



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA CLÍNICA

DIANA CARLA PEREIRA DA SILVA

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO USO DA PELE DA TILÁPIA (*Oreochromis niloticus*)
LIOFILIZADA COMO CURATIVO BIOLÓGICO EM QUEIMADURAS DE II GRAU
SUPERFICIAL: ESTUDO CLÍNICO, RANDOMIZADO E CONTROLADO.**

FORTALEZA

2023

DIANA CARLA PEREIRA DA SILVA

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO USO DA PELE DA TILÁPIA (*Oreochromis niloticus*)
LIOFILIZADA COMO CURATIVO BIOLÓGICO EM QUEIMADURAS DE II GRAU
SUPERFICIAL: ESTUDO CLÍNICO, RANDOMIZADO E CONTROLADO.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Farmacologia – Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica pela Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Farmacologia Clínica.

Orientador: Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho

FORTALEZA

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- S579a Silva, Diana Carla Pereira da.
Avaliação da eficácia do uso da pele da tilápia (*Oreochromis Niloticus*) liofilizada como curativo biológico em queimaduras de II grau superficial: estudo clínico, randomizado e controlado / Diana Carla Pereira da Silva. – 2023.
70 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica, Fortaleza, 2023.
Orientação: Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho.
1. Queimaduras. 2. Ciclídeos. 3. Curativos oclusivos. 4. Cicatrização. 5. Xenoenxertos. I. Título.
CDD 615.1
-

DIANA CARLA PEREIRA DA SILVA

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO USO DA PELE DA TILÁPIA (*Oreochromis niloticus*)
LIOFILIZADA COMO CURATIVO BIOLÓGICO EM QUEIMADURAS DE II GRAU
SUPERFICIAL: ESTUDO CLÍNICO, RANDOMIZADO E CONTROLADO.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós
Graduação em Farmacologia – Mestrado
Profissional em Farmacologia Clínica da
Universidade Federal do Ceará, como requisito
parcial à obtenção do título de Mestre em
Farmacologia Clínica.

Orientador: Prof. Dr. Manoel Odorico de
Moraes Filho

Aprovada em: ___/___/___.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dra. Maria Sonia Felício Magalhães
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Ma. Sabrina Magalhães Pedrosa Rocha Pinheiro
Universidade Federal do Ceará (UFC)

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, Doutor Manoel Odorico de Moraes Filho por ter aceitado o convite desse prazeroso desafio, pelas oportunidades proporcionadas e pela confiança a mim atribuída, não é possível verbalizar tamanha gratidão. Ao Instituto de Apoio ao Queimado (Ceará), ao Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM) da Universidade Federal do Ceará (UFC).

Agradeço a banca examinadora por aceitar o convite e contribuir com meu trabalho, pelo tempo, pelas valiosas colaborações e sugestões. Gratidão a minha família por todo apoio nessa jornada. E aos meus amigos Vinicius Bessa e Pedro Vinicius por toda a ajuda. Gratidão a Deus sempre!

RESUMO

As queimaduras são essencialmente lesões na pele e nos tecidos que podem se originar de diferentes fatores, térmica, química, elétrica, atrito ou radiação, atingindo determinada extensão da superfície corporal, causando também a destruição parcial ou total dos tecidos adjacentes. O objetivo desta pesquisa foi avaliar a eficácia do uso da pele da tilápia liofilizada como curativo biológico no tratamento de queimaduras de segundo grau superficial em adultos comparado ao curativo oclusivo com espuma de prata. Foi realizado um estudo Fase II, prospectivo, aberto, monocêntrico, aleatorizado, piloto, com amostra de 24 participantes de pesquisa aleatoriamente tratados com pele da Tilápia-do-Nilo liofilizada (n=12) e espuma de prata (n=12). Em relação aos pacientes tratados com o curativo com a pele de Tilápia-do-Nilo-liofilizada foi obtida uma média de dias de tratamento ($11,5 \pm 0,52$) menor que nos pacientes tratados com espuma de prata ($11,83 \pm 0,39$). Quanto ao relato de dor durante a troca de curativo, ambos os grupos apresentaram dor maior que 5 da escala visual analógica. Após a troca do curativo, 83,33% dos pacientes tratados com pele de Tilápia-do-Nilo relataram diminuição dos eventos relacionados a dor, em comparação aos 58,33% dos tratados com espuma de prata. Constatou-se ainda que em 83,33% dos casos de pacientes tratados com a pele de Tilápia-do-Nilo liofilizada não houve a necessidade de substituição de nenhum curativo enquanto para a espuma de prata, em 100% dos casos, houve pelo menos uma substituição. O número de analgésicos acima de 01 comprimido utilizados no tratamento com pele da Tilápia-do-Nilo liofilizada foi 41,67% em comparação a 66,67% no tratamento com espuma de prata. No entanto, para todos os desfechos avaliados, não houve diferença estatística significativa entre ambos os grupos. Dessa forma, com base nesta pesquisa, pode-se concluir que a pele da Tilápia-do-Nilo liofilizada é eficaz como curativo biológico oclusivo.

Palavras-chave: Queimaduras; Ciclídeos; Curativos oclusivos; Cicatrização; Xenoenxertos; Liofilização.

ABSTRACT

Burns are essentially injuries to the skin and tissues that can originate from different factors, including thermal, chemical, electrical, friction or radiation, reaching a certain extent of the body surface, also causing partial or total destruction of adjacent tissues. The objective of this research was to evaluate the effectiveness of using freeze-dried tilapia skin as a biological dressing in the treatment of superficial second-degree burns in adults compared to occlusive dressing with silver foam. A Phase II, prospective, open, monocentric, randomized, pilot study was carried out with a sample of 24 patients randomly treated with lyophilized Nile Tilapia skin (n=12) and silver foam (n=12). Regarding the patients treated with the dressing with freeze-dried Nile Tilapia skin, the average number of days of treatment (11.5 ± 0.52) was lower than that of patients treated with silver foam (11.83 ± 0.39). As for the report of pain during dressing change, both groups had pain greater than 5 on the visual analogue scale. After changing the dressing, 83.33% of patients treated with Nile Tilapia skin reported a decrease in pain-related events, compared to 58.33% of those treated with silver foam. It was also found that in 83.33% of the cases of patients treated with freeze-dried Nile Tilapia skin, there was no need to replace any dressing while for the silver foam, in 100% of the cases, there was at least one replacement. The number of analgesics above 01 tablet used in the treatment with lyophilized Nile Tilapia skin was 41.67% compared to 66.67% in the treatment with silver foam. However, for all evaluated outcomes, there was no statistically significant difference between both groups. Thus, based on the research, it can be concluded that freeze-dried Nile Tilapia skin is effective as an occlusive biological dressing.

Keywords: Burns; Cichlids; occlusive dressings; Healing; Xenografts; Lyophilization.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Avaliação, limpeza da ferida e mensuração da dor pela Escala Visual ANALÓGICA. (Pág 48)

Figura 2 - Curativo com a pele da Tilápia-do-Nilo liofilizada no 1º atendimento clínico e mensuração da dor pela Escala Visual Analógica. (Pág 48)

Figura 3 - Avaliação do curativo com a pele da Tilápia-do-Nilo liofilizada após 5 dias. (Pág 48)

Figura 4 - Avaliação do curativo com a pele da Tilápia-do-Nilo liofilizada após 10 dias. (Pág 48)

Figura 5 - Completa reepitelização da ferida tratada com curativo da pele da Tilápia-do-Nilo liofilizada após 17 dias da retirada do curativo. (Pág 48)

Figura 6 - Avaliação, limpeza da ferida e mensuração da dor pela Escala Visual Analógica. (Pág 49)

Figura 7 - Curativo com espuma de prata no 1ºatendimento clínico e mensuração da dor pela Escala Visual Analógica. (Pág 49)

Figura 8 - Avaliação do curativo com espuma de prata na visita 2. (Pág 49)

Figura 9 - Avaliação do curativo com espuma de prata na visita 3. (Pág 49)

Figura 10 - Completa reepitelização da ferida tratada com espuma de prata na visita 4. (Pág 49)

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estatística descritiva do tratamento das queimaduras de 2º grau em adultos realizado no Instituto Doutor Jose Frota – IJF, Fortaleza-CE. (Pág. 44)

Tabela 2 - Estatísticas descritivas do número de dias (completa reepitelização da ferida) em função do tratamento das queimaduras de 2º grau em adultos no Instituto Doutor Jose Frota – IJF, Fortaleza-CE. (Pág. 45)

Tabela 3 - Estatística descritiva do valor da pontuação da Escala Visual Analógica para dor durante a troca do curativo em função do tipo de tratamento aplicado para queimaduras de 2º grau em adultos no Instituto Doutor Jose Frota – IJF, Fortaleza-CE. (Pág. 45)

