de aspiração x 0 segundo de bloqueio de sucção; modo intermitente: 300 segundos de aspiração x 120 segundos de bloqueio.

(12) Acionador: botão “liga/desliga”.

(13) Pressuostato digital: medidor de intensidade de pressão subatmosférica.

(14) Regulador de pressão subatmosférica: válvula metálica (giro para cima intensifica a pressão subatmosférica; ajustável entre -80 a -200 mmHg).

(15) Tomada (127 volts).

Em relação ao VAC System, o MCVS utilizado apresentava as seguintes simplificações básicas que visavam a facilitar o uso (Figura 23): esponjas comuns brancas de poliuretano, mais disponíveis comercialmente e que permitem visualização de coloração do leito ferido (item 1); tubo único de conexão direta (item 5) sem encaixes de rosca tipo *luer*, entre o curativo e o frasco coletor, o que reduz riscos de obstruções por coágulos e tampões de exsudatos ressecados; frasco coletor excluído da unidade de controle e, por conseguinte, fora do campo de visão de pacientes e acompanhantes; unidade de controle de ajuste direto, com apenas dois comandos: intensidade de pressão subatmosférica e tempo de intermitência (itens 11, 13 e 14); fonte de vácuo de parede, dispensando uso de bombas portáteis de alta tecnologia e garantindo um suprimento contínuo de sucção, mesmo em ausência prolongada de suprimento de energia elétrica; ausência de sistema sonoro de alarmes, evitando ruídos incômodos e recorrentes que são disparados quando ocorrem vazamentos durante a TPN.<sup>22</sup> Em relação ao MCVS, o VAC System apresenta três tipos básicos de acréscimos: sistema de alarme para evitar sangramentos e perdas de selamentos; baterias recarregáveis para garantir portabilidade e autonomia de funcionamento por 8 a 12 horas; softwares e mostradores digitais para controle de pressão subatmosférica e intermitência.<sup>34,41</sup>

O MCVS utilizado seguiu padrões fundamentais recomendados internacionalmente para uso de TPN, incluindo manipulação asséptica da ferida; uso de materiais estéreis biocompatíveis, tais como a tubulação transparente do vinil e frasco coletor de fluidos, adesivos acrílicos hipoalergênicos, esponjas hidrofóbicas e filmes adesivos de PU. Adicionalmente, uma unidade de controle de sucção com pressão negativa regulável entre -50 mm Hg a -200 mmHg foi utilizada no modo de sucção contínua ou intermitente, com um

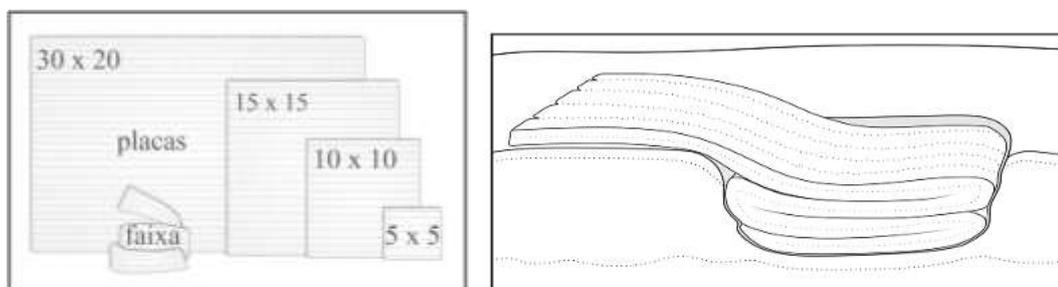
tempo mínimo de uso diário de 22 horas/dia, trocas de curativos 2 a 3 vezes por semana e o tempo médio de tratamento inferior a < 20 dias.<sup>42,47,82,136,139,149</sup>

#### 5.9.4 Grupo HFP

Aplicação da HFP seguiu duas etapas básicas<sup>120</sup>:

1. Colocação de uma ou mais placas de HFP diretamente em leito ferido até o recobrimento total da lesão (**Figura 24**):
  - Placas 15 cm x 15 cm (código internacional: 413568);
  - Uso único, com descarte de partes excedentes e de embalagens violadas ou danificadas;
  - Placas ajustadas à forma da ferida (corte ou dobras de bordas), sem sobrepor o perímetro da lesão; o curativo recortado não perde propriedades terapêuticas;
  - Feridas superficiais: aplicação de apenas uma camada de HFP; feridas cavitárias: aplicação até preenchimento de 80% da cavidade;
  - Feridas secas: aplicação de hidrofibra seguida de hidratação da lesão com solução salina (absorção vertical retém a umidade em leito cruento, com redução de risco de maceração de pele adjacente);
2. Cobertura com curativo secundário acolchoado (para evitar dessecação da HFP e consequente aderência à ferida):
  - Cobertura com gaze simples (feridas < 50 cm<sup>2</sup>) ou gaze algodoadada (feridas ≥ 50 cm<sup>2</sup>) e atadura de crepom;
  - Ausência de compressão do leito da ferida.

**Figura 24** - Hidrofibra prata.



**Fonte:** Adaptação do autor (baseado em <https://dlapaciente.mojarana>).

**Notas:** **Figura esquerda:** placas HFP disponíveis (em cm). **Figura direita:** posicionamento de HFP em ferida.

## 5.10 ORGANIZAÇÃO DE DADOS E ESTUDO ESTATÍSTICO

De acordo com os desfechos estudados nessa pesquisa, as variáveis foram organizadas de três grupos principais:

**I – *Baseline*:** características básicas de amostra antes de tratamento:

- Aspectos demográficos: sexo, idade, peso, altura, nível de escolaridade.
- Morbidade: características de feridas: localização, etiologia, tempo de evolução, dimensões, desenvolvimento de tecido de granulação e presença de biofilmes; registro de comorbidades: diabetes melito, hipertensão arterial, obesidade, etc.

**II – Eficácia:** desempenho relativamente desfechos de sucesso (desenvolvimento de tecido de granulação de aspecto satisfatório e de limpeza em leitos cruentos) e segurança de uso (complicações - dor, sangramentos, infecções, reações alérgicas, etc.).

**III – Viabilidade:**

- Operacional: tempo de instalação e quantidade de curativos.
- Financeira: custos contábil de materiais usados diretamente em trocas de curativos (pacotes de MCVS, placas de HFP, gaze, compressa, esparadrapos, etc.).

Dados obtidos foram registrados no *EpiData-3.0* e importados para o ambiente de programação computacional *R Development Core Team*, versão 3.5.0. para tratamento e geração de resultados.<sup>164,167</sup> Foram empregadas técnicas estatísticas para descrição e exploração de variáveis demográficas, com intuito de obter informações sobre o perfil da amostra investigada. Descrições são apresentadas em forma de tabelas com medidas estatísticas apropriadas, incluindo cálculos de magnitude de efeito, média/mediana, desvio padrão/intervalo interquartil, valor mínimo/máximo e frequência relativa/absoluta.<sup>168</sup> Análises estatísticas inferenciais foram feitas por meio de testes de hipóteses estatísticas para a obtenção de probabilidades pontuais (valor de  $p$ ) e intervalares (intervalos de confiança). Magnitudes de efeito foram apresentadas e interpretadas para todos desfechos estudados.<sup>169</sup> Técnicas de modelagem foram empregadas para a avaliação da variabilidade conjunta de variáveis independentes sobre variáveis dependentes para os respectivos desfechos constantes no Artigo 1 (modelo de regressão de Poisson<sup>170,171</sup>) e no Artigo 2 (modelo de regressão robusta com  $\tau = 0,5$ ).

## **6 RESULTADOS**

---

## 6.1 ARTIGO 1 - CURATIVO A VÁCUO SIMPLIFICADO: EFICÁCIA NO TRATAMENTO DE FERIDAS CONTAMINADAS COMPARATIVAMENTE A CURATIVO DE HIDROFIBRA - UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Sandro Cilindro de Souza<sup>1</sup>  
José Valber Lima Meneses<sup>2</sup>  
Fabiana Paim Rosa<sup>3</sup>  
Rosana Menezes Dias<sup>4</sup>  
Carlos Maurício Cardeal Mendes<sup>5</sup>

### RESUMO

**Introdução:** Os benefícios de uso da terapia de pressão negativa têm revolucionado o tratamento de feridas agudas e crônicas desde o seu advento há duas décadas. No entanto, o alto custo torna o procedimento pouco acessível em instituições de saúde com recursos reduzidos. Para contornar o problema, tem sido proposto o uso de dispositivos menos sofisticados e menos dispendiosos, os curativos a vácuo simplificados, mas a utilidade desses equipamentos tem sido pouco estudada. **Objetivo:** Avaliar a eficácia e segurança de um modelo de curativo a vácuo simplificado (MCVS) sobre critérios de melhora de feridas clinicamente contaminadas. **Material e Métodos:** Ensaio clínico randomizado em que feridas clinicamente contaminadas foram tratadas com MCVS em comparação a um tratamento controle (hidrofibra prata, HFP). Os desfechos de eficácia analisados foram limpeza, presença de tecido de granulação, aspecto clínico e indicação de fechamento cirúrgico de feridas. Calcularam-se indicadores de eficácia, frequência de efeitos adversos e indicadores de eficácia ajustada por efeitos adversos. **Resultados:** Foram tratadas 50 feridas (25 em cada grupo), a maioria sendo lesões agudas, localizadas em membros e a quase totalidade apresentando biofilmes. Diabetes melito foi a comorbidade mais frequente. MCVS se mostrou mais eficaz que HFP em todos os desfechos avaliados. Recalcitrância de feridas reduziu a eficácia do equipamento usado para granular e limpar lesões. Houve redução similar de áreas feridas em ambos os grupos de tratamento. Em quase todas as feridas do grupo MCVS foi observada ruptura de biofilme. Apesar da eficácia, ocorreram complicações, sendo as mais frequentes relacionadas com trocas de curativos: pequenos sangramentos, aderência da esponja a leito cruento e dor com remoção da esponja. Apenas para sangramentos não foi encontrada relação risco-benefício favorável. Não ocorreram complicações graves, piora do estado das lesões ou óbitos. **Conclusão:** O MCVS se mostrou mais eficaz em limpar e recobrir feridas com granulação, bem como melhorar aspecto clínico e indicação de fechamento cirúrgico de lesões, apesar da redução de eficácia relativamente a feridas recalcitrantes. O MCVS pode ser um tratamento adjuvante para descontaminação de feridas com biofilmes. O MCVS também apresentou relação risco-benefício favorável para a maioria das complicações encontradas. Por conseguinte, o MCVS foi considerado um dispositivo eficaz e aceitavelmente seguro para tratamento de feridas contaminadas em comparação com HFP.

**DeCS:** Ferimentos e lesões. Cicatrização de feridas. Curativos oclusivos. Tratamento de ferimentos com terapia de pressão negativa. Prata. Cirurgia plástica.

### INTRODUÇÃO

Ferida é uma ruptura física de pele, com consequente comprometimento de funções locais de revestimento e proteção.<sup>3</sup> Feridas podem ser agudas ou crônicas e podem resultar

<sup>1</sup> Correspondente: Sandro Cilindro de Souza, doutor graduado pelo programa de pós-graduação *Processos Interativos de Órgãos e Sistemas (PPgPIOS)*, Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia (ICS-UFBA) - Brasil; ORCID: 0000-0002-2888-6857. Cirurgião Plástico. Correspondência: ICS-UFBA, Av. Reitor Miguel Calmon, s/n - Vale do Canela, Salvador (BA) - Brasil, sala 110, 1º Andar. Tel: 3283-8885, CEP 40110-902, e-mail: sandrocilin@gmail.com.br.

<sup>2</sup> Professor Titular de Cirurgia Plástica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador (BA) - Brasil. ORCID: 0000-0001-5538-7108.

<sup>3</sup> Professora Adjunta de Patologia do ICS-UFBA.

<sup>4</sup> Enfermeira da Secretaria de Saúde do Estado da Bahia, Salvador (BA) - Brasil. ORCID: 0000-0003-0030-2685.

<sup>5</sup> Professor do PPgPIOS. ORCID: 0000-0003-2089-5668. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3712026950946273>.

de insuficiência venosa ou arterial, diabetes, queimaduras, trauma, pressão crônica ou cirurgias.<sup>79</sup> Feridas são um problema de saúde pública que envolve alto custo terapêutico e socioeconômico.<sup>2,79</sup>

Feridas contaminadas são lesões que contêm materiais veiculadores de patógenos (sujidades, biofilmes, corpos estranhos, tecidos necróticos, escassez de tecido de granulação). Como estão associadas a cargas microbianas aumentadas, biofilmes e infecções, as feridas contaminadas representam obstáculo a fechamento cirúrgico precoce ou a cicatrização espontânea.<sup>33,71,73,79</sup>

O manejo de feridas inclui métodos clínicos e cirúrgicos e curativos oclusivos são o tratamento mais utilizado para auxiliar a reparação tecidual.<sup>2,24</sup> A terapia de pressão negativa (TPN, curativo a vácuo) é um tipo específico de curativo oclusivo que tem se destacado pela eficácia e ação prolongada sobre feridas.<sup>25–27,122,155</sup> TPN consiste em aplicação de uma pressão subatmosférica controlada (-80 mmHg a -125 mmHg) sobre áreas cruentas com o objetivo de facilitar limpeza e estimular cicatrização. Desde a introdução formal há duas décadas<sup>26,28</sup>, seus benefícios têm revolucionado o tratamento de feridas contaminadas em diversas especialidades médicas, incluindo angiologia, ginecologia, ortopedia, pediatria e cirurgia plástica.<sup>27,36,37,41,44,70,90,136,157</sup> Atualmente, existem mais de dez tipos de equipamentos de TPN, sendo o mais conhecido e considerado padrão-ouro o *Vacuum Assited Closure System* (VAC).<sup>39,85</sup> O dispositivo é formado por um console que gera a pressão negativa e controla seus parâmetros, um frasco coletor incorporado ao console que recebe líquidos drenados da ferida, esponjas de poliuretano (que são colocada dentro da lesão) com poros de 400–600 µm de diâmetro, um filme adesivo semipermeável de poliuretano que sela o ambiente da ferida e possibilita que pressões subatmosféricas sejam transmitida para a superfície da ferida, e equipos conectores transparentes de plástico polivinil. Como medida de segurança, um sistema de alarme é disparado quando o frasco coletor se torna cheio de líquidos, alertando para possíveis problemas de sangramentos.<sup>26,27,35,41,44,138</sup>

A alta tecnologia agregada torna a TPN de elevado custo e reduz significativamente o uso em instituições de saúde com recursos escassos.<sup>9,47,56</sup> Para resolver o problema, tem sido proposto uso de dispositivos menos sofisticados e destituídos de softwares de última geração – os curativos a vácuo simplificados (CVS).<sup>9,25,32,45,47,48,50,53,56,85,135,136,150,152,157</sup> Entretanto, o uso desses produtos têm sido fortemente criticados por diversos autores.<sup>27,52</sup> As principais deficiências apontadas têm sido uso de materiais rudimentares, dificuldade de selamento de feridas e incapacidade de manter pressões subatmosféricas sustentadas.<sup>46,47,52,54–56</sup> A maioria de estudos disponíveis sobre CVS são não controlados e utilizam metodologias limitadas,

merecendo, assim avaliações adicionais.<sup>45-48,50,51,53,56,135,157</sup> Além desses problemas, características funcionais e resultados terapêuticos de CVS têm sido pobremente avaliados em termos de eficácia e segurança. Por fim, fabricação e estudo de CVS tem sido desencorajado devido à hegemonia de dispositivos existentes no mercado internacional.<sup>138</sup>

## **JUSTIFICATIVA**

Com o uso cada vez mais frequente de tecnologias sofisticadas, profissionais de saúde precisam conhecer a eficácia relativa de curativos dispendiosos. Mesmo quando custo não é um problema, o melhor tratamento pode ser difícil de implementar ou pode não estar disponível de modo que se torna importante o conhecimento de tratamentos eficazes de segunda ou terceira indicação.<sup>17</sup> O tratamento cirúrgico de feridas, por ser invasivo, pode apresentar complicações e frequentemente resulta em adição de cicatrizes (por exemplo, áreas doadoras de enxertos). Assim, métodos capazes de favorecer a cicatrização espontânea (como CVS) e evitar procedimentos operatórios são muito vantajosos para pacientes e equipes médicas.<sup>36</sup> Considerando a escassez de ensaios clínicos em especialidades cirúrgicas<sup>172</sup>, a realização de um ensaio clínico randomizado torna-se necessária para a obtenção de resultados mais consistentes sobre a eficácia de CVS.

## **OBJETIVO**

Avaliar a eficácia e segurança de um modelo de CVS (MCVS) em granular e limpar feridas contaminadas, comparativamente ao curativo complexo mais comumente indicado para tratamento de feridas contaminadas (hidrofibra prata - HFP).<sup>83</sup>

## **MATERIAL E MÉTODOS**

### **Desenho de estudo**

Ensaio clínico randomizado de superioridade, balanceado (1:1), cego, com dois braços paralelos. A pesquisa foi realizada entre 1º de janeiro de 2017 a 1º de maio de 2020, no Hospital Roberto Santos (HRS). O estudo foi cadastrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC; código RBR-5c8y6v) e seguiu recomendações CONSORT 2010 (*Consolidated Standards of Reporting*).<sup>161-163</sup> O estudo foi aprovado pelo Conselho de Ética em Pesquisa do HRS (CAAE 55556816.7.0000.5028) e realizado de acordo com a Declaração

de Helsinque.<sup>173</sup> Um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi obtido de todos os pacientes incluídos na pesquisa (**APÊNDICE B**).

Uma amostra de 50 pacientes foi calculada com uso do software estatístico R (*R Core Team, 2018*).<sup>164</sup> a partir de fórmula com tamanho de amostra para ensaio clínico de superioridade, paralelo com desfecho binário,<sup>174</sup> admitindo para o grupo MCVS proporção esperada média de sucesso de 98% e para o grupo HFP de 72% e considerando margem de superioridade de 25%. Assumiu-se poder de teste de 80% e nível de significância de 5%. A análise estatística utilizada foi por protocolo de tratamento, uma vez que não houve perdas em amostras.

### **Elegibilidade**

Foram incluídos pacientes hospitalizados em decorrência da presença de feridas clinicamente contaminadas (agudas: < 3 meses, ou crônicas: ≥ 3 meses). Não foram incluídos indivíduos com desordens sistêmicas descompensadas (cardíaca, tireoidiana, renal, pulmonar, hepática, hipertensão arterial, anemia grave, desnutrição severa e coagulopatias). Feridas dolorosas, lesões infectadas (osteomielite não tratada, lesões com pus), feridas associadas a dermatoses perilesionais, reações alérgicas ou neoplasias malignas, bem como lesões com exposição de vasos, nervos ou vísceras expostas subjacentes também não foram incluídas. Crianças (< 15 anos - risco de falta de colaboração) e pacientes que não concordaram em assinar o TCLE também não foram incluídos. Desistência de continuar no estudo, não adesão ao uso de curativos, desenvolvimento de complicações graves (por exemplo, hemorragia, reações alérgicas, sepse, necrose extensa, dor intensa), descompensação de distúrbios sistêmicos previamente controlados e óbitos não atribuíveis ao uso de curativos (embolia pulmonar, infarto do miocárdio, morte súbita, etc.) foram critérios de exclusão utilizados.

Pacientes foram recrutados entre 19/04/2017 e 19/08/2019, e aqueles incluídos foram admitidos sequencialmente nos grupos MCVS e HFP seguindo lista de números aleatórios gerados em software estatístico R<sup>164</sup> (**APÊNDICE C**).

### **Cálculo de áreas feridas**

Áreas feridas antes e após aplicação de curativos foram obtidas com uso de moldes (acetato) de contornos de lesões. Os moldes foram digitalizados e, em seguida, medidos com uso do aplicativo *SketchandCalc*<sup>165,166</sup> (**Figura 16**).

Feridas foram classificadas como pequenas ( $< 50 \text{ cm}^2$ ), médias ( $\geq 50 \text{ cm}^2$  e  $< 150 \text{ cm}^2$ ) ou grandes ( $\geq 150 \text{ cm}^2$ ).<sup>80</sup> No presente estudo, foi assumido que feridas muito reduzidas ( $< 20 \text{ cm}^2$ ), devido a proximidade de suas bordas, geralmente cicatrizam espontaneamente, por epitelização, com uso de curativos simples. Por conseguinte, essas lesões diminutas foram descartadas.

### **Instalação de MCVS**

Curativos foram postos após a antisepsia de pele perilesional com solução aquosa de clorexidina a 0,5%.

Para instalação do MCVS, uma esponja de poliuretano era posta sobre feridas e selada sobre pele perilesional com uso de película adesiva transparente (também de poliuretano).<sup>8</sup> Sobre orifício feito em centro geográfico de curativos, colava-se uma ventosa conectada, através de equipo plástico, a ponto de aspiração hospitalar, de parede (**Figuras 17 a 22**).

O funcionamento da vacuoterapia era atestado por colapso total da esponja sobre a lesão após acionamento do MCVS e liberação de aspiração hospitalar. A unidade de controle do MCVS era usada para regular o tempo de aplicação e a intensidade da pressão negativa sobre a esponja. Conforme indicado pela literatura<sup>28,34,38,115</sup>, regulava-se uma pressão de -125 mm Hg sobre curativo; a esponja ficava reduzida a cerca de 20% de seu volume original.<sup>40,140</sup> O primeiro curativo era usado em sucção contínua e os demais, em sucção interrompida (5 minutos de vácuo e 2 minutos sem vácuo).

O dispositivo utilizado está representado na **Figura 23**.

### **Colocação de HFP**

O grupo controle foi tratado com colocação de uma ou mais folhas do produto diretamente sobre o leito cruento e cobertura secundária acolchoada não compressiva (gaze simples ou algodoadas e atadura de crepom).

### **Manejo de feridas**

Desbridamentos cirúrgicos e lavagens com soro fisiológico foram realizados para remoção de tecidos necróticos e crostas ocasionalmente presentes em lesões em ambos os grupos de tratamento.

Tanto no grupo MCVS quanto no HFP, trocas foram feitas diante de  $\geq 50\%$  de saturação de curativos ou, no máximo, no quarto dia de uso para evitar odor desagradável.<sup>121</sup>

Parâmetros de avaliação direta de lesões incluíram localização, aspecto de leito cruento, avaliação de bordas e de pele circunvizinha, quantidade e tipo de exsudato e registro de medidas lineares (comprimento x largura x profundidade) e áreas feridas antes e após os tratamentos.<sup>24,165,166</sup> Pacientes foram seguidos por período de 14 dias ou até a ferida granular em maior parte de sua extensão ( $\geq 75\%$  do leito cruento coberto por tecido de granulação de aspecto satisfatório), o que acontecesse primeiro. Após o término de uso de curativos, os pacientes foram encaminhados para equipes médicas responsáveis pelo fechamento definitivo das lesões.

### **Desfechos investigados**

Avaliou-se a capacidade do MCVS de melhorar lesões por meio de desenvolvimento de tecido de granulação de aspecto satisfatório (desfecho *Granulação*) e remoção de resíduos de sujidades e debris que recobriam superfícies feridas (desfecho *Limpeza*); tal desfecho não incluiu capacidade de remoção de tecidos necróticos ou de crostas, uma vez que esses elementos contaminantes foram retirados previamente à colocação de curativos. As feridas foram classificadas como limpas ou granuladas apenas se mostrassem mais de 75% de sua superfície, respectivamente, limpa ou recoberta por tecido de granulação de aspecto satisfatório.

Avaliou-se também a capacidade do MCVS de melhorar tanto a qualidade de feridas (desfecho *Clínico*), quanto a indicação de fechamento por procedimentos cirúrgicos (desfecho *Cirúrgico*). As duas últimas avaliações foram consideradas mais úteis para o manejo prático de feridas, pois permitiam classificar lesões como satisfatórias ou insatisfatórias e, assim, se poderiam ser resolvidas mais precocemente por meio de cirurgias. A segurança de uso do MCVS foi feita por meio da análise de incidência de complicações e de quantificação de relação risco-benefício (eficácia ajustada por efeitos adversos).

