



Grupo Ser Educacional  Gente criando o futuro

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM MESTRADO

MURILO ANTONIO GUSTINELLI BARBOSA

**ENSAIO CLÍNICO, RANDOMIZADO E CEGO DA
APLICAÇÃO DE HIDROGEL COM ALGINATO DE SÓDIO
ENRIQUECIDO COM VITAMINA A E E EM FERIDAS NOS
PÉS DE DIABÉTICOS**

Guarulhos

2018

MURILO ANTONIO GUSTINELLI BARBOSA

**ENSAIO CLÍNICO, RANDOMIZADO E CEGO DA
APLICAÇÃO DE HIDROGEL COM ALGINATO DE SÓDIO
ENRIQUECIDO COM VITAMINA A E E EM FERIDAS NOS
PÉS DE DIABÉTICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Guarulhos para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. André Oliveira Paggiaro

Guarulhos

2018

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, VALQUIRIA E JOÃO, a minha irmã, TAMIRIS por tanto amor, dedicação, apoio, incentivo e por acreditarem nos meus ideais. Pessoas estas que lutam diariamente ao meu lado me transmitindo fé, alegria, determinação, paciência e coragem tornando os meus dias mais alegres, coloridos, felizes e bonitos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente À DEUS, por ter me dado força durante esses dois anos de mestrado, a meio de dificuldades. Por ter me iluminado nas decisões mais difíceis e por ter me guiado ao longo do curso para trilhar o caminho mais correto possível.

Ao meu Orientador Dr^o. André Paggiaro, pela sua inesgotável paciência, pelo saber que me transmitiu, dedicação e orientação cuidadosa, colocando-me em condições de atingir os meus objetivos. Obrigado por confiar e acreditar no meu trabalho.

A Dr^a. Viviane Fernandes de Carvalho, pela Coorientação, total apoio, pelas opiniões e críticas, colaboração no solucionar de dúvidas e problemas que foram surgindo ao longo da realização deste trabalho e por todas as palavras de incentivo.

Aos meus pais Valquiria e João, pessoas estas que amo cada dia mais, as quais me proporcionaram uma boa infância, adolescência, juventude e vida acadêmica. Foram vocês que formaram os fundamentos do meu caráter e me apontaram uma vida eterna. Obrigada por serem a referência de tantas maneiras e estarem sempre presentes na minha vida de uma forma indispensável.

A minha irmã pela amizade e alegria no relacionamento familiar que nos ajudaram a superar as diferenças.

Ao meu companheiro Paulo, agradeço por você estar ao meu lado em todos os momentos de felicidades, tristeza e dificuldades que sempre superamos juntos. Obrigado por toda motivação, ajuda e forças que me transmitiu fazendo acreditar no meu potencial.

A todos da minha família pelo amor, carinho e entendimento pela minha ausência em momentos tão importantes para todos nós.

Aos funcionários do Ambulatório, pelo empenho, colaboração e atenção dispensados a mim.

Agradeço a Universidade Guarulhos pela oferta do conhecimento científico por meio dos docentes do Programa de Pós-graduação em Enfermagem.

Um agradecimento especial a todos os pacientes que participaram deste trabalho, pela confiança e dedicação o qual contribuíram para o desenvolvimento científico.

Gustinelli, MAB. Ensaio clínico, Randomizado e Cego da Aplicação de Hidrogel com alginato de sódio enriquecido com Vitamina A e E em feridas nos pés de diabéticos. Guarulhos (SP): Universidade de Guarulhos; 2018.

Resumo

Introdução: As úlceras em membros inferiores de pacientes diabéticos costumam ser de difícil cicatrização e muitas vezes acabam evoluindo para amputação. O preparo do leito da ferida (PLF) ajuda o processo de reparação normal, sendo o desbridamento fundamental para melhora do microambiente da ferida. O hidrogel enriquecido com alginato e vitamina A e E é uma droga indicada para o PLF. **Objetivo:** Avaliar a eficácia do desbridamento autolítico promovido pelo hidrogel enriquecido na cura de feridas nos pés de pacientes diabéticos. **Método:** Estudo clínico ambulatorial, randomizado, cego, com *follow-up* de doze (12) semanas. A amostra totalizou 26 pacientes alocados em dois grupos controle (limpeza e curativo simples) e experimental (hidrogel), avaliando área da ferida, cicatrização, classificação da gravidade da ferida pelo sistema de PUSH (Pressure Ulcer Scale of Healing) e avaliação microscópica da presença de infiltrado inflamatório e produção de colágeno. **Resultados:** Os grupos apresentavam média de idade, tempo de ferida aberta e tempo de diabetes com resultados semelhantes, porém as áreas iniciais das feridas do grupo experimental eram maiores que o controle. Não foram encontradas diferenças estatísticas em nenhum dos desfechos (área da lesão e PUSH e seus subscores) entre os dois grupos de estudo. Nas análises histológicas, foi identificada uma redução no infiltrado inflamatório do grupo experimental, mas não houve aumento na produção de colágeno. **Conclusões:** Neste ensaio clínico não foram evidenciados benefícios do uso de hidrogel para tratamento de feridas em pé diabético em comparação aos curativos convencionais.

Descritores: Pé diabético, Hidrogel, Desbridamento

Gustinelli, MAB. Clinical, Randomized and Blind Application of Hydrogel with sodium alginate enriched with Vitamin A and E in diabetic foot wounds. Guarulhos (SP): University Guarulhos; 2018.

ABSTRACT

Introduction: Diabetic foot ulcer is an important complication of diabetes and proper preparation of the wound bed helps the normal repair process, with debridement being one of the most important steps. Dersani® is an enriched hydrogel and is indicated as a dressing for wounds with the presence of necrotic tissue. **Objectives:** To evaluate the efficacy of the hydrogel debridement promoted by the hydrogel with sodium alginate, enriched with fatty acids and vitamins A and E, in the healing of wounds in the feet of diabetic patients. **Method:** Clinical, randomized, blind study, with follow-up of twelve (12) weeks, conducted in an outpatient clinic of medical specialties. The sample consisted of 26 patients in two groups, followed up for three months, evaluating a previous medical history, photographic record, planimetry, biopsy, and severity of the wound by the Pressure Ulcer Scale of Healing (PUSH) system. **Results:** Of the 26 patients followed up, the lesion area did not show significant difference at the 5% significance level between the groups ($p = 0.418$), but there was a reduction in PUSH scores, alteration of tissue type, and experimental group 2,3 for 1.6 and control group 2.3 for 2, decrease of inflammatory infiltrates. **Conclusions:** This study showed that the Hydrogel presented good results for the treatment of diabetic feet, reducing the area, overall PUSH score of the wounds and decreasing inflammatory infiltrates.

Descriptors: Diabetic Foot, Hydrogel, Debridement

Gustinelli, MAB. Ensayo clínico, Randomizado y Ciego de la Aplicación de Hidrogel con alginato de sodio enriquecido con Vitamina A y E en heridas en los pies de diabéticos. Guarulhos (SP): Universidad Guarulhos; 2018.

RESUMEN

Introducción: La úlcera en el pie diabético es una complicación importante de la diabetes y la preparación apropiada del lecho de la herida ayuda al proceso de reparación normal, siendo el desbridamiento uno de los pasos más importantes. Dersani® es un hidrogel enriquecido, siendo indicado como curativo para heridas con presencia de tejido necrótico. **Objetivo:** Evaluar la eficacia del desbridamiento autolítico promovido por el hidrogel con alginato de sodio, enriquecido con ácidos grasos y vitaminas A y E, en la cura de heridas en los pies de pacientes diabéticos. **Método:** Estudio clínico, randomizado, ciego, con seguimiento de doce (12) semanas, conducido en un ambulatorio de especialidades médicas. La muestra totalizó 26 pacientes asignados en dos grupos, acompañados por tres meses evaluando historia clínica previa, registro fotográfico, planimetría, biopsia y clasificación de la gravedad de la herida por el sistema de PUSH (Pressure Ulcer Scale of Healing). **Resultados:** De los 26 pacientes acompañados, el área de la lesión no hubo diferencia significativa al nivel de significancia del 5% entre los grupos ($p = 0,418$), pero hubo una reducción de los scores de PUSH, alteración del tipo de tejido siendo, grupo experimental 2,3 para 1,6 y grupo control 2,3 para 2, disminución de los infiltrados inflamatorios. **Conclusión:** Este estudio mostró que el Hidrogel presentó buenos resultados para el tratamiento de pies diabéticos, reduciendo el área, score general de PUSH de las heridas y disminución infiltrados inflamatorios.

Descriptores: Pie diabético, Hidrogel, Desbridamiento

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVO	14
3 MÉTODO	15
3.1 Tipo do estudo.....	15
3.2 Local do estudo	15
3.3 Amostra	15
3.3.1 Critérios de inclusão	15
3.3.2 Critérios de exclusão	16
3.4 Procedimentos de intervenção	16
3.4.1 Técnica de biópsia por “punch”	17
3.4.2 Preparo do material histológico	18
3.4.2.1 Coloração histológica	19
3.4.2.1.1 Hematoxilina eosina	19
3.4.2.1.1 Picrosirius red.....	19
3.4.3 Realização do curativo	19
3.5 Procedimento de randomização.....	20
3.6 Mascaramento.....	21
3.7 Tratamento estatístico	21
RESULTADOS	22
Artigo 1 – Effects of Hydrogel with Enriched Sodium Alginate in Wounds of Diabetic Patients	22
Artigo 2 – Ensaio Clínico, Randomizado e Cego da Aplicação de Hidrogel com Alginato de Sódio Enriquecido com Vitamina A e E em Feridas nos Pés de Diabéticos	37
CONCLUSÃO	56
REFERÊNCIAS	57
APÊNDICES	60
Apêndice 1 – Instrumento de Coleta de Dados.....	60
Apêndice 2 – Carta de Autorização para Realização do Estudo.....	62
Apêndice 3 – Carta de Aprovação.....	66
ANEXO	67

1 – INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* (DM), cuja principal característica são níveis elevados de glicose no sangue, é uma condição comum em aproximadamente 24% da população adulta brasileira. Projeções sugerem que a prevalência mundial do diabetes deverá subir para 4,4% em 2030, o que significa que cerca de 366 milhões de pessoas serão afetadas¹

O sucesso no tratamento do diabetes melhorou a expectativa de vida dos pacientes. No entanto, o aumento da prevalência do diabetes, juntamente com o tempo prolongado de sobrevida levou ao aumento no número de complicações relacionadas ao DM, como a doença arterial periférica (DAP) e a neuropatia².

Estima-se que a doença da extremidade inferior seja duas vezes mais comum em pessoas com diabetes em comparação aos não diabéticos. Ambos, neuropatia e DAP são fatores de risco para ulceração do pé³, problema este relatado em mais de 15% da população diabética⁴. Entre 1% e 4% das pessoas com diabetes têm feridas nos pés em algum momento de suas vidas⁵.

Úlceras neuropáticas localizadas nos pés de indivíduos diabéticos podem impactar seriamente a qualidade de vida do indivíduo, 85% das amputações relacionadas ao pé são precedidas por uma ferida⁶. Os pacientes com diabetes têm um risco 10 a 20 vezes maior de perder um membro ou parte do membro inferior devido à amputação não traumática do que aqueles sem diabetes⁷.

Em termos de cura, uma metanálise de ensaios clínicos em que as pessoas com feridas receberam cuidados adequados, relatou que apenas 24% das úlceras alcançaram a cura completa em 12 semanas e 31% em 20 semanas⁸. Outro problema comum é o risco de recorrência de úlceras pós-resolução. Estudo britânico estima que 2% dos pacientes diabéticos desenvolvem novas úlceras no pé por ano⁵. Em 2005, relatos apontam que 62% dos pacientes com úlcera (n = 231) tiveram fechamento completo dentro de 31 meses. Já o grupo, que inicialmente não apresentava úlcera, passou a fazê-lo, após 126 dias em média. A taxa de recorrência da úlcera em um período de cinco anos chega a atingir 70%⁹.

A dificuldade para se conseguir o reparo dos tecidos acometidos na presença do DM se justifica pela transformação do microambiente do leito da ferida do estado agudo para crônico. Além da diminuição da resposta

imunológica em um indivíduo com diabetes, as feridas crônicas não conseguem cicatrizar por várias razões, incluindo isquemia local, tecido necrótico e carga bacteriana, qualquer uma das quais pode levar a uma resposta inflamatória prolongada e cicatrização tardia¹⁰.

A resposta normal do tecido à lesão é o processo de cicatrização das feridas, a qual envolve movimento ordenado de células especializadas, de secreção de substâncias quimiotáticas e da sinalização entre as células e estas moléculas¹¹. O ponto final de cura das feridas é a volta da integridade da pele, por meio da epitelização e remodelação do colágeno, resultando na produção de tecido cicatricial funcional¹².

Enquanto, normalmente, curar feridas agudas é uma sequência temporizada em quatro fases principais (hemostasia, inflamação, proliferação e remodelação), as feridas crônicas permanecem em uma das fases, geralmente a inflamatória, perturbando o equilíbrio normal entre a deposição e a degradação dos componentes da matriz extracelular (MEC)¹².

A degradação e remodelação da MEC por proteases, em particular das metalo proteinases (MMPs), é um elemento chave da reparação de tecidos e desempenham papel no influxo de leucócitos, na angiogênese e repitelização¹³.

As MMPs, que são expressas pelas células durante as diferentes fases de cicatrização (células inflamatórias, fibroblastos, células endoteliais, e queratinócitos) são uma família de endopeptidases capazes de degradar os componentes da MEC e facilitar muitas das vias que conduzem à regeneração de tecidos lesados, incluindo a facilitação da migração celular para a área da ferida e formação do tecido de granulação^{14,15}.

A expressão controlada das MMPs é uma parte crítica do processo de cicatrização, pois caso ocorra expressão elevada e prolongada haverá perturbação do equilíbrio entre a degradação e deposição dos elementos formados, ambiente este encontrado em feridas crônicas, resultando em prejuízo no fechamento da solução de continuidade^{12,15}. Estímulos, como nível de protease elevado, presença de bactérias, biofilme e tecido desvitalizado prolongam tal desequilíbrio impedindo que o processo de cicatrização ocorra integralmente¹⁶.

De acordo com o conceito criado por Falanga, o primeiro passo para a cura da ferida é a remoção de qualquer obstáculo que impeça a proliferação

celular e a formação de novos tecidos. Desta forma, a melhor maneira de compreender o significado desta limpeza ou desbridamento em feridas crônicas, é pensar no desbridamento como uma forma de transformar a ferida crônica em aguda¹⁷.

O desbridamento do tecido necrótico é um componente importante do tratamento do pé diabético. Existem várias técnicas que podem ser utilizadas para o desbridamento, as opções incluem o método cirúrgico, mecânico, enzimático, biológico e autolítico¹⁸.

Em feridas agudas, o desbridamento autolítico ocorre automaticamente e muitas vezes não necessita de intervenção, como durante a fase inflamatória, na qual neutrófilos e macrófagos digerem o tecido desvitalizado, restos celulares e contaminantes, limpando a ferida de quaisquer barreiras para a cura. Em feridas crônicas, por outro lado, a resolução muitas vezes é tardia, devido ao desbridamento inadequado. A autólise não acontece graças à sobrecarga de elevados níveis de toxinas bacterianas e proteases liberadas a partir de tecidos danificados¹⁹.