Tabela 4 - Estatística descritiva do valor da pontuação da Escala Visual Analógica para dor após a aplicação do curativo em função do tipo de tratamento aplicado nas queimaduras de 2º grau em adultos no Instituto Doutor Jose Frota – IJF, Fortaleza-CE. (Pág. 46)

Tabela 5 - Tabela cruzada do tipo de tratamento em função da variável: nº de substituição de curativos, do tratamento das queimaduras de 2º grau em adultos no Instituto Doutor Jose Frota– IJF, Fortaleza-CE. (Pág. 46)

Tabela 6 - Estatística descritiva do número de uso de analgésico durante o tratamento das queimaduras de 2º grau em adultos no Instituto Doutor Jose Frota – IJF, Fortaleza-CE. (Pág.47)

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

OMS Organização Mundial da Saúde

EVA Escala Visual Analógica

NPDM Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamento

UFC Universidade Federal do Ceará

CRF Case Report Form

PSI Produto Sob Investigação

EA Evento Adverso

SRAM Suspeita de reações adversas a medicamentos

TCLE Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

CONEP Comissão Nacional de Ética e Pesquisa

CNS-MS Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde

GCP Guia de Boas Práticas Clínicas

ICH Conselho Internacional de Harmonização

SCQ Superfície Corporal Queimada

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
1.1 Apresentação do Problema.....	12
1.2 Relevância e justificativa	14
1.3 Hipótese.....	16
2 OBJETIVOS.....	17
2.1 Objetivo Geral.....	17
2.2 Objetivos Específicos.....	17
3 REVISÃO DE LITERATURA	18
3.1 Tratamento de Queimaduras	18
3.2 Fisiopatologia da Queimadura.....	18
3.3 Curativos Oclusivos no Tratamento de Queimaduras.....	21
3.4 Pele de Tilápia-do-Nilo (<i>Oreochromis niloticus</i>)	23
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	25
4.1 Desenho do Estudo.....	25
4.2 População em estudo.....	25
4.3 Recrutamento e Seleção	25
4.4 Seleção dos participantes da pesquisa	26
4.4.1 Avaliação clínica/ física e dermatológica geral.....	26
4.5 Critérios de Inclusão	27
4.6 Critérios de Exclusão	27
4.7 Critérios de Descontinuação.....	28
4.8 Término precoce da participação do sujeito de pesquisa no estudo	29
4.9 Delineamento do estudo	29
4.10 Produtos Sob Investigação (PSI).....	31
4.11 Procedimentos para a contabilização dos produtos relacionados ao tratamento	31
4.12 Preparo da pele de Tilápia-do-Nilo para uso em humanos.....	31
4.13 Método de randomização e de garantia do sigilo da lista de alocação	34
4.14 Tratamento dos participantes de pesquisa	34
4.15 Medicções/tratamentos e condutas permitidas e não permitidas antes e durante o estudo	35
4.15.1 Tratamento Concomitante	35
4.16 Procedimentos adotados no estudo.....	36
4.16.1 Procedimentos Para Contabilização dos Produtos Relacionados ao Tratamento	36
4.16.2 Procedimentos para Identificação do Sujeito da Pesquisa	36
4.16.3 Procedimentos Para Monitorar a Adesão do Sujeito de Pesquisa ao Protocolo	36
4.17 Instrumentos e procedimentos para avaliações de eficácia	37
4.17.1 Avaliação da reepitelização das queimaduras	37

4.17.2 Procedimentos avaliatórios realizados pela equipe de pesquisadores – Avaliação pela equipe responsável acerca da facilidade de aplicação do curativo, Escala de Impressão clínica global (severidade e melhora da doença).....	38
4.17.3 Escala Analógica de Dor (EVA)	38
4.18 Avaliação de eficácia	38
4.18.1 Medidas de Desfechos Primários	38
4.18.2 Medidas de Desfechos Secundários	39
4.19 AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA	39
4.19.1 Especificação dos Parâmetros de Segurança	39
4.19.2 Procedimentos para obter relatos e registrar e comunicar eventos adversos e doenças intercorrentes ...	39
4.19.3 Eventos Adversos	40
4.19.4 Inclusão de Eventos Adversos (EA) no CRF	41
4.20 Considerações éticas.....	42
4.20.1 Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)	42
4.20.4 Confidencialidade	42
4.21 Manuseio dos dados e manutenção dos registros	43
5 RESULTADOS.....	43
6 DISCUSSÃO	50
7 CONCLUSÃO	55
REFERÊNCIAS	56
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	63
APÊNDICE B – CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)	65
ANEXO A - ESCALA VISUAL ANALÓGICA – EVA	66
ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	67

1 INTRODUÇÃO

1.1 Apresentação do Problema

Estudos mostraram que cerca de um milhão de pessoas a cada ano sofrem queimaduras no Brasil. Em uma extensa quantidade desses acidentados, o principal diagnóstico é o de queimaduras de segundo grau superficial e/ou profundo. As queimaduras são essencialmente lesões na pele e nos tecidos que podem se originar de diferentes fatores, podendo ter origem térmica, química, elétrica, atrito ou radiação, atingindo determinada extensão da superfície corporal, causando também a destruição parcial ou total dos tecidos adjacentes (ARRUDA, 2018). De acordo com a Organização Mundial da Saúde - OMS, as queimaduras possuem grande incidência no mundo, sendo um dos tipos de traumas mais comuns, constituindo assim um grande problema de saúde de caráter mundial.

A grande maioria das queimaduras (95%) é considerada pequena, ou seja, superficial e não maior que 10% da superfície corporal, cujo atendimento é usualmente feito em ambulatórios (WARDEN, 1987; LIMA JÚNIOR et al., 2008). Os casos dramáticos, de extensas queimaduras, com alto risco de vida, embora sejam minoria estatística, ainda assim, representam a terceira causa de morte acidental em todas as faixas etárias e constituem, sem dúvida, uma das maiores catástrofes individuais que podem ocorrer a um ser humano. Por maiores que sejam os avanços tecnológicos, o tratamento de lesões extensas de espessura total é extremamente complexo, constituindo-se num grande desafio para a ciência.

No Brasil, o trauma contribui com 57% do total de mortalidade na faixa etária de 0 a 19 anos e corresponde a 38% dos principais agravos atendidos no sistema de saúde (DANILLA, 2008; MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2015). Sabe-se que cerca de 1 milhão de casos de queimaduras ocorrem ao ano, dos quais 100 mil pacientes procurarão atendimento hospitalar e 2.500 irão a óbito em decorrência de suas lesões (GOMES et al., 2001). Estima-se uma taxa de mortalidade entre 0,86% a 34,4%, sendo que a maior parte ocorre por infecção e o período de internação é, em média, de 1 a 266 dias (PIRES, 2003). Segundo Linde (2002), o tempo necessário para a cura da queimadura é um dos principais determinantes para o desenvolvimento de complicações.

Tendo em vista, que no Brasil as queimaduras são consideradas um dos grandes

problemas de saúde pública, acometendo grandes números da população, por muitas vezes necessitando de hospitalização. Considera-se que as queimaduras são de maior incidência em países de média e baixa renda. Mesmo atingindo grandes números populacionais, permanece sendo um dos tipos de agravos mais negligenciados dentro das causas externas. (CRUZ; CORDOVIL; BATISTA, 2012).

Além de um grande problema para a saúde brasileira, as queimaduras marcam o indivíduo acometido, pois além do comprometimento funcional causado, afetam por muitas vezes a estética do paciente, aspecto de grande importância atualmente, conseqüentemente afetando toda a qualidade de vida do queimado, aumentando ainda a ansiedade pela recuperação, fatores prejudiciais durante a recuperação (RYAN et al.,2015).

A queimadura é prejudicial ao corpo humano, ocasionando grande agressão ao organismo. Podendo estas variarem desde uma insolação, queimadura de primeiro grau, até a destruição total da pele (epiderme e derme) e dos tecidos adjacentes, como nas queimaduras de terceiro grau, causadas pelo choque elétrico (LIMA JUNIOR, 2009). Por sua vez essas podem ser divididas em primeiro, segundo e terceiro grau.

As queimaduras são comumente categorizadas em três graus, de acordo com a profundidade as de primeiro grau, atingindo apenas a epiderme; segundo grau, que atinge a epiderme e a derme, provocando bolhas e terceiro grau, que acomete todas as camadas da pele e tecidos subcutâneos como músculos e tendões. Algumas literaturas classificam como carbonização a queimadura de quarto grau. (BRASIL, 2012).

Dentre os diferentes graus das queimaduras o que possui maior incidência é a de segundo grau, podendo essa causar dor intensa e desconforto ao paciente acometido, caracterizado por formação de flictena, resultante do edema no interstício e do extravasamento de líquidos, sobre a pele com maior circulação sanguínea. As queimaduras de segundo grau podem ser divididas ainda em superficial e profunda (ROSA et al.,2018).