### **Calibração de avaliadores**

Análise e pontuação de desfechos foram realizadas por meio de observação de fotografias digitais (Sony W830 Silver, 20.1 megapixels) antes e após os tratamentos, totalizando oito avaliações de concordância. A avaliação foi feita cegamente por dois cirurgiões plásticos. Eles foram previamente calibrados por meio de observação de 50

fotografias de feridas não pertencentes ao ensaio clínico. O coeficiente W de Kendall para dados ordinais foi empregado para determinar a concordância interavaliadores.<sup>175</sup> Como resultado, tanto antes quanto após os tratamentos, foram obtidos valores de concordância classificáveis, de acordo com os critérios de Landis e Koch (1977)<sup>176,177</sup>, como substanciais a excelentes (W: 0,5 a 1,0 - **APÊNDICE C**).

### **Análise estatística**

Granulação, limpeza da ferida, avaliação clínica e avaliação cirúrgica foram desfechos principais, sendo, portanto, variáveis dependentes de estudo. Resultados obtidos pelos avaliadores para esses desfechos foram reclassificados como insatisfatórios (notas 1 a 3: ausente a boa) e satisfatórios (nota 4: excelente). Tipo de curativo (MCVS e HFP) foi a variável independente principal (intervenção) e variáveis sexo, idade (categorizada como intervalos (50,0-85,1] e (14,9-50,0]), diabetes, grau de escolaridade, índice de massa corporal, hipertensão arterial, outras comorbidades, ferida aguda ou crônica e ferida recalcitrante foram covariáveis submetidas a modelagem estatística (regressão de Poisson), utilizada com intuito de se obter diretamente medidas de associação modelares brutas e ajustadas, considerando o desbalanceamento de variáveis entre os grupos após randomização e dada possibilidade de existência de potenciais confundidores em associação entre intervenção e desfecho.<sup>178</sup> Construiu-se para cada variável dependente o modelo bruto, contendo apenas a variável intervenção, o modelo ajustado com todas as variáveis independentes e o modelo ajustado final, considerando o nível de significância menor que 0,05 de cada variável de modelo ajustado como critério para permanência no modelo final. Além disso, adotou-se como mais um critério a quantificação de viés de confundimento, assumindo-se arbitrariamente uma diferença mínima de 10% entre riscos relativos do modelo bruto para o ajustado. A bondade de ajustamento de modelos foi avaliada através de Critério de Informação de Akaike e análise de resíduos.<sup>179</sup> Para avaliação do pressuposto de não sobredispersão, observou-se a razão de resíduos de Deviance por seus graus de liberdade.<sup>180</sup> Mesmo não havendo violação desse pressuposto, optou-se pela estimação robusta de erros-padrão de todos os modelos.<sup>170</sup>

Estatísticas de associação obtidas a partir da regressão de Poisson foram: risco relativo (RR), o aumento absoluto de risco (AAR) de sucesso, aumento relativo de risco (ARR – medida direta de eficácia) de sucesso e número necessário para tratar (NNT).<sup>181</sup>

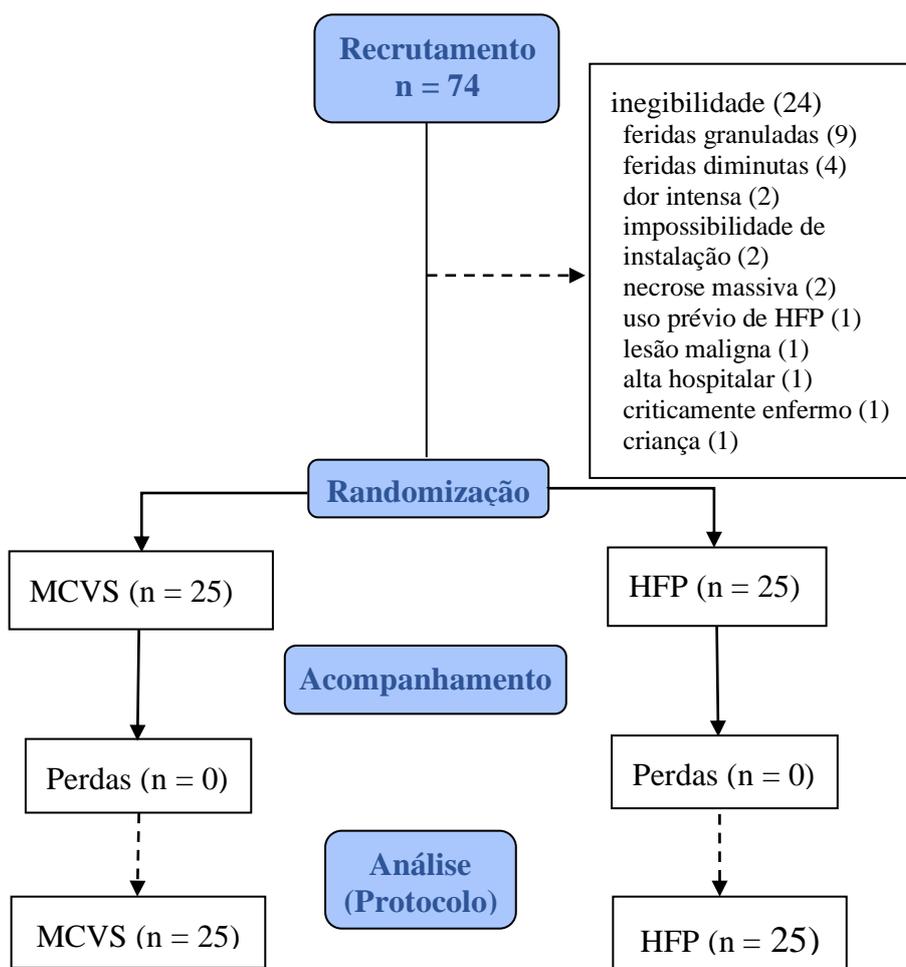
Para comparação de extensão de áreas feridas entre grupos no mesmo tempo e entre tempos dentro do mesmo grupo utilizou-se a medida de associação diferença padronizada (Dp) construída a partir da estatística U de Mann-Whitney.

## RESULTADOS

De 74 pacientes internados avaliados e potencialmente elegíveis para o estudo, 24 não foram incluídos por não atender a critérios de inclusão (**Figura 25**).

Pacientes incluídos no presente estudo foram, sobretudo, homens (MCVS: 56% x HFP: 68%), mestiços (MCVS: 72% x HFP: 84%), não obesos (88%, ambos os grupos), idade média na faixa de 5ª década (MCVS: 55 anos x HFP: 50 anos) e com reduzido nível de escolaridade (95,7%, ambos os grupos) (**Tabela 1**).

**Figura 25** - Diagrama de fluxo.



**Tabela 1** - Caracterização demográfica de amostras de acordo com grupos.

Variável	MCVS (n = 25)		HFP (n = 25)	
	Média (DP) (CV%)	Mín/Máx	Média (DP) (CV%)	Mín/Máx
<b>Idade</b> (anos)	55 (14) (25)	29/85	50 (16) (32)	15/79
<b>Peso</b> (Kg)	67 (16) (23,9)	47/108	68 (15) (21,8)	43/103
<b>Altura</b> (cm)	164 (11) (6,9)	145/184	166 (12) (6,9)	154/180
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>				
Masculino	13	52	17	68
Feminino	12	48	8	32
<b>Pele</b>				
Parda	18	72	21	84
Negra	5	20	2	8
Branca	2	8	2	8
<b>IMC</b>				
Baixo peso	2	8	3	12
Normal	10	40	11	44
Sobrepeso	10	40	8	32
Obesidade	3	12	3	12
<b>Escolaridade</b>				
< 1 ano	6	8,3	2	26,1
Fundamental	11	47,8	13	54,2
Médio	5	21,7	8	33,3
Superior	1	4,3	1	4,3

**Legenda:** DP: desvio padrão, CV%: coeficiente de variação percentual, IMC: índice de massa corporal (Kg/cm<sup>2</sup>).

As feridas variaram em etiologia e localização, reflexo da natureza policlínica do hospital-sede do estudo (HRS)<sup>160</sup>, com o sítio principal sendo membros inferiores (MCVS: 64% x HFP: 72%). A etiologia (um reflexo de motivos de internação de pacientes) foi predominantemente pós-cirúrgica (28%, ambos os grupos). Feridas tratadas apresentavam mais frequentemente até 30 dias de evolução (MCVS: 76% x HFP: 64%). Feridas de natureza recalcitrante predominaram em ambos os grupos (MCVS: 84% x HFP: 76%). Todas as lesões (exceto uma no grupo MCVS) estavam recobertas por biofilmes (Tabela 2).

HAS (MCVS: 32%, HFP: 48%) e DM (MCVS: 28%, HFP: 48%) foram as comorbidades mais comumente associadas às lesões (Tabela 3).

**Tabela 2** – Localização, tipo e evolução de feridas de acordo com grupos.

Variável	MCVS (n = 25)		HFP (n =25)	
	n	%	n	%
<b>Local</b>				
Cabeça/pescoço	0	0	0	0
Tronco	7	28	7	28
Membros	18	72	18	72
<b>Tipos</b>				
Pós-cirúrgica	7	28	7	28
Trauma	6	24	4	16
Infecção	6	24	5	20
Mordedura	2	8	1	4
Ferida por pressão	2	8	3	12
Queimadura	1	4	2	8
Úlcera varicosa	1	4	2	8
Míiase	-	-	1	4
<b>Evolução</b>				
Aguda	15	60	12	48
Crônica	10	40	13	52
Recalcitrante	21	84	19	76
<b>Presença de biofilme</b>	24	96	25	100

**Tabela 3** - Distribuição de comorbidades de acordo com grupos.

Comorbidade	MCVS (n = 25)		HFP (n =25)	
	n	%	n	%
<b>HAS</b>	8	32	12	48
<b>DM</b>	7	28	12	48
<b>Tabagismo</b>	2	8	5	20
<b>Obesidade</b>	3	12	3	12
<b>Etilismo</b>	3	12	6	24
<b>DiP</b>	3	12	4	16
<b>Outras</b>	6	24	7	8

**Legenda:** HAS: hipertensão arterial sistêmica, DM: diabetes melito, DiP: distúrbio psiquiátrico.

Para desfechos granulação e limpeza, o modelo final de Poisson foi constituído das variáveis *tipo de intervenção* (independente principal) e *recalcitrância da ferida* como variável de ajuste, as demais covariáveis não permaneceram no modelo ( $p > 0,05$ ). Assim, para esses modelos, a eficácia ajustada do MCVS em relação ao efeito da HFP foi de 169% para a granulação e 151% para a limpeza, sendo necessário tratar entre 1 e 2 pacientes para se obter um sucesso nesses desfechos ( $p = 0,0001$  para a granulação e  $p < 0,0001$  para limpeza). A recalcitrância de feridas teve efeito redutor de eficácia do MCVS sobre

granulação e limpeza (respectivamente,  $RR = 0,57$ ,  $p = 0,0037$ ;  $RR = 0,62$ ,  $p = 0,0108$ ). Além disso, ao se levar em conta a recalcitrância, reduz-se um viés no RR bruto (granulação: 5,08%, limpeza: 4,60% - Tabelas 4 e 5).

Para os desfechos clínico e cirúrgico, o modelo final de Poisson foi o próprio modelo bruto contendo apenas a variável tipo de intervenção (independente principal), já que as demais covariáveis não permaneceram no modelo ( $p > 0,05$ ). Assim, para esses modelos, a eficácia do MCVS em relação ao efeito da HFP foi de 157%, sendo necessário tratar entre 2 a 3 pacientes para se obter um sucesso para os dois desfechos ( $p = 0,0061$  - Tabela 6).

Houve maior probabilidade de sucesso em granulação tecidual e em limpeza de lesões no grupo MCVS com ferida não-recalcitrante (granulação: 59,1%; limpeza: 58,5%). Ou seja, de acordo com os resultados da pesquisa, mesmo com redução de eficácia do MCVS relativamente ao tratamento controle em feridas recalcitrantes, ainda assim o dispositivo se mostrou mais eficaz do que HFP para granular e limpar lesões (Tabelas 4 e 5). Em contraste, a menor probabilidade de sucesso foi encontrada no grupo hidrofibra combinado com ferida recalcitrante (granulação: 23,3%; limpeza: 25,9% - Tabela 7).

No que se refere a dimensões, medianamente, feridas tratadas apresentaram áreas moderadas (MCVS:  $133 \text{ cm}^2$  x HFP:  $102 \text{ cm}^2$  - Tabela 8). Não foram encontradas diferenças entre grupos em relação a extensão de áreas feridas, levando-se em conta medianas e respectivos intervalos interquartílicos (variabilidade de áreas), no início ( $Dp = 0,01$ ;  $p = 0,464$ ) ou após os tratamentos ( $Dp = 0,12$ ;  $p = 0,796$  - Tabela 8). Em contraste, houve marcantes reduções de distribuições de áreas após tratamentos em ambos os grupos em separado, quando comparados com o início do estudo (MCVS: grande redução,  $Dp = 1$ ,  $p = 1,000$ ; HFP: moderada redução (no limite para grande),  $Dp = 0,8$ ). Entretanto, os achados apresentaram elevada chance de ter sido por acaso ( $p = 1,000$ ), uma vez que o cálculo amostral foi baseado em apenas um desfecho e o seu tamanho pode ter sido insuficiente para demonstrar diferenças de outros desfechos investigados (Tabela 9). Portanto, não houve diferença na redução de área, de acordo com os grupos de intervenção.

**Tabela 4** - Granulação de feridas: Risco Relativo bruto e ajustado, Aumento Absoluto e Relativo de Risco e Número Necessário para Tratar ajustados por regressão de Poisson.

Variável	Modelo bruto			Modelo ajustado			ΔRR %	Modelo ajustado definitivo					
	RR	[IC] 95%	<i>p</i>	RR	[IC] 95%	<i>p</i>		RR	[IC] 95%	<i>p</i>	AAR	ARR%	NNT
<b>Curativo</b>	-	-	0,0006	-	-	0,0007	5,08	-	-	0,0001	0,64	169,0	1,6
MCVS	2,56	[1,50-4,36]	-	2,44	[1,46-4,09]	-	-	2,69	[1,64-4,44]	-	-	-	-
HFP	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
<b>Sexo</b>	-	-	-	-	-	0,0429	-	-	-	-	-	-	-
Masculino	-	-	-	0,65	[0,43-0,99]	-	-	-	-	-	-	-	-
Feminino	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Idade</b>	-	-	-	-	-	0,4663	-	-	-	-	-	-	-
(50,0-85,1]	-	-	-	0,85	[0,55-1,32]	-	-	-	-	-	-	-	-
(14,9-50,0]	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Diabetes</b>	-	-	-	-	-	0,3640	-	-	-	-	-	-	-
Sim	-	-	-	0,79	[0,48-1,31]	-	-	-	-	-	-	-	-
Não	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Escolaridade</b>	-	-	-	0,92	[0,75-1,12]	0,3968	-	-	-	-	-	-	-
<b>IMC</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Baixo peso	-	-	-	2,08	[1,05- 4,12]	0,0352	-	-	-	-	-	-	-
Sobrepeso	-	-	-	0,92	[0,59-1,43]	0,6979	-	-	-	-	-	-	-
Obesidade	-	-	-	1,66	[0,98-2,81]	0,0605	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>HAS</b>	-	-	-	-	-	0,7136	-	-	-	-	-	-	-
Sim	-	-	-	0,92	[0,59 - 1,43]	-	-	-	-	-	-	-	-
Não	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Outras comorbidades</b>	-	-	-	-	-	0,5709	-	-	-	-	-	-	-
Sim	-	-	-	1,14	[0,73 -1,77]	-	-	-	-	-	-	-	-
Não	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Ferida</b>	-	-	-	-	-	0,4209	-	-	-	-	-	-	-
Aguda	-	-	-	1,24	[0,73-2,10]	-	-	-	-	-	-	-	-
Crônica	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Ferida recalcitrante</b>	-	-	-	-	-	0,0078	-	-	-	0,0037	-	-	-
Sim	-	-	-	0,48	[0,27-0,82]	-	-	0,57	[0,39-0,83]	-	-	-	-
Não	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-

**Notas:** Intervalos de confiança e valores de *p* calculados a partir do Erro-Padrão Robusto estimado através da matriz de covariância heterocedasticidade-consistente de coeficientes modelares.

\*A variável diabetes foi retirada no modelo definitivo devido à não convergência do modelo de Poisson para o cálculo do AAR, ARR e NNT ajustados.

Critério de Informação de Akaike (AIC): AIC<sup>Bruto</sup>: 90,23; AIC<sup>1</sup>: 101,3; AIC<sup>Definitivo</sup>: 88,67.

Teste de Bondade de Ajustamento para o modelo de Poisson (Desvio Residual: DR<sup>Bruto</sup>: 0,46303 (p=0,99947); DR<sup>1</sup>: 0,45011 0 (p=0,9976); DR<sup>Definitivo</sup>: 0,39718 (p=0,99993).

RR: Risco Relativo; [IC]95%: Intervalo de confiança para RR; ΔRR%: Diferença de riscos em % entre modelo definitivo e modelo bruto (critério: ser >10%); AAR: Aumento Absoluto de Risco; ARR%: Aumento Relativo de Risco percentual (eficácia); NNT: *Number Needed to Treat* (número necessário para tratar); IMC: Índice de Massa Corporal (Kg/cm<sup>2</sup>).



Tabela 5 (continuação)

Variável	Modelo bruto			Modelo ajustado 1			Modelo ajustado 2			ΔRR%	Modelo ajustado definitivo					
	RR	[IC] 95%	<i>p</i>	RR	[IC] 95%	<i>p</i>	RR	[IC] 95%	<i>p</i>		RR	[IC] 95%	<i>p</i>	AAR	ARR%	NNT
<b>HAS</b>	-	-	-	-	-	0,1249	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sim	-	-	-	1,15	[0,73-1,80]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Não	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Outras comorbidades</b>	-	-	-	-	-	0,2894	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sim	-	-	-	1,23	[0,84-1,80]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Não	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Ferida</b>	-	-	-	-	-	0,6842	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Aguda	-	-	-	0,91	[0,57-1,45]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Crônica	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Ferida recalcitrante</b>	-	-	-	-	-	0,0138	-	-	0,0108	-	-	-	0,0096	-	-	-
Sim	-	-	-	0,54	[0,33-0,88]	-	0,62	[0,43-0,90]	-	-	0,62	[0,43-0,89]	-	-	-	-
Não	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-

**Notas:** Intervalos de confiança e valores de *p* calculados a partir do Erro-Padrão Robusto estimado através da matriz de covariância heterocedasticidade-consistente de coeficientes modelares.

\*A variável diabetes foi retirada no modelo definitivo devido à não convergência do modelo de Poisson para o cálculo do AAR, ARR e NNT ajustados.

Critério de Informação de Akaike (AIC): AIC<sup>Bruto</sup>: 92,3; AIC<sup>1</sup>: 104,4; AIC<sup>2</sup>: 94,0; AIC<sup>Definitivo</sup>: 92,9

Teste de Bondade de Ajustamento para o modelo de Poisson (Desvio Residual: DR<sup>Bruto</sup>: 0,42261(p=0,9999); DR<sup>1</sup>: 0,42297 (p=0,9987); DR<sup>2</sup>: 0,39214 (p=0,9999); DR<sup>Definitivo</sup>: 0,40246 (p=0,9999)).

RR: Risco Relativo; [IC]95%: Intervalo de confiança para RR; ΔRR%: Diferença de riscos em % entre modelo definitivo e modelo bruto (critério: ser >10%); AAR: Aumento Absoluto de Risco; ARR%: Aumento Relativo de Risco Percentual (eficácia); NNT: Número Necessário para Tratar; IMC: Índice de Massa Corporal (Kg/cm<sup>2</sup>).

**Tabela 6** - Avaliação clínica ou avaliação cirúrgica de feridas: Risco Relativo bruto e ajustado, Aumento Absoluto e Relativo de Risco e Número Necessário para Tratar ajustados por regressão de Poisson.

Variável	Modelo ajustado			$\Delta$ RR %	Modelo bruto definitivo					
	RR	[IC] 95%	<i>p</i>		RR	[IC] 95%	<i>p</i>	AAR	ARR%	NNT
<b>MCVS</b>	-	-	0,0031	4,67	-	-	0,0061	0,44	157,0	2,3
Sim	2,45	[1,35-4,45]	-	-	2,57	[1,31-5,05]	-	-	-	-
Não	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-
<b>Sexo</b>	-	-	0,1281	-	-	-	-	-	-	-
Masculino	0,71	[0,45-1,11]	-	-	-	-	-	-	-	-
Feminino	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Idade</b>	-	-	0,7528	-	-	-	-	-	-	-
(50,0-85,1]	0,91	[0,52-1,60]	-	-	-	-	-	-	-	-
(14,9-50,0]	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Diabetes</b>	-	-	0,4119	-	-	-	-	-	-	-
Sim	0,68	[0,27-1,70]	-	-	-	-	-	-	-	-
Não	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Escolaridade</b>	1,14	[0,83-1,56]	0,4250	-	-	-	-	-	-	-
<b>IMC</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Baixo peso	1,82	[0,95-3,49]	0,0719	-	-	-	-	-	-	-
Sobrepeso	0,36	[0,13-1,00]	0,0494	-	-	-	-	-	-	-
Obesidade	1,29	[0,64-2,60]	0,4854	-	-	-	-	-	-	-
Normal	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>HAS</b>	-	-	0,7821	-	-	-	-	-	-	-
Sim	0,92	[0,50-1,67]	-	-	-	-	-	-	-	-
Não	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Outras comorbidades</b>	-	-	0,2888	-	-	-	-	-	-	-
Sim	1,28	[0,81-2,03]	-	-	-	-	-	-	-	-
Não	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Ferida</b>	-	-	0,3106	-	-	-	-	-	-	-
Aguda	1,40	[0,73-2,67]	-	-	-	-	-	-	-	-
Crônica	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Ferida recalcitrante</b>	-	-	0,2964	-	-	-	-	-	-	-
Sim	0,72	[0,38-1,34]	-	-	-	-	-	-	-	-
Não	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-

**Notas:** Intervalos de confiança e valores de *p* calculados a partir do Erro-Padrão Robusto estimado através da matriz de covariância heterocedasticidade-consistente de coeficientes modelares.

\*A variável diabetes foi retirada no modelo definitivo devido à não convergência do modelo de Poisson para o cálculo do AAR, ARR e NNT ajustados.

Critério de Informação de Akaike (AIC): AIC<sup>Bruto</sup>: 83,65; AIC<sup>1</sup>: 91,56; AIC<sup>Definitivo</sup>: 83,65.

Teste de Bondade de Ajustamento para o modelo de Poisson (Desvio Residual: DR<sup>Bruto</sup>: 0,61766 (p=0,98277); DR<sup>1</sup>: 0,51721 (p=0,99098); DR<sup>Definitivo</sup>: 0,61766 (p=0,98277).

RR: Risco Relativo; [IC]95%: Intervalo de confiança para RR;  $\Delta$ RR%: Diferença de riscos em % entre modelo definitivo e modelo bruto (critério: ser >10%); AAR: Aumento Absoluto de Risco; ARR%: Aumento Relativo de Risco Percentual (eficácia); NNT: Número Necessário para Tratar; IMC: Índice de Massa Corporal (Kg/cm<sup>2</sup>).

**Tabela 7** - Probabilidade conjunta de sucesso (obtida a partir do modelo de Poisson) em granulação e limpeza de feridas de acordo com combinação entre curativos e recalcitrância da ferida.

Curativo	Ferida recalcitrante	Probabilidade (%)	
		Granulação	Limpeza
MCVS	Não	59,1	58,5
	Sim	45,1	46,7
HFP	Não	34,9	35,0
	Sim	23,3	25,9

**Tabela 8** - Áreas de feridas (cm<sup>2</sup>) antes e após curativos.

Momento	MCVS (n=25)		HFP (n=25)		Dp	p
	Md(IQ)(CVMd%)	Mín/Máx	Md(IQ)(CVMd%)	Mín/Máx		
Antes	133(103)(77)	30/279	102(140)(138)	24/391	0,01*	0,4643
Depois	104(82)(78)	19/225	80(78)(97)	33/357	0,12* *	0,7963

**Legendas:** Md(IQ): mediana e intervalo interquartil; CVMd%: coeficiente de variação percentual de mediana; Dp (diferença padronizada): medida de associação construída a partir da estatística U de Mann-Whitney: [0-0,2]: ausente; (0,2-0,5]: pequena; (0,5-0,8]: moderada; >0,8: grande. \*: Dp no início entre os grupos; \*\*: tamanho de efeito (eficácia) após intervenção entre os grupos.