O desbridamento autolítico utiliza a capacidade inerente do corpo para remoção do tecido necrótico com enzimas endógenas ou células fagocitárias. Esta abordagem é facilitada por curativos de retenção de umidade, tal como os hidrogéis. A umidade provocada por estas substâncias, fornece condições ideais para as células envolvidas no processo de cicatrização, bem como permiti o desbridamento autolítico²⁰. Este método é de fácil de execução, requer pouca habilidade técnica e envolve o mínimo de dor^{19,21}.

Os hidrogéis são polímeros super absorventes insolúveis, estruturados na forma de uma corrente, que ligam um volume relativamente grande de água. Sua estrutura porosa permite que fluidos e células passem direto por seu interior, sem ficarem presos²². Esta água pode então ser doada à ferida para manter um ambiente úmido. Adicionalmente, como a matriz de polímero de hidrogel não está totalmente hidratada, também pode absorver algum exsudado com o objetivo de otimizar o nível úmido²³.

Em recente revisão sistemática da literatura foram identificados três ensaios clínicos randomizados que compararam hidrogel com gaze. Os resultados inferem que os hidrogéis são significativamente mais eficazes na cura de feridas nos pés de diabéticos (risco relativo de 1,84, 95% de intervalo de

confiança (CI) 1,3-2,61). Há evidências que sugerem que o hidrogel aumenta a taxa de cicatrização de úlceras do pé diabético em comparação às compressas de gaze²⁴.

Em virtude destas vantagens pensou-se na associação de hidrogel com outros produtos para incrementar sua ação, como os alginatos que são polissacarídeos derivados do ácido algínico, que por sua vez é obtido principalmente, de algas marinhas da espécie *Laminaria*. O sódio do exsudato e o cálcio do alginato sofrem troca iônica formando um gel solúvel de alginato de sódio. Esse gel não é aderente à ferida. A geração de íon livre de cálcio amplifica a cascata de coagulação conferindo propriedade hemostática. É indicado para feridas exsudativas, uma vez que o exsudato é necessário para transformar o alginato em gel²⁵.

O hidrogel enriquecido com alginato, ácidos graxos e vitamina A e E é indicado para promover o desbridamento autolítico e auxiliar a cicatrização em feridas secas e exsudativas, com necrose ou esfacelo, causadas por: úlceras venosas, arteriais e por pressão, queimaduras de primeiro e segundo grau com perda parcial ou total de tecidos, abrasões e lacerações e também para estimular a granulação e epitelização²⁶.

Desta forma, o presente estudo teve como pergunta de pesquisa qual o efeito promovido pelo hidrogel com alginato de sódio enriquecido com ácidos graxos e vitaminas A e E na cura de feridas nos pés de pacientes diabéticos?

2 – OBJETIVO

Avaliar a eficácia do desbridamento, cicatrização e identificar possíveis alterações nos elementos teciduais histológicos do leito da ferida promovido pelo hidrogel com alginato de sódio enriquecido com ácidos graxos e vitaminas A e E no tratamento de feridas nos pés de pacientes diabéticos.

3 – MÉTODO

3.1 – TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um ensaio clínico, randomizado, cego, com *follow-up* de doze (12) semanas.

3.2 – LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi conduzido no AME Ambulatório Médico de Especialidades Hospital Santa Marcelina Itaquera.

O Ambulatório de Especialidades – AME iniciou suas atividades em 2007 e foi a primeira unidade inaugurada no Estado de São Paulo, em parceria com o governo estadual. Tem uma infraestrutura destinada a paciente do Sistema Único de Saúde – SUS, com disponibilidade em diversas especialidades. Atualmente, realiza mais de 30 mil atendimentos mensalmente.

Este estudo ocorreu de acordo com os preceitos éticos determinados pela Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e outras regulamentações. Foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Santa Marcelina, com parecer consubstanciado de aprovação nº 2.214.977, CAAE 65256817.0.0000.0066.

3.3 – AMOSTRA

Inicialmente, a amostra do estudo foi baseada na média do número de participantes de outros ensaios clínicos para avaliação da eficácia de curativos para preparo e cicatrização da ferida causada pelo diabetes *mellitus*^{27,28}.

Foram alocados de maneira aleatória em dois grupos, grupo C (controle) e grupo E (experimental), 40 pacientes. Entretanto durante a realização do trabalho, o financiamento foi interrompido e o estudo teve que ser descontinuado com apenas 26 pacientes selecionados.

3.3.1 - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios de inclusão para participação no estudo foram:

- a. Pacientes com 18 anos de idade ou mais de ambos os gêneros.
- b. Diagnóstico médico de diabetes mellitus tipo 1 ou tipo 2, com carimbo e CRM válidos em território nacional.

- c. Pacientes com pelo menos uma ferida neuropática, de espessura total da pele, mas sem comprometimento ósseo.
- d. Ausência de sinais clínicos de infecção na úlcera ou tecido peri ferida, como rubor, calor, edema e celulite.
- e. Presença de pulso pedioso.
- f. Ferida não cicatrizada há pelo três (3) meses antes do início do estudo.
- g. Área da ferida entre 1,0 e 10 cm².

3.3.2 – CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Como critérios de exclusão do estudo foram observados:

- a. Diagnóstico médico de osteomielite.
- b. Pacientes com úlceras decorrentes de quaisquer outras causas que não o diabetes mellitus.
- c. Pacientes com câncer no momento da triagem.
- d. Pacientes em uso de medicações concomitantes conhecidos por afetar a cicatrização de feridas, como corticosteroides e imunossupressores.
- e. Mulheres grávidas ou amamentando.
- f. Pacientes que se recusaram a seguir as orientações do protocolo de tratamento.

3.4 – PROCEDIMENTOS DE INTERVENÇÃO

No primeiro dia de estudo (D0) e nos dias, vigésimo oitavo (D28 ou 4^a semana) e por fim no D84 ou 12^a semana, todas as feridas passaram pelos seguintes procedimentos, conforme resumo apresentado no quadro 1:

- História clínica progressa. (Anexo 1)
- Registro fotográfico.
- Planimetria: medida manual com régua milimetrada nos sentidos céfalo-caudal e latero-lateral e cálculo da área em cm².
- Classificação da gravidade da ferida pelo sistema de PUSH (*Pressure Ulcer Scale for Healing* – versão português para pé diabético), Apêndice I.
- Biópsias pela técnica de “*punch*” de 3 milímetros (mm), em um ponto central do leito da ferida, conforme figura 1.

- Realização do curativo, de acordo com o protocolo dos grupos C (controle) ou E (experimental).

Quadro 1: Quadro de procedimentos a ser realizado com os participantes em cada tempo do estudo.

<i>Follow -up</i>	D0	D28	D84
GC	Foto + Planimetria + PUSH + Limpeza p/ biópsia + Coleta biópsia + limpeza com SF 0,9%, + aplicação do curativo não aderente à base de acetato de celulose, + aplicação da gaze de algodão para cobertura, + enfaixamento com faixa crepe.	Foto + Planimetria + PUSH + Limpeza p/ biópsia + Coleta biópsia + limpeza com SF 0,9%, + aplicação do curativo não aderente à base de acetato de celulose, + aplicação da gaze de algodão para cobertura, + enfaixamento com faixa crepe.	Foto + Planimetria + PUSH + Limpeza p/ biópsia + Coleta biópsia + limpeza com SF 0,9%, + aplicação do curativo não aderente à base de acetato de celulose, + aplicação da gaze de algodão para cobertura, + enfaixamento com faixa crepe.
GE	Foto + Planimetria + PUSH + Limpeza p/ biópsia + Coleta biópsia + limpeza com SF 0,9%, + aplicação do HDG, + aplicação do curativo não aderente à base de acetato de celulose, + aplicação da gaze de algodão para cobertura, + enfaixamento com faixa crepe.	Foto + Planimetria + PUSH + Limpeza p/ biópsia + Coleta biópsia + limpeza com SF 0,9%, + aplicação do HDG, + aplicação do curativo não aderente à base de acetato de celulose, + aplicação da gaze de algodão para cobertura, + enfaixamento com faixa crepe.	Foto + Planimetria + PUSH + Limpeza p/ biópsia + Coleta biópsia + limpeza com SF 0,9%, + aplicação do HDG, + aplicação do curativo não aderente à base de acetato de celulose, + aplicação da gaze de algodão para cobertura, + enfaixamento com faixa crepe.

Onde: PUSH: *pressure ulcer scale for healing*; SF = soro fisiológico; HDG = hidrogel com alginato de sódio

3.4.1 – Técnica de biópsia por “punch”

As biópsias do material retirado do leito das feridas serviram para os preparados histológicos, corados com hematoxilina e eosina (HE) e picrossirius red (PR), os quais foram utilizados para leitura microscópica com o objetivo de avaliar as condições histológicas do leito (evolução do infiltrado inflamatório e deposição de novas fibras colágenas), bem como, descartar a presença de processos patológicos ativos que possam ser responsáveis pela falha no fechamento espontâneo da lesão.

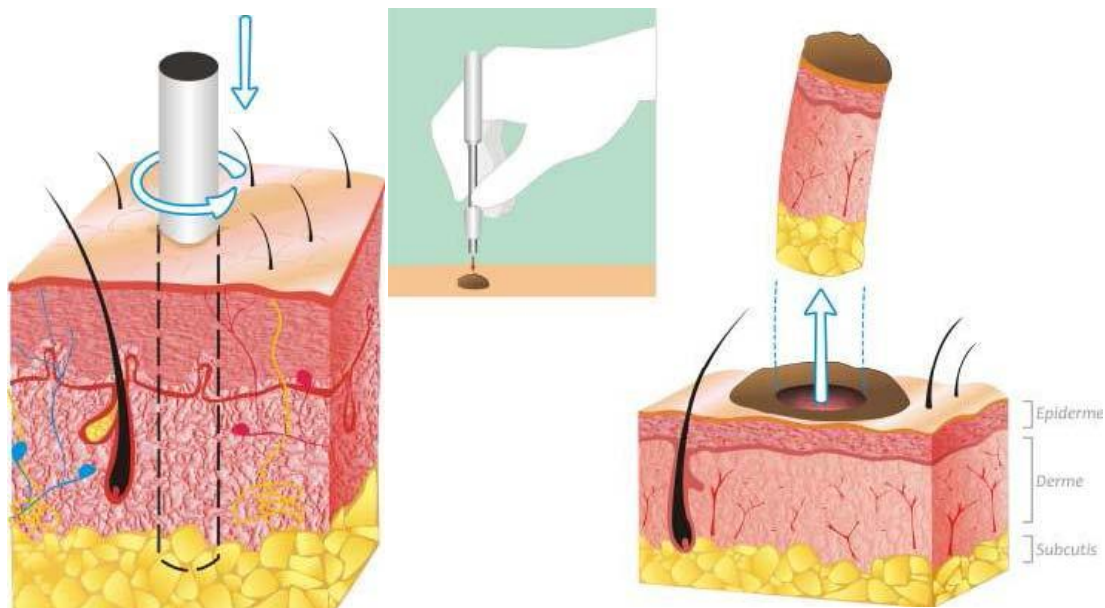


Figura 1: Técnica de biópsia por “punch”.

A anestesia local foi pela infiltração de lidocaína a 2%, sem adrenalina. O anestésico foi introduzido no tecido celular subcutâneo, circunscrevendo a lesão, na tentativa de evitar falsas imagens de edema e vacuolização celular. Este procedimento foi realizado por um médico, com dois anos de residência em Cirurgia Geral e três anos em Cirurgia Plástica pelo Programa Nacional de Residência Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Este procedimento de retirada do material do leito da ferida aconteceu no primeiro dia (D0) e no D84 ou 12^a semana, a fim de avaliarmos histologicamente as mudanças promovidas pelo tratamento aplicado, seja do grupo experimental como do grupo controle.

3.4.2 – Preparo do material histológico

Os fragmentos do tecido retirado do leito das feridas foram recolhidos e fixados em formol a 10%. Posteriormente, lavados em água corrente por três horas e submetidos à desidratação em série de álcoois (70°, 80°, 95° e absoluto por três vezes). À desidratação sucederá a diafanização, quando os fragmentos serão tratados com xilol.

Imediatamente, após a retirada do xilol, os mesmos fragmentos foram imersos em parafina histológica (Merck – Germany) derretida, permanecendo por uma hora a 56°C em estufa (Fanem – Brasil).

Os blocos de parafina passaram por corte em micrótomo (American Optical Company – USA), a fim de se obter cortes semifinos (4µm).

3.4.2.1 – Coloração histológica

3.4.2.1.1 – Hematoxilina eosina

Inicialmente, utilizamos uma coloração que proporciona uma visão geral de todo tecido, de modo a permitir a identificação dos elementos teciduais, proporcionando diagnóstico histológico de forma e estrutura. A coloração de hematoxilina eosina (HE) cumpriu bem este papel.

3.4.2.1.2 – Picrosirius red

A coloração com Picrosirius red permitiu análise qualitativa das fibras colágenas, diferenciando principalmente as fibras tipo I e III, as quais são predominantes na cicatrização de feridas. É uma coloração sensível às características histológicas e morfológicas, contribuindo para melhor conhecimento da proteína colágeno na fisiologia do processo de cura.

3.4.3 – Realização do curativo

A realização do curativo seguiu o mesmo padrão para ambos os grupos, C (GC) e grupo E (GE), diferindo apenas na aplicação do hidrogel com alginato de sódio enriquecido com ácidos graxos e vitaminas A e E (Dersani® Hidrogel com Alginato - HDG), a qual foi feita somente no grupo experimental, conforme descrição a seguir no quadro 2:

Quadro 2: Procedimento de realização do curativo nos grupos controle e experimental.

PROCEDIMENTOS	GC	GE
Limpeza com soro fisiológico 0,9%	✓	✓
Aplicação do HDG		✓
Cobertura da ferida com curativo não aderente à base de acetato de celulose	✓	✓
Cobertura com gaze de algodão	✓	✓
Enfaixamento com faixa crepe	✓	✓

Desta maneira, o procedimento para realização do curativo do grupo experimental foi: 1 – limpeza com soro fisiológico 0,9%, 2 - aplicação do HDG, 3 – aplicação do curativo não aderente à base de acetato de celulose, 4 – aplicação da gaze de algodão para cobertura, 5 – enfaixamento com faixa crepe. O curativo do grupo controle foi: 1 – limpeza com soro fisiológico 0,9%, 2 - aplicação do curativo não aderente à base de acetato de celulose, 3 – aplicação da gaze de algodão para cobertura, 4 – enfaixamento com faixa crepe.

Os curativos foram os dias no domicílio do participante, por ele ou por seu cuidador, devidamente treinado e orientado pelo pesquisador PQ0, pois foi o único a saber a qual grupo o indivíduo pertence (detalhado no item 3.6). Todo o material necessário à realização dos curativos em domicílio foi entregue, sem nenhum ônus financeiro, aos participantes, pelo pesquisador PQ0, a cada consulta para realização da coleta de dados.