A complexibilidade das lesões presentes nos pacientes queimados implica diretamente no seu tratamento e recuperação, por sua vez causando desafios para a equipe de saúde, visto que tanto a gravidade das lesões como as muitas complicações e sequelas que podem derivar da mesma tornam-se grandes obstáculos para a recuperação, por isso é de fundamental importância a realização de um tratamento adequado que vise a rápida melhora do quadro, minimizando as intercorrências (SILVA et al.,2015).

Diante de tal cenário, o objetivo principal deste estudo é avaliar a eficácia da utilização da pele de Tilápia-do-Nilo (*Oreochromis niloticus*) liofilizada como curativo biológico oclusivo, no manejo e tratamento de queimadura de segundo grau superficial e em adultos.

1.2 Relevância e justificativa

Para favorecer uma recuperação adequada, o curativo para queimaduras deve ser aquele que é de fácil aquisição, com boa flexibilidade e aderência ao leito, resistência ao estiramento, fácil manipulação, capacidade de suprimir a dor, baixo custo, de fácil armazenamento e, principalmente, capaz de prevenir hidroeletrolíticas, a contaminação bacteriana, favoreça a epitelização das queimaduras e garantira formação do adequado tecido de granulação, para os casos de enxertia (FERREIRA et al., 2003).

Atualmente no sistema de saúde brasileiro é utilizado para o tratamento de queimaduras a pomada sulfadiazina de prata, que atua como cicatrizante e antimicrobiano, impedindo a proliferação de alguns microorganismos no tecido danificado. Outra opção para o tratamento é a utilização de pele humana ou animal como enxerto nas lesões, porém no Brasil ainda é escasso o acesso ao tratamento com a utilização das peles (LIMA JUNIOR, 2017).

Estudos estão sendo realizados com materiais biológicos alternativos provenientes de animais, como a pele de porco e outras semelhantes, que têm melhor custo-benefício pois reduzem a frequência de troca de curativo. Pesquisas semelhantes estão sendo desenvolvidas com a pele da Tilápia-do-Nilo (*Oreochromis niloticus*), como curativo biológico no tratamento de queimados. Foi comprovado que a pele da tilápia possui resistência à tração e à compressão além de possuir peptídeos com possível função antimicrobiana, sendo composta por feixes de colágeno predominantemente do tipo I (ALVES et al., 2015).

Para o uso como curativos da pele animal ela passa por um processo rigoroso de esterilização e desinfecção, sendo realizada através do processo de descontaminação (clorexidina a 2% e glicerol em altas concentrações) e esterilizadas (irradiação com gama cobalto 60) e embaladas para uso. Para garantir a segurança de seu uso em seres humanos, além de serem realizados testes microbiológicos para bactérias gram+, gram- e fungos, por

amostragem (MIRANDA; BRANDT,2019).

Estudos recentes, comprovam que a utilização da pele da tilápia como tratamento de queimaduras de 2º grau superficial implica em menos dor, menos curativos, menor uso de analgésicos e menor tempo de cicatrização, quando comparado com outros métodos. Também foi comprovado, que o uso da pele traz grandes benefícios para o paciente, que tem um menor tempo de permanência e sofre menos procedimentos invasivos, assim como há a diminuição de custos gerados para o Sistema Único de Saúde (SUS), (MARTINS et al.,2018).

Enquanto países do primeiro mundo utilizam o xenoenxerto com pele de porco, esse recurso está indisponível no Brasil há mais de 50 anos (LIMA, 2017). Ficando nítido então, que há possibilidade para novos estudos visando encontrar alternativas para tratamento das queimaduras no Brasil. Em estudos com pele da tilápia, visto que sua eficácia é comprovada, foi feita a pesquisa com a pele da tilápia liofilizada, com o intuito de facilitar a logística do transporte e armazenamento da mesma, visto que não é necessário manter em refrigeração. Ainda, pelo fato de que em seu processo de produção não há a adição de glicerol, apresenta mais duas possíveis vantagens: causar menos dor ao paciente em sua aplicação, pois o glicerol é responsável por causar desconforto quando em contato com a ferida e também facilita seu processo de aplicação no paciente, por não ser necessário realizar as sucessivas lavagens, como exigido na Pele-de-Tilápia convencional, para retirada do glicerol, tornando o processo mais prático e rápido

Diante do grande potencial da liofilização a visto que essa proporciona melhor acondicionamento dos materiais, levando em consideração a sua finalidade surgiu a possibilidade proporcionar uma ampla melhoria no tratamento com a pele da tilápia-do-nilo permanecendo mais ainda suas propriedades.

Em que pese todo o processo de preparo da pele de Tilápia-do-Nilo, esse tratamento tem duração de tempo menor que os meios utilizados atualmente, visto que o tratamento mais popular é feito com pomada à base de prata, pois requer uma aplicação frequente, demandando troca de curativos e causando dor ao paciente frequentemente. Em relação à pele de Tilápia-do-Nilo, está se molda e adere à ferida, criando uma espécie de tampão, evitando não só a contaminação de fora para dentro, mas também a perda de líquido. Além disso, a pele se fixa na queimadura até sua cicatrização.

A Liofilização se caracteriza pelo processo de secagem, a extração total da água

através da sublimação, que acontece quando a água presente em um material em estado sólido é submetida a pressões muito baixas, em uma câmara de vácuo, onde será transformada do estado sólido para o gasoso, a temperaturas muito baixas e em anoxia. Tais fatores são favoráveis para a preservação da estrutura histológica da pele da tilápia (SILVA et al.,2013).

Diante do elevado potencial da liofilização e visto que essa proporciona melhor acondicionamento dos materiais, e levando em consideração a sua finalidade, surgiu a possibilidade de proporcionar uma ampla melhoria no tratamento, com a pele da Tilápia-do-Nilo permanecendo mais ainda suas propriedades.

Em virtude das vantagens da liofilização para armazenamento, transporte e estabilidade da pele da Tilápia pergunta-se: em paciente com queimaduras de segundo grau superficial o uso da pele da tilápia liofilizada como curativo biológico, é mais eficiente que o uso da espuma de prata no tratamento de queimaduras de segundo grau superficial?

1.3 Hipótese

A pele de Tilápia-do-Nilo (*Oreochromis niloticus*) liofilizada é mais eficaz que o curativo à base de espuma de prata, no tratamento de queimaduras de 2º grau superficial em adultos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Avaliar a eficácia do uso da pele da tilápia liofilizada como curativo biológico no tratamento de queimaduras de segundo grau superficial em adultos em comparação com curativo oclusivo com espuma de prata.

2.2 Objetivos Específicos

- Comparar os dois tratamentos quanto ao número de trocas de curativo ao longo do estudo;
- Comparar os dois tratamentos quanto ao número de dias para a completa cicatrização ou reepitelização da ferida;
- Comparar os dois tratamentos quanto à avaliação da dor do paciente, de forma subjetiva durante as trocas de curativo e durante acompanhamento do estudo;
- À quantidade de analgésicos administrados durante o uso do curativo ao longo do tratamento;
- Avaliar a segurança e tolerabilidade da utilização da pele de tilápia-do-Nilo (*Oreochromis niloticus*) liofilizada como xenoenxerto.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Tratamento de Queimaduras

As queimaduras são consideradas feridas infectadas por estarem, frequentemente, contaminadas com sujidades do local de ocorrência da injúria, pela presença de colonização imediata por microorganismos e pela rápida proliferação em decorrência da grande quantidade de tecido desvitalizado (JOHSON, RICHARD, 2003), requerendo técnicas meticulosas de limpeza das feridas e desbridamento de tecidos não viáveis e demais condições, que propiciem um ambiente ideal para a reparação tecidual (IURK *et al.*, 2010).

Em relação ao cálculo da extensão, o Ministério da Saúde do Brasil, em sua Cartilha para o Tratamento de Emergência das Queimaduras, utiliza a regra dos nove (criada por Wallace e Pulask) que considera a extensão atingida, ou seja, a superfície corporal queimada (SCQ), (BRASIL,2012).

Portanto, em muitos casos, há a necessidade de intervenções através de curativos, para que o processo de reparação tecidual prossiga sem complicações que possam retardá-lo, e também para manter a perfusão tecidual adequada e a integridade da pele em áreas não queimadas (PICCOLO *et al.*, 2018).

3.2 Fisiopatologia da Queimadura

Com o intuito de curar a ferida provocada pela queimadura, o organismo se utiliza de um complexo mecanismo denominado cicatrização, que envolve quimiotaxia, divisão celular, neovascularização, síntese de matriz proteica extracelular e remodelação, processo que pode se prolongar até dois anos após a agressão (BIONDO-SIMÕES, 1998). A cicatriz será sempre um substituto imperfeito do tecido original dos pontos de vista mecânico, nutricional e estético.

