

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

JULIANO GONÇALVES DE ARAÚJO

**EFICÁCIA DO CURATIVO DE HIDROGEL COM NANOPARTÍCULAS DE PRATA NA
CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS CRÔNICAS: ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Uberlândia

2017

JULIANO GONÇALVES DE ARAÚJO

**EFICÁCIA DO CURATIVO DE HIDROGEL COM NANOPARTÍCULAS DE PRATA NA
CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS CRÔNICAS: ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito para obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Isabela Maria Bernardes Goulart

Uberlândia

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

A663e
2017

Araújo, Juliano Gonçalves de, 1975

Eficácia do curativo de hidrogel com nanopartículas de prata na cicatrização de feridas crônicas: estudo clínico randomizado / Juliano Gonçalves de Araújo. - 2017.

91 p. : il.

Orientadora: Isabela Maria Bernardes Goulart.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Inclui bibliografia.

1. Ciências médicas - Teses. 2. Cicatrização de feridas - Teses. 3. Nanopartículas - Teses. 4. Ferimentos e lesões - Tratamento - Teses. I. Goulart, Isabela Maria Bernardes. II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 61

JULIANO GONÇALVES DE ARAÚJO

**EFICÁCIA DO CURATIVO DE HIDROGEL COM NANOPARTÍCULAS DE PRATA NA
CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS CRÔNICAS: ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito para obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Isabela Maria Bernardes Goulart

Banca Examinadora

Profa. Dra. Isabela Maria Bernardes Goulart (UFU)

Profa. Dra. Catarina Machado Azeredo (UFU)

Prof. Dr. Ademair Benévolo Lugão (IPEN)

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha mãe, Eliana (*in memória*) que educou de forma exemplar seus filhos, ensinando-nos a importância dos estudos, por acreditar em mim, e, principalmente, pelo exemplo de dedicação, amor e carinho.

Saudades...

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, pelo dom da vida e pela sua imensa misericórdia que se renova a cada manhã. Ele é a minha força e minha fortaleza, meu abrigo seguro na hora da adversidade, é o meu escudo e o poder que me salva.

Agradeço à minha amada esposa e filhos que são tão especiais, razão do meu viver, que se sacrificaram e passaram esse tempo de estudo apoiando-me com amor, carinho e paciência, a fim de ajudar-me a terminar esse tão árduo trabalho.

A toda equipe do CREDESH, principalmente, à equipe do Setor de Curativos que me ajudaram de forma inestimável neste trabalho, apoiando-me em tudo que precisei, demonstrando paciência, dedicação e amor para com nossos pacientes.

À minha orientadora Profa. Dra. Isabela Maria Bernardes Goulart, pelos ensinamentos e confiança depositada no nosso trabalho desenvolvido ao longo desses anos de trabalho juntos e pelo investimento na minha formação profissional.

Também não poderia deixar de agradecer ao Prof. Dr. Ademar Lugão e à equipe do IPEN pela valiosa parceria. Vocês me ensinaram muito sobre dedicação, altruísmo e competência. Sem vocês este trabalho não seria possível.

E a todos que participaram direta ou indiretamente desta conquista.

Muito Obrigado!

Que Deus abençoe a todos!

Ainda que eu fale as línguas dos homens e dos anjos, se não tiver amor, serei como o sino que ressoa ou como o prato que retine. Ainda que eu tenha o dom de profecia e saiba todos os mistérios e todo o conhecimento, e tenha uma fé capaz de mover montanhas, mas não tiver amor, nada serei. Ainda que eu dê aos pobres tudo o que possuo e entregue o meu corpo para ser queimado, mas não tiver amor, nada disso me valerá.

RESUMO

Feridas crônicas constituem um sério problema de saúde pública no Brasil devido ao grande número de pessoas acometidas, gerando enormes gastos públicos com seus tratamentos, além de interferir sensivelmente na qualidade de vida dessa população. A busca por novas terapêuticas mais eficazes e menos onerosas têm sido um desafio para instituições e profissionais de saúde que tratam essas enfermidades. Nosso objetivo foi avaliar o processo de cicatrização em feridas crônicas com uso tópico do curativo experimental de hidrogel com nanopartículas de prata (HNPAg), comparando-o com o curativo de alginato de cálcio com prata e espuma de poliuretano com prata. Foram convidados 30 participantes portadores de feridas crônicas, que foram randomizados em 3 grupos, cada um recebendo tratamento único durante 4 semanas consecutivas. Todas as feridas foram fotografadas semanalmente utilizando o software IMAGEJ 1.51 para mensuração digital das áreas. Utilizou-se análise de variância (ANOVA), um e dois critérios, a fim de comparar as médias entre tratamentos e demais variáveis, além da correlação de *Pearson* para verificar se há relação entre taxa de cicatrização, tratamentos e semanas, empregando-se o software *Bioestat* 5.3 com nível de significância de 0,05. Verificamos que o HNPAg apresentou maior taxa de cicatrização média final (32,37%) comparada ao alginato e à espuma (26,61 e 24,12%), respectivamente ($p=0,0019$); e menor custo total de tratamento no período analisado (R\$179,00, R\$3.967,00 e R\$ 5.569,00), respectivamente ($p<0,0001$). Portanto, o HNPAg demonstrou ser um tratamento eficaz, prático e barato, podendo ser uma opção viável para utilização em instituições públicas de saúde.

Palavras-chave: Cicatrização de Feridas, Hidrogel, Nanopartículas, Prata, Curativos.

ABSTRACT

Chronic wounds pose a serious problem to public health in Brazil due to the large number of people affected, generating enormous public spending on treatment, as well as noticeably interfering in the quality of life of this population. The search for new, more effective and less onerous therapies has been challenging for the health institutions and professionals who treat these illnesses. Our aim is to evaluate the healing process in chronic wounds with topical use of experimental hydrogel dressings with silver nanoparticles (HNPAg), comparing them with dressings of calcium alginate with silver and silver polyurethane foam. We invited 30 participants suffering from chronic wounds, who were randomized into 3 groups, each one receiving only one kind of treatment during 4 consecutive weeks. All wounds were photographed weekly using IMAGEJ 1.51 software for digital measurement of the areas. Analysis of variance (ANOVA) was used, one- and two-way, in order to compare the averages between treatments and other variables, as well as *Pearson* correlation to verify if there was any connection between healing rate, treatment and number of weeks, using *Bioestat* 5.3 software with a significance level of 0.05. We verified that the HNPAg presented a higher final average healing rate (32.37%) compared to the alginate and foam (26.61 and 24.12%), respectively ($p=0.0019$); and a lower total treatment cost in the period analysed (R\$179.00, R\$3,967.00 and R\$ 5,569.00), respectively ($p<0.0001$). Therefore, the HNPAg proved to be an effective, practical and cheap treatment, offering a viable option for use in public health institutions.

UNIVERSAL TERMS: Healing of wounds, Hydrogel, Nanoparticles, Silver, Dressings.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Anatomia normal da pele e suas estruturas.....	19
Figura 2 – Algoritmo de abordagem terapêutica do paciente com ferida e etiologia venosa....	28
Figura 3 – Estágios de evolução das úlceras por pressão.....	31
Figura 4 – Curativo experimental de HNPAg (grupo 1) produzido no IPEN.....	47
Figura 5 – Exemplo de participante do tratamento com HNPAg (grupo 1) (semana 0 - inicial).	54
Figura 6 – Exemplo de participante do tratamento com HNPAg (semanas 1-4).....	55
Figura 7 – Exemplo de participante do tratamento com alginato com prata (grupo 2) (semana 0 - inicial).....	56
Figura 8 – Exemplo de participante do tratamento com alginato com prata (semanas 1- 4).....	57
Figura 9 – Exemplo de participante do tratamento com espuma com prata (grupo 3) (semanas 1 – 4).....	58
Figura 10 – Exemplo de participante do tratamento com espuma com prata (semanas 1- 4).....	59

LISTA DE QUADROS E TABELAS

QUADRO 1 – Sinais e sintomas clínicos de insuficiência arterial.....	29
QUADRO 2 – Principais curativos/coberturas disponíveis no mercado.....	42
QUADRO 3 – Exemplos de curativos avançados à base de prata disponíveis no mercado.....	44
Tabela 1 – Características epidemiológicas e clínicas dos participantes do estudo.....	61
Tabela 2 – Média da taxa de cicatrização entre as semanas por cada tratamento.....	62
Tabela 3 – Custos semanais referentes aos tratamentos de alginato, espuma e HNPAg.....	62

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA – Análise de variância

AGE – ácidos graxos essenciais

AIEA – Agência International de Energia Atômica

⁶⁰Co – cobalto 60

COREN – Conselho Regional de Enfermagem

COFEN – Conselho Federal de Enfermagem

CREDESH – Centro de Referência Nacional em Dermatologia Sanitária e Hanseníase

DM – Diabetes Mellitus

IVC - insuficiência venosa crônica

HNPAg – hidrogel com nanopartículas de prata

IPEN – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares

NPUAP - National Pressure Ulcer Advisory Panel

PEG – polietilenoglicol

PVP – poli n-vinil-2-pirrolidona

SUS – Sistema Único de Saúde

UFU – Universidade Federal de Uberlândia

UP – úlcera por pressão

SUMÁRIO

1. Introdução.....	15
2. Fundamentação teórica	16
2.1. Atuação multidisciplinar no tratamento do portador de ferida.....	16
2.2. Histologia da pele normal.....	18
2.3. Fisiopatologia do processo de cicatrização de feridas.....	20
2.3.1. Fatores que retardam a cicatrização.....	20
2.3.1.1 Fatores locais.....	20
2.3.1.2 Fatores sistêmicos.....	22
2.4. Classificações das feridas de pele.....	23
2.5. Aspectos epidemiológicos e terapêuticos dos principais tipos de úlceras.....	25
2.5.1. Úlceras venosas.....	26
2.5.2. Úlceras arteriais.....	29
2.5.1. Úlceras por pressão.....	30
2.5.1. Úlceras neuropáticas.....	33
2.6. Custos dos tratamentos das feridas cutâneas crônicas.....	35
2.7. Tratamentos tópicos das feridas.....	37
2.7.1. O processo de limpeza das feridas.....	38
2.7.1.1. Retirada dos tecidos desvitalizados (letra T do TIME)	38
2.7.1.2. Controle da infecção/colonização do leito da ferida (letra I do TIME)	39
2.7.1.3. Manutenção do meio úmido (letra M do TIME)	39
2.7.1.4. Inspeção da borda da ferida (letra E do TIME).....	40
2.7.2. Principais coberturas/produtos utilizados nos serviços públicos de saúde do Brasil.....	40
2.7.2.1 Curativos avançados com prata.....	44
2.7.2.2 Curativo de hidrogel com nanopartículas de prata (HNPAg).....	45
3. Objetivos.....	48
3.1. Objetivo geral.....	48

3.2 Objetivos específicos.....	48
4. Justificativa.....	48
5. Pacientes e métodos.....	50
5.1. Casuística.....	50
5.1.1. Critérios de elegibilidade e inelegibilidade dos participantes.....	50
5.1.2. Controles.....	50
5.1.3. Análise estatística	50
5.1.4. Aspectos éticos.....	51
5.2. Métodos.....	52
5.2.1. Ficha de Acompanhamento.....	52
5.2.2 Tratamento das feridas.....	52
5.2.3 Análise das imagens para mensuração das feridas.....	53
5.2.4 Cálculo das taxas de cicatrização das feridas.....	53
5.2.5 Produção de hidrogel com nanopartículas de prata.....	60
6. RESULTADOS.....	60
7. DISCUSSÃO.....	63
8. CONCLUSÃO.....	65
9. REFERÊNCIAS.....	66
10. ANEXOS.....	75

1 INTRODUÇÃO

Feridas crônicas são definidas como aquelas que não conseguiram prosseguir através de um processo reparador ordenado e oportuno para produzir integridade anatômica e funcional ao longo de um período 3 ou 4 semanas (SMANIOTTO et al., 2012).

Estes tipos de enfermidades, independentemente da etiologia, são lesões graves da pele e tecidos subjacentes que causam a seus portadores imensos problemas, como dor permanente, incapacidade, sofrimento, perda da autoestima, isolamento social, gastos financeiros, afastamento do trabalho e alterações psicossociais que demandam tratamento duradouro e complexo, trazendo grande impacto nas relações familiares (TORRES et al., 2009; DANTAS, 2011).

Um fator importante envolvido no desenvolvimento dessas feridas é o envelhecimento populacional com consequente aumento de doenças crônicas. As transformações sociais, econômicas, demográficas e nutricionais, ocorridas no Brasil durante o século XX provocaram modificações intensas no padrão de ocorrência das doenças da população, determinando um perfil de risco para as crônicas, especialmente as cardiovasculares e o diabetes. Tais doenças estão relacionadas ao desenvolvimento destes tipos de feridas (BRASIL, 2006; GAMBA & YAMADA, 2003).

Nos serviços públicos de saúde, as úlceras mais frequentes são de causas venosas, arteriais, hipertensivas, por pressão e neurotróficas, a maioria de evolução prolongada e de respostas terapêuticas instáveis, elevando o gasto público no tratamento dessas enfermidades (BRASIL, 2008).

Ressalta-se ainda que as úlceras são recorrentes e incapacitantes, repercutindo de forma severa na deambulação dos portadores. Demandam tratamento duradouro e complexo, são causa de lesões prolongadas e, muitas vezes, responsáveis por significativos índices de morbidade e mortalidade (MORAES et al., 2008; CARMO et al., 2007).

Os cuidados com feridas exigem atuação interdisciplinar, adoção de protocolos, conhecimento específico, habilidade técnica, articulação entre os níveis de complexidade de assistência do sistema de saúde brasileiro e participação ativa dos portadores dessas lesões e seus familiares, dentro de uma perspectiva holística (DIAS, 2006; FRADE et al., 2005).

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Atuação multidisciplinar no tratamento do portador de ferida

O tratamento destas enfermidades deve ser multiprofissional, com participação de enfermeiros, médicos, fisioterapeutas, nutricionistas, terapeutas ocupacionais, entre outros.

Normalmente, contudo, é o enfermeiro que se responsabiliza pelas atividades curativas, educativas, preventivas e profiláticas no tratamento de feridas, em ambiente domiciliar, ambulatorial e hospitalar.

O Conselho Regional de Enfermagem de Minas Gerais (COREN-MG), órgão disciplinador e fiscalizador do exercício profissional, dispõe sobre a competência dos profissionais de enfermagem na prevenção e tratamento das lesões cutâneas.

Conforme a deliberação 65/00 (COREN, 2000) cabe ao enfermeiro:

- Fazer a consulta de enfermagem: exame clínico (entrevista e exame físico) do cliente/paciente portador de lesão ou daquele que corre risco de desenvolvê-la.
- Prescrever e orientar o tratamento.
- Solicitar exames laboratoriais e de raios-X quando necessários.
- Fazer o procedimento de curativo (limpeza da lesão e aplicação de cobertura).
- Realizar o desbridamento do tecido necrótico, quando necessário.

Com o intuito de melhorar o conhecimento técnico-científico nessa área, surgiu no Brasil, a exemplo de outros países, a Estomaterapia, que é uma especialidade da enfermagem voltada para o cuidado de pessoas com estomas, feridas agudas e crônicas, fistulas, drenos, tubos e incontínências anal e urinária. Essa especialização, além de possibilitar a melhoria da assistência, também estimula o ensino e a pesquisa nessas áreas (SANTOS, 1998; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ESTOMATERAPIA, 2006).

O enfermeiro tem papel fundamental na atuação preventiva, avaliação e tratamento de feridas, exigindo deste profissional conhecimentos técnico-científicos. Com o desenvolvimento da enfermagem, caracterizado por um trabalho mais técnico e especializado, o enfermeiro passou a ter maior destaque como membro da equipe multidisciplinar, especialmente no cuidado ao portador de feridas cutâneas. Os avanços nos métodos de tratamento nessa área impulsionou a enfermagem para a necessidade de atualização e melhor preparo técnico-científico.

A autonomia do enfermeiro no tratamento de feridas cutâneas é destacada quando há desenvolvimento de competência específica e atuação especializada, com oportunidade de decisões independentes da equipe médica. Obviamente que esta autonomia está ligada a conhecimentos e reconhecimentos de suas limitações e consequentemente na sua competência clínica, a qual será plena, com a aplicação da Sistematização de Assistência de Enfermagem (FERREIRA et. al, 2010).

É necessário que os enfermeiros tenham conhecimentos adequados para que sua atuação ocorra de maneira ampla e satisfatória, a fim de realizar o melhor cuidado aos portadores dessas afecções. Para isso, deve conhecer a anatomia e fisiologia da pele, a fisiologia da cicatrização, os fatores que interferem no processo cicatricial, as principais causas de feridas e os recursos disponíveis para tratamento. Todos estes conhecimentos, associado a habilidades e atitudes, devem estar respaldados pela Lei do Exercício Profissional, por meio da qual suas ações são validadas e apoia sua autonomia. Mediante essas questões, a importância do papel do enfermeiro é evidenciada, seja como cuidador ou como educador, para a prevenção e tratamento de feridas cutâneas (COFEN, 2007).

Devemos ressaltar ainda a importância da aplicação do processo de enfermagem no atendimento aos pacientes, garantindo a abordagem integral mediante a identificação das necessidades apresentadas e a qualidade do cuidado. Através de atitudes, métodos e técnicas de prevenção, proteção, promoção e condutas de reabilitação, o enfermeiro busca o equilíbrio de uma condição saudável ao ser humano, por meio de planejamento, organização e execução de seu trabalho, embasando-o na problematização advinda das relações saúde e doença.

Devemos ressaltar ainda processo de enfermagem que é um método científico para a execução da prática profissional sistematizada e comprovadamente mais eficaz. É um instrumento fundamental que proporciona organização e direcionamento das atividades de enfermagem para a Sistematização da Assistência de Enfermagem (SAE), sob a responsabilidade do enfermeiro. Pautado pela necessidade de um processo de cuidar crítico, reflexivo e firmado em conceitos científicos, constituído pela coleta de dados, diagnóstico, planejamento, implementação de ações e avaliação dos resultados (LEADEBAL et al, 2009; KOBAYASHI & LEITE, 2010)

A fim de melhorar o cuidado dessa população, é necessário a implementação de protocolos de avaliação e de tratamentos para unificação do atendimento, praticidade e qualidade.

A construção de um protocolo poderá ser direcionada por demandas e objetivos ligados aos interesses de uma equipe multiprofissional ou da instituição. Os protocolos também auxiliam na autonomia do profissional da enfermagem, por garantir respaldo legal, técnico e científico (BORGES et al, 2008)

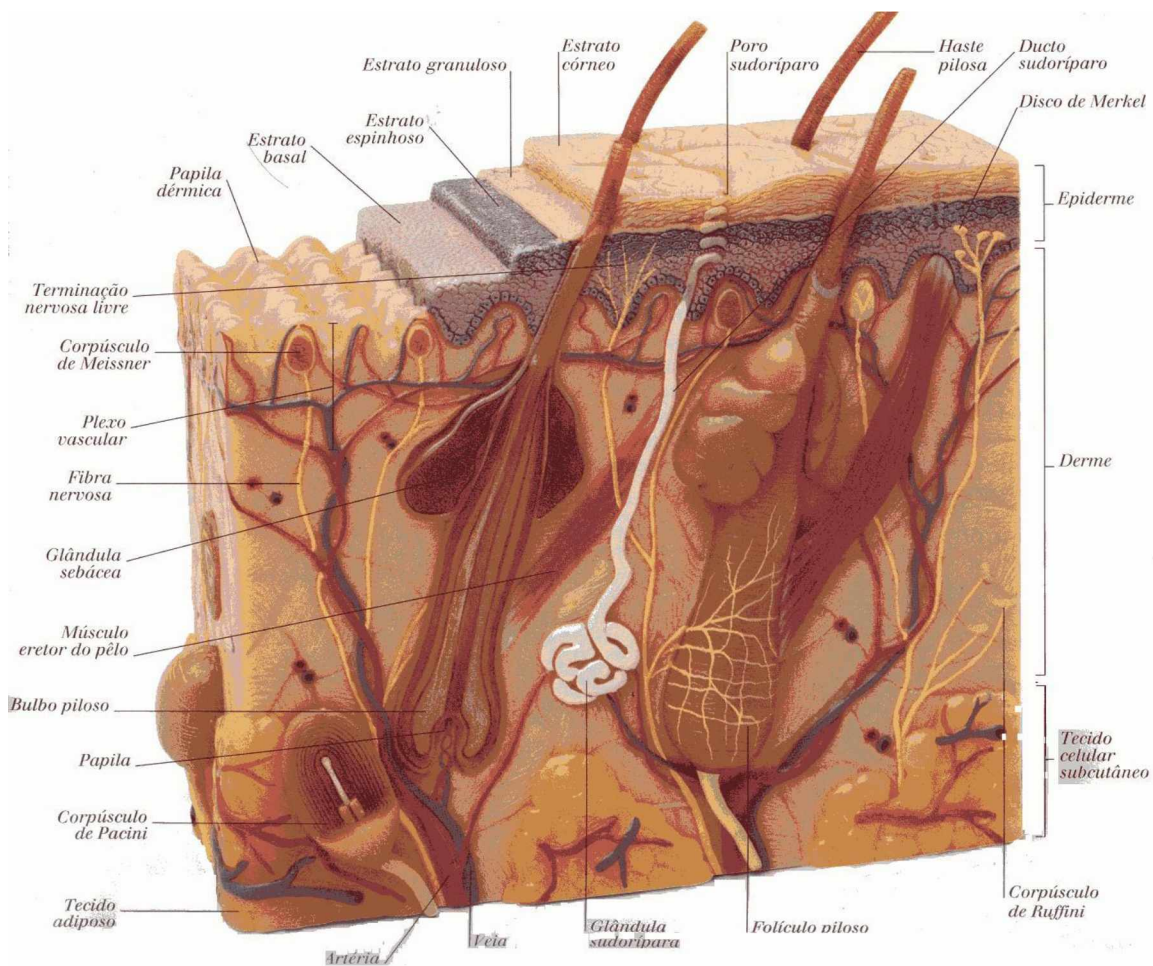
O profissional deve conhecer os materiais usados, para sua utilização correta, e realizar reavaliações constantes para troca ou permanência dos produtos nas feridas. Nesse sentido, há a necessidade de educação permanente, para manter seus saberes e práticas atualizados, proporcionando cuidado específico e diferenciado, contribuindo para a melhoria na qualidade de vida do portador de feridas cutâneas.