Para o grupo controle realizou-se apenas procedimento (limpeza diária) para que não ocorresse o desenvolvimento de complicações no leito da ferida. Assim, que o grupo experimental terminou seu período de observação (12 semanas), os participantes deste grupo passaram a receber o mesmo tratamento aplicado ao GE. Ficou assegurado que após o término do período de coleta de dados, todos os participantes, independente do grupo de origem, receberam igual tratamento até o fechamento final da ferida estudada, de acordo com a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de saúde.

3.5 – PROCEDIMENTOS DE RANDOMIZAÇÃO

Para a realização deste estudo optamos por utilizar um software disponível na internet para fazer a distribuição aleatória dos participantes nos dois grupos, controle e experimental.

O programa está disponível pela página <http://www.randomization.com>, de forma gratuita. O *Randomization.com* utiliza um gerador pseudo aleatório de números de Wichmann e Hill (1982), modificado por McLeod (1985). O gerador se vale de três sementes. A primeira semente é sempre 12345. A segunda semente é sempre 23456. A terceira é obtida a partir do relógio do computador local.

O gerador atribui tratamentos com tamanhos de blocos ao acaso. O usuário apenas especifica os diferentes números de indivíduos por bloco e o número de cada tipo de bloco desejado (número de formas de tratamento).

3.6 – MASCARAMENTO

O estudo foi conduzido de maneira cega por parte dos pesquisadores envolvidos. Assim, o pesquisador responsável (aluno do Programa de Mestrado em Enfermagem – PQ0) ficou com a incumbência de preparar o paciente para a avaliação fotográfica dos dois pesquisadores executantes cegos (médico – PQ1, enfermeira e especialista em Estomatoterapia – PQ2). Estes pesquisadores não tiveram acesso a nenhum dado clínico ou histológico dos participantes, assim como, não poderiam questioná-los sobre o seguimento do tratamento.

A biópsia realizada pelo PQ1, somente aconteceu depois da limpeza da ferida, de modo a não permitir o conhecimento do tipo de tratamento e grupo ao qual pertence o participante examinado.

3.7 – TRATAMENTO ESTATÍSTICO

Inicialmente realizou-se uma análise descritiva das características da amostra, segundo os grupos de estudo, apresentando-se as médias e desvio padrão e mediana e intervalo interquartis para todas as variáveis avaliadas no início e em 12 semanas de seguimento.

A comparação tanto em 12 semanas, quanto para a diferença entre 12 semanas e o início foram realizadas entre os grupos segundo teste não de Mann-Whitney.²⁹

Para a área da ferida, porcentagem de redução em relação ao início do estudo e ara os demais desfechos (porcentagem de redução em relação ao início do estudo, comprimento por largura, quantidade de exsudato e escore total) construíram-se gráficos *boxplot* segundo grupo.³⁰

As análises foram realizadas com auxílio do *software* R 3.4.1 (R Core Team, 2017). Para os testes de hipótese testes considerou-se nível de significância de 5%.³¹

RESULTADOS

Os resultados deste estudo possibilitaram a elaboração de dois artigos científicos. O artigo 1 intitulado “Effects of Hydrogel with Enriched Sodium alginate in Wounds of Diabetic Patients” foi aceito na Revista Plastic Surgical Nursing, classificação Qualis/Capes - A2 e o artigo 2 intitulado “Ensaio Clínico, Randomizado e Cego da Aplicação de Hidrogel com alginato de sódio enriquecido com Vitamina A e E em feridas nos pés de diabéticos” será submetido na revista Journal of Care classificação Qualis A1.

Artigo 1 - EFFECTS OF HYDROGEL WITH ENRICHED SODIUM ALGINATE IN WOUNDS OF DIABETIC PATIENTS

Abstract

Objective: Evaluate the efficacy of the autolytic debridement promoted by hydrogel with sodium alginate enriched with fatty acids and vitamins A and E in the healing of foot wounds in diabetic patients. **Method:** A clinical study conducted at an outpatient clinic of medical specialties. The sample comprised 8 patients supervised for a three-month period, from April to July 2017, by means of a previous clinical history, photographic record, planimetry, and classification of the wound severity by the Pressure Ulcer Scale of Healing (PUSH) system.

Results: Of the 8 patients supervised, 1 dropped out and 7 were followed-up for 12 weeks. Only two had complete wound healing, but all presented a reduction of the lesion area of approximately 22.2% and PUSH score of 9.8 to 6.6.

Conclusion: This study showed that Hydrogel showed good results for the treatment of diabetic feet, reducing the area and overall PUSH score of the wounds.

Key words: Diabetic foot, Hydrogel, Debridement

Introduction

Diabetes mellitus (DM) is a common condition in approximately 24% of the Brazilian adult population. Projections suggest that the worldwide diabetes prevalence may go up to 4, 4% in 2030, which means that about 366 million people will be affected (Wild, 2004). It is estimated that the disease of the lower extremity is twice as much more common in people with diabetes compared to those with no disease. The diabetic individual may develop neuropathy or arterial vascular disease, which are risk factors for foot ulceration (Reiber et al., 1999), occurring in 15% of the diabetic population (Singh, Armstrong, & Lipskv, 2005). Between 1% and 4% of individuals with diabetes have wounds in their feet at a certain moment of their lives (Abbott et al. 2002).

A recent meta-analysis evaluating clinical assays, where patients with wounds caused by diabetes received adequate care, identified that only 24% of the ulcers healed completely in 12 weeks and 31% in 20 weeks (Margolis, Kantor, & Berlin, 1999). Besides, the risk of recurrence of ulcers is high. A British study estimates that 2% of diabetic patients develop new ulcers in their feet per year (Abbott et al. 2002). In 2005, reports showed that 62% of patients with ulcer (n = 231) had complete healing within 31 months, with recurrence rate in a 5-year period of 70% (Dorresteijn, Kriegsman, & Valk, 2015).

The difficulty in repairing the tissues in patients' wounds with DM is justified by the transformation of the microenvironment of the wound bed from acute to chronic condition. In addition to the reduction of the immunologic response intrinsic to diabetes, diabetic wounds do not heal for several reasons, such as: local ischemia, presence of a great deal of necrotic tissue and high bacterial load. These factors provoke a prolonged inflammatory response and delayed healing⁷. (Mostow & Regulski, 2014).

According to concepts of preparation of the wound bed developed by Falanga (Panuncialman & Falanga, 2009), the cure of lesions depends on the removal of any obstacle which prevents cellular proliferation and formation of new tissue. The debridement of the necrotic tissue is an important component of the treatment of the diabetic foot. Several techniques can be used for the debridement, and the main options include surgical, mechanical, enzymatic, biologic and autolytic methods (Falanga, 2002).

The autolytic debridement uses the capacity inherent to the organism for the removal of the necrotic tissue with endogenous enzymes or phagocytic cells. This approach is facilitated by dressings that retain moist, such as hydrogels. Moisture caused by such substances, offer ideal conditions for cells involved in the healing process, as well as allows for autolytic debridement (Knox, Datiashvili, & Granick, 2007) (Cardinal, et al. 2009). This method is easily used, requires little technical ability and involves minimum pain (Knox, Datiashvili, & Granick, 2007) (Atkin, 2014).

Hydrogels are super absorbent insoluble polymers, structured in the form of current, which links a relatively large volume of water. Its porous structure allows for fluids and cells to pass straight through its interior, without getting stuck (Holman, Young, & Jeffcoate, 2012). This water can then be donated to the wound to keep the environment moistened. In addition, as the matrix of hydrogel polymer is not totally hydrated, it can absorb some exudate with the purpose of optimizing humidity level (Dumville, O'Meare, Deshpande, & Speak, 2013).

Due to these advantages, hydrogel was thought to be associated with other products to increment its action. Alginates are polysaccharides derived from alginic acid, obtained mainly from marine algae of the *Laminaria* species. The sodium from the exudate and the calcium from the alginate suffer ionic exchange forming a soluble gel of sodium alginate. This gel is not adhering to the wound. The generation of calcium free ion amplifies the cascade of coagulation, instilling hemostatic property. It is indicated for exudative wounds since the exudate is necessary for transforming alginate into gel (Blanes & Baptista, 2004).

The association of hydrogen to alginate and essential fatty acids (Dersani®) is actually a new therapeutic option, indicated to promote autolytic debridement and help healing in dry and exudative wounds, with necrosis or slough, of several etiologies, such as: venous, arterial, by pressure, first degree burns, abrasions, lacerations and also to stimulate granulation and epithelialization.

In this way, the current study aims at evaluating the efficacy of debridement and stimulus to healing promoted by hydrogel with sodium alginate enriched with fatty acids and vitamins A and E in wounds in the feet of diabetic patients.

Methodology

Design of the study

This is a clinical study of the series type of prospective cases, with a 12-week follow-up, evaluating the use of amorphous hydrogel, enriched with fatty acids and vitamins A and E, in the treatment of ulcers in lower limbs of diabetic patients. The study was conducted at an outpatient clinic of medical specialties, regarded as a reference for the Eastern zone region of São Paulo city, Brazil. The research was carried out for a period of six months, from February to July 2017. It took place in accordance with the ethical precepts determined by the nº 466/2012 resolution of the National Health Council and other regulations. It has also been analyzed by the Ethics Committee in Research of the Santa Marcelina Hospital, consolidated opinion of approval nº 2.214.977, CAAE 65256817.0.0000.0066. Participation was voluntary, with no sort of financial refunding.

Participants

In this study, the following inclusion criteria were used: age range 18 or over, from both genera, with medical diagnosis of DM types 1 or 2, at least one wound of neuropathic cause, absence of clinical signs of infection in the ulcer or in the peri-wound tissue, presence of pedis pulse, absence of ischemia signs or indication of revascularization of lower limbs, wound not healing three (3) months prior to beginning of study and absence of allergy to hydrogel. Besides being in accordance with the procedures of the study and signing the Informed Consent Form. Patients excluded from the study: those using corticosteroids above 0.5 mg per day, those who had been subjected to surgical debridement three (3) days or less prior to beginning of study, previous use of hydrogel, pregnant patients or breastfeeding mothers, participation in other studies for evaluation of dressing with interval of less than 30 days before recruiting.

Treatment Protocol

Eight (8) participants were included in this study, and all of them, including their caretakers, received guidance on how to proceed in order to make dressings

in a standard manner. The change of dressings was made daily, according to the following standard: cleansing with a saline solution 0.9%, application of amorphous hydrogel enriched with fatty acids and vitamins A and E (Dersani[®], Laboratório Daudt Oliveira LTDA.) only in the wound site, avoiding contact with the skin around it. Subsequently, the non-adherent cellulose acetate based dressing was applied, and then, the cotton gauze for secondary cover.

Dressings were changed daily, and all materials necessary for making the dressings at home were made available, with no financial expenses to participants. Every 4 weeks patients attended the outpatient clinic for follow-up appointments. The treatment was maintained for 12 weeks until healing of the wound was achieved.

Data collection and measurement of outcome

On the first day of the study (D0), each participant had an interview for collecting prior clinical history. At the occasion, other procedures were carried out: photographic register, planimetry (manual measure with metric ruler in the cephalocaudal and latero-lateral directions) for calculating the area of lesion and wound classification by the PUSH (*Pressure Ulcer Scale for Healing – Portuguese version for UP*) system. On the twelfth week of treatment, all patients were reevaluated through the following procedures: photographic register, planimetry and wound classification by means of PUSH. The patients' follow-up was carried out by a nurse and a plastic surgeon specialized in the treatment of wounds.

The clinical evaluation allowed the collection of the following variables: age, gender, previous diseases, life habits, time of open wound and previous treatments. The photographic register served as a calculus for the total area of the wound. The lesions were photographed by a digital camera at average distance of 15cm, and a ruler was used as a gauge, with no contact with the wound. Images were analyzed by the free program *Image J - 1.36b version* (Wayne Rasband, National Institutes of Health, USA), available in the electronic address: <http://rsbweb.nih.gov/ij/index.html>.

The Pressure Ulcer Scale for Healing instrument was initially created and validated for evaluation of the pressure ulcer healing process by the PUSH Task Force of NPUAP (Gardner, Hellis, & Frantz, 2011)(Choi, Chin, Wan, & Lam,

2016), but its use was validated for the evaluation of other types of wounds such as diabetic and venous (Hon, et al., 2010)(Ratliff & Rodeheaver, 2005). Three parameters for evaluation of the wound healing process and intervention results: wound area (score from 0 to 10 according to total area of lesion), quantity of exudate (score from 0- absent to 3- large amount) and appearance of the wound bed (score from 0-healed to 4-necrotic tissue). The sub-scores for these parameters or sub-scales, when summed up, generate a total score, whose possible variation is from 0 to 17. Higher Scores indicate worse ulcer conditions, whereas lower scores show improvement in the healing process. Wounds classification by PUSH was carried out from photos obtained and carried out by an enterostomal therapist nurse and a plastic surgeon, who had no contact with patients.

Statistical Analysis

The data were analyzed by means of descriptive and inferential statistics. The continuous variables were presented in the form of average, median, and standard deviation, and the categories in frequency and percentage.

Results

At first 8 patients were selected to take part in this study, however, 1 gave it up as he was unable to attend s follow-up appointments. This patient was excluded from the variable analysis and outcome studied. Among the seven patients who completed 12 follow-up weeks, only 2 achieved complete lesion healing, while the other 5 did not heal completely. (Figure 1)

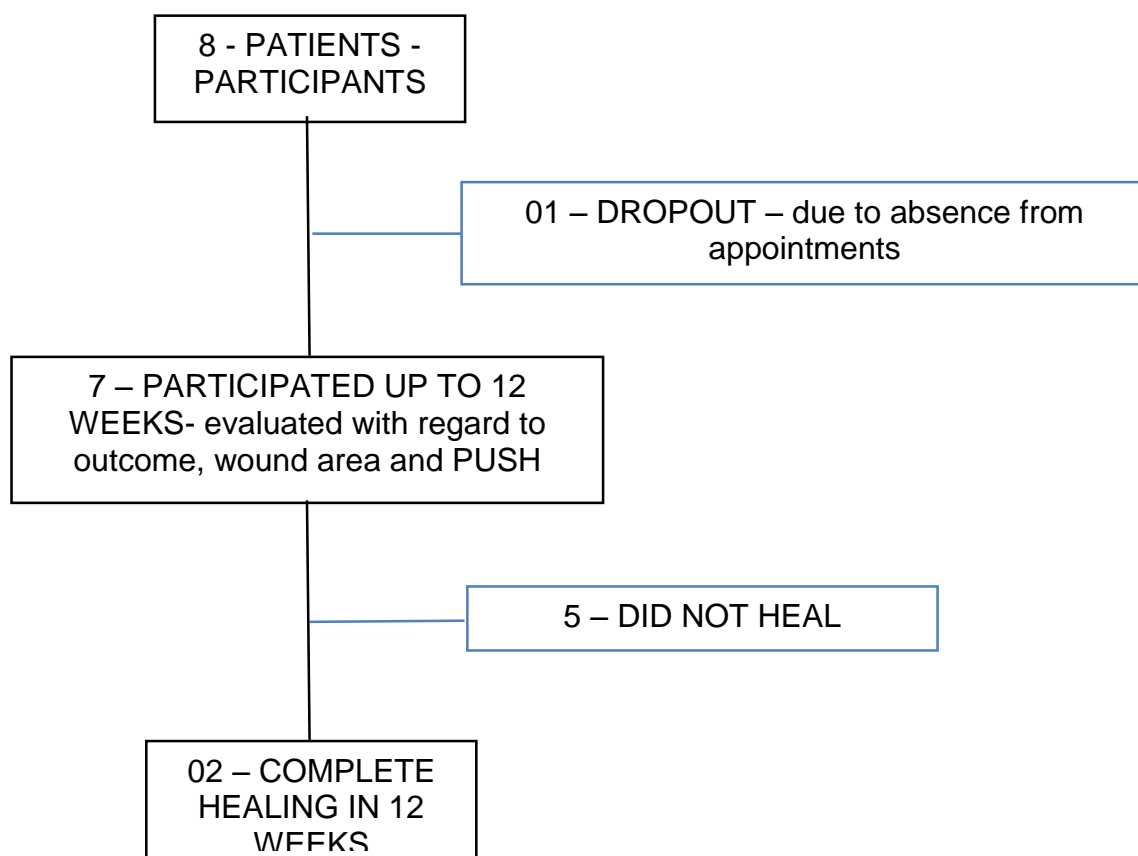


Figure 1. Participation Fluxogram.