**Tabela 9** – Diferença padronizada de áreas de feridas antes e após curativos.

Curativo	Dp	p
HFP	0,8	1,0000
MCVS	1,0	1,0000

**Legenda:** Dp (diferença padronizada): medida de associação construída a partir da estatística U de Mann-Whitney: [0-0,2]: ausente; (0,2-0,5]: pequena; (0,5-0,8]: moderada; >0,8: grande.

A **Tabela 10** apresenta a chance de benefício ou malefício (LHH)<sup>181</sup> de MCVS comparativamente a HFP considerando conjuntamente a eficácia e efeitos adversos para cada desfecho investigado. Efeitos adversos mais frequentemente encontrados no grupo MCVS foram sangramento, aderência de esponja a ferida e dor. Como o NNT do MCVS para a granulação foi igual a 1,6, então, há esperança matemática de que para cada 160 pacientes tratados com MCVS, espera-se obter, por exemplo, 100 feridas granuladas, 109 pacientes com sangramentos e 6 pacientes com hematoma (ou necrose). Apenas para efeito adverso *sangramento* o benefício esperado com o MCVS não superou o malefício (LHH = 1). Para demais efeitos adversos, benefícios superaram malefícios. Para o desfecho limpeza de feridas, a cada 150 pacientes tratados com MCVS, espera-se obter 100 feridas limpas, 102 pacientes

com sangramento e 6 casos de hematoma; aqui o benefício para o uso do MCVS espera-se ser maior que prejuízos causados por cada complicações ( $LHH > 1$ ). Por fim, serão necessários tratar 230 indivíduos com MCVS para se ter a expectativa de obter 100 feridas com aparência clínica satisfatória (ou 100 feridas aptas para fechamento precoce por meio de cirurgias), 156 feridas e 9 casos de hematoma; contrastando com desfechos precedentes, sangramento foi o efeito adverso cuja presença fez superar o benefício de tratamento com MCVS ( $LHH < 1$ ). Entretanto, sangramento, além de ter sido o efeito adverso mais frequente em MCVS (68%) e possuir  $NNH^{181}$  de 1,7 (significando que para aproximadamente 2 pacientes tratados com o MCVS espera-se que 1 tenha sangramento), ao se considerar os quatro desfechos estudados, ou ele foi responsável por mais malefício do que benefício ( $LHH = 0,7$ ) ou equiparou-se ao benefício ( $LHH = 1,0$ ), ou ainda contribuiu para que houvesse pouco benefício ( $LHH = 1,1$ ).

**Tabela 10** - Eficácia x efeito adverso para MCVS em granulação, limpeza, avaliação clínica e indicação de fechamento cirúrgico de ferida: chance de benefício ou malefício (LHH).

Complicações	Incidência (%)	Número esperado de complicações levando em conta o NNT	NNH complicações	LHH
<b>Em granulação de ferida (NNT = 1,6)</b>				
Sangramento	68	1,09	1,7	1,0
Aderência de curativo	60	0,96	1,9	1,2
Dor	52	0,83	2,5	1,6
Maceração	24	0,38	5	3,1
Dermatite de contato	8	0,13	12,5	7,8
Necrose ou hematoma	4	0,06	25	15,6
<b>Em limpeza de ferida (NNT = 1,5)</b>				
Sangramento	68	1,02	1,7	1,1
Aderência de curativo	60	0,90	1,9	1,3
Dor	52	0,78	2,5	1,7
Maceração	24	0,36	5	3,3
Dermatite de contato	8	0,12	12,5	8,3
Necrose ou hematoma	4	0,06	25	16,7
<b>Em avaliação clínica ou indicação de fechamento cirúrgico de ferida (NNT = 2,3)</b>				
Sangramento	68	1,56	1,67	0,7
Aderência de curativo	60	1,38	1,9	0,8
Dor	52	1,18	2,5	1,1
Maceração	24	0,55	5	2,2
Dermatite de contato	8	0,18	12,5	5,4
Necrose ou hematoma	4	0,09	25	10,9

**Legenda:** NNT: *Number Needed to Treat*; NNH: *Number Needed to Harm*; LHH: *Likelihood of being Helped or Harmed* =  $(1/\text{NNT}) / (1/\text{NNH})$ ; LHH > 1: sujeito tratado terá mais benefício relativamente a risco de complicações; LHH < 1: haverá mais malefício que benefício; LHH = 1, benefício igual a malefício.<sup>181</sup>

Em resumo, MCVS mostrou-se estatisticamente capaz de produzir mais benefícios que malefícios para a maioria de complicações (LHH: 1,1 a 16,7), exceto para sangramentos e aderência de curativos (respectivamente, LHH: 0,7 e 0,8) em desfechos clínico e cirúrgico (Tabela 10).

Quanto a dor, o grupo MCVS apresentou níveis totais de intensidade 9 vezes maior (MCVS: 415 x HFP: 45) e uso de maior quantidade de medicação analgésica (MCVS: dipirona: 112 ampolas (500mg/ml); tramadol: 13 ampolas (50mg/ml) e cetoprofeno (100 mg): 6 comprimidos x HFP: dipirona: 20 ampolas; tramadol: 4 ampolas e cetoprofeno: 0 – APÊNDICE E).

Clinicamente, observou-se a presença de microdeformações (microsaliências que surgem na superfície cruenta que fica em contato com a esponja) na superfície de todas feridas do grupo MCVS, mas em nenhuma no grupo HFP.

## DISCUSSÃO

### Avaliação de eficácia

A capacidade que curativos oclusivos apresentam de limpar adequadamente e de permitir fechamento precoce de feridas já está muito difundido em literatura médica.<sup>26,27,29–32,37–43</sup> No presente estudo, melhora isolada de limpeza de feridas não foi considerada critério único suficiente para determinar eficácia do MCVS, pois lesões necessitam estar limpas e também satisfatoriamente recobertas por tecido de granulação de aspecto satisfatório para permitir adequada cicatrização.<sup>4,22,33,71</sup> Foi avaliada também a capacidade do MCVS de melhorar tanto a qualidade de feridas (Avaliação Clínica), quanto a indicação de fechamento por procedimentos cirúrgicos (Avaliação Cirúrgica). Em prática clínica, as duas últimas avaliações são mais úteis, pois permitem classificar lesões como satisfatórias ou insatisfatórias e, assim, se podem ser resolvidas mais precocemente por meio de cirurgias. Em todos os desfechos analisados, constatou-se superioridade do curativo a vácuo com uma eficácia para limpeza da ferida de 151,0% ( $p < 0,0001$ ), de 169,0% ( $p = 0,0001$ ) para a granulação e de 157,0% ( $p = 0,0061$ ) para as avaliações clínica e cirúrgica em relação a HFP.

Resultados obtidos indicam que MCVS tanto melhorou fatores habitualmente considerados importantes para tratamento de feridas (isto é, limpeza e granulação) quanto otimizou o aspecto clínico e aumentou a indicação de fechamento cirúrgico em lesões. Esse último desfecho é particularmente importante para cirurgiões, pois corresponde ao intervalo de tempo mínimo necessário em que feridas precisam ser curatadas antes de se tornar aptas para fechamento terapêutico. Ele reflete o “conceito ponte” em que a TPN é utilizada como meio eficaz entre o primeiro manejo do leito cruento não tratado até a sua cobertura definitiva por meio de suturas, enxertos ou retalhos.<sup>9,33,182</sup> Nesse espectro, a TPN atua como um método de simplificação de procedimentos cirúrgicos ao otimizar feridas, de modo a permitir, por exemplo, fechamento por suturas diretas ou enxertos em vez de retalhos complexos.<sup>33</sup> No corrente ensaio clínico, a coincidência de resultados entre desfechos clínico e cirúrgico também sugere que eles estão associados, ou seja, que a indicação para o fechamento cirúrgico depende de como as feridas são classificadas por observação direta.

Na revisão de literatura realizada para a presente pesquisa não foram encontrados publicações que apresentassem medidas de eficácia para terapia a vácuo convencional ou simplificada em tratamento de feridas contaminadas<sup>27,37-40,44,54,156</sup>, o que dificultou comparação de resultados obtidos. Essa lacuna de conhecimento foi referida por um autor como “um vácuo de evidência”.<sup>7</sup> Avaliações quantitativas de resultados satisfatórios obtidos com uso de TPN são escassas; as disponíveis usam metodologias deficientes, fundamentadas em auto-opinião, em desfechos sem definição e, frequentemente, impossíveis de ser plenamente compreendidos.<sup>37,42</sup> Por exemplo, resultados satisfatórios com uso de curativos a vácuo padrão foram descritos em um trabalho não controlado como sendo para 95% dos pacientes, mas baseados no julgamento dos próprios autores e sem identificação de qualquer critério de avaliação.<sup>30</sup> A despeito de apresentar essas mesmas deficiências metodológicas, resultados satisfatórios associados a uso de CVS têm se aproximado aos obtidos com o presente estudo, variando na literatura pesquisada entre 74,2% a 100%.<sup>45,47,50,51,85,135,136</sup>

Com relação a desenvolvimento de tecido de granulação, foram encontrados somente dois ensaios randomizados (VAC System x gaze úmida): VAC: aumento de superfície granulada: 61,1%,  $p = 0,001$ <sup>183</sup>, e aumento de volume de granulação: VAC: 63% a 104%,  $p = 0,01$ .<sup>28</sup> Adicionalmente, em estudo comparativo, um modelo de CVS foi associado, em média, em 10 dias de tratamento, a maior recobrimento de superfície cruenta por tecido de granulação (CVS: 71,4% x gaze úmida: 52,9%,  $p = 0,000082$ ).<sup>85</sup> Esponjas de TPN têm sido associadas a desenvolvimento profuso<sup>35,36,40,41,141,143</sup> e rápido de tecido de granulação<sup>7,85</sup>, possivelmente relacionado com maior intensidade de microdeformações.<sup>138</sup> Estas saliências milimétricas

deformam células nelas contidas, o que estimula proliferação celular e resulta em surgimento de tecido de granulação.<sup>36,138</sup> Para desenvolver granulação, a esponja deve ser aplicada diretamente sobre o leito cruento, sem materiais interpostos<sup>41</sup> (como foi feito no presente ensaio). Em uso de MCVS, microdeformações se mostravam como pápulas (1 mm) produzidas por penetração da superfície ferida em poros da esponja com a aplicação da sucção. Microdeformações não foram notadas com uso de HFP, que se associava, via de regra, com desenvolvimento de tecido de granulação mais liso e pálido. Tecido de granulação limpo e desenvolvido é vantajoso, pois, além de permitir fechamento primário cirúrgico de feridas, estimula epitelização e, assim, favorece cicatrização por segunda intenção.<sup>22</sup> A maior limpeza associada ao MCVS foi atribuída a drenagem contínua de exsudatos de feridas e, sobretudo, a remoção de esponja, resultando em avulsão de sujidades, debris e biofilmes que penetravam nos poros do material.<sup>28,35,138</sup> Outros ensaios randomizados têm também associado TPN a desenvolvimento mais precoce de tecido de granulação<sup>7</sup>, com resultados diferenciados da vacuoterapia sendo clinicamente observáveis desde a primeira troca de curativo.<sup>137</sup>

Resultados favoráveis relacionados com uso de TPN podem ser atribuídos aos múltiplos mecanismos de ação de TPN, incluindo vasodilatação arterial, estímulo a proliferação vascular, aumento de fluxo sanguíneo local, drenagem de exsudatos, remoção de edema e redução colonização bacteriana, bem como a produção de microambiente úmido benéfico para migração epitelial e fechamento da ferida.<sup>8,39,40,48,140</sup> Ademais, vacuoterapia ocasionalmente se associa com diminuição centrípeta de dimensões de áreas cruentas, sendo considerado ideal para isso o uso de pressões entre -80 mmHg a -125 mmHg.<sup>26-28,48,54,55,57</sup>

TPN é indicada para tratamento de feridas recalcitrantes de variadas etiologias.<sup>7</sup> No presente estudo, recalcitrância representou um desafio terapêutico, pois além de apresentar elevada ocorrência (MCVS: 84%, n = 21), reduziu a eficácia do MCVS em granular e limpar lesões (respectivamente, RR = 0,57,  $p = 0,0037$ ; RR = 0,62,  $p = 0,0096$ ). A elevada frequência de recalcitrância no grupo MCVS talvez tenha sido decorrente da grande quantidade de feridas com biofilmes (MCVS: 96%, n = 24). Entretanto, outras causas podem explicar a recalcitrância, tais como diabetes e insuficiência vascular. A queda de eficácia em limpeza de feridas, de um modo geral, no grupo MCVS, foi supostamente devido a presença de feridas recalcitrantes, que são lesões agudas ou crônicas que não respondem de modo esperado (melhora lenta ou ausente ou piora da ferida) a antisepsia, lavagens e curativos oclusivos simples ou complexos em termos de limpeza, desenvolvimento de tecido de granulação e cicatrização.<sup>83</sup>

Biofilmes são películas microbianas aderidas a superfícies cruentas.<sup>75</sup> Eles contêm colônias de patógenos resistentes à erradicação medicamentosa e cirúrgica<sup>96-99</sup> e, assim, predis põem feridas a infecções<sup>83,94,106</sup> e cronificações.<sup>15,68,78,96,99</sup> Biofilmes são considerados os principais obstáculos para cicatrização de feridas.<sup>15,78,83,107,108</sup> No presente estudo, em todas as feridas do grupo MCVS com biofilme, exceto em uma (MCVS: 92% x HFP: 0), foi observada ruptura parcial ou total de biofilmes. O resultado pode ser interessante para futuras investigações, pois se trata de achado novo relativamente à TPN, uma vez que a ruptura tem sido descrita como vantagem relacionada apenas com uso de HFP.<sup>75,83,92</sup> Em contraste, revisões sobre vacuoterapia não têm identificado o efeito.<sup>27,36-39,41,42,44,90,138,141</sup> No presente estudo, foi encontrado apenas um trabalho relacionado ao tema: biofilmes de *S. aureus* (patógeno mais frequente em infecções de feridas) produzidos laboratorialmente em placas de Petri, apresentaram, relativamente a grupo controle, inibição de desenvolvimento e redução de virulência e de aderência quando submetidos a pressão negativa usada em TPN (-125 mmHg).<sup>100</sup>

Ruptura de biofilmes pode ser atribuída a remoção da esponja usada na TPN com consequente avulsão de segmentos de biofilmes que foram succionados para o interior de poros da esponja. O achado levanta a hipótese de que TPN pode ser um fator adjuvante para descontaminação de feridas que apresentam retardos de cicatrização (> 15 dias) devido a presença de biofilmes (por exemplo, feridas crônicas e feridas recalcitrantes), pois a ruptura expõe patógenos encastoados e os obriga a proliferar em tentativa de reconstituir o habitat da película contaminante, o que resulta em aumento de captação de metabólitos, tornando microrganismos susceptíveis a penetração de antibióticos locais e sistêmicos.<sup>15,87</sup>

Redução de área cruenta tem sido descrita como desfecho de eficácia em favor de TPN.<sup>38,141</sup> Metanálises de estudos de feridas de etiologias diversas têm descrito a diminuição de áreas feridas com o uso de TPN entre 14,24% a 78,0%, com diferenças em relação a tratamentos controle variando entre 0,24% a 49,9%.<sup>7,37,42</sup> A redução de volume de lesões parece ser ainda mais marcante, com diminuições que podem chegar até aproximadamente 95% e diferenças em relação a curativos habituais de cerca de 60%.<sup>37-39,148,184</sup> A redução é atribuível ao efeito de macrodeformação, no qual o encolhimento da esponja induzido pela sucção gera uma retração centrípeta sobre a lesão.<sup>36,39,44,57,70,142,156</sup> Entretanto, os resultados obtidos no presente ensaio foram discordantes do exposto: apesar da diminuição considerável de áreas feridas após tratamentos em ambos os grupos (MCVS: Dp = 1 x HFP: Dp = 0,8;  $p = 1,000$ ), as reduções foram similares entre grupos (Dp = 0,012;  $p = 0,796$ ) (Tabela 8). Considerando que no início do estudo os grupos apresentavam extensão de áreas semelhantes

e após intervenções continuaram com essas similaridades, pode-se afirmar que o MCVS foi igualmente eficaz a HFP em reduzir áreas feridas. Porém, a redução pode ter decorrido isoladamente da ação dos curativos ou em conjunto com algum outro fator não investigado, pois houve redução semelhante de áreas em cada um dos grupos ao se comparar feridas antes e após as intervenções (**Tabela 8**). A maneira de testar essas hipóteses seria incluir um grupo de estudo onde não se fizesse qualquer curativo, mas isso seria proscrito eticamente.

Redução de áreas cruentas tratadas no presente estudo pode ser atribuída à progressão natural da cicatrização como fator adjuvante a ação de curativos utilizados. Feridas cutâneas não suturadas se fecham por ressuperficialização epitelial e contração de bordas. Em seres humanos, a epitelização representa 80% desse fechamento.<sup>65</sup>

### **Avaliação de segurança - complicações**

As complicações encontradas com maior frequência no grupo MCVS ocorreram no momento da troca de curativos: sangramentos com remoção da esponja, aderência da esponja ao leito cruento, dificultando sua retirada, e dor transitória durante remoção da esponja.

Sangramentos foram o problema que chamou mais atenção do ponto de vista estatístico. Além de ocorrer na maioria dos MCVS (cerca de 2/3), também foram os mais desfavoráveis em relação a outras complicações, pois o MCVS não mostrou risco-benefício muito vantajoso apenas para esse problema ( $LHH \leq 1,1$ ). Apesar de elevada frequência, todos os sangramentos foram clinicamente inconspícuos, não passando mais de que porejamentos hemáticos muito discretos que cessavam espontaneamente no minuto seguinte à remoção das esponjas, sem causar incômodo a pacientes. Por outro lado, aderência da esponja e dor, apesar da relação risco-benefício favorável, não foram tão suaves em seus efeitos clínicos, pois, além da elevada incidência, resultaram em problemas adicionais, incluindo os já referidos sangramentos, maior tempo de troca de curativos (em caso de aderência) e sofrimento direto a pacientes (em caso de dor), embora fugaz. O presente estudo tem constatado que aderência é uma desvantagem clínica importante associada a vacuoterapia. Ela também pode resultar em infecção devido à retenção de fragmentos de esponjas que não foram removidos.<sup>38,41,47</sup>

No corrente ensaio, dor foi mais intensa no grupo MCVS (415 x 45) e se refletiu com maior necessidade de uso de medicação analgésica (**APÊNDICE E**). Dor a retirada de esponjas tem sido frequentemente observada em outros trabalhos, sendo ocasionalmente necessário administrar anestesia geral para sua remoção.<sup>25,28,38,50</sup>

Concernente às demais complicações encontradas nesse ensaio, todas foram leves e de fácil resolução: macerações e dermatite de contato em pele perilesional, filete de necrose em borda de ferida (caso único) e um pequeno hematoma (50 ml). Isso está de acordo com o descrito em outros trabalhos que têm relacionado TPN com complicações discretas e autolimitadas em quase 100% dos pacientes.<sup>38,57</sup> Na corrente pesquisa, não houve óbitos ou piora de feridas tratadas. Todas as complicações, independente de suas frequências, não apresentaram repercussões sistêmicas e não demandaram intervenções especializadas ou intensivas.

### **Limitações**

No presente estudo, foram observados (mas não quantificados) diversos outros desfechos que poderiam ser usados como indicadores adicionais de eficácia do MCVS: estabilização de parede abdominal, edema (mormente em lesões em membros inferiores), odor, qualidade de tecido de granulação e tempo de para limpeza e granulação das lesões.

Biofilmes foram detectados apenas do modo observacional direto devido a limitações tanto de caráter ético (dano adicional a feridas) quanto operacional (necessidade de anestesia local, ocorrência de sangramentos, etc.) para se obter biópsias necessárias para realização de exames diagnósticos de certeza (microscopia óptica ou eletrônica).<sup>96</sup> Desse modo, em praticamente todas lesões (MCVS: 96% x HFP: 100% - **Tabela 2**), identificou-se clinicamente presença de biofilmes como placas ou películas translúcidas sobre leitos cruentos que não podiam ser removidas com lavagens vigorosas com o uso de 500 ml de solução fisiológica.

### **CONCLUSÃO**

O MCVS foi eficaz em limpar e granular feridas clinicamente contaminadas, para melhorar seus aspectos clínicos visíveis e para otimizar a indicação de fechamento precoce por meio de procedimentos cirúrgicos.

A eficácia foi reduzida em feridas de caráter recalcitrante.

O MCVS mostrou-se seguro, pois, além não promover complicações graves ou de resolução complexa, apresentou relação risco-benefício favorável para os problemas encontrados.

## 6.2 ARTIGO 2 - CURATIVO A VÁCUO SIMPLIFICADO: VIABILIDADE OPERACIONAL E FINANCEIRA NO TRATAMENTO DE FERIDAS CONTAMINADAS COMPARATIVAMENTE A CURATIVO DE HIDROFIBRA

Sandro Cilindro de Souza<sup>1</sup>  
 José Valber Lima Meneses<sup>2</sup>  
 Fabiana Paim Rosa<sup>3</sup>  
 Rosana Menezes Dias<sup>4</sup>  
 Carlos Maurício Cardeal Mendes<sup>5</sup>

### RESUMO

**Introdução:** O alto custo associado à terapia de pressão negativa torna o tratamento pouco acessível em instituições de saúde com recursos limitados. Para resolver o problema, tem sido proposto uso de dispositivos menos dispendiosos, os curativos a vácuo simplificados, mas a viabilidade desses equipamentos ainda não está claramente determinada. **Objetivos:** Avaliar a viabilidade operacional e financeira de um modelo de curativo a vácuo simplificado (MCVS). **Material e Métodos:** A viabilidade operacional foi avaliada por meio de estudo de tempo de instalação e quantidade de curativos realizados; a financeira, por análise de custos econômicos diretos de trocas de curativos. **Resultados:** Trataram-se 50 feridas (25 em cada grupo). Para o MCVS, o número de curativos por paciente foi menor, enquanto o tempo de instalação, maior. O MCVS apresentou custos estimados maiores, tanto por trocas de curativo quanto por paciente. Aumento de custo associado ao MCVS foi relacionado ao preço médio de comercialização do produto e a quantidade de trocas de curativos. Tempo de tratamento e tempo de instalação do MCVS não interferiram em custos. Em contraste, custos do MCVS se mostraram bem inferiores a custos anunciados para a TPN convencional. **Conclusão:** O MCVS foi considerado viável financeiramente, com relação a HFP, desde que não necessite de trocas frequentes de curativos (< 3 dias). No entanto, a viabilidade operacional foi comprometida em relação ao tratamento controle devido à complexidade de instalação, atribuída, sobretudo, a dificuldades de selamento de feridas.

**DeCS:** Ferimentos e lesões. Cicatrização de feridas. Curativos oclusivos. Tratamento de ferimentos com terapia de pressão negativa. Cirurgia Plástica.

### INTRODUÇÃO

Terapia de pressão negativa (TPN, curativo a vácuo) é um curativo oclusivo que aplica pressões subatmosféricas controladas sobre feridas (-80 mmHg a -125 mmHg) com o objetivo de facilitar sua limpeza e estimular cicatrização.<sup>24,26,28-36</sup> Desde a introdução formal há duas décadas<sup>26,28</sup>, a TPN tem se destacado pela eficácia e ação prolongada sobre os mais variados tipos de lesões de difícil cicatrização, incluindo feridas contaminadas.<sup>27,36,37,41,44,70,90,136,157</sup> No entanto, a alta tecnologia agregada torna a TPN de manuseio complexo e elevado custo, o que inviabiliza uso em instituições de saúde com recursos escassos.<sup>47</sup> Para resolver esses problemas, tem sido proposto uso de dispositivos tecnológica e economicamente mais

---

Correspondente: Sandro Cilindro de Souza, doutor graduado pelo programa de pós-graduação *Processos Interativos de Órgãos e Sistemas (PPgPIOS)*, Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia (ICS-UFBA) - Brasil; ORCID: 0000-0002-2888-6857. Cirurgião Plástico. Correspondência: ICS-UFBA, Av. Reitor Miguel Calmon, s/n - Vale do Canela, Salvador (BA) - Brasil, sala 110, 1º Andar. Tel: 3283-8885, CEP 40110-902, e-mail: sandrocilin@gmail.com.br.