Em um trabalho sobre a importância do enfermeiro no tratamento de feridas, concluíram que há pouco consenso sobre o nível de competência, requisitos educacionais e as qualificações necessárias para o enfermeiro exercer o cuidado necessário ao portador de feridas. Contudo, evidenciaram que esse cuidado do enfermeiro diminui o tempo de cicatrização e a prevalência em úlceras por pressão. (DUTTON et al, 2014)

2.2 Histologia da pele normal

A pele é uma membrana com duas camadas (epiderme e derme) que reveste a superfície exterior do corpo e que se continua com as membranas dos orifícios e cavidades (mucosas). Tem inúmeras funções como: manter a integridade do corpo, protegê-lo contra agressões externas, regular a temperatura, absorver e excretar líquidos, absorver luz ultravioleta, metabolizar vitamina D, detectar estímulos sensoriais, servir de barreira contra microrganismos e exercer papel estético (ACKERMAN, 1997)

Figura 1– Anatomia normal da pele e suas estruturas



Fonte: <http://www.ebah.com.br/content/ABAAABqeEAC/02-anatomo-fisiologia-pele>

2.3 Fisiopatologia do processo de cicatrização de feridas

O conceito geral de ferida pode ser definido como qualquer ruptura da integridade de um tecido, podendo atingir desde a epiderme que é a camada mais externa da pele, até estruturas mais profundas como fáscias, músculos, aponeuroses e órgãos cavitários (BATES, 1990)

Atualmente o entendimento mais aprofundado de todo o processo de cicatrização deve-se aos avanços da biologia celular e molecular.

O processo de cicatrização pode ser didaticamente subdividido em três fases, porém muitas vezes, estas fases se sobrepõem e ocorrem simultaneamente (JORGE & DANTAS, 2005).

- ✓ **Fase inflamatória (exsudativa):** é caracterizada pelos sinais típicos do processo inflamatório localizado como dor, rubor, calor e tumor (edema), além de perda da função local. Começa no momento que ocorre a lesão com duração entre três e seis dias (a depender da extensão da área a ser cicatrizada e da natureza da lesão), caracterizada por dois processos que buscam limitar a lesão tecidual: a hemostasia e a resposta inflamatória aguda. Corresponde à ativação do sistema de coagulação sanguínea e à liberação de mediadores químicos como fator de ativação de plaquetas, fator de crescimento, serotonina, adrenalina e fatores de complemento (DEALEY, 1996).
- ✓ **Fase proliferativa (regenerativa ou fibroblástica):** fase regenerativa que pode durar entre cinco e vinte dias. É caracterizada pela proliferação de fibroblastos, sob a ação de citocinas que dão origem a um processo denominado fibroplasia. Ao mesmo tempo, ocorre a proliferação de células endoteliais, com formação de rica vascularização (angiogênese) e infiltração densa de macrófagos, formando o tecido de granulação (CLARK, 1996).
- ✓ **Fase reparadora (maturação):** fase de maturação que inicia no 21º dia e pode durar meses. É a última fase do processo de cicatrização. A densidade celular e a vascularização da ferida diminuem, enquanto há a maturação das fibras colágenas, ocorre uma remodelação do tecido cicatricial formado na fase anterior. O alinhamento das fibras é reorganizado a fim de aumentar a resistência do tecido e diminuir a espessura da cicatriz,

reduzindo a deformidade. Durante esse período a cicatriz vai progressivamente alterando sua tonalidade passando do vermelho escuro ao rosa claro.

2.3.1 Fatores que retardam a cicatrização

A avaliação sistêmica do portador e de sua ferida ajuda a detectar possíveis alterações ou situações prejudiciais ao reparo tecidual. Esses fatores podem ser locais sendo relacionados diretamente à ferida ou sistêmicos sendo relacionados ao indivíduo (JORGE & DANTAS, 2005).

2.3.1.1 Fatores locais

- Manutenção da pressão contínua sobre a lesão ou proeminências ósseas: resulta na interrupção do suprimento sanguíneo prejudicando a irrigação nos tecidos, podendo ocorrer isquemia e morte celular.
- Ambiente seco: foi comprovado por meio de estudos que a manutenção do meio úmido nas feridas acelera em três a cinco vezes a cicatrização e com menos dor que aquelas que ficam em ambiente seco ocasionando exposição das terminações nervosas, ressecamento e morte celular. Em ambiente úmido a ferida por meio de coberturas adequadas, acontece um aumento da migração celular otimizando a epitelização.
- Tecido desvitalizado ou necrótico: retarda a cicatrização, sendo necessário sua remoção por debridamento mecânico ou autolítico, a fim de dar continuidade ao processo de reparação tecidual.
- Edema: interfere no fluxo sanguíneo, prejudicando a oxigenação e nutrição dos tecidos em crescimento. Quando isso acontece o processo de cicatricial é prejudicado, pois a deficiência de oxigênio impede a síntese de colágeno, diminui a proliferação e a migração celulares, além de reduzir a resistência dos tecidos às infecções.
- Infecção local: prolonga a fase inflamatória do processo cicatricial e interfere com a epitelização, contração e deposição de colágeno. Havendo grande contaminação bacteriana o processo de cicatrização não ocorre, mesmo com o uso de enxertos ou retalhos. Clinicamente há sinais inflamatórios, geralmente acompanhados de exsudato purulento. Nesses casos, devemos realizar cuidados locais e antibioticoterapia, se necessário.

2.3.1.2 Fatores sistêmicos

- **Faixa etária:** a idade avançada torna o indivíduo mais suscetível às úlceras e o processo de cicatrização é mais lento, havendo diminuição da resposta inflamatória, da síntese do colágeno e da angiogênese.
- **Estado nutricional:** interfere em todas as fases da cicatrização. A hipoproteïnemia diminui a resposta imunológica, síntese de colágeno e a função fagocítica. Pessoas mal nutridas têm dificuldade em formar cicatriz pela ausência de certas proteínas, metais e vitaminas que são importantes para a síntese de colágeno. Níveis de albumina inferiores a 2g/dl estão relacionados a uma maior incidência de deiscências de suturas. A deficiência de vitamina C está comumente associada à falência da cicatrização de feridas. A carência de vitamina A também pode prejudicar o processo de cicatrização. A carência de zinco também compromete a fase de epitelização das feridas.
- **Doenças crônicas:** comorbidades como problemas vasculares, hipertensão, diabetes melito, neuropatias periféricas como hanseníase, hepatopatias, nefropatias e neoplasias, retardam o ou impedem o processo de cicatrização.
- **Tratamento medicamentoso:** drogas como corticóides, antibióticos e quimioterápicos interferem no processo cicatricial. As drogas citotóxicas interferem em todas as fases da cicatrização. A radioterapia também compromete a cicatrização, com ruptura de pequenos vasos, isquemia e fibrose.
- **Tratamento tópico inadequado:** a utilização de sabão tensoativo ou antissépticos nas feridas abertas pode ter ação citolítica, afetando a permeabilidade da membrana.

2.4 Classificações das feridas de pele

Para facilitar a avaliação clínica, as feridas cutâneas podem ser classificadas quanto à origem, profundidade, complexidade, tempo e forma de cicatrização e quanto à carga bacteriana (SAAR, 2007)

De acordo com a origem ou causa, podem ser: traumáticas – provocadas acidentalmente por agentes mecânicos (corte, perfuração), agentes químicos e físicos (calor, frio, radiação); cirúrgica – provocada intencionalmente por instrumento cirúrgico cortante. Origem por doenças de base, como as de causa venosa, arterial, neuropática, entre outras (IRON, 2010).

Segundo a sua profundidade podem ser: superficial ou parcial – quando atingem apenas a epiderme e parte da derme; profunda ou total – quando além das camadas superiores atingem o subcutâneo, músculos e ossos (ABBADE, 2014).

Em relação à complexidade, as feridas agudas cutâneas podem ser simples ou complexas. As primeiras ocorrem nas incisões cirúrgicas que são suturadas e não apresentam complicações durante a reparação tecidual. Já as últimas, ocorrem quando há complicações sistêmicas ou locais relacionadas às condições gerais do paciente e ao procedimento técnico-cirúrgico adotado. As principais complicações que tornam uma ferida cirúrgica complexa são: hematoma, seroma, infecções de partes moles e deiscência (BORGES, 2008).

Em relação ao tempo de cicatrização, as feridas são classificadas como agudas e crônicas. As feridas agudas são aquelas ocasionadas em cirurgias ou traumas, em que o reparo ocorre geralmente dentro do tempo previsto, sem dificuldades e intercorrências. Já as feridas crônicas, são aquelas que não cicatrizam em tempo previsto e são suscetíveis a complicações. São exemplos destas últimas, as úlceras venosas, arteriais, neuropáticas e úlcera por pressão (ABBADE, 2014).

O modo de cicatrização da ferida cutânea pode ser por primeira, segunda ou terceira intenção. A primeira ocorre quando uma ferida aguda é deixada cicatrizar após aproximação de suas bordas (sutura direta nas bordas, enxerto ou retalho). Cicatrização por segunda intenção ocorre quando uma ferida é deixada cicatrizar por ela mesma. Já a de terceira, ocorre quando uma ferida é corrigida cirurgicamente após a formação de tecido de granulação, a fim de que apresente melhores resultados funcionais e estéticos (MANDELBAUM et al, 2003).

Em relação à carga bacteriana, para as feridas agudas traumáticas há a seguinte classificação (SAAR et al., 2008):

- Limpa: ausência de microrganismos;
- Limpa-contaminadas: ferida inferior a 6 horas entre o trauma e o atendimento, sem contaminação significativa;
- Contaminadas: são aquelas com tempo maior que 6 horas até atendimento, sem sinal de infecção;
- Infectadas: apresentam agente infeccioso no local, com evidência de intensa reação inflamatória e destruição de tecidos, podendo haver presença de secreção purulenta.

Segundo ABBADE (2009), a classificação das feridas crônicas quanto à carga bacteriana é a seguinte:

A) Contaminadas: bactérias sem processo de mitose no leito da ferida;

B) Colonizadas: bactérias em processo de multiplicação no leito da ferida, com patogenicidade e número insuficiente para inibir o processo de cicatrização normal, sem estimular o sistema imunológico do hospedeiro;

C) Colonização crítica: presença de bactérias replicastes no tecido, agora em maior número (bioburden) e com patogenicidade capazes de inibir o processo de cicatrização. Feridas colonizadas não possuem bom tecido de granulação, podendo apresentar o fundo com coloração amarelada ou pálido, além de apresentarem muita exsudação e odor fétido.

D) Infecção: penetração e proliferação de bactérias profundamente nos tecidos ao redor da úlcera levando a erisipelas, celulites ou linfangites bacterianas. Há necessidade de tratamento com antibióticos sistêmicos.

Na literatura sobre o estudo de feridas encontramos também uma classificação baseada nas cores dos leitos das feridas que é conhecida com Sistema RYB (*Red, Yellow, Black*). A ferida é categorizada por meio da observação das cores vermelha, amarela ou preta e suas variações. Há

também classificações quanto ao aspecto do exsudato ou quanto à dimensão da ferida (IRION, 2005).

Estas diversas formas de classificação auxiliam a avaliação clínica e, conseqüentemente, favorecem a abordagem terapêutica mais adequada, de acordo com as condições locais da ferida.

2.5 Aspectos epidemiológicos e terapêuticos dos principais tipos de úlceras

Considerando a maior prevalência das feridas crônicas nos serviços de saúde em seus diferentes níveis de atendimento, enfatizamos as principais feridas crônicas nos membros inferiores que são as venosas, as arteriais, por pressão e as neuropáticas, todas são de tratamento prolongado e de resultado terapêutico variável (BRASIL, 2008).

As principais causas de úlceras dos membros inferiores são as doenças venosa e arterial, sendo que 60 a 70% delas são devidas a problemas venosos, caracterizando a chamada ulcera venosa (BAKER, 1991 & SCRIVEN et al, 1997) e 10 a 25% a insuficiência arterial, a qual pode coexistir com doença venosa (ulcera mista) (VALÊNCIA et al, 2001). Além disso, em aproximadamente 3,5% dos pacientes, a causa da ulcera não é identificada (MANI et al, 1999).

Durante séculos, o tratamento de feridas se desenvolveu com o objetivo de melhorar o resultado cicatricial em menor tempo possível. Atualmente se pretende até interferir na biologia molecular, abordando a síntese de substâncias envolvidas nos fenômenos cicatriciais. Embora a reparação tecidual seja um processo sistêmico, é necessário favorecer condições locais adequadas através de terapia tópica adequada para viabilizar o processo fisiológico (BRASIL, 2011).

Nesse sentido, grandes avanços no conhecimento dos diferentes tipos de lesões, do processo de reparação do tecido lesado, bem como de todos os fatores nele envolvidos, propiciou o desenvolvimento de mais de 2000 produtos utilizados no tratamento de feridas, o que torna a escolha do curativo difícil e desafiadora (BAJAY, 2003).

SARQUIS (2005) afirma que a indicação do tratamento de feridas deve estar calcada nos princípios que acelerem a cicatrização, nos custos referentes à realização dos curativos, bem como na frequência de troca dos mesmos. Além disso, o custo do tratamento avançado de feridas

é menor quando comparado ao tradicional e o fator determinante para tal é o elevado número de trocas dos curativos no tratamento tradicional (CARMO et al, 2007).

Dessa forma, enfatizaremos o tratamento das feridas crônicas mais prevalentes, incluindo as úlceras venosas, as úlceras arteriais, as úlceras por pressão e as úlceras diabéticas, pois constituem um problema de saúde pública de grande magnitude.

2.5.1 Úlceras venosas

As úlceras de etiologia venosa ocorrem por insuficiência venosa crônica (IVC) que é caracterizada por um conjunto de alterações físicas como edema, hiperpigmentação, eczema, erisipela, lipodermatoesclerose que ocorrem na pele e subcutâneo dos membros inferiores decorrentes da hipertensão venosa de longa duração e/ou obstrução venosa e manifesta por uma série de sinais, sendo veias varicosas e efeitos tardios da trombose venosa profunda as principais causas (MAFFEI, 1995). A incompetência valvular venosa tem papel central na hipertensão venosa que parece estar por trás de todos os sinais e sintomas da IVC (BAKER et al, 1991).

Embora tenha mortalidade nula essa doença apresenta morbidade significativa e é fator de desconforto e incapacidade, interferindo em vários aspectos do cotidiano das pessoas acometidas, como vida social, trabalho e qualidade de vida. Estima-se que em decorrência da morbidade da IVC, mais de 500 mil dias de trabalho são perdidos por ano na Inglaterra e País de Gales e 2 milhões nos Estados Unidos (MAFFEI, 1995). Sem dúvidas, a IVC apresenta significativa morbidade, principalmente em sua manifestação mais severa que é a úlcera.

Estas apresentam alta prevalência representando de 70% a 90% das lesões localizadas nos membros inferiores (JOCKENHÖFER, 2014). No Brasil, Maffei et al (1989) fizeram um estudo no qual encontraram prevalência de 6,3% de úlceras venosas ativas e/ou cicatrizadas, das quais 2,3% ocorreram em homens e 4% em mulheres.

A terapêutica das úlceras venosa é complexa, englobando vários fatores que devem ser considerados para otimizar o processo de cicatrização (Quadro 3). O foco principal no tratamento dessas lesões é diminuir a IVC e sua repercussão na macrocirculação e

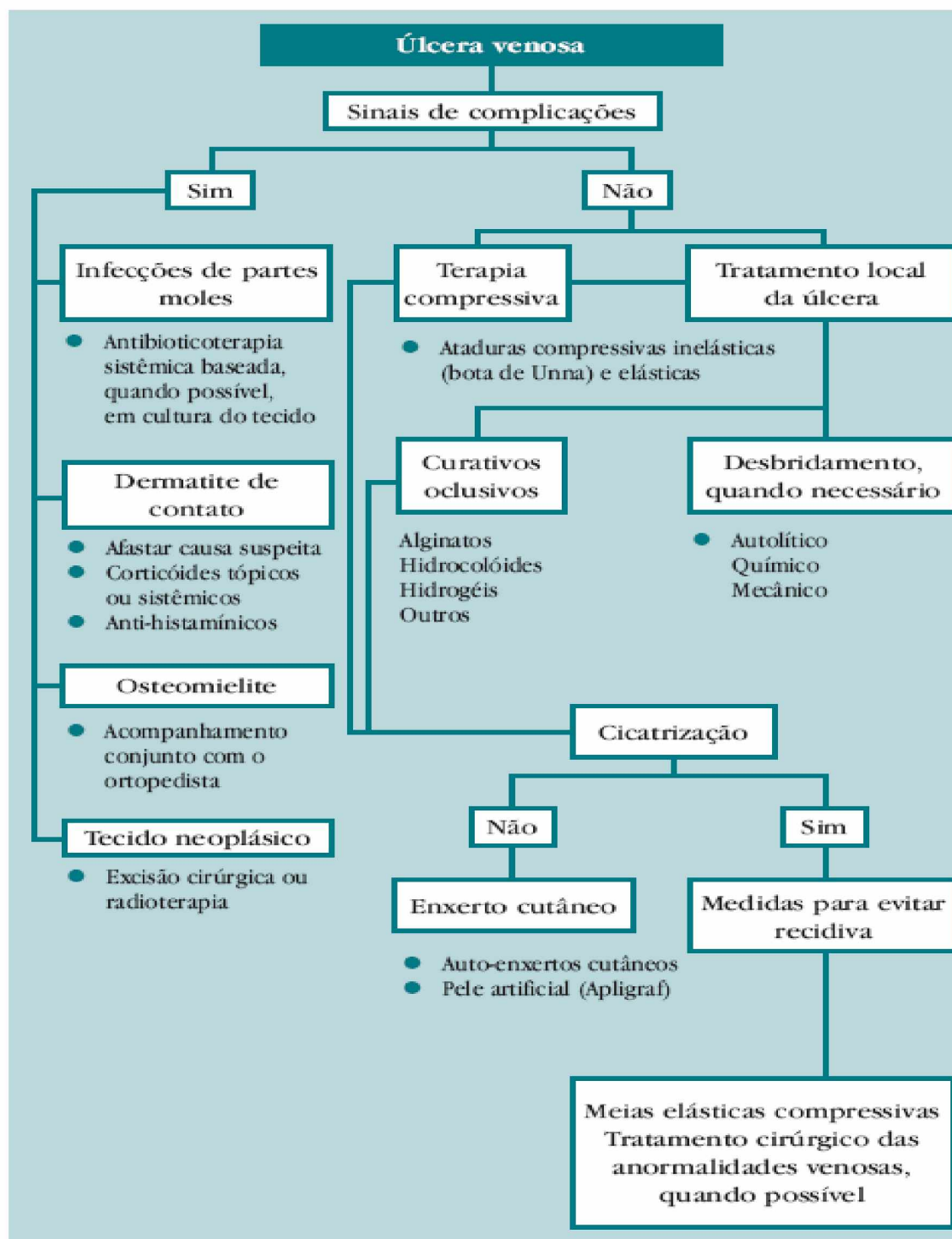
microcirculação. Uma das principais medidas para atingir esses objetivos é a escolha de alguma terapia compressiva que são representadas principalmente na prática clínica pela bota de Unna, faixas elásticas compressíveis e tratamento compressivo multicamadas (O'MEARA et al, 2009; ANNELLS, 2008). Vale ressaltar que esses métodos compressivos são contraindicados se o paciente apresentar algum comprometimento arterial.

Considerando o tratamento medicamentoso, drogas como diosmina, pentoxifilina e aspirina têm sido propostas por seu potencial de estimular o processo de cicatrização. A aspirina e a pentoxifilina são conhecidas por estimular a fibrinólise e facilitar a perfusão capilar, devido à redução da viscosidade sanguínea pela capacidade de deformação das hemácias e dos leucócitos, bem como da redução da agregação plaquetária e dos níveis de fibrinogênio. (ABBADE & LASTÓRIA, 2006).

Também é indicado o repouso adequado a fim de diminuir os efeitos da IVC através da elevação dos membros inferiores acima do nível do coração por 30 minutos, cerca de pelo menos três vezes durante o dia e durante toda a noite. Essa medida não deve ser realizada em casos de associação com doença arterial (ABBADE & LASTÓRIA, 2006).

Outro ponto importante é o alto índice de recidivas após a cicatrização da úlcera. As duas principais medidas para alcançar esse objetivo são o uso de meias elásticas compressivas e a adequada intervenção cirúrgica para correção da anormalidade venosa. As meias devem ser colocadas de manhã e retiradas apenas à noite, ao deitar. A elasticidade diminui com o tempo e com as lavagens, necessitando trocas pelo menos a cada seis meses. A longo prazo para melhorar o prognóstico é fundamental, quando possível, a eliminação ou diminuição da hipertensão venosa no membro afetado por meio de cirurgia, o que só pode ser alcançado em casos bem avaliados, em que foi realizado diagnóstico preciso quanto às alterações anatômicas e funcionais do sistema venoso superficial, profundo e de perfurantes (BORGES et al, 2007)

Figura 2 – Algoritmo da abordagem terapêutica do paciente com ferida de etiologia venosa



2.5.2 Úlceras arteriais

As úlceras arteriais ocorrem devido à doença arterial periférica, manifestada majoritariamente pela aterosclerose. É uma doença inflamatória e degenerativa dos grandes vasos, onde se acumulam placas de colesterol, células e tecidos degradados, estreitando progressivamente o lúmen do vaso. Está associada ao tabagismo, hipertensão, hiperlipidemia e diabetes (Vowden e Vowden, 1996; WEITZ, 1996). Outras causas de úlceras arteriais incluem embolismo arterial, doença de Raynauds, traumatismo ou frio.