Considering only participants included in the analyses of outcome, the age range of the group studied was 68,9 (median= 73, standard deviation=10,08), with an average time of open wound of 318,8days (median= 270 and standard deviation= 277,7). Of the 7 participants analyzed, females prevailed (71%). Most of them presented pathologies, such as: systemic arterial hypertension (71%), diabetes mellitus (100%), heart disease (14%) and chronic renal insufficiency (14%). Several types of treatment had already been tested, such as: collagenase,

essential fatty acids, papain, omcilon and recluse, with no apparent progression of the wound (Table 1)

Patient Code	Age	Genre	Ethnicity	History	Wound duration (days)	Previous treatments
1	81	F	Brownish	HAS	180	Fatty Acids and Collagenase
2	63	M	White	-	720	Collagenase
3	67	F	Brownish	HAS	360	Papain and Collagenase
4	62	F	White	-	30	Omcilon
5	81	F	White	IRC + HAS	360	Fatty Acids and Collagenase
6	55	M	White	Heart disease + HAS	720	Collagenase and Recluse
7	70	F	White	HAS	150	Collagenase

F- Female, M- male HAS – Systemic Arterial Hypertension, IRC- Chronic renal insufficiency.

The average area of wounds was of $\pm 23,9 \text{ cm}^2$ in the first week and after 12 weeks, the average was of $\pm 18,6 \text{ cm}^2$ (a decrease of $\pm 5,3 \text{ cm}^2$, in other words, approximately 22,2% of reduction in average) (Table 2).

Patient Code	Area of lesion, in the 1st week of treatment (cm²)	Area of lesion, in the 12th week of treatment (cm²)	Percentage Reduction
1	66,2	56,3	15%
2	0,8	0	100%
3	51,9	57,7	0%
4	0,1	0	100%
5	29,4	2,0	93%
6	1,2	0,2	83%
7	17,8	13,8	22%
Average	23,9	18,6	22,2%
Median	17,8	2,0	
Standard Deviation	26,6	26,7	

In relation to PUSH analyses, it was possible to observe a global improvement of the average of general score for wounds analyzed (Table 3).

Table 3. PUSH Scale showing reduction on scores and improvement in development of lesion.			
Lesion	Total Average Score	Total Median Score	Total Score Standard Deviation
1st Week	9,8	8,5	5,7
12th Week	6,6	6	6,2

When we analyze the results of the sub-scores, we notice that the main alterations occurred in reduction to length x width and type of tissue (Table 4).

Table 4. PUSH scale showing reduction of sub-scores and improvement in development of lesion.									
Lesion	Length x Width			Quantity of Exudate			Type of Tissue		
	Average	Median	Standard Deviation	Average	Median	Standard Deviation	Average	Median	Standard Deviation
1 st Week	6,6	9,0	3,8	0,7	0	1,3	2,7	2	1,0
12 th Week	4,9	4,0	4,7	0,4	0	0,8	1,3	1	1,1

Discussion

Diabetes mellitus is a chronic disease which affects approximately 415 million individuals world wide. The global prevalence of diabetes continues to increase, and in 2014, an estimate pointed out that 9% of all adults would have the disease. Non traumatic amputations of lower extremities are a common complication of this pathology. Approximately 85% of all amputations are associated to diabetic ulcers and occur in up to 25% of all people with diabetes. It is estimated that a lower extremity is amputated at every 20 seconds due to diabetes (Somayaji et al. 2017).

In this study, a new medication was tested (Dersani®), which associated hydrogel to calcium alginate, essential fatty acids and vitamins A and E. The main action mechanism of this product is based on debridement, allowing the removal of the necrotic tissue and unfeasible senescent cells, reducing the local bacteria cargo, thus opening way to the emergence of a new tissue with active and young cells which stimulate tissue restauration.

With regard to the characterization of the sample, we notice that the age range of the group was rather high (68, 4 years) and several comorbidities (hypertension, heart disease and chronic renal insufficiency) were identified. Renal and cardiovascular alterations are frequently complications provoked by diabetes mellitus¹. With regard to time of the open wound, the average time was of 318, 8 days. In general, the microenvironment of ulcers in diabetic patients shows reduction of growth factors, reduction in the production of angiogenic factors and the action of macrophages, excessive accumulation of collagen and predisposition to wound infection (Uccioali, et al. 2015). All of these factors explain the prolonged time these wounds remain open. Besides, the older age is another element which prevents the healing process, due to the increase of cell senescence as time goes by (Zhao, et al. 2016). Concerning diversity of previous treatments used, lack of consensus is evidenced with regard to the best treatment and difficulty of healing of these lesions. In this series of cases, the treatment of lesions in diabetic feet was followed for 12 weeks, evaluating clinical factors of the wound.

In this series of cases the treatment of lesions in diabetic feet was followed for 12 weeks, when clinical factors of the wound were evaluated. Of the 8

patients, one gave up the study, and among the remaining 7, there were only 2 complete healing of the wound. Debridement is considered a key primordial point for healing lesions, however, in long term chronicity condition, most times the cleansing of the wound is not enough to stimulate the total process of cutaneous repair, which demands further therapeutics such as collagen based dressings, which I turn, maximize the formation of an extracellular matrix framework for the migration of keratinocytes (Carvalho, Paggiaro, Isaac, Gringlas, & Ferreira, 2011)(Donaghue, et al. 1998).

In the analysis of the final area, after treatment with hydrogel, we noticed an average reduction of 22, 2% of wounds (Table 2). This result coincides with the PUSH subscore which evaluates length X width.

When we evaluate participants' average PUSH score, we notice that an initial average of 9, 8 and after 12 weeks of treatment, a sound improvement of the wounds score, with an average of 6, 6 (Table 3), indicating a global improvement in the severity of lesions.

With regard to extra subscores of the PUSH index, we notice a reduction in the amount of exudate, initial average of 0, 7 and drop to 0, 4, and the improvement in the tissue of wound bed, with an initial average of 2, 7 to 1,3, showing a decrease in the necrotic tissue and granulation increase. These results can be attributed to the action of hydrogel, which promotes absorption of exudate, providing a moist means in the wound bed, allowing for autolytic debridement and, at the same time, offers favorable conditions for the action of alginate and vitamins A and E, which stimulate the formation of the granulation and re-epithelialization tissue (Francesko, Petkova, & Tzanov, 2017).

Three studies carried out between 1997 and 1998 compared a hydrogel with conventional dressing. The first reports no statistically significant difference in the number of healed ulcers in the group treated with hydrogel compared to the conventional one (D'hémecourt, Smiell, & Karin, 1998)²⁶. The second and third groups, on the other hand, report that there were more healed ulcers in patients treated with hydrogel compared to the control group (Jesen, Seeley, & Gillin, 1998) (Vandeppute & Gylson, 1997).

The main limitations of this research were the low number of cases and the lack of a control group to compare results. In order to suppress these problems, we suggest new studies of the type clinical assays to increase the

evidence in the level of findings. However, this study shows that hydrogel enriched with alginate and vitamins A and E seem to be a promising drug in the arsenal from treating lesions in diabetic feet.

Reference

- Abbott, C., Carrington, A., Ashe, H., Bath, S., Every, L., & Griffiths, J. (2002). The North West Diabetes foot Care Study: incidence of and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabetic Medicine Care*, 377-384.
- Atkin, L. (2014). Understanding methods of wound debridement. *British Journal of Nursing*, 14-15.
- Blanes, L., & Baptista, J. S. (2004). Tratamento de feridas. *Cirurgia Vascular: guia ilustrado São Paulo*.
- Cardinal, M., Eisenbud, D., Armstrong, D., Zelen, C., Driver, V., & Attinger, C. (2009). Serial surgical debridement: a retrospective study on clinical outcomes in chronic lower extremity wounds. *Wound Repair and Regeneration*, 306-311.
- Carvalho, V. F., Paggiaro, A., Isaac, C., Gringlas, J., & Ferreira, M. (2011). Clinical trial comparing 3 different wound dressing for the management of partial-thickness skin graft donor sites. *J Wound Ostomy Continence Nurs*, 643-647.
- Choi, E., Chin, W., Wan, E., & Lam, C. (2016). Evaluation of the internal and external responsiveness of the Pressure Ulcer Scale for Healing (PUSH) tool for assessing acute and chronic wound. *J Adv Nurs*, 1134-1143.
- D'hemecourt, P., Smiell, J., & Karin, M. (1998). Sodium carboxymethyl cellulose aqueous-based gel vs becaplermin gel in patients with nonhealing lower extremity diabetic ulcer. *Wounds*, 69-75.
- Donaghue, V., Chrzan, J., Rosenblum, B., Giurini, J., Habershaw, G., & Veves, A. (1998). Evaluation of a collagen-alginate wound dressing in the management of diabetic foot ulcers. *Adv Wound Care*, 114-119.
- Dorresteijn, J., Kriegsman, D., & Valk, G. (2015). Complex interventions for preventing diabetic foot ulceration. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Dumville, J., O'Meara, S., Deshpande, S., & Speak, K. (2013). Hydrogel dressing for healing diabetic foot ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

- Falanga, V. (2002). Wound bed preparation and the role of enzymes: a case for multiple actions of therapeutic agents. *Wounds*, 47-74.
- Francesko, A., Petkova, P., & Tzanov, T. (2017). Hydrogel Dressing for Advanced Wound Management . *Current Medicinal Chemistry*.
- Gardner, S., Hellis, S., & Frantz, R. (2011). A prospective study of the PUSH tool in diabetic foot ulcers. *J Wound Ostomy Continence Nurs.*, 385-393.
- Holman, N., Young, R., & Jeffcoate, W. (2012). Variation in the recorded incidence of amputation of the lower limb in England. *Diabetologia*, 1919-1925.
- Hon, J., Lagden, K., McLaren, A., O'sullivan, D., Orr, L., Houghton, P., & Woodbury, M. (2010). A prospective, multicenter study to validate use of the PUSH in patients with diabetic, venous and pressure ulcers. *Ostomy Wound Manage*, 26-36.
- Jesen, J., Seeley, J., & Gillin, P. (1998). Diabetic foot ulcerations: a controlled, randomized comparacion of two moist wound healing protocols: Carrasyn Hydrogel wound dressing and wet-to-moist saline gauze. *Advances in Wound Care*, 1-4.
- Knox, K., Datiashvili, R., & Granick, M. (2007). Surgical wound bed preparation of chronic and acute wounds. *Clinical Plastic Surgical*, 633-641.
- Margolis, D., Kantor, J., & Berlin, J. (1999). Healing of diabetic neuropathic foot ulcers receiving standard treatment. A meta-analysis. *Diabetes Care*, 692-695.
- Mostow, M. E., & Regulski, D. M. (2014). Evidence-based rationale for utilizing regranex (becaplermin) gel 0.01% as an adjunct to standard of care indicate for diabetic foot ulcer. *Supplement to Wounds*.
- Panuncialman, J., & Falanga, V. (2009). The science of wound bed preparation. *Surgical Clinics of North America*, 611-626.
- Ratliff, C., & Rodeheaver, G. (2005). Use of the PUSH tool to measure venous ulcer healing. *Ostomy Wound Manage*, 62-63.
- Reiber, G., Vileikyte, L., Boyko, E., del Aguila, M., Smith, D., & Lavery, L. (1999). Causal pathways for incident lower extremity ulcer in patients with diabetes from two settings . *Diabetes Care*, 157-162.
- Singh, N., Armstrong, D., & Lipskv, B. (2005). Preventing foot ulcer in patients with diabetes. *JAMA*, 217-228.

- Somayaji, R., Elliott, J., Persaud, R., Lim, M., Goodman, L., & Sibbald, R. (2017). The impact of team based interprofessional comprehensive assessments on the diagnosis and management of diabetic foot ulcers: A retrospective cohort study. *PLoS ONE*.
- Uccioali, L., Izzo, V., Meloni, M., Vainieri, E., Ruotolo, V., & Giurato, L. (2015). Non-healing foot ulcers in diabetic patients: general and local interfering conditions and management options with advanced wound dressings. *J Wound Care*, 35-42.
- Vandeppute, J., & Gylson, L. (1997). Diabetic foot infection controlled by immunomodulating hydrogel containing 65% glycerine. *London: Macmillan Magazines*, 50-53.
- Wild, S. (2004). Global prevalence of diabetes estimates for the year 200 and projections for 2030. *Diabetes Care* , 1047-1053.
- Zhao, P., Sui, B., Liu, N., Lv, Y., Zheng, C., Lu, Y., . . . Jin, Y. (2016). Anti-aging pharmacology in cutaneous wound healing: effect of metformin, resveratrol, and rapamycin by local application. *Aging Cell*, 1083-1093.

Artigo 2 – ENSAIO CLÍNICO, RANDOMIZADO E CEGO DA APLICAÇÃO DE HIDROGEL COM ALGINATO DE SÓDIO ENRIQUECIDO COM VITAMINA A E EM FERIDAS NOS PÉS DE DIABÉTICOS

Introdução

A formação de úlceras no pé diabético (UPD) é uma complicação importante do diabetes mellitus (DM), definida como uma lesão de espessura total da pele distal ao maléolo (1). A incidência de UPD em pacientes com DM pode ser de até 25%(2). A neuropatia diabética propicia um risco para lesões repetidas descontroladas nos membros inferiores, promovendo a ulceração do pé e da perna, que pode resultar em amputações(3). Essas úlceras, com tempo médio de cicatrização de 1 ano, estão associadas a desfechos clínicos ruins, com grande morbidade, mortalidade e piora na qualidade de vida do indivíduo(4)·(5).

Traumas cutâneos desencadeiam respostas celulares e teciduais fisiológicas do processo cicatricial, incluindo infiltração de células inflamatórias, reepitelização, formação de tecido de granulação, deposição de MEC, contração da ferida e maturação tecidual. Nas feridas diabéticas, esse ciclo de resposta reparadora encontra-se alterado, com uma secreção inadequada de proteínas da MEC e a desregulação da atividade de macrófagos. Além disso, há um aumento da apoptose de fibroblastos e comprometimento da angiogênese e reepitelização(6).