<sup>2</sup> Professor Titular de Cirurgia Plástica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador (BA) - Brasil. ORCID: 0000-0001-5538-7108.

<sup>3</sup> Professora Adjunta de Patologia do ICS-UFBA.

<sup>4</sup> Enfermeira da Secretaria de Saúde do Estado da Bahia, Salvador (BA) - Brasil. ORCID: 0000-0003-0030-2685.

<sup>5</sup> Professor do PPgPIOS. ORCID: 0000-0003-2089-5668. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3712026950946273>.

acessíveis, os curativos a vácuo simplificados (CVS).<sup>25,32,45,47,48,50,53,56,135,136,150,152,157</sup> SVD use simple electrical and mechanical components and have fewer accessory materials, but retain the essential characteristics essential for the safe use of NPWT, such as controlled suction and wound sealing.<sup>25,26,45-48,50-53</sup>

Características operacionais de CVS têm sido pouco avaliadas e, ocasionalmente, seriamente criticadas.<sup>27,52</sup> As principais deficiências apontadas têm sido uso de insumos rudimentares, dificuldade de selamento de feridas e incapacidade de manter pressões subatmosféricas sustentadas.<sup>46,47,52,54-56</sup> As deficiências resultam em acúmulos de exsudatos, mais trocas de curativos e, conseqüentemente, manipulação repetida de feridas. Além de enfadonha, manipulações aumentam riscos de agravar lesões. Em feridas pouco exsudativas, selamentos inadequados podem ocasionar circulação perilesional de grandes volumes de ar, resultando em ressecamentos, hemorragias e necrose progressiva de tecidos.<sup>26,54,55,57</sup> Ao contrário de que disponibiliza o VAC System, modelos atuais de CVS não possuem sensores que avisam sobre vazamentos de ar e não desligam o aparelho se o problema não for rapidamente resolvido.<sup>85</sup> A maioria de estudos disponíveis sobre CVS não são controlados e utilizam metodologias limitadas, merecendo, assim avaliações adicionais.<sup>45-48,50,51,53,56,135,157</sup> Ademais, a decisão de usar um curativo específico deve ser guiada não apenas por eficácia potencial, mas também por localização e por sintomas de lesões (dor, exsudato etc.), frequência de trocas, experiência clínica, preferência de pacientes, custos e ocorrência de efeitos adversos.<sup>17,21,119</sup> Mesmo quando o valor econômico não é problema, o melhor tratamento pode ser difícil de implementar ou pode não estar disponível, de modo que torna-se importante conhecer alternativas eficientes de segunda ou terceira indicação.<sup>17</sup>

## **JUSTIFICATIVA**

Uma vez que TPN não exige obrigatoriamente aparato especial<sup>50</sup> e é capaz de preparar adequadamente leitos cruentos de feridas para tratamento clínico e cirúrgico, o corrente estudo propôs um modelo de CVS (MCVS) como alternativa acessível a TPN convencional.<sup>45,47,50,53,56,58</sup> O equipamento não visa substituir dispositivos miniaturizados ou movidos a bombas portáteis existentes, mas sim oferecer tecnologia que possibilite ampliação de uso de TPN por meio de redução de custos e de complexidade.<sup>58</sup> Neste contexto, foi avaliado um aparelho com duas adaptações principais que facilitam uso: unidade de controle com apenas dois comandos (intensidade de pressão subatmosférica e tempo de intermitência) e fonte de vácuo de parede que dispensa bombas de sucção portáteis de alto custo de

fabricação e de manutenção. Por conseguinte, tornou-se fundamental a avaliação de sua viabilidade operacional e financeira.

## **OBJETIVOS**

Avaliar a viabilidade operacional (complexidade de instalação) e financeira (custos de materiais) apresentada por um equipamento alternativo de vacuoterapia (MCVS), comparativamente ao curativo ativo convencional mais comumente indicado para tratamento de lesões clinicamente contaminadas (hidrofibra prata - HFP).<sup>83</sup>

## **MATERIAL E MÉTODOS**

### **Desenho de estudo**

Estudo de viabilidade operacional e financeira realizado a partir de um ensaio clínico randomizado de superioridade, balanceado (1:1), cego, com dois braços paralelos (**Artigo 1**). A pesquisa foi realizada entre 1º de janeiro de 2017 e 1º de maio de 2020 Hospital Roberto Santos (HRS). O estudo foi cadastrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC; código RBR-5c8y6v) e seguiu recomendações CONSORT 2010 (*Consolidated Standards of Reporting*).<sup>161-163</sup> O ensaio foi aprovado pelo Conselho de Ética em Pesquisa do HRS (CAAE 55556816.7.0000.5028) e realizado de acordo com a Declaração de Helsinque.<sup>173</sup> Um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi obtido de todos pacientes incluídos na pesquisa (**APÊNDICE B**).

Uma amostra de 50 pacientes, originalmente calculada para o ensaio clínico citado, foi obtida com uso de software estatístico (*R Core Team, 2018*)<sup>164</sup>, a partir da fórmula para tamanho de amostra para ensaio clínico de superioridade, paralelo, com desfecho binário<sup>174</sup>, admitindo-se para o grupo MCVS uma proporção esperada média de sucesso de 98% e para o grupo HFP de 72% e considerando margem de superioridade de 25%. Assumiu-se um poder de teste de 80% e um nível de significância de 5%. A análise estatística utilizada foi por protocolo de tratamento, uma vez que não houve perdas em amostras.

## Elegibilidade

Foram incluídos pacientes hospitalizados em decorrência de presença de feridas clinicamente contaminadas (agudas: < 3 meses, ou crônicas: ≥ 3 meses). Não foram incluídos indivíduos com desordens sistêmicas descompensadas (cardíaca, tireoidiana, renal, pulmonar, hepática, hipertensão arterial, anemia grave, desnutrição severa e coagulopatias). Feridas dolorosas, lesões infectadas (osteomielite não tratada, lesões com pus), feridas associadas a dermatoses perilesionais, reações alérgicas ou neoplasias malignas, bem como lesões com exposição de vasos, nervos ou vísceras expostas subjacentes também não foram incluídas. Crianças (< 15 anos - risco de falta de colaboração) e pacientes que não concordaram em assinar o TCLE também não foram incluídos. Desistência de continuar no estudo, não adesão ao uso de curativos, desenvolvimento de complicações graves (por exemplo, hemorragia, reações alérgicas, sepse, necrose extensa, dor intensa), descompensação de distúrbios sistêmicos previamente controlados e óbitos não atribuíveis ao uso de curativos (embolia pulmonar, infarto do miocárdio, morte súbita, etc.) foram critérios de exclusão utilizados.

Pacientes foram recrutados entre 19/04/2017 e 19/08/2019, e aqueles incluídos foram admitidos sequencialmente nos grupos MCVS e HFP seguindo lista de números aleatórios gerados em software estatístico R<sup>164</sup> (APÊNDICE C).

## Instalação do MCVS

Curativos foram postos após a antissepsia da pele perilesional com solução aquosa de clorexidina a 0,5%.

Para instalação de MCVS, uma esponja de poliuretano era posta sobre feridas e selada sobre pele perilesional com película adesiva transparente (também de poliuretano).<sup>8</sup> Sobre orifício feito em centro geográfico da ferida, colava-se uma ventosa conectada, através de equipo plástico, a ponto de aspiração hospitalar, de parede (Figuras 17 a 22).

O funcionamento da vacuoterapia era atestado por colapso total da esponja sobre a lesão, após acionamento do MCVS e liberação da aspiração hospitalar. A unidade de controle do MCVS era usada para regular o tempo de aplicação e a intensidade da pressão negativa sobre a esponja. Conforme indicado pela literatura<sup>28,34,38,115</sup>, regulava-se uma pressão de -125 mm Hg sobre curativo; a esponja reduzia-se a 20% de seu volume original.<sup>40,140</sup> O primeiro curativo era usado em sucção contínua e os demais, em sucção interrompida (5 minutos de vácuo e 2 minutos sem vácuo). Na face, a aplicação não foi possível devido a necessidade de obliterar o trato aerodigestivo local (boca e nariz).

Em caso de falhas ocasionais de sucção do MCVS (falta de energia elétrica, desconexão acidental de tubos, ou outras causas), o curativo, levando em conta as propriedades absorptivas de esponjas contidas, era mantido por até 24 horas desde que a película permanecesse intacta. O intuito foi minimizar desconfortos resultantes de manipulação de feridas, bem como evitar trocas precoces de curativos com consequente desperdício de tempo, recursos materiais e humanos.

O dispositivo utilizado está representado na **Figura 23**.

### **Colocação da HFP**

O grupo controle foi tratado com colocação de uma ou mais folhas do produto diretamente sobre leitos cruentos e cobertura secundária acolchoada não compressiva (gaze simples ou algodoadas e atadura de crepom).

### **Manejo de feridas**

Desbridamentos cirúrgicos e lavagens com soro fisiológico foram realizados para remoção de tecidos necróticos e crostas ocasionalmente presentes em lesões em ambos os grupos de tratamento.

Tanto no grupo MCVS quanto no HFP, trocas foram feitas diante de  $\geq 50\%$  de saturação de curativos ou, no máximo, no quarto dia de uso para evitar odor desagradável.<sup>121</sup>

Parâmetros de avaliação direta de lesões incluíram localização, aspecto de leito cruento, avaliação de bordas e de pele circunvizinha, quantidade e tipo de exsudato e registro de medidas lineares (comprimento x largura x profundidade) e áreas feridas antes e após os tratamentos.<sup>24,165,166</sup> Pacientes foram seguidos por período de 14 dias ou até a ferida granular em maior parte de sua extensão ( $\geq 75\%$  do leito cruento coberto por tecido de granulação de aspecto satisfatório), o que acontecesse primeiro. Após o término de uso de curativos, os pacientes foram encaminhados para equipes médicas responsáveis pelo fechamento definitivo das lesões.

### **Desfechos investigados**

Foram avaliadas viabilidades operacional (facilidade de instalação e de uso) e financeira (custos de trocas de curativos) do MCVS utilizado.

Para viabilidade operacional, desfechos analisados foram tempo de instalação e quantidade de curativos; para viabilidade financeira, custos econômicos totais e custo referente a trocas de curativos. A medida de gastos entre grupos foi feita por meio de registro de custos totais, cálculo de custos relativos de materiais usados em trocas de curativos, tanto específicos (pacotes de MCVS e placas de HFP 15 cm x 15 cm), quanto adjuvantes (gaze, esparadrapos, analgésicos, etc. – **APÊNDICE E**) e cálculos de diferença de custo entre os grupos de curativos.<sup>12</sup>

### Análise estatística

Devido a forte assimetria de variáveis de estudo, todas análises descritivas foram efetivadas com uso de mediana, intervalo interquartil e diferença padronizada bivariada em comparação de tipos de curativos, obtida através da fórmula  $\frac{\text{postos de Z}}{\sqrt{N}}$  a partir do teste de Wilcoxon.<sup>185</sup> Critérios de qualificação de diferenças padronizada foram: [0-0,2]: ausente; (0,2-0,5]: pequena; (0,5-0,8]: moderada; [ $> 0,8$ ]: grande (Cohen, 1988).<sup>169,186</sup> Os valores de  $p$  calculados a partir do mesmo teste foram ajustados para quatro comparações múltiplas sob condição de dependência pelo método de Benjamini e Yekutieli (2001).<sup>187</sup>

Para estimativas de medianas de custo ajustadas por tempo de instalação por curativo, número de curativos e tempo de tratamento, empregou-se o modelo de regressão robusta com  $\tau = 0,5$  (mediana)<sup>188</sup> devido a assimetria de variáveis. A estratégia de modelagem foi iniciada com construção de um modelo bruto, tendo como variável dependente custo em reais e como variável independente tipo de curativo. Em seguida elaborou-se modelo ajustado incluindo variáveis independentes: tempo de instalação do curativo (minutos), tempo de tratamento em dias e número total de curativos feitos, no intuito de comparar coeficientes de regressão  $\beta_1$  (estima quanto o tipo de curativo contribui para explicar o valor estimado mediano de custo) da variável *tipo de curativo* do modelo bruto com o ajustado. Avaliou-se presença de multicolinearidade (correlação entre variáveis independentes) através do fator de inflação da variância (VIF – *variance inflation factor*) com o critério para a presença ser superior a dez.<sup>189</sup> Após adequação a colinearidade, retiraram-se do modelo variáveis que tiveram pouca contribuição para o custo predito, considerando coeficiente de regressão próximo a zero e valor de  $p < 0,05$ . Em seguida, avaliou-se a presença de modificação de efeito através de termo de interação entre tipo de curativo e covariáveis do modelo. Na sequência, construiu-se o modelo definitivo a partir do tamanho do coeficiente de regressão e valor de  $p < 0,05$ . Por

fim, a partir do modelo definitivo, estimou-se o custo predito em função de número de curativos de acordo com tipo de curativo apresentado em forma de gráfico.

Assumiu-se o erro  $\alpha$  global de 0,05 para todo o estudo.

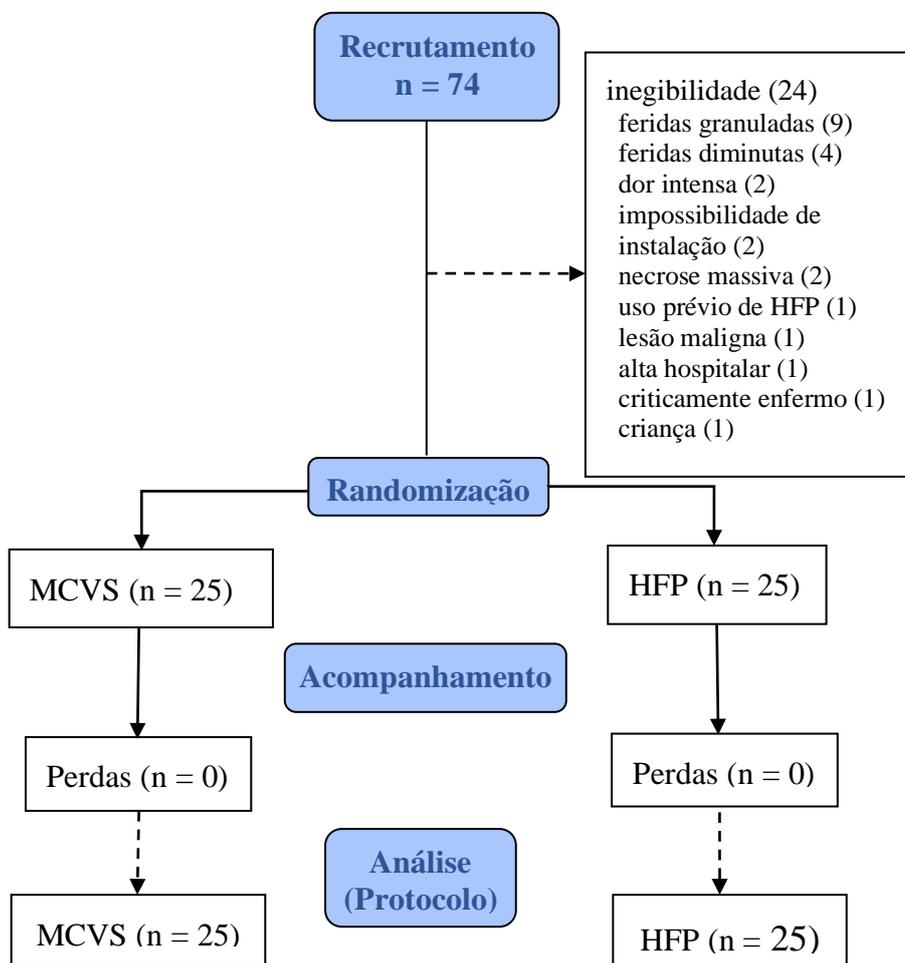
## RESULTADOS

De 74 pacientes internados avaliados e potencialmente elegíveis para o estudo, 24 não foram incluídos por não atender a critérios de inclusão (Figura 26).

Pacientes incluídos no presente estudo foram, sobretudo, homens (MCVS: 56% x HFP: 68%), mestiços (MCVS: 72% x HFP: 84%), não obesos (88%, ambos os grupos), idade média na faixa da 5ª década (MCVS: 55 anos x HFP: 50 anos) e reduzido nível de escolaridade (95,7%, ambos os grupos - Tabela 11).

Ao todo foram aplicados, somando os resultados de ambos os grupos, 270 curativos durante um período de 589 dias

Figura 26 - Diagrama de fluxo.



**Tabela 11** – Caracterização demográfica de amostras de acordo com grupos.

Variável	MCVS (n = 25)		HFP (n = 25)	
	Média (DP) (CV%)	Mín/Máx	Média (DP) (CV%)	Mín/Máx
<b>Idade</b> (anos)	55 (14) (25)	29/85	50 (16) (32)	15/79
<b>Peso</b> (Kg)	67 (16) (23,9)	47/108	68 (15) (21,8)	43/103
<b>Altura</b> (cm)	164 (11) (6,9)	145/184	166 (12) (6,9)	154/180
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>				
Masculino	13	52	17	68
Feminino	12	48	8	32
<b>Pele</b>				
Parda	18	72	21	84
Negra	5	20	2	8
Branca	2	8	2	8
<b>IMC</b>				
Baixo peso	2	8	3	12
Normal	10	40	11	44
Sobrepeso	10	40	8	32
Obesidade	3	12	3	12
<b>Escolaridade</b>				
< 1 ano	6	8,3	2	26,1
Fundamental	11	47,8	13	54,2
Médio	5	21,7	8	33,3
Superior	1	4,3	1	4,3

**Legenda:** DP: desvio padrão; CV%: coeficiente de variação percentual; IMC: índice de massa corporal (Kg/cm<sup>2</sup>).

Na **Tabela 12**, são apresentadas estatísticas de viabilidade operacional de uso de curativos, bivariadamente, de acordo com tipos de curativos avaliados. O tempo de instalação mediano do curativo simplificado, em minutos, foi cerca de 6 vezes maior que o de HFP (Dp = 0,84;  $p = 0,0008$ ). O grupo MCVS apresentou, em relação ao HFP, medianamente, uma diferença, para menos, de 4 dias de tratamento (Dp = 0,57;  $p = 0,0028$ ) e de 4 trocas de curativos (Dp = 0,85;  $p < 0,0027$ ).

**Tabela 12** - Viabilidade operacional de acordo com tipo de curativo.

Variável	MCVS (n = 25)			HFP (n= 25)			Dp	p*
	Md (IIQ)	Mín/Máx	CVMd%	Md (IIQ)	Mín/Máx	CVMd%		
<b>Tempo de instalação do curativo (min)</b>	22,71(10,0)	16,5/ 38,7	44,0	4,0(3,0)	2,2/10,4	75,6	0,84	0,0008
<b>Tempo de tratamento (dias)</b>	10(5)	3/15	50,0	14(0)	7/15	0,0	0,57	0,0028
<b>Curativos/paciente</b>	3(1)	1/4	33,3	7(2)	6/14	28,6	0,85	0,0027

**Legenda:** Md (IIQ): mediana (intervalo interquartil); CVMd%: coeficiente de variação percentual de mediana; Dp: diferença padronizada (medida de associação estatística): critério de Cohen<sup>186</sup> para Dp: [0-0,2]: ausente; (0,2-0,5]: pequena; (0,5-0,8]: moderada; >0,8: grande; \*: valor de *p* ajustado para comparações múltiplas sob relações de dependência.<sup>187</sup>

Por se considerar custo como variável dependente de variação conjunta de variáveis de viabilidade operacional, a **Tabela 13** (viabilidade financeira) apresenta estimativas de medianas de custo, ajustadas por tempo de instalação por curativo, número de curativos e tempo de tratamento através de modelo de regressão robusta com  $\tau = 0,5$  (mediana). No modelo bruto (que contém apenas tipo do curativo como variável independente), observa-se que a diferença em custo mediano predito de curativo tipo MCVS em relação a curativo HFP foi de apenas R\$ 31,19, porém, ao acrescentar demais variáveis citadas (covariáveis) a diferença passou a ser R\$ 1112,96 (modelo ajustado 1). Isso significa dizer que houve grande alteração em custo mediano a se levar em consideração todas covariáveis e, assim, o modelo bruto se mostrou insatisfatório para predição de diferença de custo mediano entre tipos de curativo.

O modelo ajustado 1 mostrou forte correlação (multicolinearidade) entre número de curativos e tempo de tratamento, com valores de fator de inflação de variância (VIF) superiores a dez.<sup>189</sup> Por conseguinte, estas covariáveis não podem permanecer juntas no modelo, pois, caso contrário, enviesariam predição de custo. Como número de curativos foi a variável que apresentou maior diferença em custo, a variável *tempo de tratamento* foi excluída do modelo. No modelo ajustado 2, a variável *tempo de instalação* não contribuiu para o custo predito (R\$ 0,31;  $p = 0,9138$ ), sendo retirada do modelo.

**Tabela 13** – Estimativa de custo mediano ajustado por tempo de instalação de curativo, número de curativos e tempo de tratamento por meio de uso de regressão robusta com  $\tau = 0,5$  (mediana).

Variável	Modelo bruto		Modelo ajustado 1			Modelo ajustado 2		Modelo saturado		Modelo ajustado final	
	Custo (R\$)	<i>p</i> B	Custo (R\$)	<i>p</i> Aj1	VIF	Custo (R\$)	<i>p</i> Aj2	Custo (R\$)	<i>p</i> S	Custo (R\$)	<i>p</i> Ajf
Intercepto ( $\beta_0$ )	931,26	< 0,0001	-1139,05	< 0,0001	-	-1269,37	< 0,0001	-894,75	0,1960	-1270,55	< 0,0001
MCVS ( $\beta_1$ )	-31,19	0,8470	1112,96	0,0001	2,10	1275,15	< 0,0001	890,53	0,1978	1282,82	< 0,0001
Tempo de instalação por curativo (min) ( $\beta_2$ )	-	-	0,74	0,7080	2,52	0,31	0,9138	-	-	-	-
Número de curativos ( $\beta_3$ )	-	-	246,00	0,0017	55,89	297,17	< 0,0001	245,92	0,0137	297,48	< 0,0001
Tempo de tratamento (dias) ( $\beta_4$ )	-	-	17,03	0,4032	47,72	-	-	-	-	-	-
MCVS ( $\beta_1$ ) x número de curativos ( $\beta_3$ )	-	-	-	-	-	-	-	58,20	0,5462	-	-

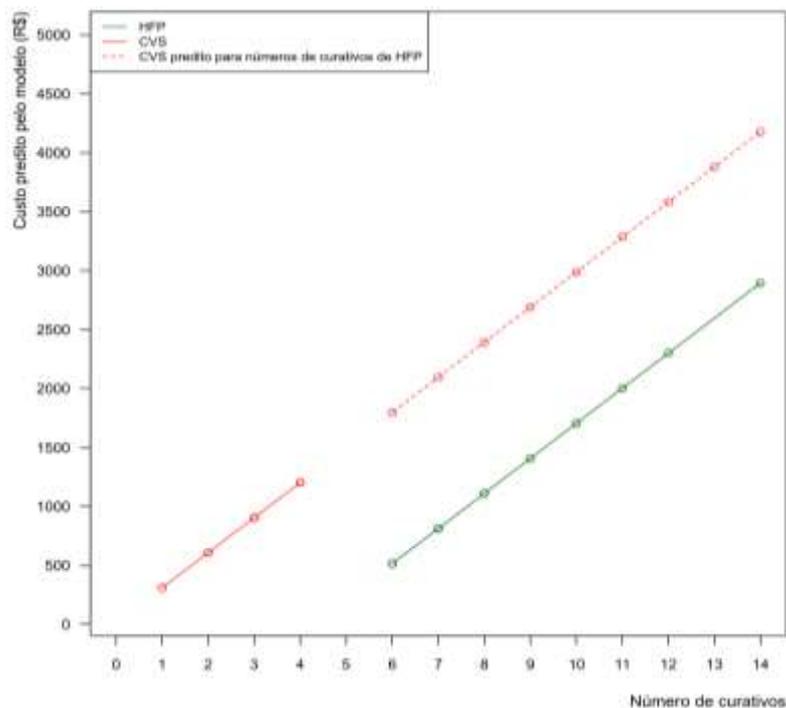
**Legenda:** Custo: custo mediano predito; *p*B: valor de *p* do modelo bruto; *p*Aj1: valor de *p* do modelo ajustado 1; VIF: *variance inflation factor* (fator de inflação da variância) - VIF aceitável:  $\geq 10$ ; *p*Aj2: valor de *p* do modelo ajustado 2; *p*S: valor de *p* do modelo saturado; *p*Ajf: valor de *p* do modelo ajustado final.