A etiologia das úlceras arteriais está associada à doença vascular periférica (DVP) que lesa as artérias de grande, médio e pequeno calibres, estando relacionada à doença de base, com a idade, com os fatores genéticos e ambientais, com a dislipidemia, o fumo, o sedentarismo, a hipertensão arterial, a artrite reumatoide, o lúpus eritematoso, o diabetes melito, entre outros ().

Representam 10% a 25% dos casos de úlceras crônicas nos membros inferiores, os indivíduos com úlceras arteriais têm habitualmente mais de 45 anos, apresentam história de claudicação intermitente que evolui para isquemia crítica com o agravamento da doença (JOCKENHÖFER et al, 2014). Ao contrário dos indivíduos com úlceras resultantes de insuficiência venosa, estes referem dor nas pernas em descanso ou dor intensa na úlcera. A dor pode acentuar-se quando é elevada a perna e diminuir quando esta está pendente. As úlceras arteriais surgem frequentemente em consequência de um pequeno traumatismo e ocorrem sobre as proeminências ósseas (GREY et al, 2006). Nestas situações é frequente o leito da úlcera encontrar-se bem demarcado com tecido necrosado. Achados associados incluem pulsos periféricos fracos ou ausentes, tempo de enchimento capilar prolongado, palidez do membro quando da elevação do mesmo, rubor, perda dos folículos pilosos e unhas espessas (Quadro 1).

Quadro 1 – Sinais e sintomas clínicos de insuficiência arterial.	
✓	Perda de pulsos periféricos - fracos ou ausentes
✓	Tempo deficiente de enchimento capilar – demora no retorno da coloração após aplicação de pressão no leito das unhas
✓	Pele fria, brilhante e com diminuição dos folículos pilosos – devido à fraca perfusão periférica
✓	Perda de tecido subcutâneo – fraca perfusão e diminuição do exercício muscular por limitação funcional da perna
✓	Gangrena do pé ou dedos - muitas vezes em resposta ao traumatismo.
✓	Dor – claudicação intermitente/dor em repouso

Os pacientes portadores de úlceras arteriais devem ser avaliados por cirurgiões vasculares, objetivando o restabelecimento do adequado fluxo arterial, podendo ser beneficiados com a angioplastia ou cirurgia by-pass. Outras terapias adicionais incluem controle adequado da dor e manutenção do membro aquecido (GREY et al; 2006)

Por último é importante trabalhar os fatores de risco associados, como a hipertensão, diabetes e hiperlipidemia. Os indivíduos com doença arterial não estão indicados para a terapia compressiva.

2.5.3 Úlceras por pressão

As úlceras por pressão (UP) são também muito prevalentes e decorrem de pressão prolongada principalmente nas regiões de proeminências ósseas.²⁵ A úlcera de pressão ocorre em aproximadamente 1,5 a 3 milhões de pessoas nos Estados Unidos.²⁵ Na maioria dos casos, a úlcera se desenvolve em ambiente hospitalar²⁶. Em estudo conduzido em hospital universitário brasileiro, foi identificada a incidência de úlcera por pressão de 39,8%, variando de acordo com a unidade hospitalar estudada, sendo 41,0% no centro de terapia intensiva.²⁷ Em outro estudo brasileiro,²⁸ úlcera por pressão ocorreu em 35,2% dos pacientes internados no centro de terapia intensiva. A incidência é maior nos pacientes idosos, em pacientes em coma ou com distúrbios neurológicos (principalmente paraplégicos e tetraplégicos).

Segundo o National Pressure Ulcer Advisory Panel (NPUAP) as UP são classificadas de acordo com a profundidade da lesão (**figura**) :

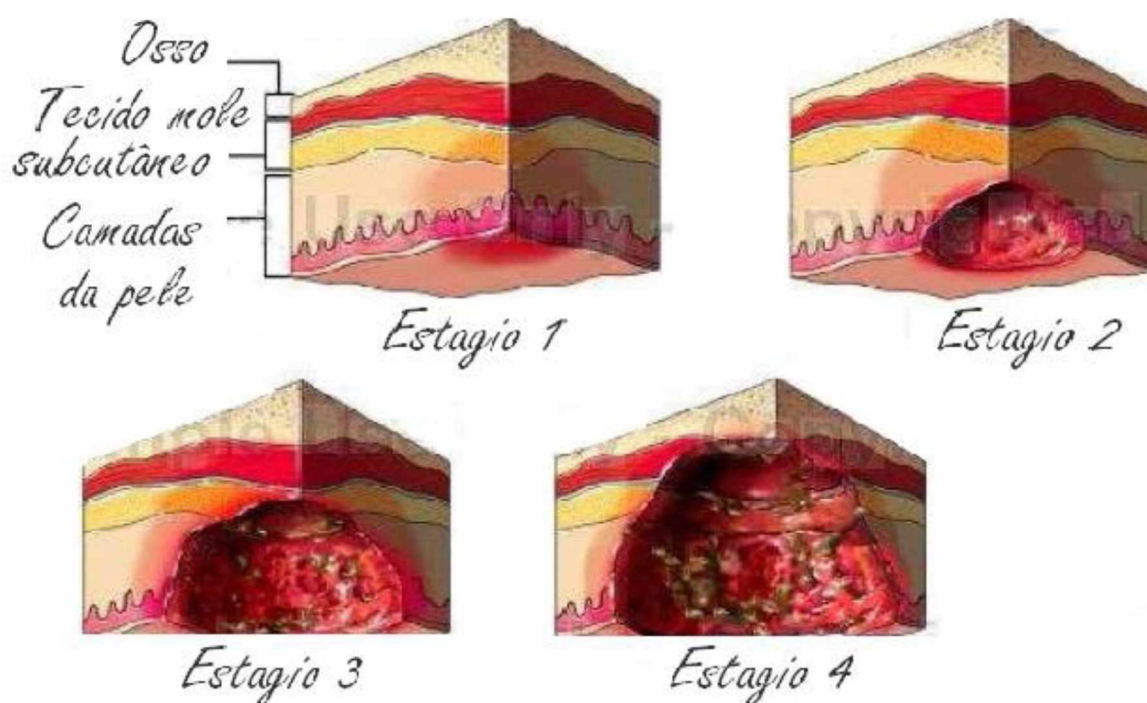
Estágio 1 – Surgimento de eritema ou hiperemia atingindo as camadas superficiais da pele que permanece íntegra. No local, surge uma mancha avermelhada que costuma desaparecer depois de algum tempo, se a pressão for aliviada;

Estágio 2 – Há isquemia e o ferimento compromete todas as camadas da pele, pode formar-se uma bolha, abrasão ou cratera rasa na área afetada;

Estágio 3 – Lesão total da pele, envolvendo dano ou necrose da camada subcutânea, mas não completa; apresenta-se profunda com ou sem comprometimento dos tecido adjacentes

Estágio 4 – Grande destruição com presença de tecidos necróticos ou dano de músculos e ossos, as articulações ficam expostas.

Figura 3 - Estágios de evolução das úlceras por pressão



Fonte: fisioterapia.com

Em relação à abordagem direcionada à causa da úlcera por pressão, temos que considerar que os principais fatores etiológicos envolvidos no seu desenvolvimento são pressão, atrito, forças de tração e umidade. A pressão prolongada, principalmente sobre proeminências ósseas, compromete a microcirculação e, conseqüentemente, a oxigenação dos tecidos adjacentes. O atrito da pele contra outras superfícies pode ocorrer por espasticidade muscular, mobilização

inadequada do paciente ou por retiradas intempestivas de curativos. A lesão do estrato córneo compromete a função de barreira da pele, favorecendo a ulceração. Forças de tração ocorrem quando há deslocamento do corpo sobre a pele fixa à superfície externa, e há o risco disso quando a cabeceira fica acima de 30°. A umidade por transpiração, contato prolongado com fezes e urina causa maceração da pele, propiciando lesões de continuidade que podem evoluir para úlceras (BERGMAN-EVANS et al, 2001). 37

A medida terapêutica mais importante é a redução ou eliminação dos fatores desencadeantes citados anteriormente. O alívio de pressão nas regiões ulceradas ou de risco para ulceração pode ser alcançado com mudanças frequentes de posição, colchões d'água, de ar, travesseiros e algumas espumas adaptáveis. Quando o paciente está em decúbito lateral, este deve ser em torno de 30°, para diminuir a pressão sobre a região trocantérica (BOLTON et al, 2014).46

A cabeceira da cama deve ficar sempre inferior a 30°, para diminuir a tração na área sacrococcígea. Indicação de almofadas ou cunhas em espuma para evitar contato direto das superfícies ósseas, principalmente entre os joelhos; e almofadas na região da face posterior da perna, para elevação dos calcanhares. Não está recomendado a proteção com luvas contendo água, almofadas tipo anel. Os lençóis devem estar sempre secos, sem vincos e sem restos alimentares (BOLTON et al, 2014).46

Deve ser evitado o atrito e, para isso, é preciso ter cuidado com as transferências dos pacientes. Neste sentido, não é recomendado arrastar o doente, sendo indicado a utilização de dispositivos de elevação, de rolamentos, ou lençóis de transferência.

Os cuidados gerais com a pele são importantes, tais como: mantê-la limpa e seca, usar agente de limpeza suave, evitar água quente e fricção, usar emoliente/hidratante com função de barreira e não massageá-la sobre proeminências ósseas. Também é fundamental o controle do esvaziamento vesical e intestinal. Quando não for possível, limpeza imediata após evacuação, aplicação de agentes hidratantes de barreira e fraldas altamente absorventes são necessários.

2.5.4 Úlceras neuropáticas

As úlceras neuropáticas são causadas por doenças que prejudicam o sistema nervoso periférico como a hanseníase, o alcoolismo e o Diabetes Mellitus (DM), as quais são endêmicas no Brasil (BOLTON, 2014; NASCIMENTO, 2013; ROSERO, 1996). Existem muitas causas e tipos de neuropatias periféricas, mas aquelas que levam à perda sensorial e alterações tróficas devido à denervação são as responsáveis pelo maior risco de úlceras nos pés.

As fibras autonômicas responsáveis pela manutenção das glândulas sebáceas e sudoríparas, quando acometidas, acarretam uma diminuição da produção de suas secreções. A pele torna-se seca, inelástica, podendo ocasionar facilmente as fissuras. Quando não tratadas, comprometem as estruturas das mãos e dos pés, favorecendo o risco de infecção. As pessoas acometidas pelos agravos acima citados estão em maior situação de risco, pois podem desenvolver lesões das fibras autonômicas, sensitivas e motoras, resultando em lesões primárias, como mão em garra, pé caído e anquilose (articulações endurecidas); e secundárias, como paralisias musculares, fissuras, úlceras plantares, lesões traumáticas, osteomielite, com posterior necrose, gangrena e perda de segmentos ósseos (BRASIL, 2008).

O perfurante plantar é uma ulceração crônica em áreas anestésicas por trauma ou pressão. Esta ulceração ocorre na hanseníase, na seringomielia, em injúrias ou afecções de nervos periféricos, como etilismo crônico. A neuropatia diabética periférica é causa frequente de mal perfurante plantar.

Os pacientes na hanseníase virchoviana como outros indivíduos, podem apresentar outras condições que causam úlceras de perna, e que se associam a sua pele já alterada originando os quadros mais variados. Mais comumente é a insuficiência venosa levando a formação de varizes, edema e pigmentação difusa, que está ligada ou não à síndrome pós-flebítica que causa uma insuficiência venosa profunda. Dependendo principalmente da idade do indivíduo, pode haver arterioesclerose e quando o paciente é também diabético, às vezes, há a instalação de uma microangiopatia diabética (DUERKSEN, 1997).

Uma úlcera que se instala em um terreno como esse apresenta grande dificuldade na sua cicatrização. Ela pode se infectar, gerar reação inflamatória com eritema, edema e linfangite e piorar também dessa forma as condições da pele ao seu redor. Todas essas condições podem

ocorrer em pernas somente com lesões residuais da hanseníase ou se associam às lesões ainda em atividade. O resultado dessas associações pode explicar a formação das úlceras extensas e de morfologia variada que esses pacientes muitas vezes apresentam.

As infecções dos pés estão associadas à substancial morbi-mortalidade e a um aumento dramático de hospitalizações e amputações: 25% das internações dos indivíduos diabéticos são causadas diretamente por infecções nos pés e 59% das amputações não traumáticas dos membros inferiores são atribuídas a estas infecções (PERCORARO et al, 1990; BOULTON et al, 2008).

Em relação aos pacientes diabéticos, nos Estados Unidos existem aproximadamente 20 milhões, sendo que 10% a 15% destes pacientes são de risco para desenvolver úlceras nos pés algumas vezes durante suas vidas. As úlceras nos pés representam a causa mais comum de hospitalização de pacientes diabéticos nos países ocidentais (BOLTON, 2014; BABA et al, 2014).29,32

Existem alguns fatores bem estabelecidos que predispoem às infecções nos pés entre indivíduos diabéticos:

1. Neuropatia sensitivo-motora: traumas passam despercebidos (alteração da sensibilidade em graus variáveis);
2. Neuropatia autonômica: ressecamentos e fissuras – os shunts arteriovenosos diminuem a oxigenação capilar na microcirculação da derme dos pés, além de aumentar o edema e a pressão venosa;
3. Doença arterial periférica: a isquemia diminui a oxigenação e concorre para a piora da resposta inflamatória e da absorção de antibióticos, além de alterar a microflora bacteriana e a função bactericida dos leucócitos;
4. Hiperglicemia: tanto a cicatrização quanto a resposta imune se alteram diante de descompensação metabólica;
5. Colonização aumentada, na pele e mucosas, de patógenos como *Staphylococcus aureus* e *Cândida sp.*;
6. Lesões traumáticas: mecânica, térmica ou química;
7. Úlcera – 85% das amputações de membros inferiores são precedidas de úlcera nos pés e 89% das úlceras têm um componente neuropático

De acordo com estudos internacionais, a presença de equipe multidisciplinar visando ao tratamento dos pacientes com DM e úlceras em membros inferiores contribui para a redução de amputações maiores em até 78% (LARSSON et al, 1995; KRISHNAN et al, 2008)

A prevenção é a principal ferramenta para se deter a progressão do DM e suas complicações, particularmente as decorrentes do pé diabético. O Banco Mundial e a Organização Mundial da Saúde (OMS) tem sugerido que os sistemas de saúde dos países em desenvolvimento ampliem a cobertura do controle glicêmico e da pressão arterial, implementem programas preventivos por meio de equipes multidisciplinares voltados a população em risco de ulceração, com o objetivo de reduzir as amputações, e promovam a dispensação de calçados adequados (VENKAT et al, 2006).

No Brasil, dados do Distrito Federal, de acordo com o Projeto Salvando o Pé Diabético, indicam redução de mais de 70% do número de amputações em hospital de referência; as oficinas de capacitação viabilizaram a implantação de ambulatórios de pé diabético em vários Estados brasileiros (PEDROSA et al; 2004).

No tratamento dessas enfermidades é importante a redução da alta pressão plantar com palmilhas que distribuem o peso na região plantar e aparelhos ortopédicos, pois permitem a deambulação e promovem a diminuição de pressão nos locais ulcerados e com calos. Calçados especialmente confeccionados e personalizados são indicados nos casos de maiores deformidades dos pés, por permitir maior largura e profundidade. Outras formas de redução ou descarga plantar é a indicação de muletas, andadores e até a retirada total do contato (STEED et al, 2006).

Ainda são necessários mais estudos para melhor conhecimento epidemiológico da neuropatia diabética, doença arterial periférica e feridas no Brasil.

2.6 Custos dos tratamentos das feridas cutâneas crônicas

O tratamento das feridas cutâneas crônicas devido à sua alta prevalência, dificuldade de cicatrização e altas taxas de recidiva, causam alto impacto socioeconômico relacionado aos custos ao sistema de saúde e previdenciário, em termos de gastos com profissionais, utilização de recursos terapêuticos para cicatrização, absenteísmo no trabalho e diminuição da qualidade de vida (ABBADÉ et al, 2005).

Os custos com o tratamento de feridas têm se mostrado elevado e aumentam ainda mais quando não há um padrão de tratamento estabelecido e profissionais capacitados para realizá-los. De modo geral, a prática baseada em evidência ainda não está incorporada pela maioria dos profissionais da saúde que são responsáveis pelo tratamento de feridas (HOELZ, 2015).

Além disso, estes gastos tornando-se uma grande ameaça para a saúde pública e para economia, uma vez que o seu verdadeiro impacto é diminuído. O termo comorbidade refere-se à associação de duas doenças distintas no mesmo indivíduo a uma taxa superior à esperada pelo acaso. Do ponto de vista do financiamento, é visto apenas em partes, isto é, úlceras do pé como uma complicação de diabetes ou úlceras por pressão como uma complicação de lesões da medula espinal e nunca como a soma destas partes. Isto parece ter ofuscado a importância das feridas como um grande problema de saúde (SEN et al, 2009)

Segundo LAZARUS (1994) muitas vezes as feridas crônicas disfarçadas como uma condição de comorbidade representam uma epidemia silenciosa que afeta uma grande fração da população mundial e representa uma grande e crescente ameaça à saúde pública e economia dos Estados Unidos.

Trabalho recente no País de Gales usando um banco de dados integrado mostrou que 6% da população têm feridas crônicas e que consomem quase £ 330 milhões por ano, o que equivale a 5,5% do orçamento do Serviço Nacional de Saúde deste país (Philips et al., 2016).

Nos países em desenvolvimento estima-se que 1% a 2% da população experimentará uma ferida crônica durante sua vida e nos Estados Unidos o custo para o tratamento de uma única úlcera é de US \$ 8.000 e se estiver infectada é de aproximadamente US\$ 17.000 por ano; mundialmente as despesas com esse tipo de tratamento somam US\$ 13 a US\$ 15 bilhões anuais (SIDDIQUI, 2010).

No Reino Unido 1,3% da verba destinada à saúde é gasta no tratamento de úlceras venosas (ETUFUGH & PHILLIPS, 2007). Nos Estados Unidos, avalia-se que custo anual para o tratamento da úlcera venosa está entre 1,9 e 2,5 bilhões de dólares (MEISSNER, 2014)³⁵, enquanto que o custo anual no tratamento de úlceras por pressão foi estimado em 5 bilhões de dólares por ano (BERGMAN-EVANS et al, 2007).

Na Suécia, um estudo sugeriu que o custo de um único episódio de úlcera nos pés foi de 7.850 dólares, se a amputação for evitada. Mas, o custo chega aos 52.920 dólares se houver

necessidade de amputação (APELQVIST et al, 1994). Nos Estados Unidos são estimados gastos de 500 milhões de dólares com amputação por úlcera nos pés de pacientes diabéticos, anualmente (BILD et al, 1989).

No Brasil não se encontram dados precisos relacionados aos custos com esse tipo de tratamento (BAPTISTA et al., 2006).

Vale ressaltar que o Conselho Internacional de Enfermagem (CIE, 1993) considerou que algumas tecnologias são capazes de reduzir os custos, frente ao aumento na eficiência e efetividade dos cuidados, citando que alguns equipamentos podem facilitar determinadas ações desenvolvidas pela enfermagem, liberando-a para outras atividades. No entanto, reconhece que estas tecnologias são dispendiosas.

Portanto, deve-se ressaltar a importância de investir no desenvolvimento de estudo de feridas como um campo interdisciplinar a fim de diminuir os gastos com esse tipo de tratamento e ajudar a gerenciar a saúde pública.

2.7 Tratamentos tópicos das feridas

A abordagem sobre a preparação do leito da ferida está relacionada a retirada de todos os fatores que possam dificultar o processo de cicatrização das feridas crônicas, a fim de identificar a causa do problema e elaborar um processo de trabalho para otimizar a reparação tecidual.

Nesse sentido, a fim de potencializar a implementação do conceito de preparo do leito da ferida, alguns especialistas em tratamento de feridas criaram uma regra mnemônica utilizando o acrônimo TIME (FALABELLA, 2006). Para facilitar esta avaliação, a letra T refere-se a tecido, ou seja, avaliação quanto à presença de tecidos desvitalizados ou não viáveis no leito da úlcera. A letra I refere-se à presença de infecção ou colonização. A letra M refere-se a “moisture imbalance”, ou seja, desequilíbrios da umidade; e a letra E refere-se a “edge”, isto é, avaliação da borda da ferida.

2.7.1 O Processo de Limpeza das Feridas

Embora a reparação tecidual seja sistêmica é essencial favorecer as condições locais através de terapia tópica adequada para dar suporte e viabilizar o processo fisiológico. Entre os diversos princípios da terapia tópica, a remoção da necrose e dos corpos estranhos do leito da ferida constitui um dos mais importantes componentes a serem considerados na avaliação inicial e subsequentes da ferida (RODEHEAVER, 1997). Esse conteúdo de agentes inflamatórios deverá ser retirado através de efetivo processo de limpeza.

2.7.1.1 Retirada dos tecidos desvitalizados (letra “T” do TIME)

A presença da necrose interfere no andamento adequado do processo de reparação da ferida por prolongar a fase inflamatória, inibir a fagocitose, favorecer o crescimento bacteriano, aumentando o risco de infecção, além de atuar como barreira física para a granulação e epitelização (RODEHEAVER, 1999).