O DM aumenta o estresse oxidativo causando uma inflamação crônica que danifica as células, as quais sofrem uma conversão chamada senescência e, como resultado, tornam-se pró-inflamatórias e perpetuam esse fenótipo em todos os tecidos. Esta senescência celular pode contribuir para cronificação das úlceras, isquemia local, aumento da carga bacteriana e do tecido necrótico(7).

Nestas situações, a preparação apropriada do leito da ferida (PLF) auxilia o processo de reparação normal a prosseguir(8). O desbridamento é essencial ao PLF, propiciando a retirada de tecido necrótico e reduzindo o número de microrganismos, toxinas e outras substâncias deletérias à cicatrização(9)·(10). O método autolítico de desbridamento consiste em manter a ferida úmida para que células e enzimas endógenas removam o tecido necrótico.

Os hidrogéis são um tipo de debridante autolítico bastante utilizados. São compostos de polímeros hidrofílicos dentro de uma matriz tridimensional, capazes de criar um ambiente úmido no leito da ferida, facilitando enzimas endógenas na autólise do tecido necrótico ou não viável(11)(12). Frequentemente, costumam estar associados em formulações com outras substâncias como alginato ou vitaminas A e E, com o intuito de potencializar seu efeito e acelerar o processo de proliferação celular(13).

Em uma recente série de casos, utilizamos o hidrogel amorfo, enriquecido com ácidos graxos e vitamina A e E, no tratamento de úlceras em membros inferiores de pacientes diabéticos. Evidenciamos que de 7 pacientes acompanhados, dois cicatrizaram completamente, e os demais apresentaram uma redução de área das lesões e do score de *PressureUlcerScale for Healing* (PUSH)(14).

Diante destes promissores resultados, o presente ensaio clínico teve como objetivo avaliar a eficácia do poder de desbridamento e estímulo a cicatrização do leito da ferida promovido pelo hidrogel com alginato de sódio enriquecido com ácidos graxos e vitaminas A e E no tratamento de feridas nos pés de pacientes diabéticos. Avaliou-se também qualitativamente os efeitos microscópicos do hidrogel na promoção da produção de colágeno e de redução do infiltrado inflamatório no leito da ferida.

Método

Desenho do estudo

Trata-se de um ensaio clínico, randomizado, cego, com *follow-up* de doze (12) semanas, avaliando o uso de hidrogel amorfo, enriquecido com ácidos graxos e vitamina A e E, no tratamento de úlceras em membros inferiores de pacientes diabéticos. O estudo foi conduzido em um ambulatório de especialidades médicas, sendo unidade de referência para região zona leste de São Paulo. A pesquisa foi realizada no período de oito meses, de abril a dezembro de 2017. Ocorreu de acordo com os preceitos éticos determinados pela Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e outras regulamentações. Foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Santa Marcelina, com parecer consubstanciado de aprovação nº 2.214.977, CAAE 65256817.0.0000.0066. A participação foi voluntária, sem nenhum tipo de ressarcimento financeiro.

Participantes

Neste estudo, foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: ter 18 anos de idade ou mais, de ambos os gêneros, diagnóstico médico de DM tipo 1 ou 2, ter pelo menos uma ferida de causa neuropática, ausência de sinais clínicos de infecção na úlcera ou tecido peri ferida, presença de pulso pedioso, ausência de sinais de isquemia ou de indicação de revascularização de membros inferiores, ferida não cicatrizada há pelo três (3) meses antes do início do estudo e ausência de alergia ao hidrogel. Estar de acordo com os procedimentos do estudo e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido. Foram excluídos do estudo: pacientes utilizando corticosteroides acima de 0,5 mg por dia, ter sido submetido a desbridamento cirúrgico três (3) dias ou menos antes do início deste estudo, uso prévio de hidrogel, estar grávida ou amamentando, participação em outro estudo para avaliação de curativo com intervalo inferior a 30 dias antes do recrutamento.

Randomização

Para a realização deste estudo optamos por utilizar um software disponível na internet para fazer a distribuição aleatória dos participantes nos dois grupos, controle e experimental. O programa está disponível pela página <http://www.randomization.com>, de forma gratuita. O gerador atribui tratamentos com tamanhos de blocos ao acaso. O usuário apenas especifica os diferentes números de indivíduos por bloco e o número de cada tipo de bloco desejado.

Mascaramento

O estudo foi conduzido de maneira cega por parte dos pesquisadores envolvidos. Assim, o pesquisador responsável (enfermeiro- PQ0) ficou com a incumbência de preparar o paciente para a avaliação fotográfica dos dois pesquisadores executantes cegos (médico – PQ1 e enfermeira estomaterapeuta – PQ2). Estes pesquisadores não tiveram acesso a nenhum dado clínico ou histológico dos participantes, assim como, não poderiam questioná-los sobre o seguimento do tratamento.

A biópsia realizada pelo PQ1, somente aconteceu depois da limpeza da ferida, de modo a não permitir o conhecimento do tipo de tratamento e grupo ao qual pertence o participante examinado.

Protocolo de tratamento

Foram incluídos 26 participantes neste estudo, alocados de maneira aleatória em dois grupos, grupo C (controle) e grupo E (experimental), sendo que todos eles, ou seus cuidadores, receberam orientação de como proceder para realizar os curativos da maneira padronizada. Para o grupo E a troca de curativo era realizada diariamente, seguindo o seguinte padrão: limpeza com soro fisiológico 0,9%, aplicação do hidrogel amorfo enriquecido com ácidos graxos e vitaminas A e E (Dersani[®], Laboratório Daudt Oliveira LTDA.) somente na região da ferida, evitando o contato com a pele ao redor. Em seguida, aplicava-se o curativo não aderente à base de acetato de celulose e a gaze de algodão para cobertura secundária. Já para o grupo C: limpeza com soro fisiológico 0,9%, Em seguida, aplicava-se o curativo não aderente à base de acetato de celulose e a gaze de algodão para cobertura secundária. O curativo era trocado diariamente e todo o material necessário à realização dos curativos em domicílio foi

disponibilizado, sem nenhum ônus financeiro aos participantes. A cada 4 semanas, os pacientes compareciam ao ambulatório para consultas de acompanhamento. O tratamento foi mantido por 12 semanas ou até a cicatrização da ferida.

Coleta de dados e medição de desfechos

No primeiro dia de estudo (D0), cada um dos participantes realizou uma entrevista para coleta de história clínica pregressa. Neste momento também foi realizado: registro fotográfico, planimetria (medida manual com régua milimetrada nos sentidos céfalo-caudal e látero-lateral) para cálculo da área da lesão, classificação da ferida pela escala de PUSH (*PressureUlcerScale for Healing* – versão português para UP), biópsias pela técnica de “*punch*” de 3 milímetros (mm), em um ponto central do leito da ferida e realização do curativo, de acordo com o protocolo dos grupos C ou E. Na décima segunda semana de tratamento, todos foram reavaliados pelos seguintes procedimentos: registro fotográfico, planimetria, classificação da ferida por meio do PUSH, biópsia e realização do curativo.

A avaliação clínica permitiu a coleta das seguintes variáveis: idade, sexo, doenças prévias e hábitos de vida, tempo de ferida aberta e tratamentos prévios. O registro fotográfico serviu para cálculo da área total da ferida. As lesões foram fotografadas por uma câmera digital (Nikon L820) a uma distância média de 15cm e utilizada régua para servir de escala, sem que essa entre em contato com a ferida. As imagens passaram pela análise do programa gratuito *Image J* - versão 1.36b (*Wayne Rasband, NationalInstitutesof Health, USA*), disponível no endereço eletrônico: <http://rsbweb.nih.gov/ij/index.html>.

O instrumento *PressureUlcerScale for Healing* foi inicialmente criado e validado para a avaliação do processo de cicatrização de úlceras por pressão pelo PUSH *Task Force* do NPUAP(15), porém seu uso foi validado para a avaliação de outros tipos de feridas como de origem diabética(16)· (17) e venosa(18)· (19). O PUSH considera três parâmetros para avaliação do processo de cicatrização da ferida e resultados de intervenção: área da ferida, quantidade de exsudato e aparência do leito da ferida. A classificação das feridas pelo PUSH foi realizada a partir das fotos obtidas e foi realizada por uma

enfermeira estomaterapeuta e um cirurgião plástico, que não tiveram contato com os pacientes.

As biópsias do material retirado do leito das feridas serviram para os preparados histológicos, corados com hematoxilina e eosina (HE) e picrosiriusred (PR), os quais foram utilizados para leitura microscópica com o objetivo de avaliar as condições histológicas do leito como a evolução do infiltrado inflamatório e deposição de novas fibras colágenas.

Análise estatística

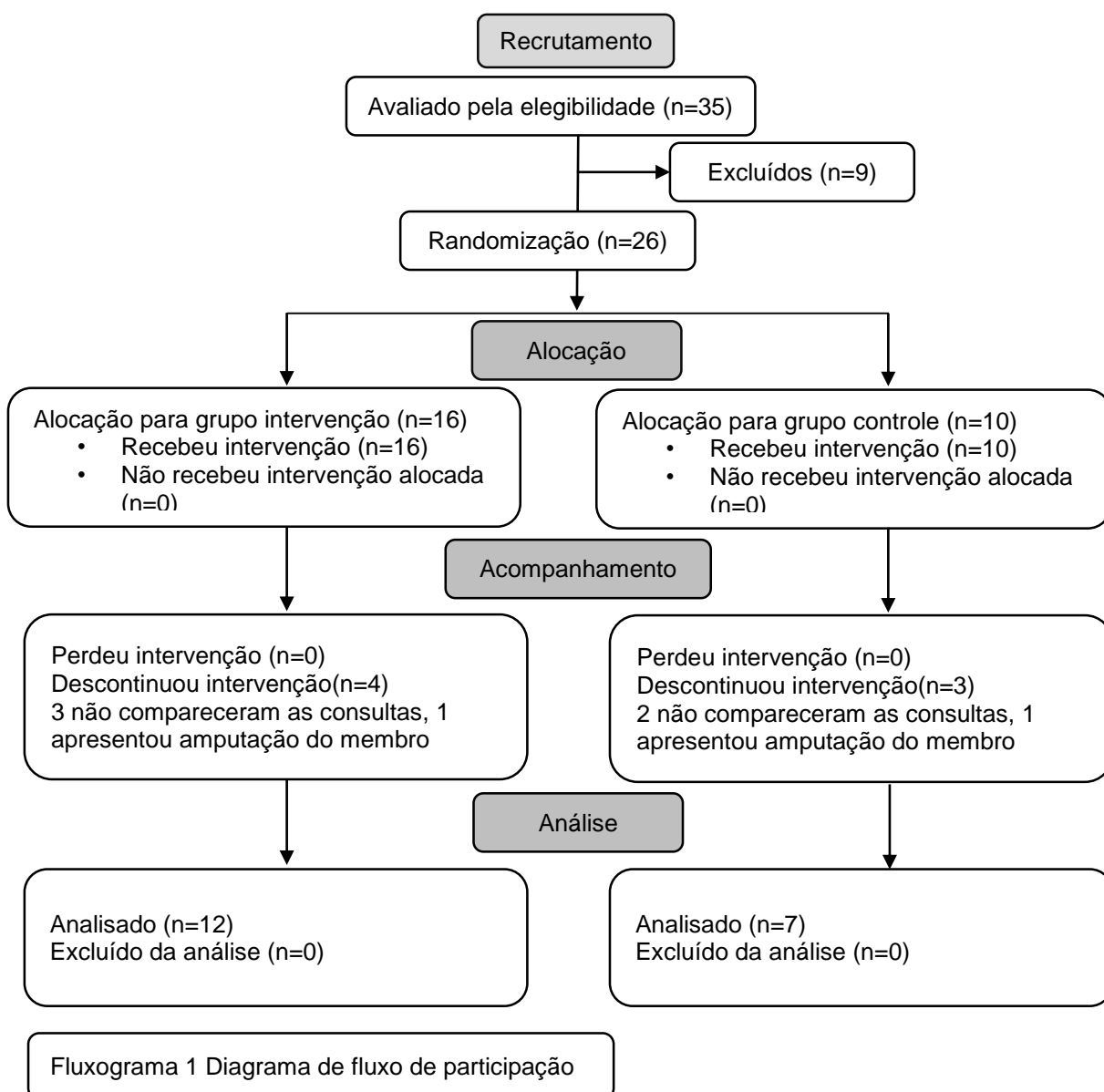
Inicialmente realizou-se uma análise descritiva das características da amostra, segundo os grupos de estudo, apresentando-se as médias e desvio padrão e mediana e intervalo interquartis para todas as variáveis avaliadas no início e em 12 semanas de seguimento.

A comparação tanto em 12 semanas, quanto para a diferença entre 12 semanas e o início foram realizadas entre os grupos segundo teste não de Mann-Whitney. Para a área da ferida, porcentagem de redução em relação ao início do estudo e ara os demais desfechos (porcentagem de redução em relação ao início do estudo, comprimento por largura, quantidade de exsudato e escore total) construíram-se gráficos *boxplot* segundo grupo de estudo.

As análises foram realizadas com auxílio do *software* R 3.4.1 (R Core Team, 2017). Para os testes de hipótese testes considerou-se nível de significância de 5% (20).

Resultados

Neste ensaio clínico foram selecionados um total de 35 indivíduos para o estudo, 09 destes pacientes não eram elegíveis para a randomização. Vinte e seis indivíduos foram então randomizados para os dois grupos: grupo intervenção 16 pacientes e grupo controle 10. Quatro pacientes do grupo intervenção foram retirados do estudo, sendo 3 por não comparecerem as consultas e 1 por resultado de um evento adverso que necessitou de amputação do membro devido infecção e sepse. Dois pacientes do grupo controle foram retirados por não comparecerem as consultas e 1 resultado de um evento adverso que necessitou de amputação por infecção seguida de sepse. Após essas exclusões, um total de 19 sujeitos foram incluídos para análise (Fluxograma1).



Na tabela 1 são apresentadas as características demográficas e clínicas da amostra.

Tabela 1. Análise descritiva das características gerais da amostra.

Variáveis	Experimental		
	Controle (n=10)	(n=16)	Total (n=26)
Idade			
Média ± dp	61,9 ± 7,6 (n=10)	63,8 ± 11,7 (n=16)	63,1 ± 10,2 (n=26)
Sexo			
Feminino	2/10 (20%)	7/16 (43,8%)	9/26 (34,6%)
Masculino	8/10 (80%)	9/16 (56,2%)	17/26 (65,4%)
Etnia			
Branco	5/10 (50%)	7/16 (43,8%)	12/26 (46,2%)
Negro	2/10 (20%)	1/16 (6,2%)	3/26 (11,5%)
Pardo	3/10 (30%)	8/16 (50%)	11/26 (42,3%)
Tempo de lesão (dias)			
Média ± dp	687 ± 843,86 (n=10)	586,56 ± 1109,92 (n=16)	625,19 ± 999 (n=26)
Mediana [IIQ]	270 [150 - 720] (n=10)	180 [30 - 450] (n=16)	195 [120 - 720] (n=26)

IIQ: Intervalo Inter-quartil/
dp-desvio padrão

Na tabela 2 apresentam-se estatísticas descritivas das variáveis avaliadas comparadas no instante inicial e em 12 semanas, segundo teste não paramétrico de Mann-Whitney. Em nenhuma comparação identificou-se diferenças significativas ao nível de 5%.