Diversas são as formas de classificação da gravidade das queimaduras e sua profundidade, sendo todas muito importantes para o diagnóstico, para as medidas de procedimentos clínicos e cirúrgicas a serem adotadas com os pacientes, sendo classificadas pelos seus mecanismos de lesão. Sendo elas: lesões de primeiro grau - geralmente causada

pelo sol, atinge a epiderme, é pouco dolorosa, apresenta vermelhidão na pele e o quadro normaliza-se em sete dias, com banhos diários usando sabão antisséptico e hidratantes; segundo grau - destruição da epiderme e parte da derme, podendo ser dividida em superficial e profunda: as lesões superficiais são bastante dolorosas e avermelhadas, formam bolhas e necessitam de 10 a 12 dias para sua completa cicatrização; as profundas são amareladas, menos dolorosas e levam até três semanas ou mais para a epiteliação; terceiro grau - destruição total da pele, atingindo os anexos cutâneos e, em alguns casos, as camadas mais profundas como tecido celular subcutâneo, músculos, tendões, vasos e ossos (PICCOLO et al., 2008).

As feridas decorrentes de queimaduras se caracterizam como uma solução de continuidade produzida em um tecido, dando lugar a um espaço anormal, à interrupção do fluxo sanguíneo, à perturbação da sensibilidade, ao acúmulo de elementos celulares mortos e a um grau maior ou menor de contaminação, com ou sem infecção (BOLGIANI et al., 2013). Uma vez estabelecido o dano tecidual, o organismo desencadeia uma complexa sequência de eventos, na tentativa de restaurar morfo-fisiologicamente o tecido lesado. Inicia-se um processo inflamatório agudo induzido pela própria lesão, seguido da regeneração das células parenquimatosas, migração e proliferação de tecido conectivo, síntese proteica, remodelação do tecido conectivo e componentes parenquimatosos, colagenização e aquisição de força tensil. Partindo desses eventos, Orgill e Demling (1988) dividem o processo fisiológico de reparação tecidual em cinco fases: inflamatória, de proliferação celular, de formação de tecido conjuntivo, de contração da ferida e de remodelação, completando a divisão preconizada por CARREL (1910).

Sendo assim, o trauma desencadeia um processo hemorrágico que, inicialmente, induz vasoconstrição local. A liberação de numerosos mediadores vasoativos e quimiotáticos resulta na ativação da cascata da coagulação e do complemento. Segue-se uma vasodilatação mediada pelas prostaglandinas, pela bradicinina e pela histamina, que aumentam a permeabilidade vascular através das células endoteliais, permitindo o afluxo de fluidos e de macromoléculas para o interstício. Neutrófilos, guiados por estímulos quimiotáticos, atravessam a parede dos vasos por diapedese e migram para o interior da lesão, fagocitando microrganismos e tecidos desvitalizados (KUMAR *et al.*, 2013). Linfócitos chegam, em seguida, liberando linfocinas, que medeiam a atividade dos fibroblastos e dos anticorpos, que

atuam no controle de infecções (CRUVINEL et al., 2010). Após cinco horas da injúria, atraídos pelos produtos da degradação da fibrina, os macrófagos teciduais e os monócitos circulantes (que se diferenciam em macrófagos) dominam o processo inflamatório, matando bactérias, liberando mediadores vasoativos e ativando “fatores de crescimento”, que ativam o processo de cicatrização (DIEGELMANN et al., 1981).

A fase de proliferação celular envolve a angiogênese, a proliferação fibroblástica e a epitelização. A cicatrização só ocorre quando o fluxo sanguíneo é restaurado. A queda da tensão de O_2 e o acúmulo de ácido lático na lesão induzem a liberação de fatores angiogênicos, que passam a atrair células mesoteliais e endoteliais (BANDA *et al.*, 1982). Estas formam brotos de células, que produzem plasminogênio e colagenases que, por sua vez, permitem a invasão de tecidos pobremente vascularizados. Esses brotos formam malhas teciduais, que se fundem umas com as outras, construindo um novo leito capilar, que se une aos adjacentes, revascularizando o tecido ferido. Esta densa trama de novos vasos, junto aos fibroblastos e a matriz colágena, recebe a denominação de tecido de granulação. Fibras de colágeno remanescentes e as malhas de fibrina formadas durante a coagulação permitem a migração de fibroblastos para o interior da lesão que, contando com o suprimento de O_2 possibilitado pela neovascularização, iniciam sua proliferação (KNIGHTON et al., 1981)

A hipóxia tecidual e o aumento local de lactato estimulam a produção de colágeno pelos fibroblastos, levando à formação de tecido conjuntivo. Macrófagos e plaquetas também participam do processo através da liberação de quimiocinas (BURR., HARVEY, TAFFEL, 1938). A concentração do colágeno na área de cicatrização atinge níveis próximos do normal entre o sétimo e o décimo dia. Já a matriz intersticial, produzida pelos fibroblastos e outras células mesenquimais, promove uma distribuição homogênea e uma perfeita tensão das fibras colágenas.

Inúmeros fatores, sistêmicos e locais, podem interferir no processo de reparação tecidual. Um bom fluxo sanguíneo é exigência para uma cicatrização efetiva. Apesar do gradiente de hipóxia ser essencial para alguns eventos da cicatrização, as fases inflamatória e de síntese do colágeno são dependentes de uma perfusão adequada. Infecções causam atraso na regeneração tecidual (LUNDGREN, ZEDERFELDT, 1969). A invasão de bactérias leva à destruição tecidual e à manutenção da resposta inflamatória. A desnutrição pode retardar a realização das etapas de reparo, pela não disponibilidade de substratos para o mesmo. Além

disso, condições como a corticoterapia, que estabelece um estado sistêmico de inibição da inflamação e das respostas imunológicas, e o diabetes, pelo retardo da função dos neutrófilos e o aumento no risco de infecções, comprometem a cicatrização (KUMAR et al., 2013).

3.3 Curativos Oclusivos no Tratamento de Queimaduras

Inúmeros estudos têm sido realizados procurando encontrar curativos que reduzam os efeitos da contaminação nas lesões, favoreçam o processo cicatricial e ofereçam melhores resultados estéticos. Esses curativos podem ser oclusivos ou abertos. Os abertos são caracterizados pela colocação de uma cobertura primária ou apenas pela aplicação do agente tópico, que são substâncias utilizadas na superfície da pele, com ação antimicrobiana ou não (WARD, SAFLLE, 1995). As coberturas, materiais ou produtos utilizados para tratar ou ocluir a ferida, impregnados ou não com agentes tópicos, podem ser primárias, quando colocadas diretamente sobre a lesão, ou secundárias, quando têm como função cobrir as coberturas primárias (GOMES, BORGES, 2001).

Os curativos oclusivos se caracterizam pela aplicação de uma cobertura primária, seguida por outra secundária. Esse tipo de curativo tem como vantagem permitir a mobilização do paciente. O método aberto é mais utilizado em pacientes críticos, com mobilidade limitada e em locais de difícil oclusão, como a face, a orelha e a genitália. Apresenta como vantagem, dependendo do tipo de cobertura, a possibilidade de visualização da área queimada, facilidade na mobilização de articulações, baixo custo e simplicidade na aplicação. Em relação às desvantagens, apresenta grande risco de levar o paciente à hipotermia, sobretudo em grandes queimados, requerendo maior temperatura externa, necessidade de diversas aplicações diárias e dificuldade de manipulação do paciente (RAGONHA, 2005). O curativo oclusivo tem como vantagem diminuir a perda de calor e de fluidos por evaporação pela superfície da ferida, além de auxiliar no desbridamento e na absorção do exsudato presente, sobretudo na fase inflamatória da cicatrização. Entretanto, pode proporcionar redução da mobilidade de articulações e limitar o acesso à ferida, somente durante o período de troca de curativos (KAVANAGH, JONG, 2004).

O curativo ideal é aquele de fácil obtenção, de baixo custo, de fácil armazenamento, de armazenamento prolongado, que não apresenta antigenicidade, possui boa

flexibilidade, apresenta resistência ao estiramento, boa aderência ao leito, adapta-se ao contorno das feridas, facilita os movimentos articulares, são aplicados em um único tempo cirúrgico, de fácil manipulação, que suprimem a dor, acompanham o crescimento corporal, não apresenta cicatrização viciosa e, principalmente, previnem perdas hidroeletrólíticas, a contaminação bacteriana, controlando a temperatura corporal, além de promover a epitelização nas queimaduras de segundo grau superficial e profundo e por meio da formação adequada de tecido de granulação, para enxertia, nas lesões de terceiro grau (HERSON, 2008).