No modelo ajustado 2, covariáveis que contribuíram para estimativas de custo mediano foram *tipo do curativo* e *número de curativos* e, após avaliação de possível interação entre estas covariáveis em modelo saturado com termo de interação, evidenciou-se sua provável ausência ( $p = 0,5462$ ).

Resultados obtidos a partir do modelo final ajustado por número de curativos trocados mostram que o custo mediano predito de MCVS foi de R\$ 1.282,82 ( $p < 0,0001$ ), uma diferença consideravelmente maior em relação a HFP. O achado foi representado graficamente na **Figura 27**. Como foram trocados mais curativos no grupo HFP (HFP: Md = 7, IIQ = 2 x MCVS: Md = 3, IIQ = 1), pode-se ver na figura tanto a diferença de custo predito por grupo (retas contínuas) como predição de custo de MCVS se fosse feito o mesmo número de curativos com HFP (reta tracejada). Em outras palavras, claramente custos seriam maiores para MCVS se esse grupo exigisse mesmo número de curativos por paciente, comparativamente ao grupo HFP.

De acordo com a **Tabela 13**, o modelo ajustado final prevê a seguinte equação de estimativa de custo: custo estimado (R\$) =  $\beta_0 + \beta_1 \times (\text{curativo}) + \beta_3 \times (\text{número de curativos})$ . Substituindo respectivos valores de *Beta*, obtêm-se: custo estimado (R\$) =  $-1270,55 + 1.282,82 \times \text{curativo} + 297,48 \times \text{número de curativos}$ . Assim, custos estimados para 6 curativos (menor número de curativos realizados no grupo HFP) foram: MCVS: custo estimado (R\$) =  $-1.270,55 + 1.282,82 \times 1$  (MCVS) +  $297,48 \times 6$  curativos = R\$ 1.797,20. HFP: custo estimado (R\$) =  $-1.270,55 + 1.282,82 \times 0$  (HFP) +  $297,48 \times 6$  curativos = R\$ 514,33.

**Figura 27** – Custo predito a partir de modelo de regressão robusta com  $\tau = 0,5$  (mediana) em função de número de curativos de acordo com tipo de curativo.



Já os custos estimados para medianas de cada grupo de número de curativos corresponderam a: MCVS: custo estimado (R\$) =  $-1.270,55 + 1.282,82 \times 1$  (MCVS) +  $297,48 \times 3$  curativos = R\$ 904,71. HFP: custo estimado (R\$) =  $-1.270,55 + 1.282,82 \times 0$  (HFP) +  $297,48 \times 7$  curativos = R\$ 811,81. Por fim, o custo estimado para 1 MCVS foi =  $-1.270,55 + 1.282,82 \times 1$  (MCVS) +  $297,48 \times 1$  curativo = R\$ 309,75. Este custo corresponde a custo estimado para 5,31 HFP ( $(-1.270,55 + 1.282,82 \times 0$  (HFP) -  $309,75) / -297,48 = 5,31$ ). Por conseguinte, o custo estimado do MCVS foi bem superior ao custo estimado do curativo HFP.

## DISCUSSÃO

### Viabilidade operacional

CVS omitem recursos tecnológicos secundários para facilitar manuseio e reduzir custos, porém, tal simplificação não deve ser exagerada a ponto de comprometer a segurança do produto.<sup>47,52,135,136</sup> Para garantir a segurança, recomenda-se que equipamentos de TPN, simplificados ou convencionais, disponham de, no mínimo, mecanismos de controle de intensidade de pressão subatmosférica para evitar variações extremas de pressão subatmosférica e, em casos de pressões intensas, prevenir exsanguinação através de feridas

tratadas.<sup>27,33</sup> No corrente ensaio clínico, MCVS, além de conter esses elementos de segurança, foi dotado de um pequeno filtro especializado (polietileno de alto peso molecular - **Figura 23, item 6**) que perde porosidade ao entrar em contato, mesmo mínimo, com líquidos, garantindo bloqueio total de efluxos além do frasco coletor. O filtro se mostrou tão funcional que em lesão alguma houve passagem de exsudatos para a rede de vácuo hospitalar. Por fim, no corrente estudo, foram utilizadas esponjas de coloração branca para facilitar direta observação de seu grau de saturação e de retenção de debris em decorrer do tratamento. TPN convencional utiliza esponjas pretas<sup>34</sup> que impossibilitam essa observação. A transparência de um curativo oclusivo é característica desejável, pois permite monitorização contínua de leitos feridos e de pele perilesional sem necessidade de violar o curativo. Isso pode reduzir a quantidade de trocas de curativos e resultar em redução de custos.<sup>23</sup>

Na literatura consultada, poucos dados estão disponíveis sobre operacionalidade de curativos a vácuo, o que dificulta discussões satisfatórias. Em uma revisão sistemática, o modo de instalação foi descrito sumariamente sem ilustrações.<sup>52</sup> Em concordância com a corrente monografia, um estudo comparativo de tratamento de feridas crônicas usando um modelo de CVS de sucção hospitalar também descreveu seis etapas para instalação do curativo a vácuo.<sup>85</sup> Exceto por esses trabalhos e daquilo que está registrado no manual de fabricação do VAC System<sup>34</sup>, descrições sobre etapas de colocação não têm sido feitas em revisões sobre o assunto.<sup>27,36,39,44</sup>

No que se refere a tempo de instalação do curativo, o tempo mediano de instalação mostrou-se bem maior para o grupo estudo (MCVS: 22,71 minutos/curativo x HFP: 3,98 minutos/curativo; Dp: 0,84;  $p = 0,0001$ ) como consequência de maior complexidade de uso do MCVS relativamente a HFP e, desse modo, de necessidade de grande treinamento para domínio do procedimento. Tal complexidade se deve às múltiplas etapas necessárias para colocação da terapia a vácuo (MCVS: 6 etapas x HFP: 2 etapas) e, sobretudo, a maior cuidado exigido para vedação da esponja sobre feridas (**Figura 19**). No corrente estudo, o MCVS necessitou de tempo extra também para remoção da esponja quando ela aderiu a leitos cruentos. Indubitavelmente, o maior trabalho associado a uso MCVS, expresso por maior tempo de instalação do dispositivo, foi a principal desvantagem de uso do curativo simplificado.

Nas referências pesquisadas, apenas um ensaio randomizado utilizando um modelo de CVS (também suprido por vácuo hospitalar) forneceu resultados, com tempo médio de instalação de 19 min.<sup>184</sup> Comparado com o presente estudo, a diferença de pouco menos de quatro minutos por troca de curativo (22,71 min x 19 min) foi considerada praticamente

irrelevante. Os dados sugerem que a complexidade de instalação do MCVS pode ser clinicamente similar a de outros modelos de curativos simplificados.

Diversos autores têm referido que complexidade de instalação em relação a curativos habituais não é problema exclusivo de equipamentos de CVS, uma vez que também se observa em dispositivos TPN convencional.<sup>5,25-27,41</sup> A dificuldade de instalação é tão significativa que, para evitar problemas, tanto colocação quanto monitorização de VAC System habitualmente são feitas por equipes de enfermagem treinadas, enviadas pela própria empresa concessionária (KCI)<sup>34</sup>, o que gera dificuldade adicional de acesso de pessoal não pertencente à unidade hospitalar, especialmente em períodos noturnos, finais de semana, unidades de terapia intensiva e centros cirúrgicos. Ademais, conseguir e manter selamentos adequados em feridas pode ser exercício frustrante, diminuindo ainda mais a popularidade de curativos a vácuo, particularmente para equipes de enfermagem.<sup>190</sup> Em contraste, curativos oclusivos, como HFP, são de aplicação simples e rápida, pois o produto simplesmente é sobreposto à ferida, de modo direto, sem necessitar de preparo e, a se gelificar, adere pobremente a leitos cruentos.<sup>79,119</sup> Por fim, curativos TPN requerem monitorização presencial diária para evitar vazamentos, o que resulta em esforços aumentados.<sup>58,85</sup>

No presente artigo, a impossibilidade de instalar TPN foi encontrada em apenas dois estudos, sendo relacionada com a não colaboração de pacientes (13%)<sup>38</sup> ou com vazamentos persistentes através da película adesiva (10,7%).<sup>85</sup> Em contraste, no atual estudo, uma vez obtidos selamentos, todos MCVS foram capazes de manter vedação de modo sustentado, de controlar pressão subatmosférica dentro de limites recomendados (-80 a -200mmHg) e de drenar exsudatos sem necessidade de trocas precoces. Como resultado, a manutenção do CVS usado (3 dias) foi similar à descrita para a maioria tanto de TPN padrão como de outros CVS (2 a 3 dias).<sup>34,41,42,58</sup> Curativos a vácuo podem ser plenamente funcionantes por 5 a 10 dias se a película adesiva for mantida intacta durante este período.<sup>25,85,110,115</sup>

Ensaio clínico randomizado tem evidenciado que TPN é associada a redução de trocas de curativos.<sup>7,42</sup> No grupo MCVS, houve grande redução mediana de número de curativos (Dp: 0,85; CVS: 3 curativos/paciente x HFP: 7 curativos/paciente;  $p = 0,0027$ ). Tal diminuição tem sido atribuída a capacidade de TPN de drenar continuamente fluidos, o que mantém curativos insaturados e, assim, operando por mais tempo.<sup>47</sup> Esponjas usadas em TPN, graças a suas propriedades absorptivas, permitem trocas menos frequentes. Quando usadas isoladamente, podem ser trocados a cada três dias para não se tornarem fétidas ou aderidas.<sup>24</sup> Já curativos habituais precisam de mudanças de até três vezes por dia para evitar acúmulos e extravasamento de exsudatos. Curativos HFP são trocados quando clinicamente indicado ou

após um prazo máximo de 7 dias<sup>21,23,92,120</sup>, podendo variar de 3 vezes/semana a 3 vezes/dia.<sup>23</sup> Trocas de TPN são tipicamente feitas a cada 2 a 3 dias<sup>42,56,136</sup>, com variação de 1 a 10 dias.<sup>35,85,88,136,148,149,191,192</sup>

Em feridas muito exsudativas, acúmulos de líquido durante intermitência podem causar rupturas na película adesiva e resultar em vazamentos; conseqüentemente, terapia intermitente tem perdido popularidade. Uma proposta para solucionar o problema é a adoção de “regime variável”, caracterizado por um ciclo de variação suave entre dois níveis menos intensos de pressão negativa (“alta” de -80 mmHg, e “baixa” de -10 mmHg) de modo a manter ambiente subatmosférico durante toda TPN. O regime variável tem efeito de estimular o desenvolvimento de tecido de granulação similar ao do intermitente e pode ser preferido por pacientes devido a suas vantagens.<sup>138,141</sup> Uso de CVS alimentado por sucção de parede, como o apresentado no presente manuscrito, pode ser desejável, pois variações pressóricas de rede hospitalar (e que são transmitidas para o equipamento) podem convenientemente mimetizar efeitos de uma TPN de regime variável.

### **Viabilidade financeira**

A partir do modelo final do tipo de curativo ajustado pelo número de curativos trocados para estimativa de custo, ficou demonstrada considerável diferença mediana de custo predito de MCVS em relação a HFP (R\$ 1282,82;  $p < 0,0001$  - **Tabela 13, Figura 27**). Apesar disso, foram trocados menos curativos MCVS em relação a HFP (HFP: Md = 7, IIQ = 2 x MCVS: Md = 3, IIQ = 1), de modo que a característica terminou reduzindo, em conjunto, a estimativa de custo mediano final por paciente de MCVS relativamente a HFP. Portanto, cuidados para garantir a qualidade operacional são essenciais para que não se exceda o número mediano de trocas de curativos MCVS (ou seja, três trocas), pois o resultado elevaria consideravelmente o custo mediano final. Dito de outro modo: quanto mais trocas de MCVS forem feitas ao longo do tratamento, muito mais caro se torna seu emprego. Ressalte-se que o custo estimado conjuntamente pelo modelo não dependeu de tempo de instalação de curativos ou de duração de tratamento.

Análises comparativas de custos são desafiadoras, pois dados disponíveis em literatura são escassos<sup>38</sup> e, ao contrário do realizado no presente ensaio, são descritos de modo bruto, sem ajustes relativamente a fatores confundidores. De acordo com os resultados da corrente pesquisa, custos de MCVS dependeram de três fatores: preço médio de comercialização de curativos (17 de abril 2020, US\$ 1 = R\$ 5,3: caixa de MCVS: R\$ 299,90 ou U\$ 56,6 x cada

placa HFP 15 cm x 15 cm: R\$ 108,90 ou US\$ 20,5 – **APÊNDICE E**), tipo de curativo e número de trocas efetuadas. Em conjunto, os resultados indicam que o MCVS implica em aumento de custos tanto por paciente (R\$ 92,9 a mais - MCVD: 3 curativos = R\$ 904,71 x HFP: 7 curativos = R\$ 811,8) quanto por troca de curativo, com uma única troca de curativo MCVS (R\$ 309,8) equivalendo ao custo aproximado de 5 trocas de curativos HFP. No entanto, são economizados 4 trocas de curativos HFP ao se optar por MCVS. Se o número de trocas de MCVS for semelhante ao número de trocas de HFP, a diferença de custo aumenta ainda mais (custo excedente para o MCVS: R\$ 1282,82 - **Tabela 13, Figura 27**).

Publicações encontradas entre os anos 2003 a 2016 grosseiramente avaliaram custos do VAC System (em verdade, são apenas citações de custos) entre US\$ 1.750,0 a US\$ 3.450,0 semanalmente, e entre US\$ 1.286,0 e US\$ 5.452,0 por paciente.<sup>9,38,48,49</sup> Em um estudo sobre feridas agudas em membros inferiores, a média de custo direto foi de cerca de US\$ 100/dia para TPN *versus* US\$ 15/dia para gaze úmida.<sup>156</sup> Um ensaio clínico (2012) mostrou custo muito superior para VAC System em relação a um modelo de CVS (US\$ 96,51/dia x US\$ 4,22/d,  $p < 0,01$ ).<sup>184</sup> Esses dados apontam que o custo direto obtido para o MCVS, desde que o número de curativos seja reduzido, parece ser bem inferior ao de TPN padrão. Esse menor custo do MCVS pode ser explicado por uso de materiais fabricados nacionalmente, de composição mais simples e de mais fácil acessibilidade.

Em relação a CVS, custos podem chegar a valores tão reduzidos quanto US\$ 15,0/dia.<sup>58</sup> No Brasil, foram encontrados somente dois trabalhos referentes ao tema: Neto<sup>24</sup>, para seu dispositivo (que usava materiais cotidianamente disponíveis em hospitais públicos, incluindo gaze em substituição a esponja), citou custo médio de R\$ 120,0/troca de curativo (US\$ 60,0) + R\$ 4.000,0 (US\$ 2.000,0) para aquisição de válvula reguladora de pressão subatmosférica, enquanto que Kamamoto<sup>9</sup>, usando o mesmo equipamento, revelou custo médio correspondente a 2% do custo médio de uso do VAC System, tanto por paciente (R\$ 47,89 ou US\$ 15,0 x R\$ 2757,4 ou US\$ 861,7) quanto por troca de curativo (R\$ 26,0 ou US\$ 8,1 x R\$ 1622,0 ou US\$ 506,9).<sup>121</sup> Esses valores de CVS são menores relativamente ao estimado para o MCVS (por paciente: R\$ 904,71  $\approx$  US\$170,7; por troca: R\$ 309,75  $\approx$  US\$ 58,3), o que foi atribuído a uso, pelo MCVS, de materiais mais específicos, de melhor qualidade e, conseqüentemente, mais caros em relação a insumos improvisados utilizados pelos curativos simplificados previamente citados.

---

<sup>121</sup> Cotação na época de conclusão do referido estudo (agosto de 2016): US\$ 1,0 = R\$ 3,2

No entanto, mesmo se TPN resultar em maior custo direto que curativos convencionais, a redução de tempo necessário para completar a cicatrização pode diminuir o custo total de tratamento (embora o tempo de tratamento não tenha contribuído para custos no presente estudo), avaliado por alguns autores entre 35% a 68% de diminuição.<sup>26,30,38</sup> Razões adicionais atribuídas para essas reduções de custos têm sido menor tempo de granulação e melhor resposta a tratamentos definitivos (por exemplo, enxertias) com uso de TPN.<sup>85</sup> A terapia pode tornar-se até 20 vezes mais econômica com curativos simplificados em relação a TPN convencional.<sup>48,156</sup> Uma razão para esse menor custo relativo é que a maioria dos CVS utilizados atualmente são supridos por fonte de vácuo hospitalar disponível em paredes de enfermarias, dispensando maquinaria de alta complexidade.<sup>48</sup> Outra razão é uso de materiais simples de baixo custo, como esponjas e filmes de poliuretano, bem como frascos coletores e tubos de drenagem feitos de plástico PVC.<sup>135</sup> Por outro lado, é razoável supor que feridas maiores (por exemplo, com grandes cavidades ou muito extensas – necessidade de maior quantidade de material para recobrimento de zonas cruentas) possam resultar em elevação de gastos se forem usados curativos oclusivos habituais, pois, em vacuoterapia, lesões maiores ou cavitárias possivelmente exigem menos uso de material adicional devido a redução de espaço morto que ocorre com o colapso da esponja succionada, bem como sua espessura e extensão avantajadas (no caso do MCVS, 4 cm e 1000 cm<sup>2</sup>, respectivamente). Assim, esponjas podem ser aplicadas em lesões de profundidades e tamanhos maiores com uso de menos curativos de TPN convencional ou simplificada. Por fim, se o número de trocas de curativos por paciente for minimizado, o custo de CVS (como o MCVS) pode se tornar ainda mais favorável. A diminuição de trocas é possível, pois curativos de TPN plenamente funcionantes por até dez dias têm sido descritos em outros trabalhos.<sup>25,85,110</sup>

### **Limitações**

Maior dificuldade de colocação de TPN tem sido descrita em situações peculiares, por exemplo, feridas situadas em zonas altamente contornadas (pescoço, períneo, mãos e pés), em locais com reentrâncias (entre dedos, sulco interglúteo), em regiões próximas a orifícios naturais (por exemplo, períneo) ou quando pele perilesional estiver continuamente úmida (dermatoses, dermatites, queimaduras, avulsões, entre outras condições).<sup>5,25–27,41,85</sup> No presente estudo, a influência desses fatores confundidores específicos em tempo de instalação de curativos não foi abordada.

Diversos fatores que, hipoteticamente, podem alterar custos em tratamento de feridas, como tempo de hospitalização, experiência de equipe de instalação de TPN, etiologia e extensão de lesões, não foram estudados na corrente pesquisa devido ao curto período de acompanhamento de pacientes (14 dias) que ainda permaneceram internados por várias dias ou semanas até a resolução de suas lesões. Similarmente, gastos com cuidado de enfermagem não foram contabilizados, pois os curativos foram feitos pelo autor da pesquisa em virtude da complexidade de instalação do MCVS. Por conseguinte, o presente estudo não pode garantir que os custos avaliados reflitam proporcionalmente custos totais de tratamentos de lesões.

## **CONCLUSÃO**

MCVS apresentou maior tempo de instalação e maior custo financeiro comparativamente a HFP.

Tempo de tratamento e tempo de instalação do MCVS não interferiram em custos.

MCVS foi considerado viável em relação a HFP desde que haja disponibilidade de profissionais capacitados para instalar os curativos a vácuo e que estes curativos não necessitem mais que uma troca a cada três dias.

## **7 DISCUSSÃO**

---

Em tratamento de feridas, considerando as vantagens de uso de TPN e as dificuldades de aquisição de vacuoterapia em locais com recursos limitados, o presente ensaio clínico surgiu como tentativa de obter solução para a disparidade, identificada a partir de vivência clínica prática, isto é, se um equipamento simplificado e menos oneroso de vacuoterapia (MCVS) poderia ser usado como opção satisfatória de TPN. Para isso foi estudada a eficácia, segurança e viabilidade do MCVS.

A eficácia foi avaliada conjuntamente com a segurança no Artigo 1. Resultados evidenciaram que MCVS foi eficaz (ARR%: 151 a 169) em limpar e granular leitos cruentos, bem como em melhorar o aspecto visível e favorecer o fechamento precoce de lesões por meio de cirurgias. Também se mostrou aceitavelmente seguro devido a ausência de problemas graves e relação risco-benefício favorável para a maioria das complicações (LHH < 1).

A viabilidade foi avaliada no Artigo 2. O MCVS não implicou em aumento excessivo de custos ( $\approx$  R\$ 90,0 a mais por paciente) se o número de trocas de curativos for reduzido em relação a HFP, e isso pode ser considerado um benefício considerando tanto a eficácia do equipamento (ARR = 151,0% a 169,0% – Tabelas 4 a 6)<sup>193</sup> quanto a aceitabilidade de custo da hidrofibra por serviços de saúde.<sup>75,91,118,155</sup> Não obstante, a viabilidade operacional se mostrou dificultosa devido a instalação complexa e demorada (tempo de instalação prolongado:  $\approx$  22 min, 6 etapas), requerendo treinamento significativo para domínio do procedimento.<sup>34</sup> Portanto, a despeito do MCVS ter sido considerado eficaz e seguro, seus benefícios foram atenuados com instalação trabalhosa e custo elevado. Não obstante, como é possível resolver essa atenuação com treinamento adequado de equipes terapêuticas, instalação meticulosa de modo a minimizar a quantidade de trocas de curativos, e também considerando o custo bem maior anunciado para o VAC System ( $\approx$  US\$ 1286,0 a 5452,0/paciente), o MCVS foi considerado como opção factível de TPN, com indicação particularmente conveniente em instituições com recursos limitados (como, por exemplo, o Sistema Único de Saúde).

Em suma, os resultados do estudo revelaram que o MCVS se mostrou mais eficaz (limpeza/granulação de feridas), porém menos efetivo (instalação complexa, necessidade de treinamento) e menos eficiente (custos maiores) em relação a HFP. Em relação a TPN convencional, os resultados sugerem que MCVS apresenta funcionalidade semelhante, mas pode apresentar melhor efetividade (uso de vácuo hospitalar, unidade de controle com menos comandos) e maior eficiência (menores custos).

## Limitações

Como o VAC System tem sido considerado TPN padrão-ouro<sup>39</sup>, idealmente o grupo controle deveria ter sido tratado com o dispositivo.<sup>79</sup> Infelizmente, o presente estudo não conseguiu obter financiamento do produto em tempo hábil para realizar a pesquisa. Em contrapartida, no grupo controle, foi usado o material de cobertura considerado mais eficiente disponível no HRS (HFP). Como vantagem, a alternativa possibilitou comparações de curativos de mecanismos diferentes de ação.

Devido à aparência distinta de materiais (HFP ou MCVS), não foi possível, tanto para paciente quanto para intervencionistas (autor e equipe de enfermagem), o cegamento de coberturas usadas. Esse problema de mascaramento é comum em área cirúrgica.<sup>172</sup> No entanto, na corrente monografia, exceto pelos próprios curativos usados (HFP ou MCVS), os procedimentos gerais necessários para tratamento de lesões, incluindo lavagens e desbridamentos, foram cuidadosamente indicados em ambos os grupos de estudo, conforme a necessidade, de modo a garantir a assistência igualitária a todos os doentes.