Nas Figuras 1-A e 1-B, observa-se a distribuição da área da ferida na semana inicial e em 12 semanas segundo os grupos. Nota-se que inicialmente um dos grupos (experimental) apresenta áreas maiores e que essa relação se mantém no seguimento.

Por causa dessa diferença visual no instante inicial, na Tabela 3, propôs-se uma avaliação das diferenças para as áreas tanto de forma absoluta, quanto relativa. De qualquer forma, não se identificou diferenças significativas ao nível de 5% em nenhum dos casos, nem nas outras variáveis avaliadas. O boxplot para as diferenças relativas consta na Figura 1-C.

Tabela 2. Análise descritiva e teste de hipóteses dos desfechos do estudo segundo grupos.

Variável	Momento	Estatística	Controle (n=10)	Experimental (n=16)	Total (n=26)	Valor p ¹
Área da ferida (cm ²)	Inicial	Média ± dp	8,8 ± 11,76	15,21 ± 20,04	12,75 ± 17,34	0,752
		Mediana [IIQ]	3,6 [1,5 - 12,3]	3,75 [1 - 24,55]	3,75 [1,15 - 19,82]	
	12 semanas	Média ± dp	3,64 ± 5,33 (n=7)	15,34 ± 21,34 (n=12)	11,03 ± 17,93 (n=19)	0,393
		Mediana [IIQ]	1,3 [0,15 - 5,05] (n=7)	6,05 [0,08 - 17,68] (n=12)	1,9 [0,05 - 13,8] (n=19)	
Comprimento x largura	Inicial	Média ± dp	4,86 ± 2,79 (n=7)	6,92 ± 3,5 (n=12)	6,16 ± 3,34 (n=19)	0,172
		Mediana [IIQ]	5 [3 - 6,5] (n=7)	9 [3,75 - 10] (n=12)	6 [3,5 - 9] (n=19)	
	12 semanas	Média ± dp	3,86 ± 3,58 (n=7)	5,33 ± 4,27 (n=12)	4,79 ± 3,99 (n=19)	0,439
		Mediana [IIQ]	4 [1 - 6] (n=7)	6 [0,75 - 9,25] (n=12)	4 [0,5 - 8,5] (n=19)	
Qnt. De exudato	Inicial	Média ± dp	0,57 ± 0,53 (n=7)	0,75 ± 1,14 (n=12)	0,68 ± 0,95 (n=19)	0,887
		Mediana [IIQ]	1 [0 - 1] (n=7)	0 [0 - 2] (n=12)	0 [0 - 1] (n=19)	
	12 semanas	Média ± dp	0,29 ± 0,49 (n=7)	0,58 ± 1 (n=12)	0,47 ± 0,84 (n=19)	0,718
		Mediana [IIQ]	0 [0 - 0,5] (n=7)	0 [0 - 1] (n=12)	0 [0 - 1] (n=19)	
Tipo de tecido	Inicial	Média ± dp	2,29 ± 0,49 (n=7)	2,33 ± 1,07 (n=12)	2,32 ± 0,89 (n=19)	0,922
		Mediana [IIQ]	2 [2 - 2,5] (n=7)	2 [2 - 3] (n=12)	2 [2 - 3] (n=19)	
	12 semanas	Média ± dp	2 ± 1,53 (n=7)	1,58 ± 1,16 (n=12)	1,74 ± 1,28 (n=19)	0,664
		Mediana [IIQ]	2 [1 - 3] (n=7)	2 [0,75 - 2,25] (n=12)	2 [1 - 2,5] (n=19)	
Score Total	Inicial	Média ± dp	7,71 ± 2,98 (n=7)	10 ± 4,99 (n=12)	9,16 ± 4,41 (n=19)	0,351
		Mediana [IIQ]	8 [6 - 9,5] (n=7)	11 [5,75 - 14,25] (n=12)	9 [6 - 11,5] (n=19)	
	12 semanas	Média ± dp	6,14 ± 5,01 (n=7)	7,27 ± 6,21 (n=11)	6,83 ± 5,65 (n=18)	0,748
		Mediana [IIQ]	6 [3 - 8,5] (n=7)	6 [1 - 13] (n=11)	6 [1,25 - 11,75] (n=18)	

(1) Teste de Mann-Whitney (Comparação entre os grupos em cada tempo)

Dp-desvio padrão/ IIQ- intervalo interquartil

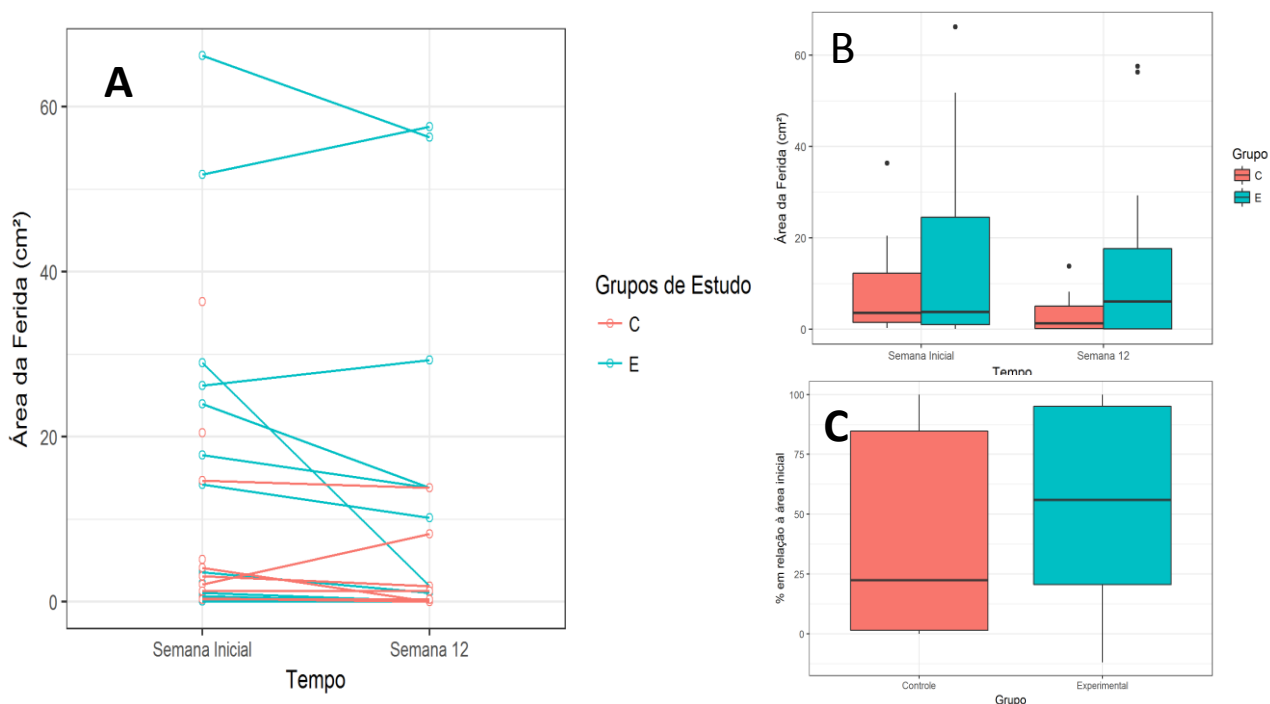


Figura 1. A- Perfil individual da área da ferida segundo grupos de estudo no tempo, **B-** *Boxplot* para a área da ferida segundo grupos de estudo no tempo **C-** *Boxplot* para a diferença relativa da área da ferida segundo grupos (12 semanas – Inicial / Inicial, %).

Tabela 3. Diferenças entre seguimento de 12 semanas e início do tratamento.

Diferença 12 semanas – Inicial	Estatística	Controle (n=10)	Experimental (n=16)	Total (n=26)	p
Área da ferida (cm ²)	Média ± dp	0,07 ± 3,07 (n=7)	4,26 ± 8,54 (n=12)	2,72 ± 7,21 (n=19)	0,220
	Mediana [IIQ]	0,4 [0 - 1,05] (n=7)	1,75 [0,4 - 5,48] (n=12)	0,9 [0,05 - 4] (n=19)	
Diferença relativa da área da ferida (%)	Média ± dp	-6,52 ± 132,67 (n=7)	53,24 ± 44,11 (n=12)	31,22 ± 89,07 (n=19)	0,418
	Mediana [IIQ]	6,12 [0 - 69,35] (n=7)	55,97 [20,59 - 95,09] (n=12)	38,71 [3,06 - 96,72] (n=19)	
Comprimento da ferida (cm)	Média ± dp	1 ± 3,06 (n=7)	1,58 ± 1,56 (n=12)	1,37 ± 2,17 (n=19)	0,337
	Mediana [IIQ]	0 [0 - 1,5] (n=7)	1,5 [0 - 2,25] (n=12)	1 [0 - 2] (n=19)	
Qtd. de exudato	Média ± dp	0,29 ± 0,49 (n=7)	0,17 ± 0,72 (n=12)	0,21 ± 0,63 (n=19)	0,512
	Mediana [IIQ]	0 [0 - 0,5] (n=7)	0 [0 - 0] (n=12)	0 [0 - 0] (n=19)	
Tipo de tecido	Média ± dp	0,29 ± 1,6 (n=7)	0,75 ± 1,14 (n=12)	0,58 ± 1,3 (n=19)	0,511
	Mediana [IIQ]	0 [-0,5 - 1] (n=7)	0,5 [0 - 1,25] (n=12)	0 [0 - 1] (n=19)	
Score	Média ± dp	1,57 ± 4,39 (n=7)	2,64 ± 2,01 (n=11)	2,22 ± 3,08 (n=18)	0,235
	Mediana [IIQ]	0 [-1 - 3] (n=7)	3 [2 - 4] (n=11)	2 [0,25 - 4] (n=18)	

(1) Teste de Mann-Whitney

Nas Figuras 2A e 2B, observamos os valores de evolução do score Push em relação ao tempo. O padrão de apresentação é bastante semelhante ao encontrado para os gráficos de área x tempo.

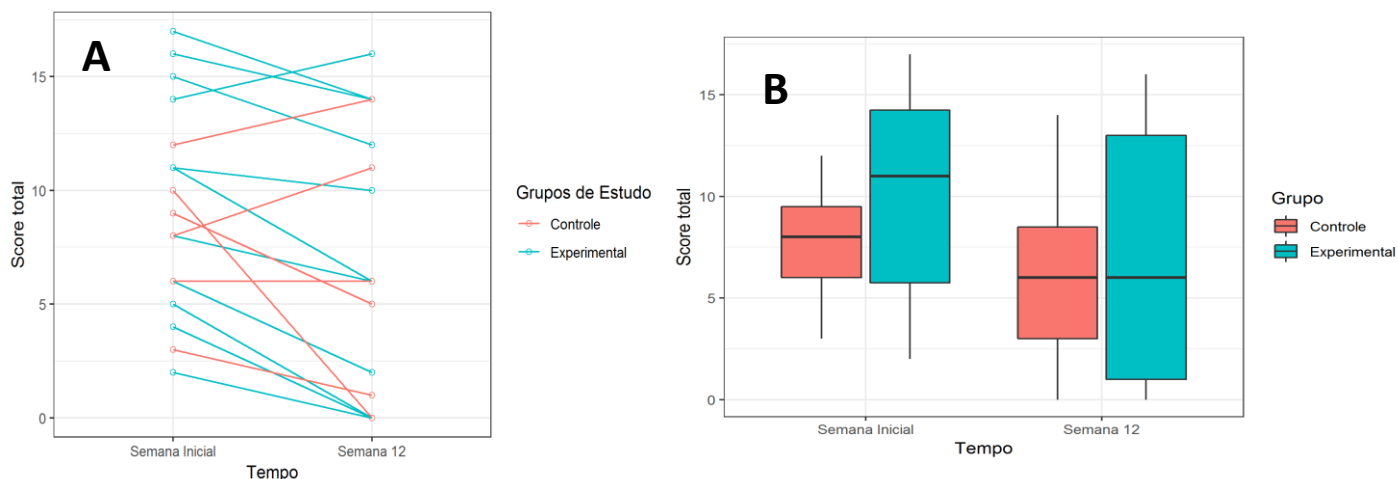


Figura 2. A- Perfil individual do Score segundo grupos de estudo no tempo, B- *Boxplot* para o Score segundo grupos de estudo no tempo

Com relação a análise microscópica qualitativa, compara-se dois pacientes do grupo experimental e controle (Figura 3). Nota-se a existência de grande quantidade de infiltrado inflamatória no momento pré-tratamento em ambos os grupos. Após 12 semanas, no grupo experimental, há redução deste infiltrado e no grupo controle, não se conseguiu amostra representativa.

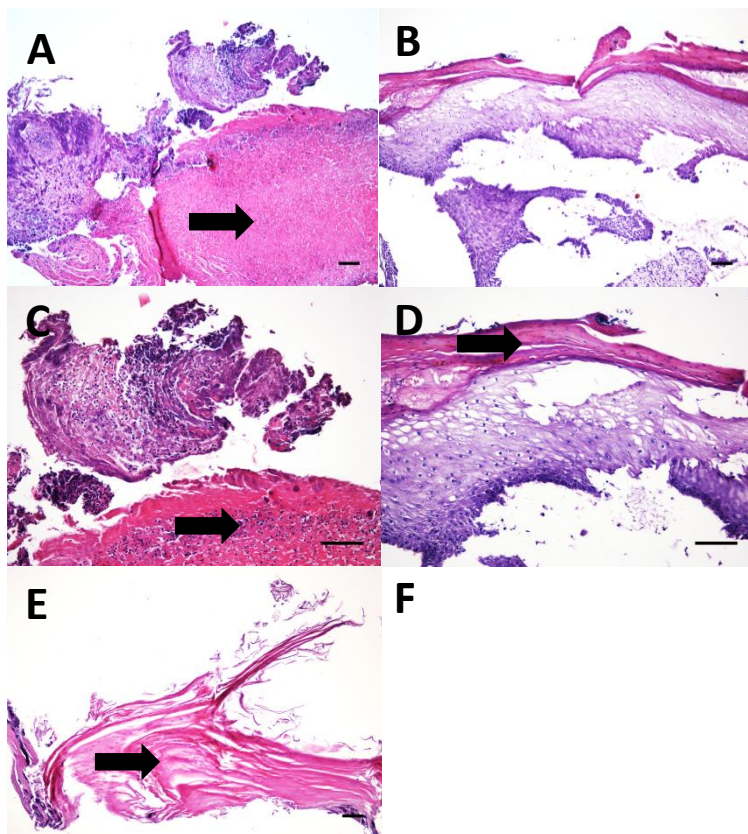


Figura 3 – HE de Biopsias Pré e Pós tratamento nos diferentes grupos: Microscopia de polarização. A – Paciente pertencente ao grupo experimental no momento pré tratamento, aumento 10x podemos observar uma região com infiltrado celular inflamatório. B - Paciente pertencente ao grupo experimental no momento pós tratamento, aumento 10x observamos que o paciente apresentou uma diminuição do infiltrado inflamatório. C - Paciente pertencente ao grupo experimental no momento pré tratamento, aumento 40x observamos presença de infiltrado inflamatório. D - Paciente pertencente ao grupo experimental no momento pós tratamento, aumento 40x podemos observar a presença de fibroblastos e diminuição do infiltrado inflamatório. E - Paciente pertencente ao grupo controle no momento pré tratamento, aumento 40x observamos a presença de fibrina. F - Paciente pertencente ao grupo controle no momento pré tratamento, aumento 40x biópsia de má qualidade, sendo não representativo ao tecido de granulação.