Os curativos podem ser classificados em substitutos biológicos, que constituem os aloenxertos (homoenxertos), xenoenxertos (heteroenxertos) e a membrana amniótica; substitutos sintéticos, que são constituídos por membranas de polímero de silicone, membranas de cloreto de polivinil, metilmetacrilato, membrana de polipropileno com poliuretano, membrana de silicone com *nylon* ligado a peptídios de colágeno dérmico e membrana impermeável com camada profunda de partículas de hidroativos, agregados em polímero inerte; substitutos biossintéticos, que incluem a película microfibrilar de celulose pura e a membrana de silicone, com matriz dérmica de colágeno e glicosaminoglicanos (WARD, SAFLE, 1995; SERRANO, 2013).

Alguns substitutos temporários de pele disponíveis, como por exemplo, Opsite® e Tegaderm®, são constituídos por filmes de poliuretano, por membrana de cloreto de polivinil, pelos filmes de cloreto de polivinil, que conferem ao material maior elasticidade e permeabilidade ao vapor de água, sendo que estes filmes aderem à pele e não à ferida. Há ainda outros produtos, como por exemplo o Epigard®, constituído pela membrana de polipropileno com poliuretano, um material de dupla constituição, que contém um filme de polipropileno microporoso na superfície, laminado a uma camada profunda de espuma de poliuretano. O Biobrane®, que é constituído pela membrana de silicone com *nylon* ligado a peptídeo do colágeno dérmico, material semipermeável, tem boa aderência e flexibilidade e alivia a dor em 90% dos pacientes; o Duoderm®, constituído por partículas hidroativas agregadas em polímero inerte, funciona como um curativo hidroativo, constituído por duas camadas, uma externa impermeável à água e uma interna formada por partículas hidroativas agregadas a um polímero inerte. Esse tipo de cobertura adere à pele normal e suas partículas protegem o leito cruento. O exsudato liberado pelo ferimento interage com as partículas hidroativas, formando um gel úmido, que facilita a migração de células epiteliais, estimulando

a cicatrização (GOMES et al, 1995; LIMA JÚNIOR et al., 2008).

Os substitutos de pele têm sido considerados úteis no tratamento de queimaduras superficiais, pois reduzem a frequência de troca do curativo (HANSBROUGH, 1991). Entretanto, esses materiais têm alto custo e não são eficazes para o tratamento de queimaduras profundas. Em um estudo realizado com pacientes ambulatoriais, com queimaduras de segundo grau, constatou-se que o Duoderm® apresentou melhores resultados que a Sulfadiazina de Prata a 1%, pois os pacientes apresentaram menor limitação de atividade, repigmentação mais rápida, relataram melhora da dor, melhor cicatrização da ferida e menor necessidade de troca de curativo, com menor custo (WYATT, MCGOWAN, 1990).

Devido aos custos elevados dos curativos oclusivos sintéticos ou biossintéticos, tem-se buscado nos materiais biológicos alternativas para o tratamento local de feridas provocadas por queimaduras (CHANDA et al., 1994).

Há muitos produtos no mercado destinados ao tratamento de feridas em suas diferentes fases. Entretanto, a utilização de qualquer produto no tratamento de queimaduras ou outros tipos de feridas deve seguir rigoroso protocolo, buscando identificar a real contribuição para o processo de cicatrização (PICCOLO, 2018).

3.4 Pele de Tilápia-do-Nilo (*Oreochromis niloticus*)

A tilápia-do-Nilo, pertencente à família dos ciclídeos, é originária da bacia do rio Nilo, no Leste da África, encontrando-se amplamente disseminada nas regiões tropicais e subtropicais, como o Oriente Médio (Israel), no Sudeste Asiático (Indonésia, Filipinas e Formosa) e no Continente Americano, Estados Unidos, México, Panamá e toda a América do Sul (CARVALHO, 2006). Tem rápido crescimento, grande rusticidade, fácil manejo, alto índice de rendimento e possui carne de ótima qualidade, atingindo cerca de 800 a 1000 gramas, em 6 meses de cultivo. Foi introduzida no Brasil em 1971, por intermédio do Departamento Nacional de Obras Contra a Seca (DNOCS), nos açudes do Nordeste, difundindo-se, posteriormente, para todo o país (CASTAGNOLLI, 1996). No Ceará, a piscicultura da tilápia encontra-se difundida em diversos reservatórios, nas principais bacias hidrográficas do Estado, sendo o Açude Castanhão, localizado nos municípios de Jaguaribara, Alto Santo, Jaguaribe e Jaguaretama, o seu principal produtor.

A pele de peixe é um produto nobre e de alta qualidade, pois possui resistência peculiar (AZEVEDO-SANTOS et al., 2011). Contudo, a comercialização e a industrialização dessa pele enfrentam problemas de competitividade com outras peles existentes no mercado, devido ao pequeno tamanho e à fragilidade para uso industrial. Atualmente, menos de 1% desse material é aproveitado no artesanato. Portanto, a pele de tilápia é considerada economicamente de pouca rentabilidade e, conseqüentemente, tornou-se um subproduto de descarte na piscicultura.

Por outro lado, como já foram citados anteriormente, diversos materiais de origem biológica vêm sendo testados e alguns já foram introduzidos na terapêutica, como curativos oclusivos no tratamento de queimaduras. Como a pele da tilápia apresentou uma boa resistência à tração e à compressão (FRANCO et al., 2013) existe uma real possibilidade de que a mesma possa vir a ser utilizada como curativo oclusivo biológico no tratamento de queimaduras.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Desenho do Estudo

Estudo Fase II, prospectivo, aberto, monocêntrico, aleatorizado, piloto com o propósito de avaliar a eficácia da pele de Tilápia-do-Nilo (*Oreochromis niloticus*) liofilizada como xenoenxerto, no manejo/tratamento de queimaduras de espessura parcial superficial em comparação com curativo oclusivo com espuma de prata.

A pesquisa foi realizada no Centro de Tratamento de Queimados do Instituto Dr. José Frota em Fortaleza-CE, onde foram selecionados os participantes da pesquisa.

4.2 População em estudo

Tamanho da amostra = 24

Foram incluídos 24 pacientes voluntários no estudo, distribuídos aleatoriamente nos dois grupos (teste e controle ativo), conforme descrição a seguir:

- Grupo Teste: n = 12 - Curativo biológico oclusivo com pele da Tilápia-do-Nilo liofilizada (*Oreochromis niloticus*);
- Grupo Controle: n = 12 - Tratamento convencional com espuma de prata

4.3 Recrutamento e Seleção

Os participantes da pesquisa foram recrutados a partir da população de pacientes que compareceram ao Centro de Tratamento de Queimados do Instituto Dr. José Frota (Fortaleza – CE). Os pacientes que apresentaram lesões compatíveis com o diagnóstico, grau e tamanho daquelas propostas no estudo, e que se enquadraram nos demais critérios de elegibilidade, foram convidados a participar do estudo.

Os participantes que concordaram, após um esclarecimento inicial sobre as condições nas quais seria desenvolvida a pesquisa clínica, foram encaminhados para realização de consulta com o especialista médico, ocasião em que receberam novamente as explicações sobre todos os detalhes referentes ao estudo e todos os demais aspectos mencionados no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A).

Depois de esclarecidas todas as dúvidas restantes, os participantes da pesquisa que concordaram assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Em seguida, participaram das demais etapas do processo de seleção, além da consulta médica para obtenção da história clínica, histórico de hábitos, dados antropométricos, e sinais vitais e realização de exame físico.

Por ocasião da consulta médica, os pacientes foram informados sobre as restrições de uso de medicamentos não previstos neste protocolo.

Exceto pelos diferentes curativos aplicados e de suas trocas quando necessário, os participantes da pesquisa receberam o mesmo tratamento e cuidados recebidos por todos os pacientes não participantes de pesquisa do hospital.

4.4 Seleção dos participantes da pesquisa

Vinte e quatro participantes de pesquisa e ambos os gêneros foram selecionados diretamente da população de pacientes que compareceram ao Centro de Tratamento de Queimados do Instituto Dr. José Frota (Fortaleza – CE) de abril a dezembro de 2019.

Os pacientes aceitos no estudo apresentaram lesão compatível com o diagnóstico de queimaduras de segundo grau superficial acometendo até 10% de superfície corporal queimada (scq).

A seleção teve por base a história médica e o exame físico realizados no processo de recrutamento.

4.4.1 Avaliação clínica/ física e dermatológica geral

Na consulta médica, foram realizadas as seguintes avaliações:

- Histórico de hábitos;
- História médica;
- Exame físico;
- Dados antropométricos e sinais vitais (pressão arterial sistólica e diastólica na posição sentada, batimento cardíaco (pulso), temperatura axilar em °C, medições de peso e estatura);

- Histórico social;
- História clínica;
- Exame físico.

Orientações: a estatura e o peso foram medidos apenas na primeira visita.