O corrente estudo também não conseguiu contemplar a recomendação de manter separação de trabalho entre investigadores e intervencionistas.<sup>162</sup> Infelizmente, devido à complexidade de aplicação e ausência de equipe de apoio para a colocação do MCVS, o autor também necessitou fazer a instalação de todos os curativos a vácuo. Riscos de vieses dessa dupla ação foram reduzidos por meio de análise cega de resultados de eficácia por avaliadores externos.<sup>79</sup> O cegamento de avaliadores com uso de fotografias pré e pós tratamento tem sido considerado metodologicamente aceitável em ensaios clínicos.<sup>162</sup>

Na elaboração do projeto de pesquisa, para reduzir a ocorrência de fatores confundidores, foi considerada a possibilidade de delimitar mais precisamente o tema (feridas contaminadas) sob diversas abordagens, por exemplo, localização de lesões, tempo de evolução, etiologia, etc. No entanto, por receio de não se obter número suficiente de pacientes em tempo útil para a conclusão do doutorado, foi mantido o tema atual, mais abrangente e, assim, mais inclusivo. Após três anos de coleta de dados, a preocupação se mostrou fundamentada. A dificuldade resultou, sobretudo, da eficácia de ação atribuída ao SAPFE (Serviço de Atenção a Pessoas com Feridas e Ostomias): o autor da pesquisa somente era acionado quando feridas não respondiam a terapia implementada por essa equipe especializada de enfermagem do HRS. Desse modo, muitos pacientes que poderiam ter sido incluídos no trabalho foram perdidos. Como benefício, restou a formação de uma amostra mais variada de feridas, o que permitiu uma avaliação mais geral da utilidade do MCVS.

Por questões de segurança (risco de toxicidade de HFP)<sup>119</sup> e viabilidade técnica (86 unidades de MCVS doados), o tempo de aplicação de curativos foi limitado a 14 dias. Idealmente, recomenda-se seguimento de lesões até completa cicatrização<sup>17,79</sup>, estimada em torno de 12 semanas para a maioria de lesões crônicas.<sup>76</sup> Acompanhamentos por períodos mais longos (pelo menos seis meses) são essenciais para a detecção de efeitos de tratamento sobre feridas, sobretudo as crônicas<sup>79</sup>, pois a completa cicatrização é considerada o mais importante resultado terapêutico para pacientes e profissionais de saúde.<sup>17</sup>

Em decorrência de restrições impostas pelos laboratórios do HRS, a composição bioquímica e microbiológica de exsudatos drenados não pôde ser estudada.

## **8 CONCLUSÃO**

---

O MCVS foi eficaz para limpar e granular feridas, para melhorar seus aspectos visíveis e para otimizar a indicação de fechamento cirúrgico.

O MCVS se mostrou seguro neste grupo de estudo, pois não apresentou complicações graves ou de resolução dificultosa.

A MCVS apresentou manuseio mais complexo e mais demorado em relação ao tratamento controle.

O MCVS foi economicamente viável em relação a HFP, desde que não necessite de mais que uma troca a cada três dias.

O estudo sugere a possibilidade de uso de MCVS como uma TPN alternativa a HFP em tratamento de feridas contaminadas em locais com recursos financeiros suficientes para aquisição e com disponibilidade de capacitação técnica para profissionais envolvidos em seu manuseio.

## **9 FONTES DE FINANCIAMENTO E CONFLITOS DE INTERESSE**

---

O autor e enfermeiras que participaram da pesquisa não receberam qualquer tipo de provento financeiro para instalar ou monitorar curativos. Placas de HFP, equipamentos hospitalares e instalações utilizadas foram cedidos gratuitamente pelo HRS. Não houve recebimento de pagamentos, patrocínios, apoio financeiro externo ou incentivos fiscais por parte de instituições envolvidas na pesquisa: Biotec Produtos Hospitalares Ltda. (<http://www.biotechospitalar.com.br>), Hospital Geral Roberto Santos (<http://www.saude.ba.gov.br/hospital/hgrs>) e Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia (<http://www.ics.ufba.br>).

## **REFERÊNCIAS**

---

1. Ferreira MC, Tuma Júnior P, Carvalho VF, Kamamoto F. Complex wounds. *Clinics*. 2006;61(6):571–8.
2. Smaniotto PHS, Ferreira MC, Isaac C, Galli R. Sistematização de curativos para o tratamento clínico das feridas. *Rev Soc Bras Cir Plast*. 2012;27(4):623–6.
3. Milcheski DA, Zampieri FM de C, Nakamoto HA, Tuma Jr P, Ferreira MC. Terapia por pressão negativa na ferida traumática complexa do períneo. *Rev Col Bras Cir*. 2013;40(4):312–7.
4. Gonzalez AC de O, Costa TF, Andrade Z de A, Medrado ARAP. Wound healing-A literature review. *An Bras Dermatol*. 2016;91(5):614–20.
5. Sokolov T, Valentinov B, Andonov J, Angelov S, Kosev P. Contaminated problematic skin wounds in diabetic patients treated with autologous platelet-rich plasma (PRP): a case series study. *J IMAB–Annual Proceeding Sci Pap*. 2016;22(1):1067–71.
6. Graham ID, Harrison MB, Nelson EA, Lorimer K, Fisher A. Prevalence of lower-limb ulceration: a systematic review of prevalence studies. *Adv Skin Wound Care*. 2003;16(6):305–16.
7. Gregor S, Maegele M, Sauerland S, Krahn JF, Peinemann F, Lange S. Negative pressure wound therapy: a vacuum of evidence? *Arch Surg*. 2008;143(2):189–96.
8. Saxena V, Hwang C-W, Huang S, Eichbaum Q, Ingber D, Orgill DP. Vacuum-assisted closure: microdeformations of wounds and cell proliferation. *Plast Reconstr Surg*. 2004;114(5):1086–96.
9. Kamamoto F. Estudo comparativo entre o método USP de terapia por pressão negativa e o sistema VAC no tratamento de feridas traumáticas. Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências. Universidade de São Paulo; 2016.
10. Järbrink K, Ni G, Sönnergren H, Schmidtchen A, Pang C, Bajpai R, et al. Prevalence and incidence of chronic wounds and related complications: a protocol for a systematic review. *Syst Rev*. 2016;5(1):152.
11. Järbrink K, Ni G, Sönnergren H, Schmidtchen A, Pang C, Bajpai R, et al. The humanistic and economic burden of chronic wounds: a protocol for a systematic review. *Syst Rev*. 2017;6(1):15.
12. Carter MJ. Economic evaluations of guideline-based or strategic interventions for the prevention or treatment of chronic wounds. *Appl Health Econ Health Policy*. 2014;12(4):373–89.
13. Larouche J, Sheoran S, Maruyama K, Martino MM. Immune regulation of skin wound healing: mechanisms and novel therapeutic targets. *Adv Wound Care*. 2018;7(7):209–31.
14. Sen CK, Gordillo GM, Roy S, Kirsner R, Lambert L, Hunt TK, et al. Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy. *Wound Repair Regen*. 2009;17(6):763–71.

15. Snell L. Bacterial biofilms in chronic wounds: a guideline for the Assessment and treatment of bacterial biofilms in chronic wounds [Internet]. 2013 [cited 2019 Apr 17]. Available from: <http://cdmbuntu.lib.utah.edu/utis/getfile/collection/ehsl-radnu/id/72/filename/61.pdf>.
16. Winter GD. Formation of the scab and the rate of epithelization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. *Nature*. 1962;193(4812):293.
17. Dressings and topical agents for treating pressure ulcers - Westby, MJ - 2017 | Cochrane Library [Internet]. [cited 2019 Apr 14]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011947.pub2/abstract>
18. Ding X, Shi L, Liu C, Sun B. A randomized comparison study of Aquacel Ag and Alginate Silver as skin graft donor site dressings. *Burns*. 2013;39(8):1547–50.
19. Kelton Jr PL. Skin grafts and skin substitutes. *R Plast Surg*. 1999;9:1–26.
20. Winter GD. Effect of air exposure and occlusion on experimental human skin wounds. *Nature*. 1963;200(4904):378.
21. Harding K, Gottrup F, Jawien A, Mikosin J, Twardowska-Sauchka K, Kaczmarek S, Sopata M, Shearman C, Pieronne A, Kommala D. A prospective, multi-centre, randomised, open label, parallel, comparative study to evaluate effects of Aquacel Ag and Urgotul Silver dressing on healing of chronic venous leg ulcers. 2012. (9):285–94.
22. Rousselle P, Braye F, Dayan G. Re-epithelialization of adult skin wounds: Cellular mechanisms and therapeutic strategies. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2018 Jul 5 [cited 2019 Apr 14]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X18301583>
23. Stephen-Haynes J, Callaghan R, Wibaux A, Johnson P, Carty N. Clinical evaluation of a thin absorbent skin adhesive dressing for wound management. *J Wound Care*. 2014;23(11):532–42.
24. Malagutti W, KAKIHARA CT. Curativos, estomias e dermatologia: uma abordagem multiprofissional. *São Paulo Martinari*. 2010;223–32.
25. Fleischmann W, Becker U, Bischoff M, Hoekstra H. Vacuum sealing: indication, technique, and results. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 1995;5(1):37–40.
26. Argenta LC, Morykwas MJ. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: clinical experience. 1997;
27. Argenta LC, Morykwas MJ, Marks MW, DeFranzo AJ, Molnar JA, David LR. Vacuum-assisted closure: state of clinic art. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(7S):127S-142S.
28. Morykwas MJ, Argenta LC, Shelton-Brown EI, McGuirt W. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation. *Ann Plast Surg*. 1997;38(6):553–62.
29. Caniano DA, Ruth B, Teich S. Wound management with vacuum-assisted closure: experience in 51 pediatric patients. *J Pediatr Surg*. 2005;40(1):128–32.

30. Bütter A, Emran M, Al-Jazaeri A, Ouimet A. Vacuum-assisted closure for wound management in the pediatric population. *J Pediatr Surg.* 2006;41(5):940–2.
31. DeFranzo AJ, Pitzer K, Molnar JA, Marks MW, Chang MC, Miller PR, et al. Vacuum-assisted closure for defects of the abdominal wall. *Plast Reconstr Surg.* 2008;121(3):832–9.
32. Ferraz EM, Lira CHA, Martins JPC, Maricevich JP, Pradines SM dos S, Granja Filho LG. Vacuum assisted closure sistem in the treatment of necrotizing fasciitis of abdominal wall. *Rev Colégio Bras Cir.* 2007;34(4):264–71.
33. Weinzweig J. *Plastic Surgery Secrets Plus E-Book.* Elsevier Health Sciences; 2010.
34. KCI Licensing, Inc. V.A.C. therapy: KCI healing by design. *Orientações clínicas: uma fonte de consulta para clínicos - para uso no Brasil.* 2011.
35. Fraccalvieri M, Ruka E, Bocchiotti MA, Zingarelli E, Bruschi S. Patient's pain feedback using negative pressure wound therapy with foam and gauze. *Int Wound J.* 2011;8(5):492–9.
36. Orgill DP, Bayer LR. Negative pressure wound therapy: past, present and future. *Int Wound J.* 2013;10(s1):15–9.
37. Suissa D, Danino A, Nikolis A. Negative-pressure therapy versus standard wound care: a meta-analysis of randomized trials. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128(5):498e–503e.
38. Pham CT, Middleton P, Maddern G. Vacuum-assisted closure for the management of wounds: an accelerated Systematic Review. ASERNIP-S Report N° 37. Adelaide, South Australia: ASERNIP-S, December 2003.
39. Hunter JE, Teot L, Horch R, Banwell PE. Evidence-based medicine: vacuum-assisted closure in wound care management. *Int Wound J.* 2007;4(3):256–69.
40. Orgill DP, Manders EK, Sumpio BE, Lee RC, Attinger CE, Gurtner GC, et al. The mechanisms of action of vacuum assisted closure: more to learn. *Surgery.* 2009;146(1):40–51.
41. Huang C, Leavitt T, Bayer LR, Orgill DP. Effect of negative pressure wound therapy on wound healing. *Curr Probl Surg.* 2014;51(7):301–31.
42. Anghel EL, Kim PJ. Negative-Pressure Wound Therapy: A Comprehensive Review of the Evidence. *Plast Reconstr Surg.* 2016 Sep;138(3S):129S.
43. Wunderlich BL, Marcolla B, Souza JA, Araujo EJ, Feijó R, Pereima MJL. Curativo com pressão negativa e matriz de regeneração dérmica: uma nova opção de tratamento para feridas extensas. *Rev Bras Queimaduras.* 2011;10(3):78–84.
44. Orgill DP, Bayer LR. Update on negative-pressure wound therapy. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127:105S–115S.

45. Kamamoto F, Lima Jr JE, Batista BN, Zilli B, Ferreira MC. Experiência do Hospital Universitário da USP com o curativo de pressão negativa tópica para o tratamento de feridas complexas. *Rev Bras Cir Plast.* 2010;25(supl 1):74.
46. Li TS, Choong MY, Wu HF, Chung K-C. Simplified negative-pressure wound therapy system for skin graft wounds. *Plast Reconstr Surg.* 2012;129(2):399e–401e.
47. Souza CS, Briglia CH, Cavazzani RM. A Simplified Vacuum Dressing System. 2016;28(2):48–56.
48. Neto NT, Giacchetto E, Kamamoto F, Ferreira MC. Severe infections of soft tissue: case report of face necrotizing fasciitis using vacuum dressing and literature review. *Rev Bras Cir Plástica.* 2011;26(2):352–9.
49. Marston WA, Armstrong DG, Reyzelman AM, Kirsner RS. A multicenter randomized controlled trial comparing treatment of venous leg ulcers using mechanically versus electrically powered negative pressure wound therapy. *Adv Wound Care.* 2015;4(2):75–82.
50. Franciosi LFN, Lucas L da S, Vieira VRS, Castan MR, Souza MRP de. O uso de curativos a vácuo como tratamento intermediário no traumacomplexo de extremidade: experiência clínica e padronização da técnica. *Arq Catarin Med.* 2010;39(2):56–60.
51. Smith LA, Barker DE, Chase CW, Somberg LB. Vacuum pack technique of temporary abdominal closure: a four-year experience. *Am Surg.* 1997;63(12):1102.
52. Sreekar H, Lambda S, Gupta AK. Simplified negative-pressure wound therapy system for skin graft wounds. *Plast Reconstr Surg.* 2012;130(4):620e.
53. Webster R, Ely PB, Milani A, Pereira Filho G, Valiati A, Minuzzi Filho A, et al. Alternative materials in vacuum-assisted closure. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128(6):784e–5e.
54. Morykwas MJ, Faler BJ, Pearce DJ, Argenta LC. Effects of varying levels of subatmospheric pressure on the rate of granulation tissue formation in experimental wounds in swine. *Ann Plast Surg.* 2001;47(5):547–51.
55. Morykwas MJ, David LR, Schneider AM, Whang C, Jennings DA, Canty C, et al. Use of subatmospheric pressure to prevent progression of partial-thickness burns in a swine model. *J Burn Care Rehabil.* 1999;20(1):15–21.
56. Mody GN, Zurovcik DR, Joharifard S, Kansayisa G, Uwimana G, Baganizi E, et al. Biomechanical and Safety Testing of a Simplified Negative-Pressure Wound Therapy Device. *Plast Reconstr Surg.* 2015 Apr;135(4):1140.
57. Morykwas MJ, Simpson J, Pungler K, Argenta A, Kremers L, Argenta J. Vacuum-assisted closure: state of basic research and physiologic foundation. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117(7S):121S-126S.
58. Chaput B, Garrido I, Eburdery H, Grolleau JL, Chavoïn JP. Low-cost negative-pressure wound therapy using wall vacuum: a 15 dollars by day alternative. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2015;3(6).

59. Souza SC. Lições de anatomia. 2nd ed. Salvador-BA: Edufba; 2015. 397 p.
60. Sampaio S de AP, Rivitti EA. *Dermatologia*. 2018;(4).
61. Standring S. *Gray's Anatomia: A base anatômica da prática clínica*. Elsevier Brasil; 2010.
62. Junqueira LCU, Carneiro J. *Histología básica: texto y atlas*. Editorial medica panamericana; 2015.
63. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and molecular immunology E-book*. Elsevier Health Sciences; 2014.
64. Kataoka A. Tratamento cirúrgico da bromidrose. *Rev Bras Cir Plást*. 2017;32(3):377–82.
65. Sorg H, Tilkorn DJ, Hager S, Hauser J, Mirastschijski U. Skin wound healing: an update on the current knowledge and concepts. *Eur Surg Res*. 2017;58(1–2):81–94.
66. Serra MB, Barroso WA, Silva NN da, Silva S do N, Borges ACR, Abreu IC, et al. From inflammation to current and alternative therapies involved in wound healing. *Int J Inflamm*. 2017;2017.
67. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010;140(6):805–20.
68. Bourdillon KA, Delury CP, Cullen BM. Biofilms and delayed healing—an in vitro evaluation of silver-and iodine-containing dressings and their effect on bacterial and human cells. *Int Wound J*. 2017;14(6):1066–75.
69. Krzyszczyk P, Schloss R, Palmer A, Berthiaume F. The role of macrophages in acute and chronic wound healing and interventions to promote pro-wound healing phenotypes. *Front Physiol*. 2018;9.
70. Daigle P, Despatis M-A, Grenier G. How mechanical deformations contribute to the effectiveness of negative-pressure wound therapy. *Wound Repair Regen*. 2013;21(4):498–502.
71. Thorne CH. *Grabb and Smith's plastic surgery*. Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
72. Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol*. 2007;81(1):1–5.
73. Hansen SL, Mathes SJ. *Problem wound and principles of closure*.
74. Armstrong DG, Marston WA, Reyzelman AM, Kirsner RS. Comparative effectiveness of mechanically and electrically powered negative pressure wound therapy devices: a multicenter randomized controlled trial. *Wound Repair Regen*. 2012;20(3):332–41.
75. Walker M, Metcalf D, Parsons D, Bowler P. A real-life clinical evaluation of a next-generation antimicrobial dressing on acute and chronic wounds. *J Wound Care*. 2015;24(1):11–22.

76. Metcalf D, Parsons D, Bowler P. A next-generation antimicrobial wound dressing: a real-life clinical evaluation in the UK and Ireland. *J Wound Care*. 2016;25(3):132–8.
77. Fong KD, Hu D, Eichstadt S, Gupta DM, Pinto M, Gurtner GC, et al. The SNaP System: Biomechanical and Animal Model Testing of a Novel Ultraportable Negative-Pressure Wound Therapy System. *Plast Reconstr Surg*. 2010 May;125(5):1362.
78. Davis SC, Li J, Gil J, Valdes J, Solis M, Higa A, et al. The wound-healing effects of a next-generation anti-biofilm silver Hydrofiber wound dressing on deep partial-thickness wounds using a porcine model. *Int Wound J*. 2018;15(5):834–9.
79. Storm-Versloot MN, Vos CG, Ubbink DT, Vermeulen H. Topical silver for preventing wound infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(3).
80. Instituto de Previdência do Estado de Minas Gerais. Procedimento Sistêmico PRS CLTE-010; mensuração de feridas. [Belo Horizonte], 2016. 12 f. Trata-se do protocolo de mensuração de feridas do Hospital Governador Israel Pinheiro e da Unidade de Tratamento de Lesões do Centro de Especialidades Médicas (Belo Horizonte – MG). [Internet]. 2016. Available from: [www.ipsemg.mg.gov.br/ipsemg/portal/](http://www.ipsemg.mg.gov.br/ipsemg/portal/)
81. The Wound Healing Society. Wounds Guidelines [Internet]. [cited 2019 Apr 17]. Available from: <http://woundheal.org/>
82. Ferreira MC, Paggiaro AO. Terapia por pressão negativa-vácuo. *Rev Med*. 2010;89(3–4):142–6.
83. Bowler PG, Parsons D. Combatting wound biofilm and recalcitrance with a novel anti-biofilm Hydrofiber® wound dressing. *Wound Med*. 2016;14:6–11.
84. Omar A, Wright J, Schultz G, Burrell R, Nadworny P. Microbial biofilms and chronic wounds. *Microorganisms*. 2017;5(1):9.
85. Tauro LF, Ravikrishnan J, Rao S, Divakar SH, Shetty SR, Menezes LT. A comparative study of the efficacy of topical negative pressure moist dressings and conventional moist dressings in chronic wounds. 2007;
86. Choi YS, Gwak H-C, Park JK, Lim JY, Yeo ED, Park E, et al. Comparison of DNA Damage and Apoptosis Induced By Silver Nanoparticle-containing Dressing Materials During Wound Healing. *Wounds Compend Clin Res Pract*. 2018;
87. Wolcott RD, Kennedy JP, Dowd SE. Regular debridement is the main tool for maintaining a healthy wound bed in most chronic wounds. *J Wound Care*. 2009;18(2):54–6.
88. El-Sabbagh AH. Negative pressure wound therapy: an update. *Chin J Traumatol*. 2017;20(2):103–7.
89. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas [Internet]. 8th ed. Belgium: International Diabetes Federation, 2017 [acestephensed 2018 Apr 14]. Available from: [http://diabetesatlas.org/IDF\\_Diabetes\\_Atlas\\_8e\\_interactive\\_EN/](http://diabetesatlas.org/IDF_Diabetes_Atlas_8e_interactive_EN/).

90. Desai KK, Hahn E, Pulikkotill B, Lee E. Negative pressure wound therapy: an algorithm. *Clin Plast Surg*. 2012;39(3):311–24.
91. Barnea Y, Weiss J, Gur E. A review of the applications of the hydrofiber dressing with silver (Aquacel Ag®) in wound care. *Ther Clin Risk Manag*. 2010;6:21.
92. Parsons D, Metcalf DG. Next-generation antimicrobial dressings: AQUACEL® Ag+ Extra™ and Ribbon. *Wounds Int*. 2014;
93. Posnett J, Franks PJ. The burden of chronic wounds in the UK. *Nurs Times* [Internet]. 200802 [cited 2019 Apr 18];104. Available from: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-18293879>
94. Dumville JC, Lipsky BA, Hoey C, Cruciani M, Fiscon M, Xia J. Topical antimicrobial agents for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 [cited 2019 Apr 17];(6). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011038.pub2/abstract>
95. Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2015-2016 [Internet]. 2015 [cited 2019 Apr 18]. Available from: <http://www.diabetes.org.br/publico/images/2015/area-restrita/diretrizes-sbd-2015.pdf>
96. Siaw-Sakyi V. Identification and management of biofilm in chronic wounds. *J Community Nurs*. 2018;32(5).
97. Bjarnsholt T. The role of bacterial biofilms in chronic infections. *APMIS*. 2013 May;121:1–58.
98. Thurlow LR, Hanke ML, Fritz T, Angle A, Aldrich A, Williams SH, et al. Staphylococcus aureus biofilms prevent macrophage phagocytosis and attenuate inflammation in vivo. *J Immunol*. 2011;186(11):6585–96.
99. Cooper RA, Bjarnsholt T, Alhede M. Biofilms in wounds: a review of present knowledge. *J Wound Care*. 2014;23(11):570–82.
100. Li T, Wang G, Yin P, Li Z, Zhang L, Liu J, et al. Effect of negative pressure on growth, secretion and biofilm formation of Staphylococcus aureus. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2015;108(4):907–17.
101. Marsh PD, Bradshaw DJ. Dental plaque as a biofilm. *J Ind Microbiol*. 1995;15(3):169–75.
102. Elder MJ, Stapleton F, Evans E, Dart JK. Biofilm-related infections in ophthalmology. *Eye*. 1995;9(1):102.
103. Trautner BW, Darouiche RO. Role of biofilm in catheter-associated urinary tract infection. *Am J Infect Control*. 2004;32(3):177–83.
104. James GA, Swogger E, Wolcott R, Pulcini ED, Secor P, Sestrich J, et al. Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair Regen*. 2008;16(1):37–44.