Na microscopia de polarização na coloração de Picrocirius, observamos que a produção de colágena é baixa ou ausente em ambos os grupos de estudo. (Figura 4).

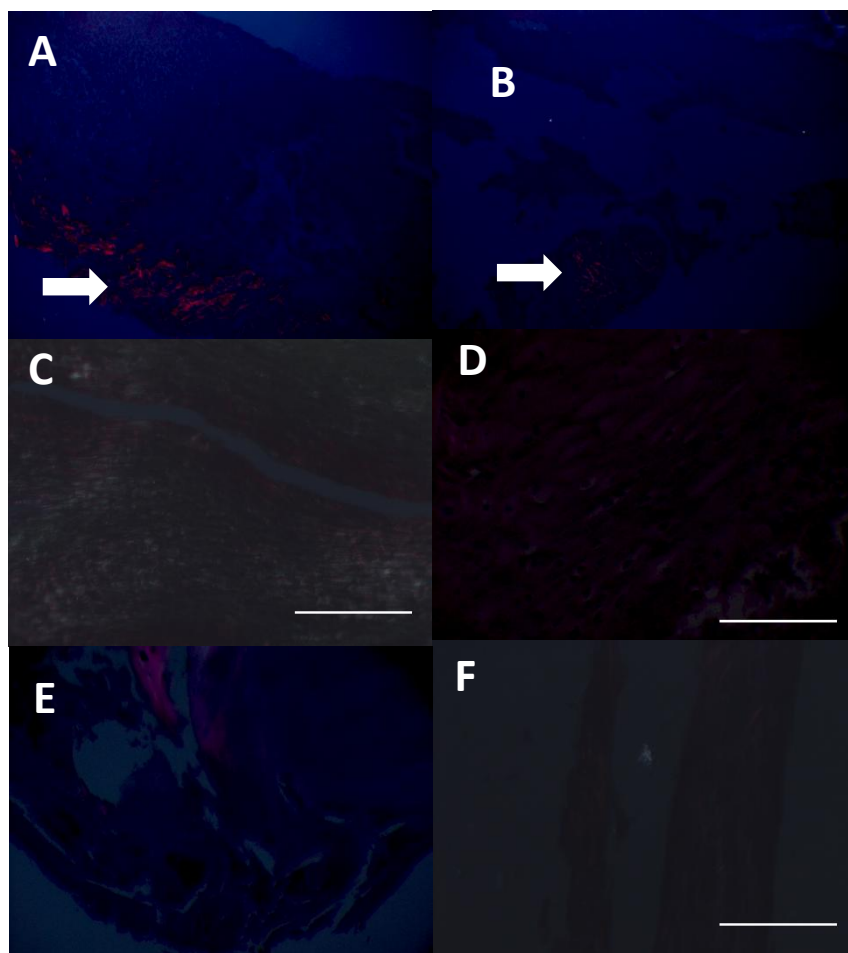


Figura 4 – Picrociruis de Biopsias Pré e Pós tratamento nos diferentes grupos: Microscopia de polarização. A – Paciente pertencente ao grupo experimental no momento pré tratamento, aumento 10x podemos observar pequena região com acúmulo de colágeno. B - Paciente pertencente ao grupo experimental no momento pós tratamento, aumento 10x observamos que o paciente produziu pouco colágeno após o tratamento. C - Paciente pertencente ao grupo experimental no momento pré tratamento, aumento 40x observamos que não há acúmulo de colágeno. D - Paciente pertencente ao grupo experimental no momento pós tratamento, aumento 40x podemos observar que o paciente não produziu colágeno. E - Paciente pertencente ao grupo controle no momento pré tratamento, aumento 40x observamos que não há acúmulo de colágeno. F - Paciente pertencente ao grupo controle no momento pré tratamento, aumento 40x podemos observar que o paciente não produziu colágeno

Discussão

Em virtude das falhas no processo de reparo tecidual nas UDPs, cada vez mais desenvolvem-se novas terapêuticas, como curativos que influenciem o microambiente da ferida, permitindo o retorno de condições ideais ao processo de reparação tecidual. Dentro desse contexto, uma alternativa que se apresenta é o hidrogel enriquecido com alginato e vitamina A e E, composto por polímeros hidrofílicos que atuam para facilitar a remoção dos tecidos não viáveis, criando um ambiente úmido, que propicia que as enzimas nativas do corpo tenham condições para eliminar o tecido necrótico(14).

Nesse ensaio clínico, o tratamento das lesões ocorreu por 12 semanas, avaliando fatores clínicos e histológicos da ferida. Dos 26 pacientes alocados, dois apresentaram amputação do membro inferior por complicações clínicas relacionadas a infecção local seguida de sepse. Um estudo de coorte realizado com 209 pacientes relatou que dos 192 pacientes que completaram o acompanhamento, (58,9%) necessitaram de amputação e revelou que a infecção combinada e envolvimento ósseo ou articular foram significativamente associados com um risco aumentado das amputações(21).

Em relação as características clínicas, podemos perceber uma homogeneidade da amostra com uma idade média elevada (E=63,8/ C=61,9 anos) e longo tempo de úlcera aberta (E=586,6/ C=687 dias) nos dois grupos. O aumento da idade é um fator sistêmico que pode interferir negativamente no processo de cicatrização(22).

Quando comparamos a área inicial entre os grupos de estudo, observamos que o grupo experimental apresentava pacientes com lesões de maior área quando comparado ao grupo controle. Mesmo com os cuidados com randomização e alocação dos pacientes, esta diferença pode ter provocado um viés nos resultados deste estudo, que pode ter prejudicado a avaliação do desfechos avaliados. Sabe-se que quanto maior a área inicial de uma ferida, maior a dificuldade para que essa ferida feche(23).

Em nenhum dos desfechos estudados (área da ferida, score total do PUSH e subscores do PUSH), houve diferença estatística significativa entre os grupos controle e experimental, não sendo possível identificar um efeito positivo do hidrogel. A grande diferença entre as áreas médias iniciais dos grupos talvez

seja o motivo deste fato, já que quanto maior a ferida menor a chance de cicatrização e pior será o seu resultado no PUSH, pois as dimensões da lesão têm um peso grande no valor total do score.

Em relação a análise microscópica, identificamos no grupo experimental diminuição dos infiltrados inflamatórios após o tratamento das 12 semanas. Provavelmente este fato deve-se a mudança do leito da ferida pela ação do hidrogel, que promove o debridamento da ferida. Já na análise qualitativa das fibras colágenas pela coloração de Picrosirius, não foi possível observar aumento da produção de colágeno significativa após uso de hidrogel. Este fato coincide com o resultado obtido no subscore do PUSH tipo de tecido da ferida, indicando que o tratamento proposto não foi capaz de provocar um aumento importante no tecido de granulação das lesões.

Em revisão sistemática realizada em 2013, os autores referem que o uso de hidrogel é mais efetivo no tratamento de feridas em pé diabéticos que curativos de contato básicos, porém com lower grade devido ao grande número de vieses encontrados nos estudos disponíveis(24). Infelizmente, este estudo não conseguiu contribuir para aumentar o nível de evidência sobre o efeito deste tipo de curativo para tratar UDPs.

As dificuldades e limitações do estudo talvez sirvam para explicar os resultados limitados obtidos. O pequeno número de pacientes arrolados e o grande número de perdas proporcionais prejudicou bastante a análise dos desfechos, dificultando a obtenção de resultados mais robustos. A grave crise financeira do Brasil pode explicar o grande número de desistentes. Os pacientes queixam-se de não ter condições financeiras para realizar os acompanhamentos ambulatoriais e que não podem faltar ao trabalho para não correr risco de uma possível demissão. Desta forma, em possíveis estudos posteriores devemos planejar mecanismos de redução do absenteísmo e da desistência dos pacientes para propiciar resultados mais robustos e significantes.

Referências

1. Bus SA, van Netten JJ, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Rasmussen A, Jubiz Y, et al. IWGDF guidance on the prevention of foot ulcers in at-risk patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2016 Jan [cited 2018 Oct 3];32 Suppl 1:16–24. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/dmrr.2696>
2. Stolarczyk A, Sarzyńska S, Gondek A, Cudnoch-Jędrzejewska A. Influence of diabetes on tissue healing in orthopaedic injuries. *Clin Exp Pharmacol Physiol* [Internet]. 2018 Jul [cited 2018 Oct 3];45(7):619–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29570835>
3. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of Diabetic Complications. *Physiol Rev* [Internet]. 2013 Jan [cited 2018 Oct 3];93(1):137–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23303908>
4. Tindong M, Palle JN, Nebongo D, Aminde LN, Mboue-Djieka Y, Mbarga NTF, et al. Prevalence, Clinical Presentation, and Factors Associated With Diabetic Foot Ulcer in Two Regional Hospitals in Cameroon. *Int J Low Extrem Wounds* [Internet]. 2018 Mar 22 [cited 2018 Oct 3];17(1):42–7. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1534734618764252>
5. Hicks CW, Canner JK, Mathioudakis N, Sherman R, Malas MB, Black JH, et al. The Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) classification independently predicts wound healing in diabetic foot ulcers. *J Vasc Surg* [Internet]. 2018 Oct [cited 2018 Oct 3];68(4):1096–103. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29622357>
6. García-Honduvilla N, Cifuentes A, Ortega MA, Pastor M, Gainza G, Gainza E, et al. Immuno-modulatory effect of local rhEGF treatment during tissue repair in diabetic ulcers. *Endocr Connect* [Internet]. 2018 Apr [cited 2018 Oct 3];7(4):584–94. Available from: <https://ec.bioscientifica.com/view/journals/ec/7/4/EC-18-0117.xml>
7. Regulski M. Understanding Diabetic Induction of Cellular Senescence: A Concise Review. *Wounds a Compend Clin Res Pract* [Internet]. 2018 Apr [cited 2018 Oct 3];30(4):96–101. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29718819>

8. Ferrer-Sola M, Sureda-Vidal H, Altimiras-Roset J, Fonsere-Candell E, Gonzalez-Martinez V, Espauella-Panicot J, et al. Hydrosurgery as a safe and efficient debridement method in a clinical wound unit. *J Wound Care* [Internet]. 2017 Oct 2 [cited 2018 Oct 3];26(10):593–9. Available from: <http://www.magonlinelibrary.com/doi/10.12968/jowc.2017.26.10.593>
9. Panuncialman J, Falanga V. The Science of Wound Bed Preparation. *Surg Clin North Am* [Internet]. 2009 Jun [cited 2018 Oct 3];89(3):611–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19465200>
10. Falanga V, Brem H, Ennis WJ, Wolcott R, Gould LJ, Ayello EA. Maintenance debridement in the treatment of difficult-to-heal chronic wounds. Recommendations of an expert panel. *Ostomy Wound Manage* [Internet]. 2008 Jun [cited 2018 Oct 3];Suppl:2-13; quiz 14-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18980069>
11. Mulder GD. Cost-effective managed care: gel versus wet-to-dry for debridement. *Ostomy Wound Manage* [Internet]. 1995 Mar [cited 2018 Oct 3];41(2):68–70, 72, 74 passim. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7598779>
12. Mosher BA, Cuddigan J, Thomas DR, Boudreau DM. Outcomes of 4 methods of debridement using a decision analysis methodology. *Adv Wound Care* [Internet]. 1999 Mar [cited 2018 Oct 3];12(2):81–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10326360>
13. Li M, Li H, Li X, Zhu H, Xu Z, Liu L, et al. A Bioinspired Alginate-Gum Arabic Hydrogel with Micro-/Nanoscale Structures for Controlled Drug Release in Chronic Wound Healing. *ACS Appl Mater Interfaces* [Internet]. NIH Public Access; 2017 Jul 12 [cited 2018 Oct 3];9(27):22160–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28640580>
14. Gustinelli Barbosa MA, Paggiaro AO, Carvalho VF de, Isaac C, Gemperli R. Effects of Hydrogel With Enriched Sodium Alginate in Wounds of Diabetic Patients. *Plast Surg Nurs* [Internet]. 2018 [cited 2018 Oct 3];38(3):133–8. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00006527-201807000-00012>
15. Thomas DR, Rodeheaver GT, Bartolucci AA, Franz RA, Sussman C, Ferrell BA, et al. Pressure ulcer scale for healing: derivation and validation of the PUSH tool. The PUSH Task Force. *Adv Wound Care* [Internet]. 1997 Sep

- [cited 2018 Oct 3];10(5):96–101. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9362591>
16. Gardner SE, Hillis SL, Frantz RA. A Prospective Study of the PUSH Tool in Diabetic Foot Ulcers. *J Wound, Ostomy Cont Nurs* [Internet]. 2011 [cited 2018 Oct 3];38(4):385–93. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00152192-201107000-00013>
 17. Hon J, Lagden K, McLaren A-M, O’Sullivan D, Orr L, Houghton PE, et al. A prospective, multicenter study to validate use of the PUSH in patients with diabetic, venous, and pressure ulcers. *Ostomy Wound Manage* [Internet]. 2010 Feb 1 [cited 2018 Oct 3];56(2):26–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20200443>
 18. Choi EPH, Chin WY, Wan EYF, Lam CLK. Evaluation of the internal and external responsiveness of the Pressure Ulcer Scale for Healing (PUSH) tool for assessing acute and chronic wounds. *J Adv Nurs* [Internet]. 2016 May [cited 2018 Oct 3];72(5):1134–43. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jan.12898>
 19. Ratliff CR, Rodeheaver GT. Use of the PUSH tool to measure venous ulcer healing. *Ostomy Wound Manage* [Internet]. 2005 May [cited 2018 Oct 3];51(5):58–60, 62–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16014985>
 20. R: The R Project for Statistical Computing [Internet]. [cited 2018 Oct 3]. Available from: <https://www.r-project.org/>
 21. Jeong E-G, Cho SS, Lee S-H, Lee K-M, Woo S-K, Kang Y, et al. Depth and combined infection is important predictor of lower extremity amputations in hospitalized diabetic foot ulcer patients. *Korean J Intern Med* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2018 Oct 3];33(5):952–60. Available from: <http://kjim.org/journal/view.php?doi=10.3904/kjim.2016.165>
 22. White R, McIntosh C. A review of the literature on topical therapies for diabetic foot ulcers. Part 2: advanced treatments. *J Wound Care* [Internet]. 2009 Aug [cited 2018 Oct 3];18(8):335–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19862873>
 23. Takahashi PY, Kiemele LJ, Chandra A, Cha SS, Targonski P V. A retrospective cohort study of factors that affect healing in long-term care residents with chronic wounds. *Ostomy Wound Manage* [Internet]. 2009