4.5 Critérios de Inclusão

Para a inclusão no estudo, foram consideradas:

- Presença de queimadura de segundo grau superficial com área não superior a 10% da superfície corporal;
- Injúria ocorrida no máximo há 72 horas;
- Participantes de pesquisa do sexo masculino ou feminino com idade igual ou superior a 18 e igual ou inferior a 70 anos de idade;
- Ausência de tratamento prévio para a queimadura atual;
- Participantes de pesquisa submetidos a intervenção prévia padrão do hospital, o qual consiste em uso de sulfadiazina de prata, aplicada 24-48 horas antes da inclusão do participante no estudo;
- Sem outras doenças significativas, que a juízo médico, possam impactar sua participação no estudo, de acordo com as regras definidas no protocolo, e avaliações a que foi submetido: história clínica, medidas de pressão e pulso, exame físico e exames laboratoriais;
- Capacidade do participante de compreender a natureza e o objetivo do estudo, inclusive os riscos e os efeitos adversos, além de manifestar a intenção de cooperar com o pesquisador e agir de acordo com os requerimentos de todo o ensaio, o que vem a ser confirmado mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

4.6 Critérios de Exclusão

Houve exclusão de todos os participantes de pesquisa que apresentaram resposta positiva a qualquer um dos seguintes critérios:

- Participante de pesquisa que tenha hipersensibilidade conhecida ou a compostos relacionados; história de reações adversas sérias;
- Queimadura causada por produto químico, eletricidade ou radiação;
- Sujeito com evidência atual de doenças clinicamente significativas, de origem: gastrointestinal, cardiovascular, hepática, renal, pulmonar, ou outra que impeça a participação do indivíduo no estudo e/ou que, a juízo do pesquisador principal, exponha o participante de pesquisa a risco adicional além do normalmente previsto;
- Dependência de drogas, inclusive álcool;
- Ter efetuado qualquer tratamento prévio para a lesão em questão que, a juízo do pesquisador principal, possa interferir nos objetivos do estudo;
- Tratamento dentro dos 3 meses prévios ao estudo com qualquer fármaco conhecido de ter um potencial tóxico bem definido nos grandes órgãos;
- O participante de pesquisa tem qualquer condição que o impede de participar do estudo segundo julgamento do investigador.

4.7 Critérios de Descontinuação

Foram estes os critérios para descontinuação do participante de pesquisa do estudo:

- Retirada de Consentimento: participante de pesquisa que, por qualquer motivo, deseja retirar o consentimento livre e esclarecido;
- Abandono de protocolo;
- Perda de seguimento: não retorno do participante de pesquisa nas datas previstas para as visitas de administração;
- Violação do protocolo;
- Qualquer condição clínica que, a critério do médico pesquisador, impeça a continuidade do participante de pesquisa no protocolo, descrevendo o motivo, com respectiva comprovação;
- Ocorrência de evento adverso grave;
- Evento adverso que impossibilitasse a continuidade do uso do produto em estudo;

- Diagnóstico de doença no decorrer do ensaio que faça parte dos critérios de exclusão;
- Participante de pesquisa cuja saúde ou bem-estar possam estar sendo colocados em risco pela manutenção no estudo;
- Desenvolvimento, no decorrer do tratamento, de alguma doença intercorrente, requerendo medicação que possa confundir ou interferir na avaliação do Produto Sob Investigação (PSI);
- Piora da lesão durante o tratamento que, a juízo do pesquisador, implique a adoção imediata de outro procedimento terapêutico.

Além disto, com o objetivo de garantir o bem-estar dos sujeitos de pesquisa, o estudo podia ser interrompido em parte ou como um todo caso, a juízo do pesquisador principal, fosse estabelecido que os riscos a que os sujeitos de pesquisa estão sendo submetidos são superiores aos antecipadamente previstos.

Os detalhes e razões da retirada (ou desistência) do voluntário do estudo eram anotados na ficha clínica (CRF). Todos os participantes de pesquisa, inclusive os que desistiram da participação no estudo, após a primeira aplicação do curativo biológico, deviam ser reavaliados clinicamente. A negativa - ou o não comparecimento - do voluntário para a realização destes procedimentos também era documentada no CRF e no documento fonte.

4.8 Término precoce da participação do sujeito de pesquisa no estudo

Foi considerado término prematuro qualquer sujeito da pesquisa retirado do estudo antes de completar o período de tratamento com o Produto sob Investigação do estudo. Neste caso, as visitas de *follow up* e alta do estudo eram realizadas logo após o término do estudo.

4.9 Delineamento do estudo

Os 24 participante de pesquisa foram distribuídos em um dos dois grupos (teste ou controle) de acordo com a aleatorização e foram realizados os seguintes procedimentos do estudo:

Visita 0 (screening) / V1 – Dia 0:

- Aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE);
- Avaliação clínica – Exame físico, sinais vitais, dados antropométricos;
- Avaliação dos Critérios de Elegibilidade (Critérios de Inclusão e Exclusão);
- Alocação no grupo teste ou controle (conforme randomização);
- Obtenção da fotografia da lesão;
- Preparo do curativo;
- Preparo e aplicação do curativo;
- Aplicação da Escala Analógica de Dor (EVA) (ANEXO I);
- Orientações ao participante sobre os procedimentos do protocolo.

Visita 2 – Dia 5 ± 1dia:

- Avaliação clínica;
- Avaliação de eventos adversos;
- Verificação sobre o uso de medicação concomitante;
- Avaliação dos critérios de elegibilidade (critérios de descontinuação);
- Avaliação do curativo – verificação se há necessidade de troca no grupo teste e realização da troca no grupo controle;
- Aplicação da Escala Analógica de Dor (EVA) (ANEXO B).

Visita 3 – Dia 10 ± 1dia:

- Avaliação clínica;
- Avaliação de eventos adversos;
- Verificação sobre o uso de medicação concomitante;
- Avaliação dos critérios de elegibilidade (critérios de descontinuação);
- Retirada do curativo;
- Escala Analógica de Dor (EVA).

Visita 4 (Follow-up) – 7 (± 3) dias após retirada do curativo:

- Avaliação clínica;
- Verificação sobre o uso de medicação concomitante;

- Avaliação de eventos adversos;
- Alta do Estudo.

Para todo participante, em cada visita, antes da aplicação dos produtos, foi efetuado o acompanhamento clínico pelo médico responsável e a verificação da necessidade de troca de curativo para o grupo teste.

4.10 Produtos Sob Investigação (PSI)

(PSI) Produto Teste era a Pele da Tilápia-do-Nilo (*Oreochromis niloticus*) esterilizada, cuja Patente foi registrada no INPI sob número BR 10 2015 021435 9.

Os PSI foram fornecidos pelo Banco de Pele Animal Aquático instalado no Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM) da Universidade Federal do Ceará (UFC) para o pesquisador responsável pelo estudo.

4.11 Procedimentos para a contabilização dos produtos relacionados ao tratamento

No início do estudo, o pesquisador principal, ou o responsável por ele designado, enviou ao hospital quantidade suficiente dos produtos para a realização do ensaio. O pesquisador principal, ou o responsável por ele designado, manteve um inventário com o registro das peles e medicações recebidas, administradas, destruídas e/ou retidas.

4.12 Preparo da pele de Tilápia-do-Nilo para uso em humanos

- Pele de Tilápia-do-Nilo (*Oreochromis niloticus*) liofilizada

Produto Teste:	Pele de Tilápia-do-Nilo (<i>Oreochromis niloticus</i>) liofilizada.
Fornecimento:	A Pele de Tilápia-do-Nilo liofilizada foi fornecida em quantidade suficiente para suprir o tratamento dos sujeitos de pesquisa incluídos no estudo pelo Banco de Pele Animal Aquático, instalado no Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM).

Apresentação:	Pele de tilápia foi recortada nos bordos e embalada.
Preparo:	<p>Todo o processo foi realizado em frascos de vidro com tampa rosqueável de 250 mL com 150 mL de líquido e duas peças de pele de tilápia por frasco. As agitações foi realizadas à temperatura ambiente (aprox. 25°C) e 150 pm.</p> <ol style="list-style-type: none">1) No local de produção de peixes: a pele é retirada do animal, lavada em água corrente, colocada em embalagem plástica e em caixa térmica com gelo. A caixa térmica é transportada para o local de limpeza e descontaminação de forma a manter as peles embaladas em plástico e em gelo, sem descongelamento excessivo.2) No local de limpeza e descontaminação das peles, previamente limpo com álcool, as peças são raspadas para a retirada de restos de músculo, recortadas nos bordos e lavadas em água destilada.3) Após a raspagem e recorte dos bordos, as peles são enxaguadas com água destilada abundante.