Existem vários métodos de desbridamento que poderão ser usados para a limpeza das úlceras com presença de tecidos desvitalizados e corpos estranhos, cuja indicação, contraindicação, vantagens e desvantagens de cada um precisam ser profundamente conhecidas a fim de que a escolha seja a mais adequada para as condições do paciente.

Os principais tipos de desbridamento são: autolítico, químico, mecânico e cirúrgico. O desbridamento autolítico pode ser alcançado com os curativos oclusivos, pela ação de enzimas do exsudato que permanece em contato com a úlcera. São exemplos desses curativos os hidrogéis e os hidrocoloides. O desbridamento químico é realizado pela aplicação de diversas enzimas, incluindo a collagenase, papaína e fibrinolisa. O desbridamento mecânico pode ser realizado utilizando-se instrumentos cirúrgicos ou pela aplicação de curativos, que variam de úmidos a secos. A principal desvantagem dessa técnica é ser não seletiva, ao remover tecidos viáveis juntamente com os desvitalizados (VIG et al, 2011).

2.7.1.2 Controle da Infecção/colonização do leito da ferida (letra “T” do TIME)

Em feridas crônicas as bactérias podem formar estruturas complexas chamadas biofilmes que são comunidades de microrganismos envoltos por matriz de polissacarídeos extracelular. Bactérias com biofilmes são melhores protegidas e mais resistentes às defesas do organismo, antissépticos e antibióticos tanto tópicos quanto sistêmicos (SIBBALD et al, 2003).

No processo de reparação tecidual nas úlceras crônicas é imprescindível o controle da colonização bacteriana. Nesse sentido, deve-se fazer os desbridamentos cirúrgico ou enzimático das úlceras com colonização crítica para acelerar esse processo. O desbridamento cirúrgico é a forma rápida de promover a redução da carga bacteriana; contudo, é um método não seletivo e pode causar dor (SIBBALD et al, 2003).

Vale dizer que antibióticos sistêmicos não estão indicados por não conseguirem agir nestas bactérias formadoras de biofilme.

Ressalta-se que as infecções de partes moles se manifestam clinicamente com calor local, eritema, dor e edema dos tecidos ao redor da ferida, podendo ser acompanhado de sinais clínicos sistêmicos como febre, taquicardia, hipotensão e leucocitose. Sendo assim, é necessária a realização de hemoculturas nesses casos e o tratamento deve ser realizado com antibióticos sistêmicos.

2.7.1.3 Manutenção do meio úmido (letra “M” do TIME)

Devemos avaliar também a quantidade de exsudato na úlcera, sendo ideal manter seu leito úmido. O excesso de exsudato deve ser evitado, pois favorece as infecções e causa desconforto para o paciente. Ao contrário, o ressecamento do leito da úlcera deve ser evitado, já que favorece a formação de tecidos desvitalizados (CHABY et al, 2007).

Assim, para proporcionar uma unidade ideal para a cicatrização, existem alguns curativos oclusivos que podem ser indicados de acordo com as características das feridas. Nas feridas com excesso de exsudação estão indicados os curativos de espuma, alginatos, carvão com prata,

carvão e alginato, hidropolímeros e hidrofibras. Para feridas com quantidade leve à moderada de exsudação estão indicados os curativos hidrocoloides e os hidrogéis.

2.7.1.4 Inspeção da borda da ferida (letra “E” do TIME)

A letra E significa refere-se à avaliação da borda e dos tecidos perilesional, devendo ser sistematizada e estruturada. As bordas descoladas indicam prejuízo no processo de cicatrização. E quando as bordas estão coladas e no mesmo nível do leito da ferida indicam boa evolução.

As bordas podem ainda apresentar hiperqueratoses, principalmente em feridas ressecadas, sendo necessário realizar a retirada desse tecido, bem como utilizar curativos para melhorar a hidratação, para favorecer a migração dos queratinócitos. Ainda as bordas maceradas também atrapalham a migração dos queratinócitos e estão associadas ao excesso de exsudação ou à utilização de curativos que causam uma hidratação exagerada ou que não absorvam o exsudato.

Além disso, os tecidos periferia podem apresentar eczema de contato e isto também atrapalha a cicatrização da ferida. As lesões costumam ser pruriginosas e secundárias à sensibilização que os pacientes desenvolvem ao longo do tempo, principalmente a antibióticos tópicos (neomicina, sulfas, gentamicina, entre outros) e antissépticos (SMART et al, 2008).

2.7.2 Principais coberturas/produtos utilizados nos serviços públicos de saúde do Brasil

Cobertura é todo produto, material ou substância que se aplica sobre a sobre a ferida, com a finalidade de cobrir e proteger o leito, formando uma barreira física, além de criar um meio apropriado para o processo de cicatrização (BORGES et al, 2001).

A necessidade ou escolha de um tratamento para ferida depende do seu grau de contaminação, da maneira como foi produzida, dos fatores locais e sistêmicos relacionados com o processo de cicatrização e do tipo de exsudato (DECLAIR, 1994).

Segundo DEALEY (1996) as características do curativo ideal, são as seguintes:

- ✓ Manter a umidade na interface da ferida/curativo- em um ambiente úmido as células epiteliais conseguem deslizar pela superfície da lesão, além disso, o ambiente úmido intensifica os processos autolíticos naturais, decompondo o tecido necrótico e também proporciona redução da dor no local da ferida, porque as terminações nervosas não sofrem ressecamento.
- ✓ Permitir troca gasosa - a cobertura deverá ser permeável suficiente para permitir a entrada de oxigênio suficiente para a realização do processo de mitose e excreção de gás carbônico.
- ✓ Remover excesso de exsudato - embora a superfície da ferida deva permanecer úmida, a umidade excessiva causa maceração do tecido da pele circundante.
- ✓ Isenção de partículas tóxicas - pesquisas usando feridas experimentais em modelos animais demonstraram que os antissépticos têm efeitos tóxicos, os quais precisam ser ponderados em relação às vantagens obtidas em seu uso.
- ✓ Isolamento térmico - para que as células realizem mitose é necessário que o leito da ferida mantenha temperatura entre trinta e seis e trinta e sete graus. Toda vez que o leito for resfriado, ou seja quando ocorre a utilização de soluções geladas na lesão há um retardo no processo de cicatrização desta ferida.
- ✓ Ser impermeável à bactérias - todos curativos devem possuir alguma propriedade antibacteriana. Alguns deles têm elementos constituintes que são bactericidas, enquanto outros criam uma barreira entre a ferida e o ambiente.
- ✓ Permitir a remoção sem causar trauma - se um curativo for de fácil remoção, ele provavelmente não causará lesão aos tecidos recém-formados na ferida e tampouco será doloroso para o paciente.

Alguns dos principais curativos utilizados no tratamento de feridas estão listados no quadro XXX.

Quadro 2 - Principais curativos/coberturas disponíveis no mercado nacional para o tratamento de feridas

Grupo	Princípio ativo	Indicação	Contraindicação	Vantagem	Desvantagem
Epitelizantes	Ácidos graxos essenciais (AGE)	Qualquer lesão de pele, infectada ou não, independentemente da fase do processo de cicatrização.	Não há.	Fácil aplicação. Não contém substâncias irritantes para a pele.	Requer troca diária e cobertura secundária. Alto custo, mas com boa relação custo-benefício.
Absorvente e hemostático	Alginato de cálcio	Lesões superficiais ou cavitárias altamente exsudativas ou com sangramento, infectadas ou não.	Feridas secas. Não deve ser associada a agentes alcalinos.	Controla o excesso de exsudato e sangramento no leito da lesão, evitando trocas constantes de curativos.	Alto custo. Requer trocas diárias e requer cobertura secundária.
Antibiótico bactericida	Carvão ativado e prata	Feridas infectadas, exsudativas e com odor desagradável, superficiais ou profundas.	Feridas secas, limpas ou queimadas. Não é recomendado seu uso em tecido de granulação.	Pode permanecer no leito da lesão por mais de 24 horas. Pode ser usado associado à alginatos e AGE. Não requer troca diária.	Pode lesar a pele íntegra devido ao contato prolongado. Não pode ser recortado. Não pode ser usado em tecido de granulação, o que exige monitoramento constante.
Protetores, coberturas finais ou secundárias	Filmes semipermeáveis	Feridas secas, que cicatrizam por primeira intenção, queimaduras, como cobertura secundária, para proteção e fixação de dispositivos de punção venosa ou arterial.	Feridas exsudativas e lesões infectadas. Não usar no pós-operatório imediato, com possibilidade de exsudação na ferida cirúrgica.	São permeáveis ao oxigênio e facilitam a monitoração da lesão e do entorno. Não requer troca diária. São coberturas finais. Adaptam-se ao contorno do corpo.	Podem provocar reações de hipersensibilidade local. Podem ser permeáveis a alguns agentes de uso tópico e de veículo aquoso.

Continuação...

Grupo	Princípio ativo	Indicação	Contraindicação	Vantagem	Desvantagem
Crescimento celular	Fatores de crescimento celular	Lesões de difícil cicatrização, que já experimentaram diversas terapêuticas sem sucesso.	Em clientes fora de possibilidades terapêuticas, em função do alto custo. Feridas infectadas, altamente exsudativas.	Aceleração do processo de reparação tecidual, em função da aceleração da granulação.	Altíssimo custo e dificuldade de encontrar no mercado nacional. Requer mais estudos.
Absorventes	Hidropolímeros	Feridas exsudativas. Feridas limpas, profundas ou superficiais e granulando.	Feridas secas ou com pequena exsudação.	Não aderem ao tecido, evitando lesiona-lo. Aceleram o desbridamento autolítico. Alguns, por serem transparentes, permitem a monitoração da lesão.	Apresentação em tamanhos padronizados, impossibilitando o corte ou adequação às diferentes partes do corpo. Por serem coberturas finais, não requerem cobertura secundária. Podem ser trocados a cada 48 horas.
Umidificantes e aceleradores do desbridamento autolítico	Hidrogel	Feridas secas, limpas e superficiais. Em enxertia, úlceras e queimaduras.	Feridas cirúrgicas que cicatrizam por primeira intenção. Sobre a pele íntegra e em feridas com grande exsudação ou com infecção fúngica.	Uso nas diferentes fases da cicatrização. Garantem excelente umidade no leito das feridas secas.	Não podem ser usados em qualquer tipo de lesão. Requerem cobertura secundária. Podem macerar tecidos. Requerem repetidas trocas, pelo menos duas vezes ao dia.
Umidificantes e aceleradores do desbridamento autolítico	Hidrocolóides	Feridas secas, com dano parcial do tecido, com ou sem necrose, que estejam exsudando pouco ou moderadamente. Feridas cirúrgicas que cicatrizam por primeira intenção.	Queimaduras em grau três, lesões com dano expressivo e feridas infectadas, principalmente fúngicas.	Indicados durante todas as fases da cicatrização. Preservam o tecido de granulação. Garantem um meio úmido no leito da lesão.	Podem levar à maceração de tecidos. Exigem cobertura secundária.
Desbridantes enzimáticos	Enzimas proteolíticas	Desbridamento químico.	Feridas limpas e granuladas.	Aceleram a fase defensiva do processo cicatricial. Tem baixo custo. Estimulam a força ténsil da cicatriz. Fácil manejo.	Podem agredir tecidos. Tem instabilidade e exigem cobertura secundária e troca diária; algumas, como a papaína, trocas constantes para monitoração da lesão.

2.7.2.1 Curativos avançados contendo prata

A resistência das bactérias aos antibióticos representa uma preocupação crescente (TODAR, s.d.; NEVES *et al.*, 2011) nas infecções de feridas (WRIGHT *et al.*, 1998) e a utilização de prata nanocristalina é defendida no tratamento de queimaduras nas quais as infecções são conhecidas pela sua intolerância e resistência a antibióticos. Além da excelente propriedade bactericida, as nanopartículas de prata também se mostraram favoráveis na minimização da resposta inflamatória local facilitando a cicatrização das feridas (NAIR & LAURENCIN, 2007; TIAN *et al.*, 2007).

Os curativos contendo prata, em geral, têm sido utilizados por muitos anos no tratamento de úlceras crônicas havendo uma grande variedade de produtos (algínatos, espumas, malhas, tecidos, entre outros) (QUADRO xx). Eles propõem, principalmente, reduzir a carga biológica da ferida, tratar a infecção local e evitar a disseminação sistêmica (WRIGHT, 1998; PALADINI *et al.*, 2013; CAVANAGH *et al.*, 2010)

Quadro 3 - Exemplos de curativos avançados à base de prata disponíveis no mercado

Nome	Fabricante	Descrição	Indicação
Silvercel	Systagenix	Curativo antimicrobiano com hidroalginato G, CMC e fibras de nylon impregnadas com prata	Utilizado em feridas crônicas com moderada a excessiva exsudação, incluindo UP, úlceras de perna, feridas pé diabético, áreas doadoras de pele, feridas traumáticas e cirúrgicas.
Pharmafoam confort silver	Pharmaplast	Curativo em espuma de poliuretano esterilizada com uma camada de contato de rede em polietileno com prata e uma película superior respirável, à prova de água e antibacteriana.	Feridas de espessura total e parcial como queimaduras, enxertos de pele, úlceras diabéticas, UP, feridas cirúrgicas.
Acticoat	Smith&Nephew	Revestimento de prata nanocristalina em malha de polietileno de alta densidade	Feridas infectadas, incluindo úlceras de pressão, úlceras venosas, úlceras diabéticas, feridas cirúrgicas, queimaduras de primeiro e segundo grau e substitutos de enxertos dérmicos.
Actisorb silver	Acelity	Carvão ativado impregnado com prata metálica produzida por aquecimento de um tecido de viscosa fino especialmente tratado	Tratamento da maioria dos tipos de feridas crônicas, manejo de feridas infectadas fétidas, incluindo lesões fúngicas, fistulas fecais, úlceras de pressão infectadas e úlceras de pernas bastante exsudativas.

Aquacel Ag	Convatec	Curativo de hidrofibra antimicrobiano, estéril, macio, composto por carboximetilcelulose sódica e prata.	Lesões agudas e crônicas com exsudatos moderados e abundantes, infectados ou em risco de infecção.
Mepilex Ag	Mölnlycke	Curativo antimicrobiano de espuma absorvente flexível de poliuretano cinza com um composto de prata e carbono ativado, uma camada com silicone que fica em contato com o ferimento e uma película exterior que é permeável ao vapor de água e impermeável a líquidos.	Tratamento de feridas de exsudação baixa ou moderada, como úlceras de pernas e pés, úlceras de pressão e queimaduras superficiais, podendo ser usado em feridas infectadas.

Fonte: Elaborado pelo autor com informações dos fabricantes

2.7.2.2 Curativo de Hidrogel com Nanopartículas de Prata (HNPAg)

Os hidrogéis são biomateriais importantes devido às suas propriedades, tais como elevado teor de água que contribui para sua superior biocompatibilidade (HOFFMAN, 2012); baixa tensão interfacial entre a superfície do hidrogel e uma solução aquosa, possibilitando baixa tendência à adesão celular e adsorção de proteínas dos fluidos corpóreos; propriedades físicas similares às do tecido humano, como consistência macia e elástica exibida por alguns hidrogéis, minimizando a irritação mecânica por atrito; além da prevenção da perda de fluidos corporais, barreira contra bactérias e permeabilidade ao oxigênio (ALCÂNTARA, 2013; BENAMER et al., 2006; PEPPAS, 2000; OLIVEIRA, 2013).

O primeiro hidrogel, reticulado por radiação e esterilizado simultaneamente, para aplicação como curativo, foi desenvolvido por Rosiak *et al* em 1989, na Polônia. Embora tenha sido inicialmente proposto para aplicação em queimadura, desde o início de sua comercialização, com o nome de HDRTM, Aqua-gelTM, ou Kik-gelTM, também tem sido utilizado para tratamento de outros tipos de lesões (ROSIK *et al*, 1993).

O hidrogel desenvolvido por Rosiak é uma blenda polimérica de poli (*N*-vinil-2-pirrolidona) (PVP), polietilenoglicol (PEG) e ágar; apresenta boa biocompatibilidade, efetiva absorção de fluidos e prevenção de sua perda, age como eficiente barreira contra bactérias, exibe

alta elasticidade, mostra boa transparência, permite a passagem de oxigênio, o manuseio sem dor e geralmente acelera a cicatrização (ROSIAK *et al.*, 1993).

Sabe-se que os hidrogéis atendem todos os requisitos que favorecem a cicatrização de lesões e podem liberar substâncias ativas para estimular o processo de cicatrização, evitar ou combater infecções tendo em vista que a infecção é o fator mais prejudicial da cura de uma ferida, pois determina uma maior destruição de tecidos e prolonga a fase inflamatória, retardando a reparação tecidual (BLANES, 2004).

Vale ressaltar que as espécies geradas radioliticamente a partir da radiólise da água exibem forte poder redutor e por isso a radiação gama também tem sido empregada na redução de íons de metais para síntese de nanopartículas em solução, em especial para síntese de nanopartículas de prata (SHIN *et al.*, 2004; JOVANOVIC *et al.*, 2011), uma vez que apresenta a vantagem de reduzir os íons à temperatura ambiente sem utilizar agentes redutores ou gerar subprodutos indesejados (SHEIKHA *et al.*, 2009).

Neste contexto, utilizamos neste estudo um curativo que se enquadra nestas novas tecnologias para o tratamento de feridas, o curativo HNPAg (figura 1), composto por PVP /PEG/ágar com nanop prata sintetizada *in situ*, irradiado por raios gama de ^{60}Co . Seu uso ainda não está difundido nas instituições públicas de saúde do Brasil e não consta nos manuais de tratamento de feridas do Ministério da Saúde. Existem muitas pesquisas e trabalhos nacionais e internacionais que fundamentam a eficácia do hidrogel e da prata como cicatrizantes de feridas, porém separadamente.

De acordo com estudos realizados por Lugão e colaboradores (2013) o HNPAg apresentou propriedades antibactericidas para *P. aeruginosa* e *S. aureus*, sendo esta última, tanto para cepas comuns como multiresistente, ou seja, embora tal bactéria apresente resistência à penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos, sulfas, tetraciclina, quinolonas e aminoglicosídeos, ela não se mostra resistente às nanopartículas de prata sintetizadas *in situ*, por radiação ionizante.

Figura 4 – Curativo experimental de HNPAg produzido no IPEN utilizado na pesquisa



Fonte: foto produzida pelo autor

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Verificar a eficácia do curativo a base de hidrogel com nanoprata no processo de cicatrização de feridas crônicas dos pacientes atendidos no setor de curativos do CREDESH, comparado com as coberturas de alginato com prata e com os de espuma com prata, avaliando gastos e eficiência, trazendo informações quanto à sua viabilidade econômica a fim de criar subsídios à rede do Sistema Único de Saúde (SUS) para possível implementação desse curativo.

3.2 Objetivos específicos

- ✓ Analisar comparativamente a evolução da ferida de cada paciente através de fotos digitais como um instrumento para medição da variação percentual das áreas no período de avaliação do estudo e solicitação de parecer à equipe do CREDESH.
- ✓ Quantificar o custo/benefício do tratamento com curativos de hidrogel com nanoprata por paciente/mês comparativamente ao tratamento com os curativos de alginato com prata e de espuma com prata.

4. JUSTIFICATIVA

Deve-se ressaltar que nenhum dos três curativos são disponibilizados para tratar pacientes com feridas crônicas no Sistema Único de Saúde (SUS), que cita alguns produtos nos seus manuais, mas os usuários, no máximo, tem ao seu alcance o soro fisiológico 0,9% e ácidos graxos essenciais (AGE) devido a falta de recursos das unidades públicas de saúde (BRASIL, 2008). Portanto, estamos lidando com uma população negligenciada.

No intuito de favorecer a essa população os princípios que conferem legitimidade ao SUS, a universalidade (garantia de acesso), a integralidade (cuidado integral e integrado) e a equidade (igualdade no acesso) (BRASIL, 2016) este estudo busca avaliar uma alternativa eficaz e eficiente para o tratamento de pacientes com feridas crônicas, haja vista que o sistema de saúde brasileiro hoje não consegue suprir as necessidades de curativos de pacientes com essas enfermidades.

Apesar dos grandes avanços verificados nas últimas décadas, não só na compreensão acerca dos diversos fatores e fenômenos envolvidos com o processo de reparação tissular, simultaneamente com a crescente pesquisa e a descoberta de novos recursos e tecnologias para nele intervir, muito há que ser descoberto, em especial nos países subdesenvolvidos, nos quais ainda são elevadas a incidência e a prevalência de feridas crônicas (POLETTI, 2000).

Embora os dados brasileiros sejam pouco precisos, alguns autores estimam que quase 3% da população brasileira é portadora desse tipo de lesão, e que em torno de quatro milhões de pessoas sejam portadoras de lesões crônicas ou tenham algum tipo de complicação no processo de cicatrização (CÂNDIDO, 2001).

Isto requer dos profissionais não só maior conhecimento e preparo para lidar com esse problema, como implica maior investimento em pesquisas, tanto para quantificar de forma mais precisa tal população como para a busca de novos recursos e tecnologias, com menor custo e maior eficácia, além de mais adequados e mais acessíveis à população brasileira.

Nesse sentido, buscamos evidências clínicas de que os curativos de hidrogel com prata sejam uma forma segura, prática e viável economicamente no tratamento de feridas devido à diminuição do tempo de tratamento dessas enfermidades.

5. PACIENTES E MÉTODOS

5.1 Casuística

Foram convidadas a participar do estudo 30 pessoas portadoras de feridas crônicas de difícil cicatrização, de diversas etiologias, maiores de 18 anos, de ambos os sexos, que fazem tratamento no setor de curativos do CREDESH – UFU.

5.1.1 Critérios de elegibilidade e inelegibilidade dos participantes

Neste estudo os critérios de elegibilidade foram pessoas portadoras de feridas com mais de 30 dias, independentemente da etiologia e do gênero, maiores de 18 anos.