- Jan [cited 2018 Oct 3];55(1):32–7. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19174587>
24. Dumville JC, O’Meara S, Deshpande S, Speak K. Hydrogel dressings for healing diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013 Jul 12 [cited 2018 Oct 4];(7):CD009101. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23846869>

CONCLUSÃO

Conclui-se que a intervenção combinada utilizando o hidrogel (Dersani®) no tratamento das úlceras de pé diabético após 12 semanas de tratamento:

- Não aumenta a taxa de cicatrização em relação ao controle.
- Não difere em relação ao controle nos valores de PUSH, nem total, nem em subscores.
- Reduz o infiltrado inflamatório

REFERÊNCIAS

- 1 - Wild S. Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27(5):1047-53.
- 2 - Gregg EW, Sorlie P, Paulose-Ram R, Gu Q, Eberhardt MS, Wolz M, et al. Prevalence of lower-extremity disease in the U.S. adult population >40 years of age with and without diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(7):1591-7.
- 3 - Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, del Aguila M, Smith DG, Lavery LA, et al. Causal pathways for incident lower extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care* 1999;22:157-62.
- 4 - Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcer in patients with diabetes. *JAMA* 2005;293:217-28.
- 5 - Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, Bath S, Every LC, Griffiths J, et al. The North West Diabetes Foot Care Study: incidence of and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabetic Medicine* 2002;19:377-84.
- 6 - Apelqvist J, Larsson J. What is the most effective way to reduce incidence of amputation in the diabetic foot?. *Diabetes Metabolism Research and Reviews* 2000;16(Suppl 1):S75-83.
- 7 - Wrobel JS, Mayfield JA, Reiber GE. Geographic variation of lower limb extremity major amputation in individuals with and without diabetes in the Medicare population. *Diabetes Care* 2001;24:860-4.
- 8 - Margolis D, Kantor J, Berlin J. Healing of diabetic neuropathic foot ulcers receiving standard treatment. A meta-analysis. *Diabetes Care* 1999;22:692-5.
- 9 - Dorresteijn JAN, Kriegsman DMW, Valk GD. Complex interventions for preventing diabetic foot ulceration. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. [DOI: [10.1002/14651858.CD007610.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007610.pub2)].
- 10 - Mostow Eliot MD, Regulski Matthew DPM. Evidence-based rationale for utilizing regranex (becaplermin) gel 0.01% as an adjunct to standard of care indicate for diabetic foot ulcer. Supplement to WOUNDS January 2014.
- 11 - Diegelmann RF, Evans MC. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front Biosci.*2004;9:283.
- 12 - Schultz GS, Wysocki A. Interactions between extracellular matrix and growth factors in wound healing. *Wound Repair Regen.* 2009;17:153.

13 - Lobmann R. Schultz G. Lehnert H. Proteases and the diabetic foot syndrome: mechanisms and therapeutic implications. *Diabetes Care*. 2005;28:461

14 - Mott JD. Werb Z. Regulation of matrix biology by matrix metalloproteinases. *Curr Opin Cell Biol*. 2004;16:558.

15 - Muller M. Trocme C. Lardy B. Morel F. Halimi S. Benhamou PY. Matrix metalloproteinases and diabetic foot ulcers: the ratio of MMP-1 to TIMP-1 is a predictor of wound healing. *Diabet Med*. 2008;25:419.

16 - Yager DR. Nwomeh BC. The proteolytic environment of chronic wounds. *Wound Repair Regen*. 1999;7:433.

17 – Panuncialman J, Falanaga V. The science of wound bed preparation. *Surg Clin North Am*. 2009;89:611-26. [doi: 10.1016/j.suc.2009.03.009].

18 – Falanga V. Wound bed preparation and the role of enzymes: a case for multiple actions of therapeutic agentes. *Wounds* 2002: 47-74.

19 –Knox KR, Datiashvili RO, Granick MS. Surgical wound bed preparation of chronic and acute wounds. *Clin Plastic Surg* 2007: 34: 633-41.

20 - Cardinal M, Eisenbud DE, Armstrong DG, Zelen C, Driver V, Attinger C, et al. Serial surgical debridement: a retrospective study on clinical outcomes in chronic lower extremity wounds. *Wound Repair and Regeneration* 2009; 17 (3); 306-11.

21 – Atkin L. Understanding methods of wound debridement. *Br J Nurs*. 2014;23:S10-2, S14-5.

22 - Holman N, Young RJ, Jeffcoate WJ. Variation in the recorded incidence of amputation of the lower limb in England. *Diabetologia* 2012;55:1919-25.

23 - Dumville JC, O’Meare S, Deshpande S, SpeakK. Hydrogel dressing for healing diabetic foot ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, issue CD009101.

24 - Dorrestein JAN, Kriegsman DMW, Assendelf WJJ, et al. Patien education for preventing diabetic foot ulceration. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; issue 10:CD001488.

25 - Blanes, L. Tratamento de feridas. Baptista-Silva JCC, editor. *Cirurgia vascular: guia ilustrado*. São Paulo: 2004. Disponível em: URL: <http://www.bapbaptista.com>

26 - 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 / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília : Ministério da Saúde, 2016.

27 - D'Hemecourt PA, Smiell JM, Karim MR. Sodium carboxymethyl cellulose aqueous-based gel vs becaplermin gel in patients with nonhealing lower extremity diabetic ulcers. *Wounds* 1998;10:69-75.

28 - Jensen JL, Seeley J, Brian Gillin. A controlled, randomized comparison of two moist wound healing protocols: Carrasyn hydrogel wound dressing and wet-to-moist saline gauze. *Adv Wound Care* 1998;11(7 Suppl 1):1-4.

29 - BUSSAB W, Morettin P. *Estatística Básica*. São Paulo: 7 ed. Saraiva, 2012.

30 - PINHEIROS J, BATES D. *Mixed-Effects Models in S and S-Plus*. New York: Springer, 2000.

31 - R Core Team (2017). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>.

APENDICES

Apêndice 1 – Instrumento de Coleta de Dados

História Clínica

1) Identificação

Nome: _____

Idade: _____

Sexo: feminino masculino

Grau de escolaridade: _____

Profissão: _____

Tel. p/ contato: _____

2) Anamnese

Há quanto tempo sabe ser diabético?

Tem problema(s) no coração? não sim

Qual(ais)?

Tem pressão alta? não sim

Há quanto tempo?

Tem por hábito: Fumar? não sim

Beber? não sim

Faz uso de medicação(ões)?

Há quanto tempo a (s) ferida (s) estão sem cicatrizar?

Qual (is) tratamento (s) já realizou para cicatrizar a (s) ferida (s)?

3) Exame Físico

Cor: () branco () pardo () amarelo () negro

PAS: _____ mmHg PAD: _____ mmHg

Exame Físico dos Pés		MID	MIE	Observação
Pele	normal			
	seca/fissura			
	hiperemia			
	cianose			
Edema	ausente			
	presente			
Hiperqueratose	ausente			
	presente			
Pulsos	pedioso			
	tibial posterior			
Ferida(s) – Área em cm ²				
Registro fotográfico				

Apêndice 2 - Carta de Autorização para Realização de Estudo

CASA DE SAÚDE SANTA
MARCELINA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ENSAIO CLÍNICO, RANDOMIZADO E CEGO DA APLICAÇÃO DE HIDROGEL COM ALGINATO DE SÓDIO ENRIQUECIDO EM FERIDAS NOS PÉS DE DIABÉTICOS

Pesquisador: Murilo Antonio Gustinelli Barbosa

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 65256817.0.0000.0066

Instituição Proponente: Casa de Saúde Santa Marcelina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.214.977

Apresentação do Projeto:

O diabetes mellitus (DM), cuja principal característica são níveis elevados de glicose no sangue, é uma condição comum, em aproximadamente 24% da população adulta brasileira. Projeções sugerem que a prevalência mundial do diabetes deverá subir para 4,4% em 2030, o que significa que cerca de 366 milhões de pessoas serão afetadas. O sucesso no tratamento do diabetes melhorou a expectativa de vida dos pacientes. No entanto, o aumento da prevalência do diabetes, juntamente com o tempo prolongado de sobrevivência das pessoas com a doença levou ao aumento no número de complicações relacionadas ao DM, como a doença arterial periférica (DAP) e a neuropatia. Úlceras neuropáticas localizadas nos pés de indivíduos diabéticos podem impactar seriamente a qualidade de vida do indivíduo, 85% das amputações relacionadas ao pé são precedidas por uma ferida. Os pacientes com diabetes têm um risco 10 a 20 vezes maior de perder um membro ou parte do membro inferior devido à amputação não traumática do que aqueles sem diabetes. Objetivo: Avaliar a eficácia promovida por um produto à base de hidrogel com alginato de sódio enriquecido com ácidos graxos e vitaminas A e E na cicatrização e desbridamento autolítico em feridas neuropáticas nos pés de pacientes diabéticos. Desenho do Estudo: Trata-se de um ensaio clínico, randomizado, cego, com follow-up de doze (12) semanas.

Endereço: Rua Santa Marcelina, 177 - 3º andar

Bairro: Itaquera

CEP: 08.270-070

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2070-6433

Fax: (11)2070-6433

E-mail: comissoes@santamarcelina.org

**CASA DE SAÚDE SANTA
MARCELINA**

Continuação do Parecer: 2.214.977

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a eficácia promovida por um produto à base de hidrogel com alginato de sódio enriquecido com ácidos graxos e vitaminas A e E na cicatrização e desbridamento autolítico em feridas neuropáticas nos pés de pacientes diabéticos.

Metodologia Proposta:

3.1 – TIPO DE ESTUDO Trata-se de um ensaio clínico, randomizado, cego, com follow-up de doze (12) semanas. 3.2 – LOCAL DO ESTUDO O estudo será conduzido no AME Ambulatório Médico de Especialidades Hospital Santa Marcelina Itaquera. 3.3 – AMOSTRA Serão alocados de maneira aleatória em dois grupos, grupo C (controle) e grupo E (experimental), 40 pacientes. 3.4 – PROCEDIMENTOS DE INTERVENÇÃO. No primeiro dia de estudo (D0) e nos dias, vigésimo oitavo (D28 ou 4ª semana) e por fim no D84 ou 12ª semana, todas as feridas passarão pelos seguintes procedimentos: • História clínica progressa. • Registro fotográfico. • Planimetria: medida manual com régua milimetrada nos sentidos céfalocaudal e latero-lateral. • Classificação da gravidade da ferida pelo sistema de PUSH (Pressure Ulcer Scale for Healing – versão português para pé diabético). • Biópsias pela técnica de “punch” de 3 milímetros (mm), em um ponto central do leito da ferida. • Realização do curativo, de acordo com o protocolo dos grupos C (controle) ou E (experimental).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os procedimentos experimentais como, anestesia local e coleta da biópsia do leito da ferida, poderão causar desconforto local, dor e pequeno sangramento.

Benefícios:

O principal benefício será o maior conhecimento de mecanismos internos da ferida envolvidos no processo de cicatrização do pé diabético, bem como a ampliação das opções terapêuticas para esta ferida.

Metodologia de Análise de Dados:

Endereço: Rua Santa Marcelina, 177 - 3º andar
Bairro: Itaquera **CEP:** 08.270-070
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2070-6433 **Fax:** (11)2070-6433 **E-mail:** comissoes@santamarcelina.org

CASA DE SAÚDE SANTA
MARCELINA



Continuação do Parecer: 2.214.977

Os dados serão resumidos por meio de estatística descritiva e inferencial. As variáveis contínuas serão apresentadas na forma de média e desvio padrão, as categóricas em frequência e porcentagem. Utilizaremos ainda, o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher para comparação de proporções das variáveis categóricas e os coeficientes de correlação entre duas variáveis contínuas por meio do programa SPSS versão 22 (IBM, New York, USA).

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa apresenta-se com grande relevância clínica e valor científico, além de atender a todos os preceitos éticos e legais pertinentes a Resolução 466/12 e correlatas, no que se refere à pesquisa envolvendo seres humanos. O investigador compromete-se em conduzir o referido estudo em consonância as Boas Práticas Clínicas, bem como, o comprometimento da instituição em acompanhar o estudo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos e/ou declarações do pesquisador foram devidamente apresentadas (assinadas e/ou rubricadas) conforme preconizado por esta comissão.

Recomendações:

Favor anexar documento sobre o qual esclarece, de forma pormenorizada, como será realizado o transporte do material coletado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Partindo da análise supracitada, o Comitê de Ética em Pesquisa da Casa de Saúde Santa Marcelina, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, assente pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Prezado investigador, favor encaminhar RELATÓRIO DE CONCLUSÃO da presente pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES BÁSICAS_DO_PROJETO_844926.pdf	25/02/2017 20:44:58		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	Dissertacao_pb.docx	25/02/2017 20:44:27	Murilo Antonio Gustinelli Barbosa	Aceito

Endereço: Rua Santa Marcelina, 177 - 3º andar
 Bairro: Ilaquera CEP: 08.270-070
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2070-6433 Fax: (11)2070-6433 E-mail: comissoes@santamarcelina.org

CASA DE SAÚDE SANTA
MARCELINA



Continuação do Parecer: 2.214.977

Investigador	Dissertacao_pb.docx	25/02/2017 20:44:27	Murilo Antonio Gustinelli Barbosa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Doc1.docx	25/02/2017 20:38:33	Murilo Antonio Gustinelli Barbosa	Aceito
Outros	Scan1.jpg	25/02/2017 20:18:18	Murilo Antonio Gustinelli Barbosa	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	25/02/2017 20:15:43	Murilo Antonio Gustinelli Barbosa	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 11 de Agosto de 2017

Assinado por:
Osmar José Santos de Moraes
(Coordenador)

Endereço: Rua Santa Marcelina, 177 - 3º andar
Bairro: Itaquera CEP: 08.270-070
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2070-6433 Fax: (11)2070-6433 E-mail: comissoes@santamarcelina.org

Apêndice 3 - Carta de Aprovação



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Dissertação de Mestrado, intitulada “**Ensaio clínico, randomizado e cego da aplicação de Hidrogel com Alginato de Sódio enriquecido com vitaminas A e E em feridas nos pés de diabéticos**”, em sessão pública realizada em 28 de Maio de 2018, considerou o candidato Murilo Antonio Gustinelli Barbosa aprovado.

1. Prof. Dr. André Oliveira Paggiaro _____

2. Profa. Dra. Viviane Fernandes de Carvalho _____

3. Profa. Dra. Paula Nogueira _____

É expressamente proibida a comercialização deste documento tanto na sua forma impressa como eletrônica. Sua produção total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que citada a fonte.

ANEXO

Escala de Push

Comprimento X Largura	0 0 cm ²	1 < 0.3 cm ²	2 0.3-0.6 cm ²	3 0.7-1.0 cm ²	4 1.1-2.0 cm ²	5 2.1-3.0 cm ²	6 3.1- 4.0 cm ²	7 4.1-8.0 cm	8 8.1-12.0 cm ²	9 12.1-24.0 cm ²	10 >24.0 cm ²
Quantidade Exsudato	0 Ausente	1 Pequena	2 Moderada	3 Grande							
Tipo de Tecido	0 Ferida Fechada	1 Tecido Epitelial	2 Tecido de Granulação	3 Esfacelo	4 Tecido Necrótico						