	<p>5) Duas peças de pele foram adicionadas ao frasco de vidro, juntamente com 150 ml de solução de Tween-20 0,005% (v/v) em água destilada, o frasco foi tampado e incubado a 150 rpm, 37°C e 30 min.</p> <p>6) Retirar a água com Tween-20 do frasco, enxaguar o interior do frasco com água destilada abundante, com as duas peças dentro, adicione 150 mL de água destilada e incubar o frasco a 150 rpm, 37°C e 30 min.</p> <p>7) A água destilada foi retirada do frasco, que foi enxaguado o interior do frasco com água destilada abundante, com as duas peças dentro, adicionado de 150 mL de soro fisiológico (ou solução salina) e incubado o frasco a 150 rpm, 37°C e 60 min.</p> <p>8) A solução de digliconato de clorexidina 0,5% (v/v) foi retirada do frasco, que foi enxaguado com soro fisiológico (ou solução salina), com as duas peças dentro. Posteriormente as peles foram incubadas em solução de desintoxicação a 150 rpm, 37°C e 60 min.</p> <p>9) As peles limpas foram congeladas em 80°C por pelo menos 16 h.</p> <p>10) As peles descontaminadas foram liofilizadas por 3 h (12 peças em liofilizador Liobras L101, capaz de retirar 3,0 kg de gelo a cada 24 h).</p> <p>11) A pele foi embalada em dupla embalagem plástica, em fluxo laminar.</p> <p>12) Esterilizar por radiação gama em dose apropriada.</p>
Via de administração	Via tópica.
Armazenamento:	Em temperatura ambiente.
Procedimentos para aplicação:	Antes da aplicação, a pele deve ser retirada do envelope plástico, colocada em recipiente estéril com soro fisiológico por 15 minutos para hidratação e em seguida ser aplicada na área

	queimada.
Condições para operação/manipulação:	Em ambiente estéril, utilizando luvas estéreis.
Acesso ao PSI:	A Pele de Tilápia-do-Nilo estéril deverá ser armazenada em local de acesso restrito. Apenas pessoas autorizadas poderão ter acesso a este produto.

4.13 Método de randomização e de garantia do sigilo da lista de alocação

Após a inclusão no estudo, confirmada também pela assinatura do TCLE, os voluntários foram alocados nos dois grupos de tratamento. A alocação nos dois grupos foi realizada mediante a geração de uma lista de números aleatórios por um *software* apropriado. Para cada sujeito, designou-se um número ao qual foi associado um determinado tratamento. A lista foi gerada por um membro da equipe que não participou das medidas do efeito terapêutico nem da análise dos dados. Para garantir o equilíbrio no número de sujeitos em cada grupo, utilizou-se a técnica de randomização em bloco. Assim, foram definidos 6 blocos de 4 pacientes, de maneira que, para cada 4 voluntários que ingressassem no estudo, 2 sujeitos eram alocados no grupo tilápia liofilizada e 2 sujeitos no grupo espuma de prata.

4.14 Tratamento dos participantes de pesquisa

Após o atendimento e a avaliação iniciais para a verificação da severidade da queimadura e cumprimento de todos os critérios de elegibilidade, os pacientes foram alocados em um dos grupos, sendo iniciado o tratamento.

Na visita V1, após avaliação dos critérios de elegibilidade, os pacientes foram alocados de acordo com a randomização em um dos seguintes grupos e iniciaram o tratamento:

Grupo Tilápia liofilizada: No primeiro curativo, retirou-se a pele solta. Em seguida a lesão foi lavada com água corrente e clorexidine degermante a 2% e em seguida foi aplicado o curativo com a pele da tilápia liofilizada, posteriormente coberta com gaze ELO e atadura. A cada visita de tratamento, após a remoção da camada de atadura e gaze, o

curativo foi avaliado, sobretudo no que concerne à aderência da pele de Tilápia-do-Nilo ao leito da lesão, ocasião em que foi substituída apenas quando não aderida.

Grupo Espuma de prata: No primeiro curativo do paciente, retirou-se a pele solta e, em seguida, a limpeza da queimadura foi realizada com água corrente e clorexidine degermante a 2%, e aplicado o curativo oclusivo com espuma de prata, seguido do curativo secundário, composto por uma camada de gazes ELO e atadura. Esses pacientes realizaram troca de curativos a cada visita.

Após a limpeza da ferida, antes da aplicação do curativo, a dor foi mensurada pela Escala Visual Analógica e o valor da pontuação registrado. Em seguida, o material de teste (pele de Tilápia-do-Nilo liofilizada ou espuma de prata) foi aplicado, de acordo com cada grupo e, após 1 minuto de espera, realizou-se novo registro de pontuação da Escala Visual Analógica.

A cada retorno do paciente, o curativo era avaliado e realizado 2º registro de pontuação da Escala Visual Analógica. Caso fosse necessária a troca após os procedimentos e a aplicação do curativo, era efetuado o registro de pontuação da mesma escala.

4.15 Medicamentos/tratamentos e condutas permitidas e não permitidas antes e durante o estudo

4.15.1 Tratamento Concomitante

Pacientes em atendimento ambulatorial fizeram uso de analgésicos de uso oral conforme prescrito pelo investigador e registrado na ficha clínica do paciente.

Todos os participantes da pesquisa foram informados que deveriam avisar à equipe do estudo sobre o uso de qualquer medicamento, incluindo aqueles vendidos sem prescrição médica.

Durante a fase de tratamento o uso de qualquer medicação concomitante, inclusive aquelas vendidas sem prescrição médica, foi informado à equipe do estudo. Na ocorrência de ingestão ou aplicação de medicamentos, os eventuais casos de possível interferência com o estudo foram avaliados pelo pesquisador.

O uso de medicamentos não autorizados pelo investigador principal poderia

interferir na resposta do organismo perante o medicamento em estudo, podendo ocasionar um resultado falso negativo ou falso positivo, comprometendo a veracidade dos resultados.

Em casos de eventos adversos ou outras intercorrências, o pesquisador decidiu administrar medicações as quais considerasse necessárias para o bem-estar dos sujeitos de pesquisa.

O uso da medicação foi também registrado apropriadamente no CRF do participante da pesquisa.

4.16 Procedimentos adotados no estudo

4.16.1 Procedimentos Para Contabilização dos Produtos Relacionados ao Tratamento

No início do estudo o pesquisador principal, ou o responsável por ele designado, enviou ao centro clínico quantidade suficiente dos produtos para a realização do ensaio.

Coube ao pesquisador principal, ou o responsável por ele designado, manter um inventário com o registro das peles e medicações recebidas, administradas, destruídas e/ou retidas.

4.16.2 Procedimentos para Identificação do Sujeito da Pesquisa

Os sujeitos da pesquisa participantes do estudo tiveram sua identidade preservada e foram identificados através de letras correspondentes à primeira, segunda e última iniciais, excluindo “júnior”, “filho” e “neto”. Por exemplo: Walter Lopes Amaral Júnior (WLA). + Data De Nascimento

4.16.3 Procedimentos Para Monitorar a Adesão do Sujeito de Pesquisa ao Protocolo

Os medicamentos foram aplicados por um profissional designado pelo pesquisador principal.

As informações quanto ao uso de medicamentos e demais condições definidas neste protocolo foram investigadas inicialmente através de questionamento por parte da

equipe nas visitas programadas.

Foi especificamente investigado se o sujeito de pesquisa fez uso de qualquer medicamento durante as 48 horas que precederam o início do tratamento ou durante os dias de tratamento; se fez uso de drogas psicotrópicas ou se ingeriu bebidas alcoólicas durante os dias de tratamento; se foi hospitalizado, por qualquer motivo; ou encontrava-se grávida (participante de pesquisa do sexo feminino).

Quanto aos participantes de pesquisa que informaram o uso de medicamentos, o pesquisador verificou se havia alguma interferência que pudesse eventualmente impedir que o participante de pesquisa permanecesse no estudo, dependendo do fármaco usado e da dose. A ocasião em que o fármaco foi administrado foi anotada no CRF.

Casos que o participante de pesquisa admitiu o não cumprimento das demais restrições o pesquisador decidiu sobre sua permanência no estudo, documentando o fato (e a decisão) no CRF.

4.17 Instrumentos e procedimentos para avaliações de eficácia

Para a avaliação da eficácia dos Produtos Sob Investigação (PSI), foram realizadas as seguintes avaliações durante as visitas do participante de pesquisa:

4.17.1 Avaliação da reepitelização das queimaduras

A lesão foi considerada como completamente reepitelizada quando a área reepitelizada correspondeu a 95% ou mais da área queimada inicial. Um cirurgião plástico com grande experiência no manejo de queimaduras teve a incumbência de decidir acerca da completa reepitelização da queimadura. O momento em que foi constatada a completa reepitelização marcou o final do tratamento e definiu o número de dias até a completa reepitelização, considerando como dia zero aquele correspondente à visita 1 (V1).