105. Bradley BH, Cunningham M. Biofilms in chronic wounds and the potential role of negative pressure wound therapy: an integrative review. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2013;40(2):143–9.
106. Percival SL. Biofilms and their potential role in wound healing. *Wounds.* 2004;16:234–40.
107. Metcalf DG, Bowler PG. Biofilm delays wound healing: A review of the evidence. *Burns Trauma.* 2013;1(1):5.
108. Gurjala AN, Geringer MR, Seth AK, Hong SJ, Smeltzer MS, Galiano RD, et al. Development of a novel, highly quantitative in vivo model for the study of biofilm-impaired cutaneous wound healing. *Wound Repair Regen.* 2011;19(3):400–10.
109. Malone M, Bjarnsholt T, McBain AJ, James GA, Stoodley P, Leaper D, et al. The prevalence of biofilms in chronic wounds: a systematic review and meta-analysis of published data. *J Wound Care.* 2017;26(1):20–5.
110. Aldunate JLCB, Vana LPM, Fontana C, Ferreira MC. Uso de matriz dérmica associado ao curativo por pressão negativa na abordagem da contratatura em pacientes queimados. *Rev Bras Cir Plástica.* 2012;
111. Wolcott RD, Rumbaugh KP, James G, Schultz G, Phillips P, Yang Q, et al. Biofilm maturity studies indicate sharp debridement opens a time-dependent therapeutic window. *J Wound Care.* 2010;19(8):320–8.
112. Thorn RMS, Greenman J. A novel in vitro flat-bed perfusion biofilm model for determining the potential antimicrobial efficacy of topical wound treatments. *J Appl Microbiol.* 2009;107(6):2070–9.
113. Stewart PS, Costerton JW. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *The lancet.* 2001;358(9276):135–8.
114. Bjarnsholt T, KIRKETERP-MØLLER K, Kristiansen S, Phipps R, Nielsen AK, Jensen PØ, et al. Silver against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Appl Microbiol.* 2007;115(8):921–8.
115. Souza S, Briglia C, Mendonça M. Uso de espumas em áreas doadoras de enxertos. *Rev Bras Cir Plástica.* 2014;29(1):136–41.
116. Genecov DG, Schneider AM, Morykwas MJ, Parker D, White WL, Argenta LC. A controlled subatmospheric pressure dressing increases the rate of skin graft donor site reepithelialization. *Ann Plast Surg.* 1998;40(3):219–25.
117. Demirtas Y, Yagmur C, Soylemez F, Ozturk N, Demir A. Management of split-thickness skin graft donor site: a prospective clinical trial for comparison of five different dressing materials. *Burns.* 2010;36(7):999–1005.
118. Robinson BJ. The use of a hydrofibre dressing in wound management. *J Wound Care.* 2000;9(1):32–4.

119. Jurczak F, Dugré T, Johnstone A, Offori T, Vujovic Z, Hollander D, et al. Randomised clinical trial of Hydrofiber dressing with silver versus povidone–iodine gauze in the management of open surgical and traumatic wounds. *Int Wound J*. 2007;4(1):66–76.
120. Convatec Inc. Aquacel Ag+: curativo antimicrobiano de hidrofibra com prata e fibra de reforço estéril. Rejane Vasques Biembengutt. Greensboro: Convatec Inc, 2018. Bula de remédio. 2018.
121. Kuo F-C, Chen B, Lee MS, Yen S-H, Wang J-W. AQUACEL® Ag surgical dressing reduces surgical site infection and improves patient satisfaction in minimally invasive total knee arthroplasty: a prospective, randomized, controlled study. *BioMed Res Int*. 2017;2017.
122. Blome-Eberwein S, Johnson RM, Miller SF, Caruso DM, Jordan MH, Milner S, et al. Hydrofiber dressing with silver for the management of split-thickness donor sites: a randomized evaluation of two protocols of care. *Burns*. 2010;36(5):665–72.
123. Williams C. An investigation of the benefits of Aquacel Hydrofibre wound dressing. *Br J Nurs*. 1999;8(10):676–80.
124. Harding K, Parsons D, Cains J, Peters K, Ivins N. A new anti-biofilm hydrofiber dressing – a clinical study. Convatec Inc, 2013. Scientific Background Report.
125. Newman GR, Walker M, Hobot JA, Bowler PG. Visualisation of bacterial sequestration and bactericidal activity within hydrating Hydrofiber® wound dressings. *Biomaterials*. 2006;27(7):1129–39.
126. Walker M, Hobot JA, Newman GR, Bowler PG. Scanning electron microscopic examination of bacterial immobilisation in a carboxymethyl cellulose (AQUACEL®) and alginate dressings. *Biomaterials*. 2003;24(5):883–90.
127. Walker M, Bowler PG, Cochrane CA. In vitro studies to show sequestration of matrix metalloproteinases by silver-containing wound care products. *Ostomy Wound Manag*. 2007;53(9):18.
128. Bowler P, Jones S, Towers V, Booth R, Parsons D, Walker M. Dressing conformability and silver-containing wound dressings. *Wounds UK*. 2010;6(2):14–20.
129. Jones S, Bowler PG, Walker M. Antimicrobial activity of silver-containing dressing is influenced by dressing conformability with a wound surface. *Wound*. 2005;17:263–70.
130. Bowler PG, Jones SA, Davies BJ, Coyle E. Infection control properties of some wound dressings. *J Wound Care*. 1999;8(10):499–502.
131. Walker M, Parsons D. Hydrofiber® Technology: its role in exudate management. *Wounds UK*. 2010;6(2):31–8.
132. Parsons D, Bowler PG, Myles V, Jones S. Silver antimicrobial dressings in wound management: a comparison of antibacterial, physical, and chemical characteristics. *Wounds- Compend Clin Res Pract*. 2005;17(8):222–32.

133. Bowler PG, Welsby S, Towers V, Booth R, Hogarth A, Rowlands V, et al. Multidrug-resistant organisms, wounds and topical antimicrobial protection. *Int Wound J*. 2012;9(4):387–96.
134. Mirazimov BM. Free skin graft of the foot with vacuum preparation of the wound surface. *Ortop Travmatol Protez*. 1966;27(10):19–22.
135. Rozen WM, Shahbaz S, Morsi A. An improved alternative to vacuum-assisted closure (VAC) as a negative pressure dressing in lower limb split skin grafting: a clinical trial. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2008;61(3):334–7.
136. Hudson DA, Adams KG, Van Huyssteen A, Martin R, Huddleston EM. Simplified negative pressure wound therapy: clinical evaluation of an ultraportable, no-canister system. *Int Wound J*. 2015;12(2):195–201.
137. Ferreira MC, Wada A, Tuma Jr P. The vacuum assisted closure of complex wounds: report of 3 cases. *Rev Hosp Clínicas*. 2003;58(4):227–30.
138. Glass GE, Nanchahal J. The methodology of negative pressure wound therapy: separating fact from fiction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2012;65(8):989–1001.
139. Wada A. Uso do sistema a vácuo para tratamento de feridas complexas. Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências; 2006.
140. Scherer SS, Pietramaggiore G, Mathews JC, Prsa MJ, Huang S, Orgill DP. The mechanism of action of the vacuum-assisted closure device. *Plast Reconstr Surg*. 2008;122(3):786–97.
141. Birke-Sorensen H, Malmsjö M, Rome P, Hudson D, Krug E, Berg L, et al. Evidence-based recommendations for negative pressure wound therapy: treatment variables (pressure levels, wound filler and contact layer)—steps towards an international consensus. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011;64:S1–16.
142. Borgquist O, Gustafsson L, Ingemansson R, Malmsjö M. Micro-and macromechanical effects on the wound bed of negative pressure wound therapy using gauze and foam. *Ann Plast Surg*. 2010;64(6):789–93.
143. Mooney JF, Argenta LC, Marks MW, Morykwas MJ, DeFranzo AJ. Treatment of soft tissue defects in pediatric patients using the VAC<sup>TM</sup> system. *Clin Orthop Relat Res*. 2000;376:26–31.
144. Cohn SM, Lopez PP, Brown M, Namlas N, Jackowski J, Li P, et al. Open surgical wounds: how does Aquacel compare with wet-to-dry gauze? *J Wound Care*. 2004;13(1):10–2.
145. Caruso DM, Foster KN, Blome-Eberwein SA, Twomey JA, Herndon DN, Luterman A, et al. Randomized clinical study of Hydrofiber dressing with silver or silver sulfadiazine in the management of partial-thickness burns. *J Burn Care Res*. 2006;27(3):298–309.

146. Kogan L, Moldavsky M, Szvalb S, Govrin-Yehudain J. Comparative study of Aquacel and Silverol treatment in burns. *Ann Burns Fire Disasters*. 2004;17(4):201–7.
147. Brunner U, Eberlein T. Experiences with hydrofibres in the moist treatment of chronic wounds, in particular of diabetic foot. *VASA Z Gefasskrankheiten*. 2000;29(4):253–7.
148. Joseph E. A prospective randomized trial of vacuum-assisted closure versus standard therapy of chronic nonhealing wounds. *Wounds*. 2000;12:60–7.
149. Agarwal JP, Ogilvie M, Wu LC, Lohman RF, Gottlieb LJ, Franczyk M, et al. Vacuum-assisted closure for sternal wounds: a first-line therapeutic management approach. *Plast Reconstr Surg*. 2005;116(4):1035–40.
150. Cheatham ML, Demetriades D, Fabian TC, Kaplan MJ, Miles WS, Schreiber MA, et al. Prospective study examining clinical outcomes associated with a negative pressure wound therapy system and Barker's vacuum packing technique. *World J Surg*. 2013;37(9):2018–30.
151. Gwan-Nulla DN, Casal RS. Toxic shock syndrome associated with the use of the vacuum-assisted closure device. *Ann Plast Surg*. 2001;47(5):552–4.
152. Lerman B, Oldenbrook L, Eichstadt SL, Ryu J, Fong KD, Schubart PJ. Evaluation of Chronic Wound Treatment with the SNaP Wound Care System versus Modern Dressing Protocols. *Plast Reconstr Surg*. 2010 Oct;126(4):1253.
153. Fong KD, Hu D, Eichstadt SL, Gorell E, Munoz CA, Lorenz HP, et al. Initial clinical experience using a novel ultraportable negative pressure wound therapy device. *Wounds Compend Clin Res Pract*. 2010;22(9):230–6.
154. de Lima CRM, de Lima CRM. A avaliação do custo-eficácia das intervenções em organizações de saúde. *RAE-Rev Adm Empres*. 1998;38(2):62–73.
155. G Richetta A, Cantisani C, W Li V, Mattozzi C, Melis L, De Gado F, et al. Hydrofiber dressing and wound repair: review of the literature and new patents. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2011;5(2):150–4.
156. Huang W-S, Hsieh S-C, Hsieh C-S, Schoung J-Y, Huang T. Use of vacuum-assisted wound closure to manage limb wounds in patients suffering from acute necrotizing fasciitis. *Asian J Surg*. 2006;29(3):135–9.
157. Andreassen GS, Madsen JE. A simple and cheap method for vacuum-assisted wound closure. *Acta Orthop*. 2006;77(5):820–4.
158. Kolios L, Kolios G, Beyersdorff M, Dumont C, Stromps J, Freytag S, et al. Cost analysis of Topical Negative Pressure (TNP) Therapy for traumatic acquired wounds. *GMS Ger Med Sci*. 2010;8.
159. Philbeck JT, Whittington KT, Millsap MH, Briones RB, Wight DG, Schroeder WJ. The clinical and cost effectiveness of externally applied negative pressure wound therapy in the treatment of wounds in home healthcare Medicare patients. *Ostomy Wound Manage*. 1999;45(11):41–50.

160. Secretaria de Saúde do Estado da Bahia. Hospital Geral Roberto Santos. [Internet]. [cited 2019 May 21]. Available from: <http://www.saude.ba.gov.br/hospital/hgrs/>
161. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials. *BMC Med Res Methodol.* 2001;1(1):2.
162. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Med.* 2010;8(1):18.
163. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol.* 2010;63(8):e1–37.
164. R Core Team. R Language Definition - Version 4.0.1 (2020-06-06).
165. Irregular Area Calculator - Images - Maps - SketchAndCalc™ [Internet]. [cited 2019 Oct 20]. Available from: <https://www.sketchandcalc.com/>
166. Quintero A. Identifying Accurate and Efficient Data Analysis Tools for Wound Healing Assays. Chemistry & Biochemistry Department University of San Diego. 2018;
167. Team RC. R language definition. Vienna Austria R Found Stat Comput. 2000;
168. Silvany Neto AM. Bioestatística sem segredos. Ed Autor Salvador. 2008;
169. Espírito Santo H, Daniel F. Calcular E Apresentar Tamanhos Do Efeito EM Trabalhos Científicos (1): As Limitações Do  $P < 0,05$  Na Análise De Diferenças De Médias De Dois Grupos (Calculating and Reporting Effect Sizes on Scientific Papers (1):  $P < 0.05$  Limitations in the Analysis of Mean Differences of Two Groups). *Rev Port Investig Comportamental E Soc.* 2017;1(1):3–16.
170. Zou G. A modified poisson regression approach to prospective studies with binary data. *Am J Epidemiol.* 2004;159(7):702–6.
171. Gurgel JTA. Análise estatística da distribuição de Poisson. *Esc Super Agric Luiz Queiroz.* 1945;299–320.
172. Oliveira MAP de, Velarde LGC, Sá RAM de. Ensaios clínicos randomizados: Série Entendendo a Pesquisa Clínica 2. Revisão Fem. 2015;43(1):8–11.
173. Associação Médica Mundial. Declaração de Helsinque. 1964 [cited 2019 May 21]; Available from: [http://www.ufmt.br/cep\\_hujm/textos\\_para\\_estudo/declaracao\\_helsinque.htm](http://www.ufmt.br/cep_hujm/textos_para_estudo/declaracao_helsinque.htm)
174. Chow S-C, Wang H, Shao J. Sample size calculations in clinical research. 2nd ed. CRC press; 2007. 480 p.
175. Fonseca, Ricardo, Silva, Pedro, Silva, Rita. Acordo inter-juízes: o caso do coeficiente kappa. *Inst Super Psicol Apl Port.* 2007;5(1):81–90.

176. Gisev N, Bell JS, Chen TF. Interrater agreement and interrater reliability: Key concepts, approaches, and applications. *Res Soc Adm Pharm.* 2013 May 1;9(3):330–8.
177. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement... - Google Acadêmico [Internet]. [cited 2019 Dec 18]. Available from: [https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as\\_sdt=0%2C5&q=Landis+JR%2C+Koch+GG.+The+measurement+of+observer+agreement+for+categorical+data.+Biometrics+1977%3B33%3A+159%E2%80%9393174.&btnG=](https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=Landis+JR%2C+Koch+GG.+The+measurement+of+observer+agreement+for+categorical+data.+Biometrics+1977%3B33%3A+159%E2%80%9393174.&btnG=)
178. Coutinho L, Scazufca M, Menezes PR. Métodos para estimar razão de prevalência em estudos de corte transversal. *Rev Saúde Pública.* 2008;42(6):992–8.
179. Bozdogan H. Model selection and Akaike's information criterion (AIC): The general theory and its analytical extensions. *Psychometrika.* 1987;52(3):345–70.
180. Cameron AC, Trivedi PK. Regression analysis of count data. Vol. 53. Cambridge university press; 2013.
181. Battaglia A, Vaona A. ARR, NNT, NNH, LLH... Maestro, il senso lor m'è duro! *Riv QQ - Qual Qual Gen Prat.* 2006;11(1):2–4.
182. Prince N, Blackburn S, Murad G, Mast B, Sapountzis S, Shaw C, et al. Vacuum-assisted closure therapy to the brain: a safe method for wound temporization in composite scalp and calvarial defects. *Ann Plast Surg.* 2015;74:S218–21.
183. Wild T, Stremitzer S, Budzanowski A, Hoelzenbein T, Ludwig C, Ohrenberger G. Definition of efficiency in vacuum therapy—a randomised controlled trial comparing Redon drains with VAC® Therapy™. *Int Wound J.* 2008;5(5):641–7.
184. Dorafshar AH, Franczyk M, Gottlieb LJ, Wroblewski KE, Lohman RF. A prospective randomized trial comparing subatmospheric wound therapy with a sealed gauze dressing and the standard vacuum-assisted closure device. *Ann Plast Surg.* 2012;69(1):79–84.
185. Grissom RJ, Kim JJ. Effect sizes for research: Univariate and multivariate applications. Routledge; 2012.
186. Ferguson CJ. An effect size primer: A guide for clinicians and researchers. 2016;
187. Benjamini Y, Yekutieli D. The control of the false discovery rate in multiple testing under dependency. *Ann Stat.* 2001;1165–88.
188. Koenker R, Bassett Jr G. Regression quantiles. *Econom J Econom Soc.* 1978;33–50.
189. Hair JF, Black WC, Babin BJ, Anderson RE, Tatham RL. Multivariate data analysis. Vol. 5. Prentice hall Upper Saddle River, NJ; 1998.
190. Masters J. Reliable, inexpensive and simple suction dressings. *Br J Plast Surg.* 1998;51(3):267.

191. Oliveira M, Komatsu C, Ching A, Faiwichow L. Tratamento de feridas complexas com uso de pressão negativa local método a vácuo. *Rev Bras Cir Plástica*. 1AD Jan 1;25(3):66–66.
192. McCallon SK, Knight CA, Valiulus JP, Cunningham MW, McCulloch JM, Farinas LP. Vacuum-assisted closure versus saline-moistened gauze in the healing of postoperative diabetic foot wounds. *Ostomy Wound Manage*. 2000;46(8):28–32.
193. Conboy JE. Algumas medidas típicas univariadas da magnitude do efeito [Internet]. [cited 2020 Mar 27]. Available from: [http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0870-82312003000200002](http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0870-82312003000200002)
194. Fenn CH, Butler PEM. Abdominoplasty wound-healing complications: assisted closure using foam suction dressing. *Br J Plast Surg*. 2001;54(4):348–51.
195. Nguyen TQ, Franczyk M, Lee JC, Greives MR, O'Connor A, Gottlieb LJ. Prospective Randomized Controlled Trial Comparing Two Methods of Securing Skin Grafts Using Negative Pressure Wound Therapy Vacuum-Assisted Closure and Gauze Suction. *J Burn Care Res*. 2015 Mar 1;36(2):324–8.
196. Choiniere M, Auger FA, Latarjet J. Visual analogue thermometer: a valid and useful instrument for measuring pain in burned patients. *Burns*. 1994;20(3):229–35.



## APÊNDICE A - Publicações Referentes a CVS em Geral

**Quadro 2 - CVS: Publicações não randomizadas.**

Autor/País	Características	Materiais	Comentários
Fleischmann, 1995; Alemanha <sup>25</sup>	série de casos (n = 121), retrospectivo; feridas traumáticas e infectadas	VH (- 600 mmHg); FPU, esponjas de polivinil, dreno multiperfurado	primeira TPN descrita para feridas; TPN pode ser mais simples, segura e rápida que maioria de métodos de tratamento de feridas
Smith, 1997; EUA <sup>51</sup>	série de casos (n = 93), retrospectivo; abdômes abertos	VH; filme adesivo de poliéster, compressas, drenos de silicone, frasco coletor de vidro	74,2% de abdômes foram fechados; o método é tratamento de escolha para fechamento de abdômes abertos na instituição dos autores
Cheatham, 2013, EUA <sup>150</sup>	ensaio clínico multicêntrico não randomizado; abdômes abertos (n = 280)		CVS associado com menor taxa de fechamento de abdome e maior taxa de mortalidade que tratamento controle ( <i>ABThera</i> <sup>TM</sup> )
Fenn, 2001, Reino Unido <sup>194</sup>	relato de casos (n = 4), prospectivo; deiscências de abdominoplastias	VH; FPU (Opsite <sup>TM</sup> ), dreno multiperfurado e esponja de polivinil	cicatrização de todas feridas em período de até 8 dias
Andreassen, 2006, Noruega <sup>157</sup>	série de casos (n = 70), prospectivo; feridas ortopédicas	VH (- 40 a - 60 kPa), FPU, equipo multiperfurado, esponja de PU, frasco coletor de vidro	estudo qualitativo de dispositivo de baixo custo (16 EUR/troca), efetivo e de uso facilitado
Rozen, 2007; Austrália <sup>135</sup>	série de casos (n = 9), prospectivo; enxertos cutâneos em membros inferiores e dorso	FPU, coletor pressurizado, esponja de PU, dreno multiperfurado	sistema de sucção simples, portátil, de fácil uso, com materiais prontamente disponíveis; 100% de pega de enxertos
Tauro et al., 2007, Índia <sup>85</sup>	estudo comparativo prospectivo (n = 112); feridas crônicas (compressão, diabéticas, traumáticas, isquêmicas, pós-infecciosas) preparadas para enxertias com uso de curativos por 10-14 dias	VH (- 25 a - 200 mmHg), filme adesivo (tipo ?), placa de hidrocoloide (tipo ?), dreno multiperfurado, frasco coletor de vidro	↑: granulação (71,4% x 52,9%), pega de enxertos (79,3% x 60,5%), cooperação de pacientes e demanda técnica; ↓: tempo de internação (32,6 dias x 60,5 dias), ocorrência de complicações pós-enxertias e uso do método (89,3 % x 100%)
Fong, 2010, EUA	estudo experimental em ratos (n = 10) <sup>77</sup> série de casos (n = 12), prospectivo <sup>153</sup>	dispositivo mecânico ultra-portátil - <i>PICO</i> <sup>TM</sup> (molas de força constante), FPU, cartucho de vácuo (80 g) com pressão pré-ajustada (-75, -100 e -125 mmHg), placa de hidrocoloide, dreno com bocal, gaze antibiótica	aumento em formação de tecido de granulação e redução de tempo de cicatrização; ausências de complicações graves
Lerman, 2010, EUA <sup>152</sup>	caso-controle (n = 63); úlceras em membros inferiores		
Franciosi, 2010; Brasil <sup>50</sup>	série de casos (n = ?), prospectivo; feridas com perda de substância em membros superiores e membros inferiores	VH, papel filme (PVC), esponja de PU (uso doméstico), dreno multiperfurado, frasco coletor de vidro	feridas (100%) com resolução de infecção, desenvolvimento de tecido de granulação e melhora da circulação

Kamamoto, 2010; Brasil <sup>45</sup>	série de casos (n = 27), prospectivo; aplicado sobre enxertos e feridas (crônicas e ou complexas)	VH com controle de pressão (-125 mmHg), FPU, esponjas de PU (removidas de escovinhas de antissepsia), dreno multiperfurado, válvula estabilizadora de pressão negativa (Curavac VX®, Ventrix Health Inovations, Brasil), coletor de vidro	todas feridas foram resolvidas no período de estudo
Neto, 2011; Brasil <sup>48</sup>	relato de caso; fasciíte necrotizante em face		CVS, associado a desbridamentos, mostrou-se eficaz em tratamento da fasciíte
Webster, 2011; Brasil <sup>53</sup>	relato de caso; ressecção de tumor em coxa	dreno de Redon ( <i>Porto-Vac</i> <sup>TM</sup> ), FPU, esponja de PU	dispositivo alternativo com resultados similares a equipamentos dispendiosos
Li, 2012; China <sup>46</sup>	série de casos (n = 10), prospectivo; aplicado sobre enxertos	fole (seringa 20 ml), filme adesivo (FPU?), gaze	em locais com recursos médicos limitados, o sistema é alternativa para tratar pequenas áreas enxertadas
Hudson, 2013; África do Sul <sup>136</sup>	série de casos (n = 20), prospectivo; aplicado sobre suturas	console (70 g) com pressão pré-ajustada (-80 mmHg), detector de vazamento e registrador de dados; equipo multiperfurado, FPU, curativo de evaporação	dispositivo ultra portátil que opera sem frasco coletor graças a uso de sistema de evaporação de exsudatos; eficácia de 95%
Chaput, 2015, França <sup>58</sup>	série de casos (n = 23), prospectivo; feridas complexas (trauma, queimaduras, compressão, diabéticas)	VH, manômetro, equipo 3 vias, adaptador, esponja de PU e filme adesivo (Provacuum®)	cicatrização de todas feridas em período de 3 a 16 dias; custo de US\$ 15,0/d
Mody, 2014; Ruanda <sup>56</sup>	série de casos (n = 37), prospectivo; feridas de compressão, traumáticas e infectadas	fole, polímero selante (látex), dreno simples, filme adesivo (tipo?)	estudo qualitativo de dispositivo mecânico simples (fole) que dispensa uso de bombas elétricas; ausência de complicações
Souza, 2016, Brasil <sup>47</sup>	série de casos (n = 39), prospectivo; feridas traumáticas e queimaduras	VH com controle de pressão (-80 a -200 mmHg) e intermitência, FPU, esponjas de PU, drenos (com ventosas) e frasco coletor de PVC	resultados satisfatórios: 87,2%

**Fonte:** Elaboração do autor.

**Legenda:** FPU: filme adesivo de poliuretano; VH: CVS de vácuo hospitalar.

**Quadro 3 - CVS: Ensaio clínicos randomizados.**

<b>Autor/Pais</b>	<b>Ferida</b>	<b>Grupos</b>	<b>Desfechos</b>	<b>Resultados</b>	<b>p</b>	<b>Conclusões</b>
Dorafshar et al., 2008, EUA <sup>184</sup>	feridas traumáticas agudas	A: VH B: VAC n = 87	↓ área ferida tempo de aplicação dor	A: 4.5%/d, B: 4.9%/d A: 19, B: 31 A: 0.50, B:1.53	0.6 0.01 0.02	VP similar a VAC em redução de ferida, mais fácil aplicação e menos dor
Wild et al., 2008, Áustria <sup>183</sup>	úlceras isquêmicas	A: dreno de Redon B: VAC n = 10	↑ tecido de granulação tecido fibrinoso necrose	A: -7.1%, B: 54.0% A: 21,8%, B:-27% A: 15%, B: 0.3%	0.001 0.035 0.593	dreno de Redon não é uma boa opção para TPN
Armstrong et al., 2012, EUA <sup>74</sup>	úlceras diabéticas (membros inferiores)	A: SNaP B: VAC n = 132	↓ área ferida (%) (4, 8, 12 e 16 semanas) infecção	A: 33, 44.6, 49.5, 52.9; B: 23.7, 40.7, 39.6, 42.7 A:3.1%, B: 7.4%	0.96 SD	cicatrização similar entre os grupos
Nguyen et al., 2015, EUA <sup>195</sup>	feridas enxertadas	A: VH B: VAC n = 104	integração total integração média	A: 80%, B: 78% B: 96.1%, B: 96.2%	0.8 0,98	VP é similar a VAC em integração de enxertos
Marston et al., 2015, EUA <sup>49</sup>	úlceras varicosas	A: SNaP B: VAC n = 40	fechamento de ferida (30d) fechamento de ferida (90d)	A: 52.6%, B: 23.8% A: 57.9%, B: 38.2%	0.03 0.001	respalda uso de SNaP em úlceras varicosas
Kamamoto, 2017, Brasil	feridas complexas	A: TPN-USP B: VAC n = 51	tempo de tratamento ↑ tecido de granulação ↑ área ferida custo/paciente	A: 9,6d, B: 12,8d A: 5,79%, B:5,06% A: 1,13%, B: 1,12% A: R\$ 47,89, B: R\$ 2757,40	0,379 0,408 0,934 não feito	TPN-USP não foi inferior a VAC em tratamento de feridas traumáticas

**Fonte:** Adaptação do autor (baseado em Anghel and Kim, 2016).<sup>42</sup>

**Legenda:** SD: sem diferença estatística.

## **APÊNDICE B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

**Paciente:** .....

Você está sendo convidado para participar dessa pesquisa, que tem como nome: **CURATIVO A VÁCUO SIMPLIFICADO: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO E ESTUDO DE VIABILIDADE OPERACIONAL E FINANCEIRA**

### **A razão por que queremos fazer a pesquisa e os benefícios que causará**

O curativo a vácuo é a aplicação de um aparelho que fica puxando as impurezas e líquidos da ferida para fazer com que ela sare melhor. O curativo já existe há mais de 20 anos e, assim, muitos pacientes já usaram e se beneficiaram. Assim, se você tiver uma ferida que não esteja cicatrizando, então o curativo a vácuo pode lhe ajudar bastante.