Já os critérios de inelegibilidade foram os participantes portadores de feridas que não tivessem condições de comparecer ao CREDESH nos períodos determinados para registro e mensuração das feridas, mesmo sendo-lhes fornecidos os passes de ônibus para transporte urbano diário; aqueles que não pudessem utilizar exclusivamente os curativos citados na pesquisa e aqueles que se negassem a usar as coberturas.

5.1.2 Controles

A pesquisa é delineada sem um grupo controle devido à grande dificuldade de se obter grupos de pacientes com características fisiopatológicas homogêneas.

5.1.3 Análise estatística

Aplicou-se o teste de Shapiro-Wilk para pequenas amostras com a finalidade de testar a normalidade das variáveis: tipo de tratamento, semanas, taxa de cicatrização, custos, dentre outras. Quanto ao nível de significância – alfa – foi determinado em 5% (0,05), considerado

aquele cujo pesquisador admite encontrar diferença significativa entre os parâmetros analisados (média).

Para testar as hipóteses nula e alternativa empregou-se o teste paramétrico Análise de Variância (ANOVA) 1 critério para comparar a média de uma determinada variável presente em três ou mais grupos, avaliando apenas um fator como tipo de tratamento e taxas de cicatrização em 4 diferentes tempos (semanas) no mesmo grupo.

Quanto à análise simultânea de dois fatores, tipo de tratamento e taxa de cicatrização em diferentes semanas, utilizou-se a ANOVA 2 critérios, verificando-se diferença entre os grupos (tratamentos) e entre os blocos (intervalo entre semanas). A razão $F > 1$ e $p < 0,05$ indica que a variação entre grupos é maior que a variação dentro do grupo, ou seja, existe pelo menos uma diferença entre os tratamentos e/ou entre os blocos. Na presença de pelo menos uma diferença entre tratamento e intervalos semanais optou-se pelo teste de comparação múltipla de Tukey (teste post-hoc) para averiguar, par a par, a localização da verdadeira diferença estatisticamente significativa.

A correlação de Pearson foi aplicada para verificar a magnitude e o sentido da relação entre as variáveis taxa de cicatrização (variável dependente) e suas preditivas (tipo de tratamento e semanas). Assim, constatado r (coeficiente de correlação) diferente de zero com $p < 0,05$, verifica-se a intensidade da taxa de cicatrização e, se aumenta ou diminui no tempo analisado, de acordo com os diferentes tratamentos propostos neste estudo.

O software utilizado para executar todos os testes foi o BIOESTAT 5.3.

5.1.4 Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFU com o Parecer nº 1.479.016 de acordo com a Resolução nº. 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, referente à pesquisa com seres humanos.

Para se iniciar a pesquisa os pacientes, voluntariamente, assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo A) aplicado pelos pesquisadores no CREDESH. Este

termo dizia que os participantes da pesquisa poderiam desistir de fazê-lo a qualquer momento, sem prejuízo próprio.

5.2 Métodos

Este foi um estudo experimental clínico randomizado, aberto, no qual foram analisadas as variáveis de sexo, idade, dimensões das feridas e custos dos tratamentos nos pacientes atendidos no ambulatório de feridas do CREDESH.

5.2.1 Ficha de Acompanhamento

Todos os participantes tiveram uma ficha de acompanhamento (Anexo B) que constou de dados pessoais, anotações das características e dimensões da ferida, fatores de risco, doenças de base, resultados de exames laboratoriais, aferição da pressão arterial, dentre outros.

5.2.2 Tratamento das feridas

Os participantes selecionados foram randomizados em bloco (JORGE & RIBEIRO, 2000) divididos em 3 grupos de 10 pacientes cada, sendo que o primeiro grupo (Grupo 1) teve suas feridas tratadas, exclusivamente, de forma tópica, com HNPAg (Figuras 5 e 6). O segundo grupo (Grupo 2) fez o tratamento apenas com curativos contendo alginato de cálcio com prata (Figuras 7 e 8). E o terceiro grupo (Grupo 3) usou somente os curativos de espuma de poliuretano com prata (Figuras 9 e 10).

Os curativos disponíveis no mercado, alginato de cálcio com prata e espuma de poliuretano com prata foram adquiridos com recursos do CREDESH e o curativo hidrogel com nanopartículas de prata foi cedido ao projeto pela coordenação do IPEN.

Durante quatro semanas as trocas dos curativos aconteceram três vezes por semana. Todos os pacientes seguiram o protocolo de lavagem da ferida com soro fisiológico a 0,9% e em seguida, para cada grupo, foi aplicado o curativo respectivo de acordo com o tamanho da ferida, sendo que para o grupo 1 foi aplicado o hidrogel com nanoprata com camada de 5mm (Figuras 5 e 6).

Todos os pacientes tiveram suas feridas registradas por imagens digitais na resolução: 3264x 2448 pixels e analisadas pelo software IMAGEJ ® 1.51 (<http://imagej.nih.gov/ij/>) que fez a mensuração linear (comprimento x largura) e mediu as áreas das lesões nos dias 0, 7, 14, 21 e 28 (Figuras 5, 6, 7, 8, 9 e 10).

5.2.3 Análise das imagens para mensuração das feridas

O método fotográfico é uma alternativa precisa para medir a área da ferida, sendo uma técnica apropriada para feridas limpas, contaminadas ou não, uma vez que o contato com o leito da ferida é evitado, evitando o risco de contaminação e dano ao leito da ferida, além do desconforto ao paciente (CHANG et al., 2011; MINATEL et al., 2009)

Imagens digitais das feridas foram feitas na resolução: 3264 x 2448 pixels e analisadas pelo software IMAGEJ ® 1.51. As imagens das lesões foram obtidas nos dias: 0, 7, 14, 21 e 28 do tratamento, para verificação visual da evolução do processo de cicatrização e mensuração do tamanho delas (área, comprimento e largura) calculando a variação percentual das áreas das feridas neste período.

Essas mensurações foram feitas pelo mesmo pesquisador, sendo realizadas 5 mensurações de cada ferida e utilizado o valor médio delas. Portanto, o estudo não foi cego devido ao número restrito de pesquisadores disponíveis para realizar as medições.

5.2.4 Cálculo das taxas de cicatrização das feridas

As taxas de cicatrização (grau de contração) das feridas por semana dos participantes foram calculadas de acordo com a seguinte equação: $\Delta A_{(a-b)} = (A_b - A_a) / A_a \times 100$, onde A é igual a área, a é igual ao início do período de observação (semanas) e b é igual ao final da observação (KANTOR & MARGOLIS, 2000; MARGOLIS et al., 1993).

Figura 5 – Exemplo de paciente tratado com HNPag (GRUPO 1) - início do tratamento (SEMANA 0) e utilização do software IMAGEJ para medições de COMP X LARG X ÁREA

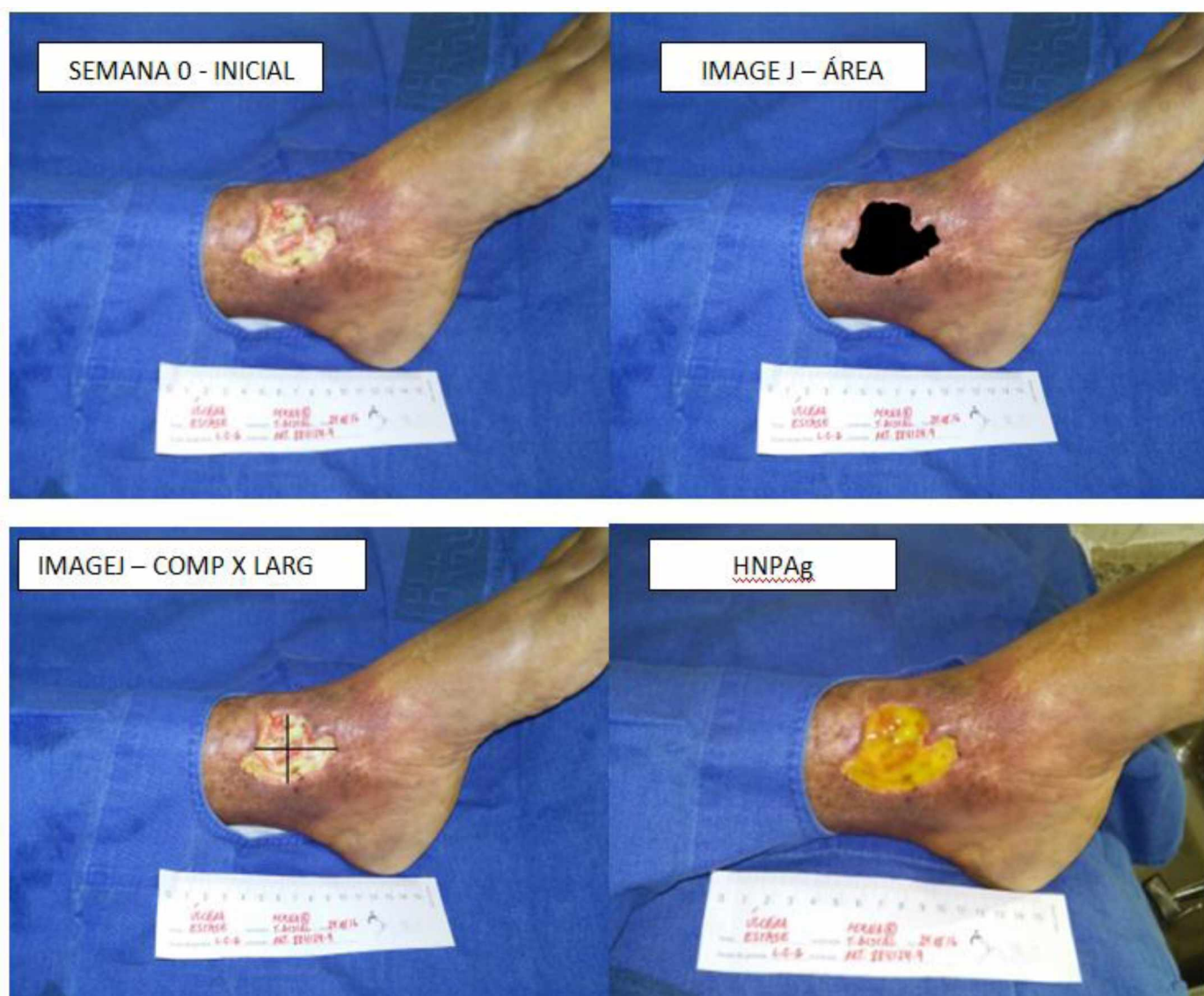


Figura 6 – Exemplo de paciente tratado com HNPAg (GRUPO 1) – SEMANAS 1 à 4



Figura 7 – Exemplo de paciente tratado com ALGINATO COM PRATA (GRUPO 2) - início do tratamento (SEMANA 0) e utilização do software IMAGEJ para medições de COMP X LARG X ÁREA



Figura 8 – Exemplo de paciente tratado com ALGINATO COM PRATA (GRUPO 2) – SEMANAS 1 à 4



Figura 9 – Exemplo de paciente tratado com ESPUMA COM PRATA (GRUPO 3) - início do tratamento (SEMANA 0) e utilização do software IMAGEJ para medições de COMP X LARG X ÁREA



Figura 10 – Exemplo de paciente tratado com ALGINATO COM PRATA (GRUPO 3) – SEMANAS 1 à 4



5.2.5 Produção de hidrogel com nanopartículas de prata

O IPEN nacionalizou com o apoio da Agência Internacional de Energia Atômica (AIEA) a tecnologia desenvolvida por Rosiak e colaboradores (1995) por meio do laboratório de biomateriais poliméricos. Com supervisão do próprio inventor, Professor Rosiak, foi desenvolvido um sistema polimérico hidrófilo à base de poli n-vinil-2-pirrolidona – (PVP), polietilenoglicol (PEG) e ágar, reticulado e esterilizado por radiação ionizante (^{60}Co), com características apropriadas para ser utilizado como curativo avançado de baixo custo (ALCÂNTARA, 2013).

O IPEN, sob a liderança do Dr. Ademar Lugo, continuou a desenvolver o produto adaptando às necessidades específicas dos médicos do país com a incorporação de nanopartículas de prata. Os hidrogéis à base de PVP e nanopartículas de prata imediatamente mostraram sua adequação ao uso como recobrimento de feridas tendo em vista sua capacidade de manter o ambiente úmido e combater infecção (LUGÃO et al., 2013).

6. RESULTADOS

A amostra de pacientes foi composta por 13 (43.3%) mulheres e 17 (56.7%) homens, com idade média de 65.8 anos, sendo que a média de idade para o grupo 1 foi de 70.5 ($DP=\pm 12.53$); a do grupo 2 foi de 65,3 ($DP=\pm 11.52$) e a do grupo 3 foi de 61.7 ($DP=\pm 12.31$), sem diferença estatística entre as médias ($F=1.35$ e $p=0.283$).

A duração média das feridas foi de 5.3 anos, as do grupo 1 foi de 4.6 anos ($DP=\pm 6.39$), enquanto a do grupo 2 foi de 6.0 ($DP=\pm 6.96$) e a do grupo 3 de 5.4 anos ($DP=\pm 4.94$), sem diferença estatística entre as médias ($T=0.11$ e $p\text{-valor } 0.897$).

A média das áreas no início do tratamento foi de 20.4 cm^2 , sendo que o HNPAg apresentou 17.0 cm^2 ($DP=\pm 8.36$), enquanto que o curativo de alginato e espuma com prata tiveram áreas de 28.4 cm^2 ($DP=\pm 39.25$) e 19.8 cm^2 ($DP=\pm 14.95$) respectivamente, também sem diferença significativa ($F=0.57$; $p>0.05$) (tabela 1).

Tabela 1. Características epidemiológicas e clínicas dos participantes do estudo

	Alginate c/ Prata (n=10)	Espuma c/ Prata (n=10)	HNPAg (n=10)	TOTAL
Idade média - anos (D.P.)	65.3 (\pm 11.52)	61.7 (\pm 12.31)	70.5 (\pm 12.53)	
Sexo - feminino	4 (40%)	6 (60%)	3 (30%)	13 (43.3%)
- masculino	6 (60%)	4 (40%)	7 (70%)	17 (56.7%)
Tempo médio de ferida - anos (D.P.)	6 (\pm 6.96)	5.4 (\pm 4.94)	4.6 (\pm 12.53)	
Área média inicial das feridas - cm ² (D.P.)	28.4 (\pm 39.25)	19.8 (\pm 14.95)	17.0 (\pm 8.36)	
Localização das feridas (n=47)				
Joelho	0	1	0	1
Hálux	0	0	1	1
Maléolo lateral	3	3	2	8
Maléolo medial	2	2	1	5
Pé (dorso e dedos)	3	0	1	4
Plantar	0	1	1	2
Terço médio da perna	6	1	5	12
Terço distal da perna	3	4	5	12
Terço proximal da perna	1	0	0	1
Calcâneo	1	0	0	1

Legenda - DP: desvio padrão

- HNPAg: hidrogel com nanopartículas de prata

Em relação à taxa de cicatrização, verificamos que houve diferença significativa entre os tratamentos ($p < 0,0002$), sendo que o HNPAg apresentou maior taxa de cicatrização média final (32.37%) comparada ao alginato com prata e à espuma com prata (26.61 e 24.12% respectivamente) (tabela 2); além de ter o menor custo total de tratamento (R\$ 179,00, R\$ 3967,00 e R\$ 5.569,00, respectivamente) ($p < 0,0001$) no período analisado (tabela 3)

Tabela 2 – Média da taxa de cicatrização $\Delta A_{(0-n)}$ entre as semanas por cada tratamento

Taxa de Cicatrização em Semanas	Tratamentos			Total geral (Média)
	Alginato	Espuma	HNPAG	
Semanas 0-1	0.64	2.30	10.10	4.29
Semanas 0-2	6.81	5.36	16.78	9.84
Semanas 0-3	13.40	14.61	25.23	17.73
Semanas 0-4	26.61	24.12	32.37	27.70

Tabela – 3 Custos semanais referentes aos tratamentos com alginato, espuma e HNPAG

Semanas	Tratamentos		
	Alginato (R\$)	Espuma (R\$)	HNPAG (R\$)
1	991.80	1392.30	49.20
2	991.80	1392.30	45.90
3	991.80	1392.30	42.60
4	991.80	1392.30	41.10
Total geral	3967.20	5569.20	178.80

7. DISCUSSÃO

Este estudo avaliou o processo de cicatrização de feridas crônicas de três tipos de curativos com prata: alginato de cálcio, espuma de poliuretano e HNPAg aplicados durante quatro semanas em pacientes com feridas crônicas.

O presente trabalho avaliou e comparou três tipos de curativos, sendo aplicados em três grupos de pacientes com feridas crônicas. No trabalho de KANTOR & MARGOLIS (2000) concluíram que a avaliação da eficácia de um tratamento de ferida no seu estágio inicial, ou seja, nas primeiras 4 semanas é importante como fator preditivo de cura, podendo-se prevenir gastos desnecessários bem antes de seu impacto final tornar-se óbvio. Constataram ainda que a alteração percentual na área da ferida nesse período de tratamento representa uma ferramenta eficaz para prever a não cicatrização dentro de 24 semanas de tratamento, reportando que 75% dos indivíduos cujas feridas aumentaram de tamanho em até 3% nesse período, em 24 semanas terão a cicatrização completa. Por outro lado demonstrou que 68% dos indivíduos cujas feridas aumentaram mais de 3% falharam em 24 semanas.

Além disso, verificamos que a taxa de cicatrização independeu do tamanho da ferida ($p < 0,05$), assim como em outros trabalhos sendo essa metodologia ideal para comparar as taxas de cicatrização (KANTOR & MARGOLIS, 2000; MARGOLIS et al, 1993; KANTOR & MARGOLIS, 1998).^{28,33,34}

Em nosso estudo verificamos que 29 (96.7%) pacientes tiveram ao final da avaliação, diminuição das áreas das feridas, comprovando que o tratamento com curativos avançados aceleraram o processo de cicatrização, o que não tem sido observado com os curativos convencionais (ASCARI et al., 2013). A taxa de cicatrização com o uso do HNPAg foi significativamente maior que os curativos de alginato e de espuma com prata ($p < 0,0002$) demonstrando ser eficaz.

Além disso, verificamos que o HNPAg apresentou melhora significativa das lesões desde a 1ª semana de tratamento. Isso é muito significativo para os pacientes, uma vez que eles rapidamente já têm uma melhoria na sua qualidade de vida.

Em outro trabalho AZOUBEL e colaboradores (2015) obtiveram resultados favoráveis em relação ao processo de cicatrização, no qual 22 pacientes com úlceras crônicas de perna, de diversas etiologias, foram tratados com HNPAg, sendo a média inicial da área de ferida de 51,76

cm² e a média final da área de 16,28 cm², resultando em uma taxa de cicatrização média de 68%. No entanto, esse trabalho não teve grupo controle e o tempo de avaliação foi maior do que 4 semanas.

As tecnologias à base de prata proporcionam benefícios que facilitam a cicatrização de feridas. Estudos relatam que a prata nanocristalina pode desempenhar um papel na facilitação das fases iniciais da cicatrização de feridas e aumento da apoptose celular. Os curativos antimicrobianos à base de prata também podem causar toxicidade celular, contudo, verificou-se que baixas concentrações de nanopartículas de prata tiveram mínima toxicidade celular em mamíferos. E foi relatado que as nanopartículas de prata estavam isentas de citotoxicidade *in vitro* e apresentavam altas atividades antibacterianas contra as bactérias multirresistentes (WRIGHT et al., 2002; ZIEGLER et al., 2006; ATIYEH et al., 2007; BOONKAEW et al., 2014).

Os hidrogéis são utilizados como curativos por causa das suas propriedades altamente absorptivas no local da ferida e capacidade de manter um ambiente úmido para promover a cicatrização de feridas, bem como a regeneração de tecido defeituoso ou perdido. Ainda apresenta muitas propriedades interessantes tais como: hidrofília, elevada capacidade de dilatação, falta de toxicidade e biocompatibilidade (ROSIK et al., 1995; BOONKAEW et al., 2014).^{30, 40} O curativo de HNPAg testado no nosso estudo apresenta essas características citadas e ainda possui propriedades físicas de maciez, flexibilidade, adesão e baixa temperatura em função da evaporação contínua de água, e principalmente, a ação bactericida da prata propiciando na superfície da ferida um ambiente satisfatório para o processo de cicatrização (ALCÂNTA, 2013; OLIVEIRA, 2013; LUGÃO et al., 2013).

O custo do tratamento é um fator determinante na escolha da terapêutica, principalmente em países subdesenvolvidos que dispõem de poucos recursos para esse fim. O registro regular do estado de saúde das feridas estabelece um perfil de cicatrização para cada uma, que pode ser usado para identificar, por exemplo, o tempo de cura ou o impacto de complicações das úlceras no tempo de cicatrização (PHILIPS et al., 2015). Nesse sentido, em relação aos custos do curativo HNPAg, constatamos que o mesmo mostrou-se extremamente viável no tratamento das feridas, uma vez que diminuiu o tempo de cicatrização e consequentemente os custos finais ($p < 0,0001$); além do seu custo unitário ser bem reduzido (R\$ 3,00) em comparação aos outros dois curativos avaliados (R\$ 90,00 cada). Ressaltamos que o custo citado do HNPAg é apenas da sua produção e não de comercialização, haja vista que ele ainda é um curativo experimental.

Em relação ao software IMAGEJ ® podemos dizer que ele mostrou-se uma ferramenta útil no processo de avaliação de feridas, uma vez que nos permitiu mensurar, precisamente, o tamanho delas para calcularmos as taxas de cicatrização. No entanto, a limitação desse software está na incapacidade de medir a profundidade das lesões e também a imprecisa mensuração das feridas circulares de perna, além das dimensões das mesmas (área, comprimento e largura), pois o programa fica restrito em avaliar este tipo de lesão por completo, apenas num plano de visão, não conseguindo visualizá-la de forma tridimensional.

Outra limitação do nosso estudo que pode ter influenciado nos resultados foi em relação às características clínicas dos participantes da pesquisa, sendo muito difícil de encontrar indivíduos para serem alocados aleatoriamente nos três grupos que tivessem características clínicas semelhantes como: etiologia das feridas (venosa, arterial, neuropática, entre outras), doenças relacionadas (diabetes, hanseníase, hipertensão arterial) e fatores de risco (tabagismo, mobilidade, alcoolismo). Porém, essas variáveis de confusão, provavelmente, foram minimizadas, uma vez que o processo de distribuição dos participantes nos grupos foi ao acaso (randômico).

8. CONCLUSÃO

Portanto, esse trabalho demonstrou que o tratamento tópico com o HNPAg é um tratamento eficaz, prático e barato, uma vez que acelerou, de forma significativa, o processo cicatricial de todos os participantes do grupo 1 e reduziu drasticamente os custos do tratamento, o que pode favorecer o acesso ao serviço de saúde. Assim, o HNPAg pode ser uma opção de tratamento de feridas crônicas e, devido ao baixo custo, viável para aquisição pelas instituições públicas de saúde de países em desenvolvimento como o Brasil.

Nesse sentido, outros estudos futuros são necessários para possibilitar avanços nesta pesquisa como análises imuno-histológicas das feridas relacionando a expressão de citocinas com o processo de cicatrização; além da avaliação de fatores relacionados com a melhoria da qualidade de vida como a diminuição da dor.

9. REFERÊNCIAS

- ABBADE, L.P.F. Afecções ulcerosas. In: BELDA, J.R.W.; DI CHIAICCHIO, N.; CRIADO, P.R.; eds. *Tratado de Dermatologia*, 2a. ed. São Paulo: Atheneu Rio, 2014; 803–30.
- ABBADE L.P.F. Preparo do Leito da Ferida. In: MALAGUTI, W.; KAKIHARA, C.T. *Curativos, Estomias e Dermatologia*, 1a ed. São Paulo: Martinari, 2009: 63–76.
- ABBADE, L.P.F.; LASTÓRIA, S. Abordagem de pacientes com úlcera da perna de etiologia venosa. *An. Bras. Dermatol* 2006; 81: 509–22.
- ABBADE, L.P.F.; LASTORIA, S.; ROLLO, H.D.; STOLF, H.O. A sociodemographic, clinical study of patients with venous ulcer. *Int J Dermatol* 2005; 44: 989–92.
- ACKERMAN, A.B. Embriologic, histologic and anatomic aspects. In: *Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases*. 2^a ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997; cap. 1, pp. 3–56.
- ALCÂNTARA, M.T.S. *Hidrogéis poliméricos com nanopartículas de prata para aplicações médicas [tese de doutorado]*. São Paulo-SP: IPEN, Universidade de São Paulo, 2013. 263 p.
- ANNELLS, M.; O'NEILL, J.; FLOWERS, C. Compression bandaging for venous leg ulcers: The essentialness of a willing patient. *J Clin Nurs* 2008; 17: 350–9.
- APELQVIST, J.; RAGNARSON-TENNVALL, G.; PERSSON, U.; LARSSON, J. Diabetic foot ulcers in a multidisciplinary setting. An economic analysis of primary healing and healing with amputation. *J Intern Med* 1994; 235: 463–71.
- ASCARI, R.A.; SCHMITT, M.D.; ASCARI, T.M. et al. Desenvolvimento de normas técnicas para utilização de curativos industriais na rede básica de saúde. *Na Saúde Públ Santa Cat*; 6 (2): 8–22, 2013.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ESTOMATERAPIA, 2006. Disponível em <<http://www.sobest.org.br>>. Acessado em 12 ago. 2016.
- ATIYEH, B.S.; COSTAGLIOLA, M.; HAYEK S.N.; DIBO, S.A. Effect of silver on burn wound infection control and healing: Review of the literature. *Burns*; 33: 139–148, 2007.
- AYELLO, E.A.; CARVILLE, K.; FLETCHER, J.; KEAST, D.; et al. *International consensus. Appropriate use of silver dressings in wounds. An expert working group consensus*. 2012.
- AZOUBEL, R.L.; OLIVEIRA, M.J.A.; ALCÂNTARA, M.T.; LUGÃO, A.B.; et al. Estudo da aplicabilidade de curativos avançados de hidrogel com nanopartícula de prata na cicatrização de úlceras de perna, 4^o OBI – *Workshop de Biomateriais, Engenharia de Tecidos e Órgãos Artificiais*. Campina Grande – PB, 19 a 22 de agosto de 2015. Resumo 05-033.

BABA, M.; DAVIS, W.A.; DAVIS, T.M.E. A longitudinal study of foot ulceration and its risk factors in community-based patients with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 106: 42–9.

BAJAY, J.M.; JORGE, A.S.; DANTAS, S.R.P.E. Técnicas básicas para a realização de curativos no âmbito hospitalar. In: *Abordagem multiprofissional do tratamento de feridas*; 67T. 69-79 São Paulo: Atheneu, 2003.

BAKER, S.R.; STACEY, M.C.; JOPP-MCKAY, A.G.; HOSKIN, S.E.; THOMPSON, P.J. Epidemiology of chronic venous ulcers. *Br J Surg* 1991; 78:864-7.

BAPTISTA, C.M.C., CASTILHO, V. Levantamento do custo do procedimento com bota de Unna em pacientes com úlcera venosa. *Rev Latino-Am Enfer*, 14(6), 2006.

BATES, B. *Propedêutica médica*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Interamericana, 1990

BENAMER, S.; MAHLOUS, M.; BOUKRIF, A.; MANSOURI, B.; YUCEF, S.L. Synthesis and characterization of gels based on poly(vinyl pyrrolidone), *Nuc Inst and Meth Phys Res B*, v. 248, p. 284-290, 2006

BERGMAN-EVANS B, CUDDIGAN J, BERGSTROM N. Clinical practice guidelines: prediction and prevention of pressure ulcers. *Today's OR Nurse* 2001; 16: 33–40.

BILD, D.E.; SELBY, J.V.; SINNOCK, P.; BROWNER, W.S.; BRAVEMAN, P.; SHOWSTACK, J.A. Lower-extremity amputation in people with diabetes. Epidemiology and prevention. *Diabetes Care* 1989; 12: 24–31.

BLANES, L. *Tratamento de feridas*. Baptista-Silva JCC. Cirurgia vascular: guia ilustrado. São Paulo: 2004. Disponível em: <67TTP://www.bapbaptista.com> Acesso em 15 set 2016.

BOLTON, L.L.; GIROLAMI, S.; CORBETT, L.; VAN RIJSWIJK, L. The Association for the Advancement of Wound Care (AAWC) venous and pressure ulcer guidelines. *Ostomy Wound*

BOULTON, A.J.M. Diabetic neuropathy and foot complications. *Handb Clin Neurol* 2014; 126: 97–107 *Manage* 2014; 60: 24–66.

BOONKAEW, B.; SUWANPREUKSA, P.; CUTILE, L.; et al. Hydrogels Containing Silver Nanoparticles for Burn Wounds show Antimicrobial Activity without Cytotoxicity. *J Appl Polym Sci*; 131, 40215. DOI: 10.1002/APP. 40215, 2014.

BORGES, E. L.; CALIRI, M. H. L.; HAAS, V. J. Revisão sistemática do tratamento tópico da úlcera venosa. *Rev Latino-am Enfermagem*, 2007 v. 15, n. 6, p. 1163-70. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rlae/v15n6/pt_16.pdf>. Acesso em: 05 maio 2016.

BORGES, E.L.; SAAR, S.R.C; LIMA, V.L.A.N.; GOMES, F.S.L.; MAGALHÃES, M.B.B. *Feridas: como tratar*. Belo Horizonte: Coopmed, 2001; 130p.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Manual do pé diabético: estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica*. Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016. 62 p.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. *Parecer-Técnico Científico: Avaliação de Múltiplas Tecnologias em Feridas Crônicas e Queimaduras*. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Manual de condutas para tratamento de úlceras em hanseníase e diabetes*. 2ª ed., na. E ampl. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. 92 p.

BRASIL. Secretaria de Vigilância Epidemiológica. Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis, 2006. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/svs/area.cfm?id_area=448. Acessado em: 29 maio 2016.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Manual de condutas para úlceras neurotróficas e traumáticas*. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

CÂNDIDO, L. C. *Nova abordagem no tratamento de feridas*. São Paulo: SENAC, 2001.

CARMO, S.S.; CASTRO C.D.; RIOS V.S; SARQUIS M.G.A. Atualidades na assistência de enfermagem a portadores de úlcera venosa. *Rev Elet de Enferm*, Mai-Ago; 9(2): 506-517, 2007

CAVANAGH, M.H.; BURRELL, R.E.; NADWORN, P.L. Evaluating antimicrobial efficacy of new commercially available silver dressings. *Int Wound J*, 7: 394–405, 2010.

CHABY, G.; SENET, P.; VANEAU, M.; *et al.* Dressings for acute and chronic wounds: a systematic review. *Arch Dermatol* 2007; 143: 1297–304.

CHANG, A.C.; DEARMAN, B.; GREENWOOD, J.E. A Comparison of Wound Area Measurement Techniques: Visitrak versus Photography. *J Plastic Surg* (11): 158-66, 2011.

CLARK, R.A.F. *The molecular and cellular biology of wound repair*. 2ª ed. New York: Plenum Press, 1996.

CONSEJO INTERNACIONAL DE ENFERMERÍA. *La calidad, los costos y la enfermería*. (Trabalho apresentado no Dia Internacional De La Enfermería). Ginebra; 1993. [on line]. Disponível em: <http://www.icn.ch/psvaluesp.htm>. Acesso em 05/03/2017.

CONSELHO REGIONAL DE ENFERMAGEM (COREN). *Deliberação 65/00*. Dispõe sobre as competências dos profissionais de Enfermagem na prevenção e tratamento das lesões cutâneas. Belo Horizonte, 2000. p. 11.

DANTAS, D.V., TORRES, G.V., DANTAS, R.A.N. Assistência aos portadores de feridas: caracterização dos protocolos existentes no Brasil. *Cienc Cuid Saude*, Abr/Jun; 10(2):366-372, 2011.

DEALEY, C. *Cuidando de feridas: um guia para enfermeiras*. São Paulo: Atheneu: 1996.

DECLAIR, V. Aplicação de triglicérides de cadeia média (TCM) na prevenção de úlceras de decúbito. *Rev Bras Enf* 1994a, 84.

DIAS, A.L.P., SILVA, L.D. Perfil do portador de lesão crônica de pele: fundamento a autopercepção de qualidade de vida. *Esc. Anna Nery*, 10 (2): 280- 5, 2006.

DUE RKSEN, F. *Cirurgia reparadora e reabilitação em hanseníase*. Bauru: Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato, Instituto Lauro de Souza Lima, 363p. 1997.

ETUFUGH, C.N.; PHILLIPS, T.J. Venous ulcers. *Clin Dermatol* 2007; 25: 121–30.

FALABELLA, A.F. Debridement and wound bed preparation. *Dermatol. Ther.* 2006; 19: 317–25.

FERREIRA, A.M, CÂNDIDO, M.C.F.S, CÂNDIDO, M.A. O cuidado de pacientes com feridas e a construção da autonomia do enfermeiro. *Rev enferm UERJ* 2010; 18: 656–60.

FERREIRA, A.M; BOGAMIL, D.D.D.; TORMENA, P.C. O enfermeiro e o tratamento de feridas: em busca da autonomia do cuidado. *Arq ciências da saúde* 2008; 15: 105–9.

FRADE, M.A.C.; CURSI, I.B.; ANDRADE, F.F.; SOARES, S.C.; RIBEIRO, W.S.; SANTOS S.V.; et al. Úlcera de perna: um estudo de casos em Juiz de Fora-MG (Brasil) e região. *An Bras Dermatol*; 80 (1): 41-46, 2005.

GAMBA, M.A.; YAMADA, B.F.A. Úlceras vasculogênicas. In: JORGE, S.A.; DANTAS, S.R.P.E. *Abordagem multiprofissional do tratamento de feridas*. São Paulo: Atheneu, 2003. cap.16 pp. 239-259.

GORIN, D.R.; CORDTS, P.R.; LAMORTE, W.W.; MANZOIAN, J.O. The influence of wound geometry on the measurement of wound healing rates in clinical trials. *J Vasc Surg*, 23: 524-8, 1996.

GREY, J.E.; HARDING, K.G.; ENOCH, S. Venous and arterial leg ulcers. *BMJ Br Med J* 2006; 332: 347–50.

HOELZ, C.M.R. *Avaliação do conhecimento de enfermeiros da rede de atenção à saúde no município de Bauru (SP) sobre cuidado aos pacientes com feridas: um estudo transversal [tese de mestrado]*. Botucatu-SP, Universidade Estadual Paulista, 2015. 104 pp

HOFFMAN, A.S. Hydrogels for biomedical applications. *Adv Drug Deliv Na* ; 64: 18-23, 2012.

IRON, G.L. Avaliação de feridas. In: IRON G.L, ed. *Feridas: novas abordagens, manejo clínico e atlas em cores*, 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010; 143–56.

JOCKENHÖFER, F.; GOLLNICK, H.; HERBERGER, K.; *et al.* Aetiology, comorbidities and cofactors of chronic leg ulcers: retrospective evaluation of 1 000 patients from 10 specialised dermatological wound care centers in Germany. *Int Wound J* 2014; published online Dec 5. DOI: 10.1111/iwj.12387.

JORGE, M.T.; RIBEIRO, L.A. *Fundamentos para o conhecimento científico (área da saúde)*. Balieiros Ed, São Paulo, 2000.

JORGE, S.A; DANTAS, S.R.P.E. *Abordagem multiprofissional do tratamento de feridas*. São Paulo: Atheneu, 2005.

JOVANOVIĆ, Ž.; KRKLJES, A.; STOJKOVSKA, J.; *et al.* Synthesis and characterization of silver/poly(N-vinyl-2-pyrrolidone) hydrogel nanocomposite obtained by in situ radiolytic method. *Radiat. Phys. Chem* v. 80,1208–1215, 2011.

KANTOR, J.; MARGOLIS, D.J. A multicentre study of percentage change in venous leg ulcer area as a prognostic index of healing at 24 weeks. *BJ Derm*, 142: 960-64, 2000.

KANTOR, J.; MARGOLIS, D.J. Efficacy and prognostic value of simple wound measurements. *Arch Dermatol*; 134: 1571- 1574, 1998.

KOBAYASHI, R.M; LEITE, M.M.J. Desenvolvendo competências profissionais dos enfermeiros em serviço. *Rev. Bras. Enferm.* 2010; 63: 243–9.

KRISHNAN, S.; NASH, F.; BAKER, N.; FOWLER, D.; RAYMAN, G. Reduction in diabetic amputations over 11 years in a defined U.K. population: benefits of multidisciplinary team work and continuous prospective audit. *Diabetes Care* 2008; 31:99-101

LARSSON, J.; APELQVIST, J.; AGARDH, C.D.; STENSTRÖM, A. Decreasing incidence of major amputation in diabetic patients: a consequence of a multidisciplinary foot care team approach? *Diabet Med.* 1995; 12:770-6.

LAZARUS, G.S; COOPER, D.M.; KNIGHTON, D.R.; PERCORARO, R.E.; RODEHEAVER, G.; ROBSON, M.C. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Wound Repair Regen* 1994; 2: 165–70.

LEADEBAL, O.D.C. P; FILHO, W.D.F.; NÓBREGA, M.M. L; GALDINO, T.B. Análise das bases didático-pedagógicas para o ensino da sistematização da assistência enfermagem. *Rev Min Enferm* 2009; 13: 64–75.

LUGÃO, A.B.; LINCOPAN N.; SANTOS, P.M.; RIELLA, H.G.; ALCÂNTARA, M.T.S. *Hidrogel com nanopartículas de prata para feridas infectada com bactéria multirresistente*. Congresso Brasileiro de Tratamento de Feridas [resumo] 2013, João Pessoa-PB.

MAFFEI, F.H.A. Insuficiência venosa crônica: conceito, prevalência, etiopatogenia e fisiopatologia. 2ª Ed. Rio de Janeiro: Medsi, cap. 63, pp. 939-50, 1995.

MAFFEI, F.H.A; MAGALDI, C.; PINHO S.Z.; *et al.* Varicose veins and chronic venous insufficiency in Brazil: prevalence among 1755 inhabitants of a country town. *Int J Epidemiol* 1986; 15: 210-7.

MANDELBAUM, S.H.; PAMPADO D.I.; SANTIS, E; SANT'ANA MANDELBAUM, M.H. Cicatrização: Conceitos atuais e recursos auxiliares - Parte II. *An. Bras. Dermatol.* 2003; **78**: 525-42

MANI, R.; FALANGA, V.; SHEARMAN, C.; SANDEMAN, D. Clinical aspects of lower limb ulceration. *Chronic Wound Healing*. London: WB Saunders; 1999. p. 4-25.

MARGOLIS, D.J.; GROSS, E.A.; WOOD, C.R.; LAZARUS, G.S. Planimetric rate of healing in venous ulcers of the leg treated with pressure bandage and hydrocolloid dressing. *Journal Amer Acad of Derm*, 1993; 28 (3): 418-421.

MEISSNER, M.H. Venous ulcer care: which dressings are cost effective? *Phlebol J Venous Dis* 2014; 29: 174-80.

MINATEL, D.G.; ENWEMEKA, C.S.; FRANÇA, S.C.; FRADE, M.A.C. Fototerapia (LEDs 660/890nm) no tratamento de úlceras de perna em pacientes diabéticos: estudo de caso. *Na Bras Dermatol* 2009; 84(3): 279-83.

MORAIS, G.F.C.; OLIVEIRA, S.H.S.; SOARES, M.J.G.O. Avaliação de feridas pelos enfermeiros de instituições hospitalares da rede pública. *Texto Contexto-Enferm*, 2008; 17 (1): 98-105.

NAIR, L.S.; LAURENCIN, C.T. Silver nanoparticles: Synthesis and therapeutic applications. *J. Biomed Nanotech*, v. 3, 301-316, 2007.

NASCIMENTO, O.J.M. Leprosy neuropathy: clinical presentations. *Arq Neuropsiquiatr* 2013; 71: 661-6.

NEVES, P.R.; MAMIZUKA, E.M.; LEVY, C.E.; LINCOPAN, N. *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente: um problema endêmico no Brasil. *J. Bras. Patol. Med. Lab* 2011, v. 47, n. 4, p. 409-420.

OLIVEIRA, M.J.A. *Obtenção de membranas de hidrogéis para tratamento alternativo de Leishmania tegumentar [tese de doutorado]*. São Paulo-SP: IPEN, Universidade de São Paulo, 2013. 167p

O'MEARA, S.; CULLUM, N.A.; NELSON, E.A. Compression for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD000265.

PALADINI, F.; MEIKLE S.T.; COOPER I.R.; et al. Silver-doped self-assembling di-phenylalanine 72TTP72gels as wound dressing biomaterials. *J Mater Sci: Mater Med*, 24: 2461-72, 2013.

PEPPAS, N.A.; BURES, P.; LEOBANDUNG, W.; ICHIKAWA, H. Hydrogels in pharmaceutical formulations. *Eur. J. Pharm. Biopharm*, v. 50, n.1, 27-46, 2000.

PHILLIPS, C.J.; HUMPHREYS I.; FLETCHER J.; et al. Estimating the costs associated with the management of patients with chronic wounds using linked routine data. *Int Wound J*, 13 (6):1193-97, 2016.

POLETTI, N.A.A. *O cuidado de enfermagem a pacientes com feridas crônicas: a busca de evidências para a prática*. 269 f. Dissertação (Mestrado) Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2000.

RODEHEAVER, G.T. Pressure ulcer debridement and cleansing: A review of current literature. *OWM*, 1999; 45(1): 80-5.

ROSEIRO, A C Gonzalez P V, Nery, J.A.C. Mendonça IRSM, Azulay RD. Mal perfurante plantar. estudo de 50 casos. *An Acad Nac Med* 1996; 156: 5-8.

ROSIK, J.M., ULANSKI P, PAJEWSKI L.A.; YOSHII, F.; MAKUUCHI, K. Radiation formation of hydrogels for biomedical purposes. Some remarks and comments. *Radiat Phys Chem*, 46 (2): 161-8, 1995.

SAAR, S.R.C. Considerações sobre infecções de feridas. In: BORGES EL, SAAR SRC, MAGALHÃES MBB, GOMES FSL, LIMA VLAN, eds. *Feridas: como tratar*, 2a ed. Belo Horizonte - MG: Editora Coopmed Ltda, 2008: 79-94.

SAAR, S.R.C.; LIMA, V.L.A.N. Avaliação da pessoa portadora de ferida. In: Borges EL, Saar SRC, Magalhães MBB, Gomes FSL, Lima VLAN, eds. *Feridas: como tratar*. Belo Horizonte - MG, 2007: 55-77.

SANTOS, V.L.C.G.S. Ensino especializado de Estomatoterapia no Brasil: 1990-1995. *Rev. Latinoam. Enfermagem*, Ribeirão Preto, v. 6, n. 3, p. 43-54, jul. 1998.

SARQUIS, M.G.A. *Custos de Tratamentos de Feridas*. Disponível [online] 2005 em <<http://www.socurativos.com.br>> Acessado em: 10 set 2016.

SCRIVEN, J.M.; HARTSHORNE, T.; BELL, P.R.; NAYLOR, A.R.; LONDON, N.J. Single-visit venous ulcer assessment clinic: the first year. *Br J Surg*. 1997; 84:334-6.