Essa pesquisa é importante porque o curativo a vácuo pode auxiliar as pessoas a se recuperarem mais cedo de suas feridas, principalmente se as feridas forem grandes, profundas e estiverem muito sujas. O curativo pode fazer com que as feridas fiquem limpas mais cedo. Até mesmo pode causar um fechamento natural mais rápido da ferida se ficarmos pensando no que se consegue com curativos feitos apenas com gaze. Assim, nós médicos e enfermeiros, conseguimos que seu tratamento seja menos demorado e que você fique menos tempo internado, o que pode lhe ajudar a ficar menos triste e a gastar menos, pois você poderá voltar para casa antes do que esperava. Sem falar que o curativo a vácuo muitas vezes (embora nem sempre) reduz os problemas que podem aparecer no hospital se a internação for de muitos dias (por exemplo, infecção nos pulmões, dor nas costas, pus nas feridas etc.).

### **O que estamos buscando com os curativos a vácuo**

Buscamos, em primeiro lugar, como já dito, limpar melhor a sua ferida para que ela se feche sozinha ou para que você possa fazer logo a cirurgia para fechar o ferimento.

Em segundo lugar, estamos querendo ver se os curativos a vácuo são mais baratos do que os curativos usados normalmente para tratar feridas (ataduras, esparadrapos, gazes e pomadas). Se assim for, o curativo a vácuo vai poder ajudar mais pessoas porque será mais fácil para os hospitais comprar esse tipo de curativo.

### **O que pode dar errado**

Todo tratamento, mesmo os melhores, pode dar problemas, por exemplo, algumas dores. O curativo a vácuo também é assim e os problemas devem ser considerados por você antes de colocar os curativos. No entanto, a boa notícia é que os problemas quase sempre são pouco incômodos e fáceis de resolver, de modo que é pequena a ocorrência de problemas muito incômodos.

Se houver pequenos sangramentos ou alguma dor nas trocas dos curativos a vácuo, tudo isso será resolvido com trocas delicadas dos curativos e somente a cada três dias para evitar que aconteça de novo. Também vamos usar as melhores medicações (remédios contra a

dor e sangramentos, se ocorrerem). Se houver alguma outra complicação, o médico responsável pela pesquisa e a equipe que trabalha com ele tratarão pessoalmente o problema, de imediato, podendo até mesmo parar o tratamento, se o caso for mais sério. Mas não se preocupe nesse último caso, pois você continuará sendo tratado com outros tipos de curativos usados normalmente para tratar feridas como a sua. Tenha certeza que você será tratado, de um modo ou de outro, até que seu problema seja totalmente resolvido ou até conseguirmos que sua ferida se feche sozinha ou que seja submetida a cirurgias necessárias.

### **Como os curativos serão feitos**

Inicialmente, os pacientes internados no Hospital Roberto Santos que estão sofrendo com feridas sujas (em qualquer parte do corpo) e que não estejam melhorando com os curativos que estão usando, serão perguntados se querem entrar na pesquisa. Se disserem “sim”, a eles será explicado sobre os benefícios e os problemas que os curativos a vácuo podem dar (por exemplo, dor e sangramentos). Em seguida, se ainda concordarem com o tratamento, os pacientes assinarão esse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para poderem participar oficialmente da pesquisa. Este Termo consta de duas vias. Uma delas será entregue a você e a outra ficará com o pesquisador (médico) responsável.

Os curativos a vácuo serão colocados assim: uma esponja médica totalmente sem micróbios é colocada sobre a ferida e coberta com um plástico bem fininho e transparente. Um buracozinho do tamanho de uma ponta de dedo é feito no plástico no ponto em que a esponja fica mais estufada; em seguida, sobre o buracozinho é colado um tubo de plástico que vai ser ligado à fonte de aspiração (de vácuo) que existe na parede da enfermaria, logo ao lado da sua cama. Um equipamento especial vai controlar o tempo de aplicação e a força da pressão sobre a esponja para que você não sinta dor alguma. Os curativos serão trocados a cada 2 ou 3 dias por, no máximo, duas semanas apenas, sempre procurando conseguir a limpeza ou o fechamento natural da ferida. Sempre que as feridas forem descobertas nas trocas dos curativos, elas serão fotografadas para ver se o tratamento está dando certo. Após duas semanas, os curativos não serão mais colocados e você será encaminhado para seu médico para que ele possa completar o tratamento com o objetivo de fechar sua ferida de uma vez por todas.

### **Custos dos curativos para os pacientes**

Todas as despesas do estudo serão pagas pelo pesquisador e por empresas financiadoras associadas.

Os pacientes ou seus responsáveis não vão receber qualquer tipo de presente ou pagamento para participar desta pesquisa e também não terão qualquer despesa adicional.

Se ocorrer alguma perda financeira ou gasto pessoal, imprevisto ou emergencial, para você, paciente, devido ao uso do curativo a vácuo, você será pago pelo(s) dano(s), de modo a recuperar todo o dinheiro que gastou por causa disso.

## **A privacidade dos pacientes será totalmente mantida**

O autor da pesquisa irá tratar as informações obtidas dos pacientes com sigilo profissional. Ou seja, os registros da participação de todos os pacientes serão mantidos em sigilo absoluto, sendo o conhecimento liberado apenas para os participantes. Assim, o pesquisador garante que os pacientes poderão ler, ver ou acessar todos esses registros a hora que bem entenderem.

Os dados ficarão com o pesquisador por um período de cinco anos para fins de outros estudos científicos que talvez se tornem necessários ou para esclarecimentos de dúvidas médicas ou judiciais que porventura surjam durante ou após a realização da pesquisa.

## **Direito de desistir da pesquisa**

Os pacientes poderão anular o *Termo de Consentimento Livre e Esclarecido* que assinaram no momento que quiserem, bem como deixar de participar do estudo, sem prejuízo, nenhum.

É de grande importância que você entenda os direitos que se seguem e que serão aplicadas a todos os pacientes tratados:

- A participação é totalmente de livre e de vontade própria;
- A participação poderá ser interrompida a qualquer momento do estudo, se esta for a sua vontade ou se a pesquisa exigir; se os pacientes consultados não quiserem participar da pesquisa, ninguém vai ficar zangado e também não haverá qualquer punição ou perda de qualquer direito dos pacientes;
- Depois de ler todo esse documento, você poderá fazer qualquer pergunta para entender o que não tenha entendido da pesquisa.

## **Novos achados do estudo**

Toda e qualquer informação nova ou qualquer coisa que ache estranha ou incômoda e que apareça durante sua participação no estudo, por mais insignificante que pareça, mas que pode contribuir para melhorar ou piorar a ferida e sua cicatrização, deve ser comunicada imediatamente ao seu responsável e ao pesquisador.

## **Pessoa e local que devem ser procurados para obtenção informações ou fazer queixas**

Por favor, entrar imediatamente em contato com o pesquisador em caso de necessidade de qualquer informação que precise, em caso de surgimento de problemas na ferida tratada com curativo a vácuo ou para apresentar queixas: Sandro Cilindro de Souza – Cirurgião Plástico: telefones: 9 9977-7303, [sandrocilin@gmail.com.br](mailto:sandrocilin@gmail.com.br); Hospital Geral Roberto Santos: telefone (71) 3117-7500.

## Declaração do paciente

Declaro que fui esclarecido com cuidado pelo pesquisador sobre os objetivos, métodos, problemas e vantagens relacionados com o uso de curativo a vácuo e entendi o que me foi explicado. Por isso, concordo em participar desta pesquisa.

Eu tive a oportunidade de perguntar sobre o assunto e todas as minhas dúvidas foram respondidas. Também estou sabendo que posso sair desta pesquisa a qualquer hora que eu quiser.

Entendo que, ao assinar este documento, não estou abrindo mão de qualquer de meus direitos como paciente ou como pessoa.

Eu autorizo a utilização de meus resultados médicos e de laboratório e de fotografias pelo pesquisador e pelo Comitê de Ética Médica para fazer outras pesquisas que se façam às vezes necessárias, desde que minha identidade não seja revelada ou reconhecida de maneira alguma.

Fui informado que todos os participantes do estudo, inclusive eu, serão acompanhados diária ou semanalmente (conforme a necessidade) no ambulatório de Cirurgia Plástica do Hospital Roberto Santos (sala 33, prédio anexo), situado na 1ª Travessa do Saboeiro, s/n - Cabula, Salvador - BA, 41180-780, telefone (71) 3117-7500.

Por fim, também fui informado que devo entrar imediatamente em contato com o pesquisador (abaixo escrito) em caso de necessidade de informações que eu deseje ou em caso apareçam problemas:

Sandro Cilindro de Souza - [sandrocilin@gmail.com](mailto:sandrocilin@gmail.com), celular: (71) 9 9977-7303.

Salvador, / / .

---

Paciente (ou responsável legal)

---

Testemunha

---

Sandro Cilindro de Souza – pesquisador

## Declaração do pesquisador

Eu, **Sandro Cilindro de Souza**, cirurgião plástico, registrado no CRM-BA sob o número 11741, declaro, para fins médicos, éticos e legais, que o presente TCLE segue o cumprimento das exigências contidas nos itens IV. 3 e IV.4 da Resolução no 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Atesto que expliquei ao(a) Sr(a) \_\_\_\_\_ a natureza, o propósito, os benefícios e os possíveis riscos associados à sua participação nesta pesquisa, que respondi a todas as perguntas que me foram feitas e que testemunhei as assinaturas abaixo.

Salvador, / / .

---

 Paciente (ou responsável legal)
 

---



---

 Testemunha
 

---



---

**Sandro Cilindro de Souza** – pesquisador
 

---

## APÊNDICE C - Outras Informações Estatísticas

### Lista de randomização

1	CVS	11	CVS	21	CVS	31	HFP	41	CVS
2	CVS	12	HFP	22	HFP	32	HFP	42	CVS
3	HFP	13	HFP	23	CVS	33	HFP	43	HFP
4	HFP	14	CVS	24	HFP	34	CVS	44	HFP
5	CVS	15	HFP	25	HFP	35	HFP	45	CVS
6	HFP	16	HFP	26	CVS	36	HFP	46	HFP
7	HFP	17	CVS	27	HFP	37	CVS	47	CVS
8	CVS	18	CVS	28	CVS	38	CVS	48	CVS
9	CVS	19	CVS	29	CVS	39	HFP	49	CVS
10	HFP	20	HFP	30	CVS	40	HFP	50	HFP

**Fonte:** Software estatístico R (2013).<sup>167</sup>

**Nota:** Usado teste de Bartels para verificar aleatoriedade (ausência de tendências sequenciais,  $p = 0,26$ ).

**Tabela 14** – Concordância entre avaliadores por meio do coeficiente de Kendall (W).

	tecido de granulação		limpeza da ferida		avaliação clínica		avaliação cirúrgica	
	antes	depois	antes	depois	antes	depois	antes	depois
<b>W</b>	0,661	0,959	0,678	0,898	1,0	0,918	0,5	0,914
<b>p</b>	0,0654	0,0001	0,049	0,0005	0,0001	0,0003	0,473	0,0004

**Quadro 4** – Interpretação de valores do coeficiente de Kendall (W).

W	Força de concordância
< 0,00	pobre
0,00 -0,20	discreto
0,21-0,40	justo
0,41-0,60	moderado
0,61-0,80	substancial
0,81-1,00	excelente

**Fonte:** Landis e Koch (1977).<sup>177</sup>

## APÊNDICE D - Critérios para Avaliação de Feridas

### PREZADO CIRURGIÃO PLÁSTICO:

Solicito que você avalie as fotografias digitais de um grupo de feridas constantes no programa Power Point presente em suas mãos (100 imagens) para determinar, clinicamente, a quantidade de tecido de granulação satisfatório e o grau de limpeza presentes no leito cruento das lesões. Para essa avaliação, por favor responda as quatro perguntas abaixo.

Entenda-se por **tecido de granulação de aspecto satisfatório** um tecido de granulação caracterizado pelas seguintes atributos (e exemplificado na figura seguinte):

**1** - coloração vermelho-rutilante: cor vermelho viva e brilhante, similar à coloração sanguínea;

**2** - aspecto uniforme: superfície limpa, isto é, destituída de biofilmes, sujidades ou tecidos necróticos.

**Figura 28** - Tecido de granulação de aspecto ideal, recobrindo 100% de área ferida.



**Fonte:** Arquivo do autor.

Entenda-se por **leito cruento limpo** aquele destituído dos seguintes sinais visíveis de contaminação: exsudato, crostas, sujidades, biofilmes, corpos estranhos, eritema marginal e tecidos necróticos.

### PERGUNTAS

**A – AVALIAÇÃO GRANULAÇÃO:** Por meio de uma visualização direta, a olho nu, qual a **porcentagem** de superfície ferida apresenta-se recoberta por **tecido de granulação de aspecto satisfatório**?

**1** - até 25% (presente em até 1/4 da superfície): tecido de granulação de aspecto satisfatório **ausente** ou recobrindo uma **extensão escassa** da superfície da ferida;

**2** - até 50 % (até metade da superfície): tecido de granulação de aspecto satisfatório recobrindo uma **extensão moderada** da superfície da ferida;

**3** - até 75% (até 3/4 da superfície): tecido de granulação de aspecto satisfatório recobrindo uma **boa extensão** da superfície da ferida;

4 – até 100% (mais que  $\frac{3}{4}$  até toda a superfície): tecido de granulação de aspecto satisfatório recobrimo uma **extensão muito boa ou excelente** da superfície da ferida.

**B – AVALIAÇÃO LIMPEZA:** Por meio de uma visualização direta, a olho nu, qual a **porcentagem** da superfície do leito cruento da ferida está limpa?

1 - até 25 % (até  $\frac{1}{4}$  da superfície): limpeza **ausente** ou recobrimo uma **extensão escassa** da superfície do leito cruento;

2 - até 50 % (até metade da superfície): limpeza recobrimo uma **extensão moderada** da superfície do leito cruento;

3 – até 75% (até  $\frac{3}{4}$  da superfície): limpeza recobrimo uma **boa extensão** da superfície do leito cruento;

4 - até 100% (mais que  $\frac{3}{4}$  até toda a superfície): limpeza recobrimo uma **extensão muito boa** ou **excelente** da superfície do leito cruento.

**C – AVALIAÇÃO CLÍNICA:** Como classificaria clinicamente o resultado geral do aspecto da ferida levando em conta os itens precedentes?

1 - ferida satisfatória;

2 - ferida insatisfatória;

3 - ferida de aspecto duvidoso.

**D – AVALIAÇÃO CIRÚRGICA:** Você indicaria o fechamento cirúrgico da ferida avaliada (enxerto, retalho, sutura, etc.) levando em conta os itens precedentes?

1 – sim, com certeza, presumindo que será reduzido o risco de complicações no fechamento dessa ferida (deiscência, necrose ou, sobretudo, infecção);

2 – não, absolutamente, presumindo que será aumentado o risco de complicações (deiscência, necrose ou, sobretudo, infecção);

3 – não, estou na dúvida, pois não consigo presumir se o risco de complicações no fechamento dessa ferida será aumentado ou reduzido (deiscência, necrose ou, sobretudo, infecção).

## APÊNDICE E - Custos Brutos Associados a Curativos Utilizados

**Quadro 5** - Materiais de cobertura usados em grupos de estudo por ordem decrescente de custo.

ITEM	ESPECIFICAÇÕES	UN (R\$)	MCVS		HFP	
			nº	subtotal (R\$)	nº	subtotal (R\$)
<b>HFP</b>	curativo de hidrofibra carboximetil celulose sódica (15 x 15 cm, estéril, código 65.10.19.00011969-5)	108,90	0	0	280	30492,0
<b>*MCVS</b>	unidade de controle e caixa com conteúdo estéril (esponja de PU: 30 cm x 18 cm x 3 cm, equipos de drenagem: 03, filme de PU - 04, 42 cm x 16 cm, filme encolhível: rolo, 1 m; frasco coletor: 1000 ml)	299,90	69	20693,1	0	0,00
<b>gaze algodoadada</b>	30 x 60 cm, aberta, estéril, composta por uma camada de papel absorvente entre duas camadas de algodão, envolta por gaze de fios 100% algodão (código: 65.10.19.00110928-6)	2,99	16	47,84	142	424,58
<b>soro fisiológico</b>	frasco-ampola, 500ml, solução injetável de cloreto de sódio (código: 65.02.19.00101092-1)	1,9	12	22,8	143	271,7
<b>atadura</b>	crepom, 100% algodão, 20 cm x 1,80 m, enrolado, não estéril, atóxico (código 65.10.19.00097576-1)	1,2	17	20,4	183	219,6
<b>gaze</b>	100% algodão, estéril, 7,5 cm x 7,5 cm, pacote de 10 unidades (código: 65.10.19.00101041-7)	0,37	38	14,06	367	135,08
<b>escova de antisepsia</b>	cirúrgica, não estéril, para lavagem pré-operatória de mãos, embebida em solução de clorexidina 2%, conjunto composto de duas faces (esponja e escova; código: 65.08.19.00096508-1)	1,67	4	6,68	75	125,25
<b>compressa</b>	23 x 25 cm, descartável, não estéril, 100% algodão, com cadarço, pacote com 50 unidades, (código: 65.10.19.00008193-0)	0,54	18	9,72	169	90,42
<b>esparadrapo</b>	impermeável, branco, tecido de algodão, adesivo a base de óxido de zinco e borracha, 10 cm x 4,5 m, carretel (código: 65.10.19.00007555-8)	5,98	1	11,96	14	83,72
<b>bisturi</b>	lâmina descartável, estéril, tamanho 23 (código: 65.15.19.00014562-9)	0,86	40	34,4	41	35,26
<b>dipirona sódica</b>	Ampola, 2 ml, 500 mg/ml (código: 65.02.19.00002716-2)	0,37	112	41,44	20	7,4
<b>cetoprofeno</b>	comprimidos, 100 mg (código: 65.02.19.00105794-4)	1,6	6	7,44	0	0,0
<b>tramadol, cloridrato</b>	ampola 2 ml, solução injetável, 50mg/ml (código: 65.02.19.00003123-2)	0,7	13	9,1	4	2,8
<b>TOTAL</b>				<b>20918,34</b>		<b>31887,81</b>

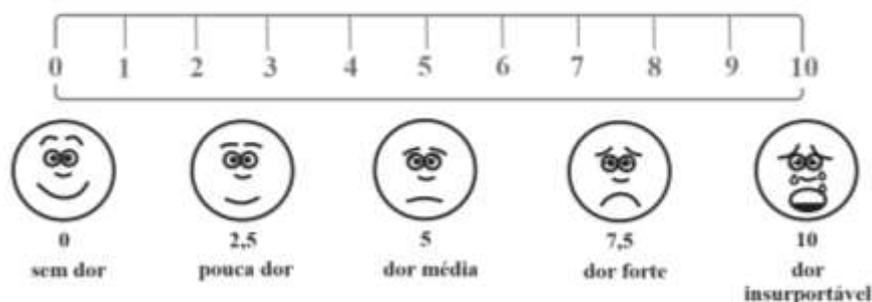
**Fonte:** *comprasnet.ba* (<https://www.comprasnet.ba.gov.br/inter/system/catalogo/consultacatalogoformulario.asp>. Consultado em 30-10-19).\* Biotec Produtos Hospitalares Ltda: Av. Victor Odorico Bueno 595, Galpão D, Terra Preta - Mairiporã-SP, CEP: 07600-000, (11) 4818-900 - <http://www.biotechospitalar.com.br>.

**Legenda:** UN: valor da unidade.



## ANEXO A - Escala Visual Analógica

**Figura 29** – Escala Visual Analógica.



**Fonte:** Adaptação do autor (baseado em Malagutti e Kakihara, 2010).<sup>24</sup>

A EVA (Escala Visual Analógica) é ferramenta validada internacionalmente para avaliação de dor.<sup>79,119,145,161</sup> EVA é linear, direta e facilmente compreendida por pacientes, que simplesmente escolhem um número entre 0 e 10 para representar nível de dor em que 0 representa ausência de dor e 10 a pior dor possível.<sup>24,35,121,196</sup>

No presente estudo, a dor foi avaliada no momento da remoção e durante todo período de uso de cada curativo.

Em termos gerais, EVA apresentou as seguintes correspondências clínicas no corrente ensaio: (1) sem dor: ausência completa de dor; termos como “coceira”, “pontadas” ou “puxadas” foram incluídos nesse item; (2) pouca dor: dor discretamente incômoda; paciente exibia fisionomia normal e não solicitava analgésicos; (3) dor média: dor incômoda a ponto de paciente solicitar uso de analgésicos em doses e vias habituais (por exemplo, dipirona 500 mg, via oral); cuidadosa observação revelava paciente com fisionomia de sofrimento contido; quando usada, medicação analgésica resultava em alívio por longos períodos (> 4 horas); (4) dor forte: dor fortemente incômoda a ponto de paciente necessitar uso de medicação analgésica habitual em doses maiores e/ou por via parenteral (por exemplo, dipirona 2000 mg, intravenosa); havia necessidade de aplicação repetida da medicação para alívio prolongado de dor; paciente apresentava fisionomia de sofrimento evidente e tristeza perceptível; (5) dor insurportável: dor excruciante, aliviada apenas como uso de medicação opioide por via parenteral (por exemplo, tramadol 100 mg, intravenoso); paciente exibia fisionomia de notável sofrimento, com choro ou gemidos.