SEN, C. K.; GORDILLO, G. M.; ROY, S.; KIRSNER, R.; LAMBERT, L.; et al. Human skin wounds: A major and snowballing threat to public health and the economy. *Wound Rep Regen* 2009; 17 763–771.

SHIN, H.S.; YANG, H.J.; KIM, S.B.; LEEB, M.S. Mechanism of growth of colloidal silver nanoparticles stabilized by polyvinyl pyrrolidone in γ -irradiated silver nitrate solution. *J. Coll. Interf. Sci.* v. 274, p. 89–94, 2004.

SIBBALD, R.G.; ORSTED, H.; SCHULTZ, G.S.; COUTTS, P.; KEAST, D. Preparing the wound bed 2003: focus on infection and inflammation. *Ostomy Wound Manage* 2003; 49: 23–51.

SIDDIQUI, A.R.; BERNSTEIN, J.M. Chronic wound infection: Facts and controversies. *Clinics in Dermatology*, 28: 519–26, 2010.

SILVA, R.C.L.; FIGUEIREDO, N.M.A.; MEIRELES, I.B. *Feridas: fundamentos e atualizações em Enfermagem*. Ed. Yendis, SP. 2ª ed 2008; p. 186-9

SMANIOTTO, P.H.S.; FERREIRA, M.C.; ISAACC.; GALLI, R. Sistematização de curativos para o tratamento clínico das feridas. *Rev Bras Cir Plást*, 27 (4): 623-26, 2012.

STEED, D.L.; ATTINGER, C.; COLAIZZI, T.; et al. Guidelines for the treatment of diabetic ulcers. *Wound Repair Regen*. 2006; 14: 680–92.

TIAN, J.; KENNETH, K. Y.; CHI-MING, H.O, W.; LOK, C.; YU, W.; CHE, C.H.I.; CHIU, J.; TAM, P.K.H. Topical Delivery of Silver Nanoparticles Promotes Wound Healing. *Chem. Med. Chem* v. 2, p.129 – 136, 2007.

TODAR, K. *Bacterial Resistance to Antibiotics em Todar's Online Textbook of Bacteriology*. [s.d.] Disponível em: <<http://textbookofbacteriology.net/resantimicrobial.html>> Acesso em 10 ago 2016

TORRES, G.V.; COSTA, I.K.F.; DANTAS, D.V.; FARIAS, T.Y.A.; NUNES, J.P.; DEODATO, O.O.N. Elderly people with venous ulcers treated in primary and tertiary levels: sociodemographics characterization, of health and assistance. *Rev Enferm UFPE* [on line]; 3 (4): 929-37, 2009.

VALENCIA, I.C.; FALABELLA, A.; KIRSNER, R.S.; EAGLSTEIN, W.H. Chronic venous insufficiency and venous leg ulceration. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 44:401-21.

VENKAT, N.K.M.; ZHANG, P.; KANAYA, A.M.; et al. Diabetes: the pandemic and potential solutions. In: Jaminson, Breman Measham (eds.). In: *Disease Control Priorities in Developing Countries* (2 ed). Word Bank- Oxford University Press, 2006; p. 591-604.

VIG, S.; DOWSETT, C.; BERG, L.; *et al.* Evidence-based recommendations for the use of negative pressure wound therapy in chronic wounds: Steps towards an international consensus. *J. Tissue Viability* 2011; 20. DOI:10.1016/j.jtv.2011.07.002.

VOWDEN, K.R.; VOWDEN, P. Hand-held Doppler assessment for peripheral arterial disease. *Journal of Wound Care* 1996; 5(3) mar 125-8.

WEITZ, J.I. Diagnoseis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation* 1996; 94:3026-49.

WRIGHT, J.B.; LAM, K.; BURET, A.G.; OLSON, M.E.; BURRELL, R.E. Early healing events in a porcine model of contaminated wounds: effects of nanocrystalline silver on matrix metalloproteinase, cell apoptosis, and healing. *Wound Repair Regen* 2002; 10(3):141-51.

WRIGHT, J.B., LAM K., BURRELL, R.E. Wound management in an era of increasing bacterial antibiotic resistance: a role for topical silver treatment. *Am. Journal of Infec Control*; 1998; 26 (6): 572-77.

ZIEGLER, K.; GÖRL, R.; EFFI, J. Reduced Cellular Toxicity of a New Silver Containing Antimicrobial Dressing and Clinical Performance in Non-Healing Wounds. *Skin Pharmacol Physiol*; 2006; 19: 140–146.

10. ANEXOS

ANEXO A

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado para participar da pesquisa: **Análise do Processo de Cicatrização em Feridas Crônicas com o Uso Tópico de Hidrogel com nanopartículas de prata**. Este estudo está sob a responsabilidade dos pesquisadores: Profa. Dra. Isabela Maria Bernardes Goulart e do Enf^o Juliano Gonçalves de Araújo. Sua participação não é obrigatória e a qualquer momento você pode desistir de participar. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição.

O objetivo deste estudo é: verificar a eficiência dos curativos de hidrogel com prata, alginato de cálcio com prata e espuma com prata no tratamento tópico de feridas crônicas dos pacientes do setor de curativos do CREDESH.

Esses curativos trazem como benefícios o alívio da dor, a manutenção da umidade no local da ferida, redução da carga bacteriana com consequente diminuição do processo infeccioso e inflamatório, promovendo a aceleração do processo de cicatrização. Em relação aos riscos, há o risco baixo de identificação do sujeito, que será amenizado identificando os mesmos com número de prontuários e siglas. Além disso, o paciente pode apresentar sensibilidade a algum componente dos curativos, nesse caso ele será excluído do estudo. Todas informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais, assegurando o sigilo sobre a participação de acordo com a Resolução 466/2012/CNS.

O acesso e uso dos dados de prontuário dos participantes só serão utilizados com a permissão dos mesmos e também não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação.

Os curativos serão utilizados exclusivamente em contato direto com as feridas 3 vezes por semana num período total de 4 semanas. Estes curativos se enquadram na categoria de correlatos que, de acordo com a ANVISA, são produtos ligados à defesa da saúde individual e coletiva, e que não são considerados medicamentos.

Você não terá nenhum prejuízo ou gasto por participar desta pesquisa, caso necessário será garantido o direito de assistência integral gratuita devido a danos decorrentes da participação na pesquisa pelo tempo que for necessário, além de direito a indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Você receberá uma via deste termo onde consta o telefone e o endereço institucional dos pesquisadores: Prof^a Dr^a Isabela Maria B. Goulart ou Enf^o Juliano Gonçalves de Araújo – CREDESH – Av. Aspirante Mega, 77 B. Jaraguá – 34-32167872 (horário comercial de segunda a sexta-feira), podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação.

Também poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/UFU) na Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, Campus Santa Mônica – Uberlândia –MG, CEP: 38408-100; fone: 34-32394131 no horário das 14:30 às 18:00, de segunda a quinta-feira.

Data:

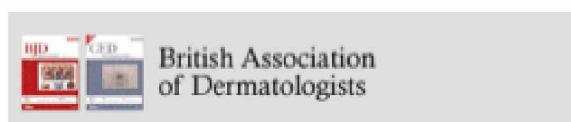
Assinatura dos pesquisadores

Eu aceito participar do projeto acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

Participante da pesquisa

ANEXO C – Artigo submetido à revista *British Journal of Dermatology*

British Journal of Dermatology



Efficiency of hydrogel with silver nanoparticle dressings in the healing of chronic wounds: randomized clinical trial

Journal:	<i>British Journal of Dermatology</i>
Manuscript ID	BJD-2017-0282
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	01-Feb-2017
Complete List of Authors:	<p>ARAUJO, JULIANO GONCALVES; Universidade Federal de Uberlândia, CREDESH</p> <p>Lugão, Ademar; Instituto de Pesquisas Energeticas e Nucleares</p> <p>Oliveira, Maria José; Instituto de Pesquisas Energética e Nuclares, Centro de Química e Meio Ambiente</p> <p>Antunes, Douglas; Universidade Federal de Uberlândia, CREDESH</p> <p>Alcântara, Mara ; Instituto de Pesquisa Energéticas e Nucleares - IPEN, Centro de Química e Meio Ambiente</p> <p>Goulart, Isabela Maria; Universidade Federal de Uberlândia, CREDESH</p>
Keywords:	hydrogel, nanoparticles, dressings, healing of wounds, silver

SCHOLARONE™
Manuscripts

Efficiency of hydrogel with silver nanoparticle dressings in the healing of chronic wounds: randomized clinical trial

ARAÚJO JG^{1,2}; LUGÃO AB³; OLIVEIRA MJA³; ALCÂNTARA MTS³; ANTUNES DE²; GOULART IMB^{1,2}

1- Centre of National Reference in Sanitary and Leprosy Dermatology (CREDESH), Hospital of Clinics (HC), Federal University of Uberlândia (UFU) – Minas Gerais.

2- Post-Graduate Programme of Health Sciences, Faculty of Medicine, UFU/MG.

3 – Institute of Energetic and Nuclear Research – IPEN – USP, São Paulo/SP.

Abstract

Chronic wounds pose a serious problem to public health in Brazil due to the large number of people affected, generating enormous public spending on treatment, as well as noticeably interfering in the quality of life of this population. The search for new, more effective and less onerous therapies has been challenging for the health institutions and professionals who treat these illnesses. Our aim is to evaluate the healing process in chronic wounds with topical use of experimental hydrogel dressings with silver nanoparticles (HNPAg), comparing them with dressings of calcium alginate with silver and silver polyurethane foam. We invited 30 participants suffering from chronic wounds, who were randomized into 3 groups, each one receiving only one kind of treatment during 4 consecutive weeks. All wounds were photographed weekly using IMAGEJ 1.51 software for digital measurement of the areas. Analysis of variance (ANOVA) was used, one- and two-way, in order to compare the averages between treatments and other variables, as well as *Pearson* correlation to verify if there was any connection between healing rate, treatment and number of weeks, using *Bioestat* 5.3 software with a significance level of 0.05. We verified that the HNPAg presented a higher final average healing rate (32.37%) compared to the hydrogel and foam (26.61 and 24.12%), respectively ($p=0.0019$); and a lower total treatment cost in the period analysed (R\$179.00, R\$3,967.00 and R\$ 5,569.00), respectively ($p<0.0001$). Therefore, the HNPAg proved to be an effective, practical and cheap treatment, offering a viable option for use in public health institutions.

UNIVERSAL TERMS: Healing of wounds, Hydrogel, Nanoparticles, Silver, Dressings.

Introduction

Chronic wounds are defined as those which are unable to progress through an orderly and timely reparative process in order to produce anatomical and functional integrity over a period of 3 or 4 weeks.¹

These types of illnesses, regardless of etiology, are serious injuries to subjacent skin and tissue which cause sufferers great problems, such as permanent pain, disability, suffering, loss of self-esteem, social isolation, financial expenses, absence from work and psychosocial alterations that demand ongoing and complex treatment, having a huge impact on family relationships.²⁻³

In public health services, the most frequent ulcers are those of poisonous, arterial and hypertensive causes, due to pressure and neurotrophic factors, the majority of which are of prolonged evolution and unstable therapeutic responses, elevating public spending on the treatment of these illnesses.⁴

Recent work in Wales using an integrated database showed that 6% of the population have chronic wounds and that they consume almost £ 330 million per year, which is equivalent to 5.5% of the National Health Service's budget for the country.⁵

In Brazil there is no precise data to be found regarding costs for this kind of treatment.⁶ In developing countries it is estimated that 1% to 2% of the population will experience a chronic wound during their lifetime and in the United States the cost of treatment for just one ulcer is of US \$ 8,000 and if infected then approximately US\$ 17,000 per year; worldwide spending on this kind of treatment adds up to US\$ 13 to US\$ 15 billion annually.⁷

It is also apparent that ulcers are recurrent and disabling, having severe repercussions on sufferers' ambulation. They demand ongoing and complex treatment, are the cause of prolonged lesions and are often responsible for significant rates of morbidity and mortality.⁸⁻⁹

Caring for wounds demands interdisciplinary action, the adoption of protocols, specific knowledge, technical ability, articulation between the levels of complexity of assistance in the Brazilian health system and the active participation of the sufferers of these lesions and their families, all from a holistic point of view.¹⁰⁻¹¹

Dressings containing silver have generally been used for many years in the treatment of chronic ulcers, covering a large variety of products (alginate, foams, fabrics and others).¹³⁻¹⁸ They mainly aim to reduce the biological load of the wound, treat the local infection and avoid systemic dissemination.¹⁹⁻²¹

The hydrogels are important biomaterials due to their properties, such as an elevated level of water which contributes to its superior biocompatibility;²² low interfacial tension between the surface of the hydrogel and an aqueous solution, offering a low tendency for cellular adhesion and adsorption of protein from bodily fluids; physical properties similar to those of

human tissue, such as the soft and elastic consistency shown by some hydrogels, minimizing mechanical irritation through friction.²³

It is apparent that the synthesis and production of hydrogels follow two main fields: polymer matrices for controlled drug release and the area of dressings for the treatment of wounds and burns.²⁴

In this context, the hydrogel with HNPAg irradiated with ⁶⁰Co gamma fit into these new technologies for wound treatment. Its use has not yet spread through the public health institutions of Brazil and does not appear in the Health Ministry's treatment manuals.⁴

The aim of this paper was to evaluate the effectiveness of the experimental dressing made with hydrogel with silver nanoparticles in the healing process of patients' chronic wounds, comparing it with 2 other types of coverings containing silver in their composition and that are already consolidated in the market, calculating the average healing rate of each treatment, as well as their total costs, and gathering information on their effectiveness and economical viability, in order to subsidize public health policies for this neglected population.

Patients and Methods

Casuistry

We invited 30 patients suffering from chronic wounds of difficult healing, of different etiologies, over 18 years old, of both sexes and who receive treatment in the dressings sector of CREDESH – UFU*, to participate in the study.

**Federal University of Uberlândia*

Criteria for eligibility and ineligibility of patients

In this study the criteria for eligibility were people who had been suffering from wounds for more than 30 days, regardless of etiology and gender, over 18 years old and who had signed the informed consent form.

The criteria for ineligibility were those who suffered from wounds but were unable to go to CREDESH in the periods determined for registration and measurement of the wounds, even having been offered bus tickets for daily urban transport; those who could not exclusively use the dressings cited in the research and those who refused to use the coverings.

Methods

The selected participants were randomized in blocks²⁵ of 3 groups with 10 patients in each, being that the first group (Group 1) had their wounds treated exclusively, topically, with

HNPAG. The second group (Group 2) had their treatment done just with dressings containing calcium alginate with silver, and the third group (Group 3) used only dressings with silver polyurethane foam. (Images 1, 2 and 3)

The dressings available on the market, calcium alginate with silver and polyurethane foam with silver, were acquired with resources from CREDESH and the hydrogel with silver nanoparticles dressings were provided for the project by the IPEN management.

Over four weeks the dressings were changed three times a week. All patients followed the protocol for cleaning the wound with 0.9% saline solution and then, for each group, the respective dressing was applied according to the size of the wound, being that for group 1 the hydrogel was applied in a layer of 5mm. (Images 1, 2 and 3).

All patients had their wounds registered through digital imaging at a resolution of 3264 x 2448 pixels and analysed by IMAGEJ 1.51 software which took a linear measurement (length x width) and measured the surface area of the wound on days 0, 7, 14, 21 and 28 (Images 1, 2 and 3).

Image analysis

The photographic method is a precise way of measuring the area of the wound and is an appropriate technique for clean wounds, whether contaminated or not, since contact with the hospital bed is avoided, avoiding the risk of contamination and damage to the wound bed, as well as the discomfort of the patient. ^{26, 27}

Digital images of the wounds were taken at a resolution of 3264 x 2448 pixels and analysed using IMAGEJ ® 1.51 software (<http://imagej.nih.gov/ij/>). The images of the wounds were taken on days 0, 7, 14, 21 and 28 of treatment, for visual verification of the evolution of the healing process and measurement of their size (surface area, length and width) calculating the percentual variation of the wound areas over this period.

These measurements were taken by the same researcher; 5 measurements were taken of each wound and their average value was used. Therefore, the study was not blinded by the restricted number of researchers available to take the measurements.

Calculation of wound healing rates

The healing rates (degree of contraction) per week of the participants' wounds were calculated according to the following equation: $\Delta A_{(a-b)} = (A_b - A_a) / A_a \times 100$, where A is the

surface area, a is the start of the observation period (weeks) and e b is the end of observation. ²⁸⁻²⁹

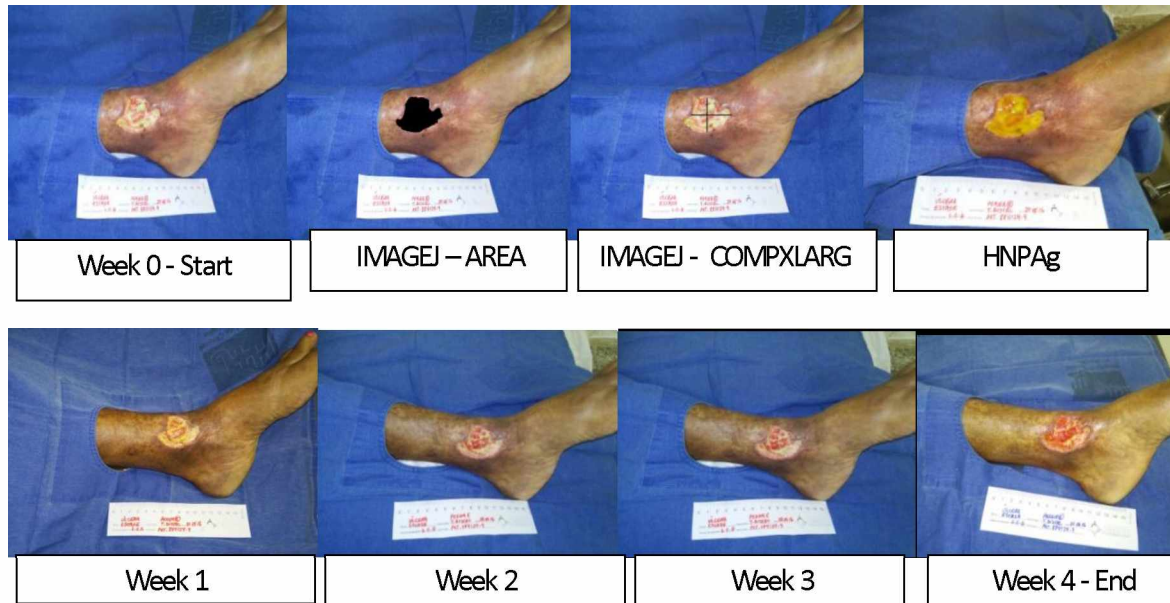


Image 1 – Example of a participant of the HNP treatment - GROUP 1 - demonstrating how the measurements of the surface areas and dimensions were done (length x width) from the start of treatment (week 0) to the end (week 4) through IMAGEJ software

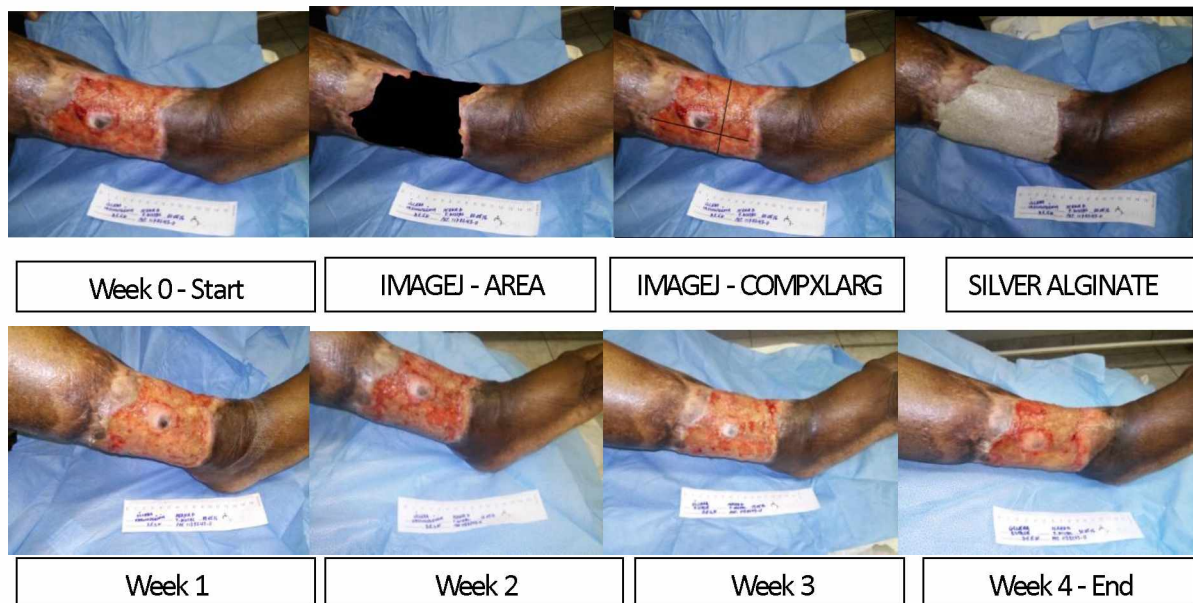
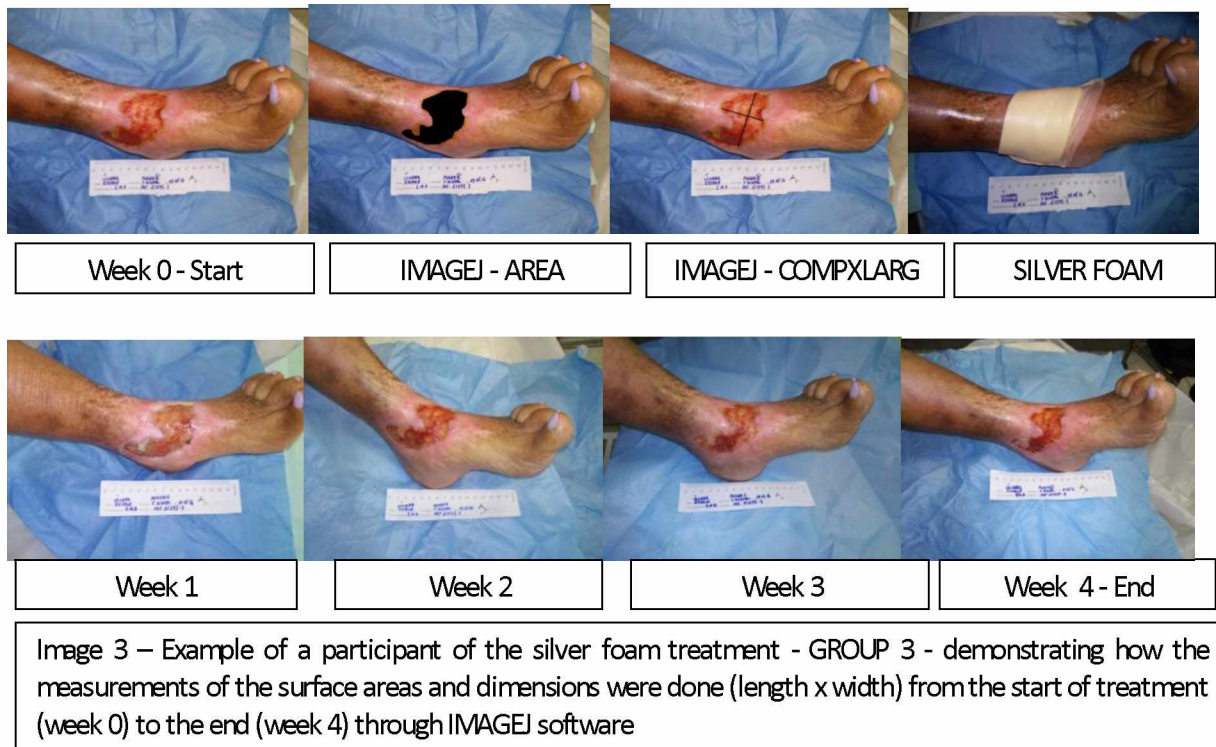


Image 2 – Example of a participant of the silver alginate treatment - GROUP 2 - demonstrating how the measurements of the surface areas and dimensions were done (length x width) from the start of treatment (week 0) to the end (week 4) through IMAGEJ software



Production of hydrogel with silver nanoparticles

IPEN with the support of the International Atomic Energy Agency (IAEA) nationalized the technology developed by Rosiak and collaborators³⁰ through the polymeric biomaterials laboratory. With the supervision of the inventor himself, Professor Rosiak, a polymeric hydrophilic system was developed with a poly n-vinyl-2-pyrrolidone (PVP) base, polyethylene glycol (PEG) and agar, reticulated and sterilized through ionizing radiation (⁶⁰Co), having the appropriate characteristics to be used as an advanced low-cost dressing.²³

IPEN, under the leadership of Dr. Ademir Lugão, continued to develop the product, adapting it to the specific needs of the country's doctors with the incorporation of silver nanoparticles. The PVP and silver nanoparticle-based hydrogels immediately showed their adequacy in use as a covering for wounds, in view of their capacity to maintain a humid environment and combat infection.³¹

Ethical issues

The project was approved by the Committee of Ethical Research at UFU with Opinion nº 1.479.016 in agreement with Resolution nº 196/96 of the National Health Council, regarding research on human beings.

The participants voluntarily signed an Informed Consent Form, provided by the researchers at CREDESH.

Statistical Analysis

The Shapiro-Wilk test was applied for small samples with the objective of testing the normality of the variables: type of treatment, weeks, healing rate and costs, amongst others. The level of significance – alpha – was set at 5% (0.5), considered within that which the researcher admits to finding as a significant difference between the parameters analysed (average).

To test the null and alternative hypotheses, the one-way Analysis of Variance parametric test (ANOVA) was applied to compare the average of a determined variable present in three or more groups, evaluating just one factor, such as type of treatment and healing rates, in 4 different time periods (weeks) within the same group.

For the simultaneous analysis of two factors, type of treatment and healing rate in different weeks, two-way ANOVA was used, verifying the difference between the groups (treatment) and between the blocks (interval between weeks). The ratio $F > 1$ and p-value lower than 0.05 indicates that the variation between groups is greater than the variation within the group, that is, there is at least one difference between the treatments and/or between the blocks. Where there was at least one difference between treatment and weekly intervals, we opted for the Tukey multiple comparison test (post-hoc test) to check, pairwise, the localization of the true statistically significant difference.

Pearson correlation was applied to check the magnitude and the direction of the relationship between the variables healing rate (dependent variable) and its predictive (type of treatment and weeks). In this way, r (correlation coefficient) verified as different to 0 with $p < 0.05$, shows the intensity of the healing rate and whether it increases or decreases in the period of time analysed, in accordance with the different treatments offered in this study.

The software used to carry out all tests was BIOESTAT 5.3.

Results

The patient sample was made up of 13 (43.3%) women and 17 (56.7%) men, with an average age of 65.8, being that the average age for group 1 was 70.5 ($DP = \pm 12.53$); for group 2 it was 65.3 ($DP = \pm 11.52$) and for group 3, 61.7 ($DP = \pm 12.31$), with no statistical differences between the averages ($F = 1.35$ and $p = 0.283$). The average duration of the wounds was of 5.3 years, those of group 1 was of 4.6 years ($DP = \pm 6.39$), while those of

group 2 was of 6.0 (DP=±6.96) and those of group 3, 5.4 years (DP=±4.94), with no statistical differences between the averages (T=0.11 and p-value 0.897). The average surface area at the start of treatment was of 20.4 cm², being that the HNPAg presented 17.0 cm² (DP=±8.36), while the silver alginate and foam dressings had surface areas of 28.4 cm² (DP=±39.25) and 19.8 cm² (DP=±14.95) respectively, also with no significant difference (F=0.57; p>0.05) (table 1).

Table 1. Epidemiologic and clinical characteristics of study participants

	Silver Alginate (n=10)	Silver Foam (n=10)	HNPAg (n=10)	TOTAL
Average age – years (S.D.)	65.3 (±11.52)	61.7 (±12.31)	70.5 (±12.53)	
Sex – female	4 (40%)	6 (60%)	3 (30%)	13 (43.3%)
- male	6 (60%)	4 (40%)	7 (70%)	17 (56.7%)
Average wound time – years (S.D.)	6 (±6.96)	5.4 (±4.94)	4.6 (±12.53)	
Average initial wound surface area – cm ² (S.D.)	28.4 (±39.25)	19.8 (±14.95)	17.0 (±8.36)	
Localization of wounds (n=47)				
Knee	0	1	0	1
Hallux	0	0	1	1
Lateral malleolus	3	3	2	8
Medial malleolus	2	2	1	5
Foot (back and toes)	3	0	1	4
Plantar	0	1	1	2
Middle third of the leg	6	1	5	12
Distal third of the leg	3	4	5	12
Proximal third of the leg	1	0	0	1
Calcaneus	1	0	0	1

Key – SD: standard deviation

HNPAg – hydrogel with nanoparticles of silver

Regarding the healing rate, we saw that there was a significant difference between the treatments (p<0.0002), being that the HNPAg showed a higher final average healing rate (32.37%) compared to the silver alginate and the silver foam (26.61 and 24.12% respectively) (table 2); as well as having the lowest total cost for treatment (R\$ 179.00, R\$ 3,967.00 and R\$ 5,569.00 respectively) (p<0.0001) over the period analysed (table 3).

Table 2 - Average healing rate $\Delta A_{(0-n)}$ between weeks for each treatment

Healing Rate in Weeks	Treatments			Grand total (Average)
	Alginate	Foam	HNPAg	
Weeks 0-1	0.64	2.30	10.10	4.29
Weeks 0-2	6.81	5.36	16.78	9.84
Weeks 0-3	13.40	14.61	25.23	17.73
Weeks 0-4	26.61	24.12	32.37	27.70

Table - 3 Weekly costs regarding treatments with alginate, foam and HNPAg

Weeks	Treatments		
	Alginate (R\$)	Foam (R\$)	HNPAg (R\$)
1	991.80	1392.30	49.20
2	991.80	1392.30	45.90
3	991.80	1392.30	42.60
4	991.80	1392.30	41.10
Grand total	3967.20	5569.20	178.80

Discussion

This study evaluated the healing process of chronic wounds with three types of dressings with silver: calcium alginate, polyurethane foam and HNPAg, applied over four weeks on patients with chronic wounds. It stands to be highlighted that not one of the three dressings is available to treat patients with chronic wounds on the Public Health System (SUS), which does cite some products in its manuals, but users only have access to, at most, 0.9% saline solution and essential fatty acids (EFAs), due to the lack of resources in public health units.³⁰ Therefore, we are dealing with a neglected population.

With the intention of favouring this population, the principles that confer legitimacy to the public health system, universality (access guarantee), integrality (integral and integrated care) and equity (access equality),³² this study seeks to evaluate an effective and efficient

alternative for the treatment of patients with chronic wounds, since the Brazilian health system at this time is unable to meet the need for dressings for patients with chronic wounds. This study evaluated and compared three kinds of dressings applied to three groups of patients with chronic wounds. In a previous study²⁸ it was concluded that evaluating the efficiency of a wound treatment at its initial stage, that is, in the first 4 weeks, is important as a predictive healing factor, making it possible to avoid unnecessary spending well before the final impact becomes clear. It further stated that the percentual alteration to the surface area of the wound in this treatment period represents an effective tool in foreseeing a lack of healing within 24 weeks of treatment, reporting that 75% of the individuals whose wounds increased in size in up to 3% over this period, within 24 weeks would be completely healed. On the other hand, it showed that 68% of the individuals whose wounds increased more than 3% would not be healed in 24 weeks.

Furthermore, we saw that the healing rate was not dependent on the size of the wound ($p < 0.05$), in the same way as in other studies, making this the ideal methodology for comparing healing rates.^{28, 33, 34}

In our study we found that 29 (96.7%) of our patients had, by the end of the evaluation, a reduction in the surface area of their wounds, proving that the treatment with advanced dressings accelerated the healing process, which had not been observed with conventional dressings.³⁵ The healing rate with the use of HNPAg was significantly higher than the alginate and silver foam dressings ($p < 0.0002$), proving itself to be effective.

In another study³⁶ favourable results were shown in relation to the healing process, in which 22 patients with chronic leg ulcers, from varying etiologies, were treated with HNPAg, being that the initial average surface area of the wound was of 51.76 cm² and the final average surface area was 16.28 cm², resulting in an average healing rate of 68%. However, this study did not have a control group and the evaluation time was less than 4 weeks.

Silver-based technology offers benefits that ease the healing of wounds. Studies show that nanocrystalline silver can play a role in improving the initial phases of the healing of wounds and increase in cellular apoptosis. Silver-based antimicrobial dressings can also cause cellular toxicity, however, it has been proven that low concentrations of silver nanoparticles causes minimal cellular toxicity in mammals. It was also reported that silver nanoparticles were free from cytotoxicity *in vitro* and presented high antibacterial activity against multi-resistant bacteria.³⁷⁻⁴⁰

Hydrogels are used as dressings because of their highly absorptive properties on the site of the wound and their capacity to maintain a humid environment to promote healing of the wounds, as well as the regeneration of damaged or lost tissue. They also present many interesting properties such as: hydrophilicity, an elevated capacity for dilation, lack of toxicity and biocompatibility.^{30, 40} The HNPAg dressing tested in our study presents these

aforementioned characteristics and also possesses physical properties like softness, flexibility, adhesion and low temperatures due to the continuous evaporation of water and, most importantly, the bactericidal action of the silver, providing a satisfactory environment on the surface of the wound for the healing process.^{23, 24, 31}

The cost of treatment is a determining factor in the choice of therapy, especially in under-developed countries that have few resources available for these means. The regular registration of the state of a wound establishes a healing profile for each one which can be used to identify, for example, the healing time or the impact of complications to the ulcers during the healing time³¹. In that sense, regarding the cost of HNPAG dressings, we can affirm that they have shown themselves to be extremely viable in the treatment of wounds, since they reduce healing time and consequently reduce the final cost ($p < 0.0001$); as well as the unitary cost being very low (R\$ 3.00) in comparison to the other two dressings evaluated (R\$ 90.00 each).

Regarding the IMAGEJ® software, we can affirm that it proved itself to be a useful tool in the wound evaluation process, as it allowed us to precisely measure their size in order to calculate the healing rates. However, the limitation of this software lies in its inability to measure the depth of the lesions and also in the unprecise measurement of circular leg wounds, as well as their dimensions (surface area, length and width), as the programme is restricted in evaluating this kind of lesion completely, offering only a plane view, being unable to visualize in a three-dimensional way.

Another limitation to our study which may have influenced results was regarding the clinical characteristics of the research participants, having proven to be very difficult to encounter individuals to be randomly allocated to the three groups having similar clinical characteristics, such as: wound etiology (poisonous, arterial and neuropathic, amongst others), related illnesses (diabetes, leprosy, high blood pressure) and risk factors (smoking, mobility, alcoholism). However, these confounding variables were probably minimized, since the distribution process of the participants to the groups was random.

We conclude that this study shows that topical treatment with HNPAG is an effective, practical and cheap treatment, as it significantly accelerated the healing process of all of the participants of group 1 and drastically reduced treatment costs, which could favour access to health services. Therefore, HNPAG could be a treatment option for chronic wounds and, due to its low cost, viable for acquisition by the public health institutions of developing countries like Brazil.

In that sense, other future studies are necessary to allow for advances in this research, such as immunohistological analyses of wounds, linking the expression of cytokines to the healing process; as well as the evaluation of factors regarding the improvement to quality of life, such as pain reduction.

Thanks: To the team at the Centre of National Reference in Sanitary and Leprosy Dermatology of the Federal University of Uberlândia/MG, and especially to the team in the dressings sector for the care offered to patients with chronic wounds.

Financial support: This research was sponsored by the National Health Fund/Health Ministry of Brazil and by IPEN/SP, who kindly donated the hydrogel dressings with silver nanoparticles.

Bibliography

1. Smariotto PHS, Ferreira MC, Isaac C, Galli R. Sistematização de curativos para o tratamento clínico das feridas. *Rev. Bras. Cir. Plást* 2012; 27 (4): 623-26
2. Torres GV, Costa IKF, Dantas DV, Farias TYA, Nunes JP, Deodato OON et al. Elderly people with venous ulcers treated in primary and tertiary levels: sociodemographics characterization, of health and assistance. *Rev Enferm UFPE [on line]* 2009; 3 (4): 929-37.
3. Dantas, DV. Assistência aos portadores de úlceras venosas: proposta de um protocolo [dissertação]. Natal (RN): Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2010. 110 p
4. Ministério da Saúde (BRA). Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de condutas para tratamento de úlceras em hanseníase e diabetes. 2ª ed., rev. e ampl. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.
5. Phillips CJ, Humphreys I, Fletcher J et al. Estimating the costs associated with the management of patients with chronic wounds using linked routine data. *Int Wound J* 2016; 13 (6):1193-97.
6. Baptista CMC, Castilho V. Levantamento do custo do procedimento com bota de Unna em pacientes com úlcera venosa. *Rev Latino-Am Enfer* 2006; 14(6).
7. Siddiqui AR, Bernstein JM. Chronic wound infection: Facts and controversies. *Clinics in Dermatology* 2010; 28: 519–26.
8. Moraes GFC, Oliveira SHS, Soares MJGO. Avaliação de feridas pelos enfermeiros de instituições hospitalares da rede pública. *Texto Contexto-Enferm* 2008; 17 (1): 98-105.
9. Carmo SS, Castro CD, Rios VS, Sarquis MGA. Atualidades na assistência de enfermagem a portadores de úlcera venosa. *Rev Eletr Enf* 2007; 9 (2): 506-17.

10. Frade MAC, Cursi IB, Andrade FF, Soares, SC, Ribeiro WS, Santos SV et al. Úlcera de perna: um estudo de casos em Juiz de Fora-MG (Brasil) e região. *An Bras Dermatol*. 2005; 80 (1): 41-46.
11. Dias ALP, Silva LD. Perfil do portador de lesão crônica de pele: fundamento a autopercepção de qualidade de vida. *Esc. Anna Nery*. 2006; 10 (2): 280- 5.
13. www.systagenix.com.br/our-products/antimicrobial/silvercoelandtrade-312. Acessado 08/01/2017
14. www.pharmaplast-online.net/product/pharma-foam-comfort-silver-2. Acessado 08/01/2017
15. www.smith-nephew.com/key-products/advanced-wound-management/acticoat/ Acessado 08/01/2017
16. www.acelity.com/products/actisorb-silver-220. Acessado 08/01/2017
17. www.convatec.com/wound-skin/. Acessado 08/01/2017
18. www.molnlycke.com.br/Documents/BRA/instrucoes-de-uso/mepilex-ag.pdf. Acessado 08/01/2017
19. Wright JB, Lam K, Burrell RE. Wound management in an era of increasing bacterial antibiotic resistance: a role for topical silver treatment. *Am. Journal of Infec Control* 1998; 26 (6): 572-77.
20. Paladin F, Meikle ST, Cooper IR et al. Silver-doped self-assembling di-phenylalanine hydrogels as wound dressing biomaterials. *J Mater Sci: Mater Med* 2013; 24: 2461-72.
21. Cavanagh MH, Burrell RE, Nadworny PL. Evaluating antimicrobial efficacy of new commercially available silver dressings. *Int Wound J* 2010; 7: 394-405
22. Hoffman, AS. Hydrogels for biomedical applications. *Adv. Drug Deliv Rev* 2012; 64: 18-
23. Alcântara, MTS. Hidrogéis poliméricos com nanopartículas de prata para aplicações médicas [tese de doutorado]. São Paulo-SP: IPEN, Universidade de São Paulo, 2013. 263 p.
24. Oliveira, MJA. Obtenção de membranas de hidrogéis para tratamento alternativo de *Leishmania tegumentar* [tese de doutorado]. São Paulo-SP: IPEN, Universidade de São Paulo, 2013. 167p
25. Jorge MT; Ribeiro LA. Fundamentos para o conhecimento científico (área da saúde). Balieiros Ed, São Paulo, 2000.
26. Chang AC, Dearman B, Greenwood JE. A Comparison of Wound Area Measurement Techniques: Visitrak Versus Photography. *J Plastic Surg* 2011; (11): 158-66
27. Minatel DG, Enwemeka CS, França SC, Frade MAC. Fototerapia (LEDs 660/890nm) no tratamento de úlceras de perna em pacientes diabéticos: estudo de caso. *An Bras Dermatol*. 2009; 84(3):279-83.
28. Kantor J & Margolis DJ. A multicentre study of percentage change in venous leg ulcer area as a prognostic index of healing at 24 weeks. *B J Derm* 2000; 142: 960-64.

29. Margolis DJ, Gross EA, Wood CR, Lazarus GS. Planimetric rate of healing in venous ulcers of the leg treated with pressure bandage and hydrocolloid dressing. *Journal Amer Acad of Derm* 1993; 28 (3): 418–421
30. Rosiak JM, Ulanski P, Pajewski LA, Yoshii F, Makuuchi K. Radiation formation of hydrogels for biomedical purposes. Some remarks and comments. *Radiat Phys Chem* 1995; 46 (2): 161-8
31. Lugão AB, Linoopan N, Santos PM, Riella HG, Alcântara MTS. Hidrogel com nanopartículas de prata para feridas infectada com bactéria multirresistente. Congresso Brasileiro de Tratamento de Feridas [resumo] 2013, João Pessoa-PB.
32. Ministério da Saúde (BRA). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Manual do pé diabético: estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica. Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília : Ministério da Saúde, 2016. 62 p.
33. Gorin DR, Cordts PR, LaMorte WW, Manzoian JO. The influence of wound geometry on the measurement of wound healing rates in clinical trials. *J Vasc Surg* 1996; 23: 524-8.
34. Kantor J, Margolis DJ. Efficacy and prognostic value of simple wound measurements. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1571- 1574.
35. Ascari RA; Schmitt MD; Ascari TM et al. Desenvolvimento de normas técnicas para utilização de curativos industriais na rede básica de saúde. *Rev Saúde Públ Santa Cat* 2013; 6 (2): 8-22.
36. Azoubel RL, Oliveira MJA, Alcântara MT, Lugão AB, et al. Estudo da aplicabilidade de curativos avançados de hidrogel com nanopartícula de prata na cicatrização de úlceras de perna, 4º OBI - Workshop de Biomateriais, Engenharia de Tecidos e Órgãos Artificiais. Campina Grande – PB, 19 a 22 de agosto de 2015. Resumo 05-033.
37. Wright JB, Lam K, Buret AG, Olson ME, Burrell RE. Early healing events in a porcine model of contaminated wounds: effects of nanocrystalline silver on matrix metalloproteinase, cell apoptosis, and healing. *Wound Repair Regen* 2002; 10(3):141-51.
38. Ziegler K; Görl R; Effi J. Reduced Cellular Toxicity of a New Silver Containing Antimicrobial Dressing and Clinical Performance in Non-Healing Wounds. *Skin Pharmacol Physiol* 2006; 19: 140–146.
39. Atiyeh BS, Costagliola M, Hayek SN, Dibo SA. Effect of silver on burn wound infection control and healing: Review of the literature. *Burns* 2007; 33: 139–148
40. Boonkaew B, Suwanpreuksa P, Cuttle L, et al. Hydrogels Containing Silver Nanoparticles for Burn Wounds show Antimicrobial Activity without Cytotoxicity *J Appl Polym Sci* 2014; 131, 40215. DOI: 10.1002/APP.40215