4.17.2 Procedimentos avaliatórios realizados pela equipe de pesquisadores – Avaliação pela equipe responsável acerca da facilidade de aplicação do curativo, Escala de Impressão clínica global (severidade e melhora da doença)

À equipe médica coube realizar a avaliação clínica dos pacientes e emitir a impressão clínica global, tanto para gravidade da lesão como para melhora do paciente, conforme os instrumentos descritos no Anexos A. A equipe responsável pelas trocas dos curativos, por seu turno, emitiu a sua impressão acerca da facilidade de aplicação e remoção do curativo de um dado paciente, medida a cada visita por intermédio de uma escala de Likert de 5 pontos: 1- de forma nenhuma foi fácil de remover/aplicar, 2- foi ligeiramente fácil de remover/aplicar, 3- foi moderadamente fácil de remover/aplicar, 4- foi bastante fácil de remover/aplicar, 5- foi extremamente fácil de remover/aplicar. A mesma equipe determinou o tempo necessário, em minutos, para remoção e colocação do curativo a cada troca, usando, para tanto, um cronômetro digital. Ademais, a mesma equipe quantificou o número de trocas do curativo primário realizadas ao longo do tratamento, até a completa reepitelização, definida como a substituição parcial ou total do curativo primário, isto é, da cobertura com espuma de prata ou do xenoenxerto com pele de tilápia liofilizada.

4.17.3 Escala Analógica de Dor (EVA)

A avaliação da dor foi realizada pelo próprio paciente, por meio da aplicação de uma escala visual analógica (EVA) para dor, constituída por faces e números variando de zero a dez, em que zero indica a ausência de dor e dez denota a pior dor possível (Anexo A). O procedimento foi executado a cada visita de seguimento, imediatamente antes e após a troca de curativo. A avaliação realizada antes da troca do curativo constituiu uma medida da intensidade da dor basal sentida pelo paciente enquanto a avaliação após a troca mensurou a dor associada a tal procedimento.

4.18 Avaliação de eficácia

4.18.1 Medidas de Desfechos Primários

Os desfechos primários de avaliação da eficácia analisaram o número de trocas do curativo primário e a intensidade da dor referida pelo paciente. O número de trocas do curativo primário corresponde à quantidade de substituições da cobertura com espuma de prata ou do curativo com pele de tilápia liofilizada, parcial ou totalmente, ao longo do período de tratamento, até a completa reepitelização. A avaliação da intensidade da dor constituiu uma medida temporal, foi realizada pelo próprio paciente, usando uma escala visual analógica (EVA), a cada visita de seguimento, antes e após a troca de curativo.

4.18.2 Medidas de Desfechos Secundários

Ademais, definiram-se os seguintes desfechos secundários: avaliação do processo de reepitelização mediante a determinação do número de dias para a completa cicatrização da ferida (reepitelização) e a taxa de reepitelização, que constituiu medidas únicas obtidas no final do tratamento; as quantidades de analgésicos necessárias para realizar os procedimentos de troca ao longo do tratamento. Consideraram-se, ainda, como desfechos secundários a proporção de pacientes que avaliaram a intensidade da dor com escore da escala visual analógica menor ou igual a 3 na segunda visita (V2) de seguimento.

4.19 AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA

4.19.1 Especificação dos Parâmetros de Segurança

Para fins de acompanhamento de segurança, os participantes de pesquisa foram observados durante o estudo visando a detecção de eventos adversos.

A segurança foi avaliada por meio da análise dos dados obtidos nos registros no cartão-diário, nas avaliações clínicas, físicas, além da análise dos eventos adversos ocorridos durante o estudo.

A ocorrência de eventos adversos foi registrada pelo investigador na ficha clínica (CRF) do participante de pesquisa, a qualquer momento no transcorrer do estudo.

4.19.2 Procedimentos para obter relatos e registrar e comunicar eventos adversos e doenças

intercorrentes

Durante os dias de tratamento os participantes da pesquisa foram acompanhados pelo médico especialista, que foi questionado sobre surgimento de eventos adversos, incluindo sinais de toxicidade.

Os participantes da pesquisa foram instruídos sobre os efeitos adversos em potencial, bem como sobre a necessidade de comunicá-los imediatamente ao pesquisador ou sua equipe. Quaisquer eventos adversos que ocorrerem após o período sob supervisão médica direta foram imediatamente comunicados à equipe, por telefone.

As perguntas realizadas para saber se o sujeito de pesquisa teve algum evento adverso foram limitadas a perguntas gerais, tais como: "**Como vai você?**"

Os sujeitos de pesquisa foram questionados por ocasião das visitas. Além disso, durante o acompanhamento do tratamento, os profissionais envolvidos puderam também detectar sinais relacionados a eventos adversos.

Foi solicitado aos participantes de pesquisa que relatassem qualquer evento adverso e quando isto ocorreu.

Qualquer evento adverso foi registrado em detalhes na folha apropriada para relato de eventos adversos, integrante da ficha clínica (CRF).

4.19.3 Eventos Adversos

Define-se evento adverso como qualquer ocorrência médica desfavorável em um sujeito que esteja participando de uma investigação clínica ao qual já tenha sido administrada alguma terapia vinculada à investigação. Esta ocorrência não necessita ter uma relação causal com a terapia.

Um Evento Adverso pode, portanto, ser um sinal (incluindo achados anormais de exames ou sinais vitais) ou sintoma desfavorável e não intencional, ou uma doença temporalmente associada à terapia, relacionada ou não à terapia.

Considera-se evento adverso:

- Suspeita de reações adversas a medicamentos (SRAM);
- Eventos adversos por desvios da qualidade de medicamentos;

- Eventos adversos decorrentes do uso não aprovado de medicamentos;
- Interações medicamentosas;
- Inefetividade terapêutica, total ou parcial;
- Intoxicações relacionadas a medicamentos;
- Uso abusivo de medicamentos;
- Erros de medicação potenciais e reais;
- Exposição em útero e gravidez.

4.19.4 Inclusão de Eventos Adversos (EA) no CRF

Todos os eventos adversos observados após a primeira administração do PSI, independente da possível relação causal com a medicação do estudo, foram relatados na página de Eventos Adversos da Ficha Clínica (CRF).

Em caso de participante de pesquisa com história clínica prévia relevante, foi anexado à ficha clínica da visita inicial um laudo do especialista responsável pelo diagnóstico e/ou acompanhamento do problema de saúde contido na história clínica, especificando a data do diagnóstico, histórico do acompanhamento (frequência, intensidade de crises) e o tratamento seguido; estes não foram considerados eventos adversos, somente seriam considerados eventos adversos quando ocorresse:

- Descompensação de doença crônica controlada antes do início do estudo;
- Aumento da frequência ou da intensidade de sinal/sintoma de doença descrita na história clínica;
- Necessidade de tratamento diferente do usualmente utilizado para a doença descrita na história clínica;
- Quando especificado no protocolo do estudo;
- Não foram considerados eventos adversos ocorrências decorrentes dos procedimentos clínicos previstos em protocolo, como exacerbações de quadros crônicos;
- Procedimentos eletivos planejados antes do início do estudo, mesmo quando realizados durante a vigência do mesmo, sendo a exceção quaisquer complicações ocorridas durante o procedimento.

4.20 Considerações éticas

4.20.1 Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)

O estudo foi aprovado por escrito, de acordo com legislação aplicável, por um Comitê de Ética em Pesquisa aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) através da emissão do Parecer Consubstanciado número 3.285.193, de 25 de abril de 2019 (APÊNDICE C).

A documentação do estudo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram submetidos ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal do Ceará, credenciada pela CONEP - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CNS/MS).

O estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque (1964) e as suas revisões, assim como as regulamentações locais (Resolução 466/12 do CNS-MS e resoluções complementares).

O pesquisador foi responsável por conduzir o estudo em estrita observação ao protocolo aprovado.

Os participantes de pesquisa receberam uma explanação da natureza e dos objetivos do estudo. O participante de pesquisa também foi esclarecido que é livre para se retirar a qualquer momento do estudo sem ser obrigado a fornecer o motivo de fazê-lo e sem que isto causasse qualquer prejuízo no seu atendimento junto ao centro de pesquisa.

Depois de esclarecidas todas as dúvidas restantes, caso concordassem, os participantes da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Em seguida, participaram das demais etapas do processo de seleção, em que, além da consulta médica para obtenção da história clínica, histórico de hábitos, dados antropométricos e sinais vitais e realização de exame físico, foram realizados exames laboratoriais nos pacientes internados.

4.20.4 Confidencialidade

Os resultados do exame médico e testes laboratoriais foram registrados na ficha clínica (CRF) de cada sujeito de pesquisa. Toda a informação obtida durante o estudo referente ao estado de saúde do sujeito de pesquisa estará disponível ao médico do centro, cuja obrigatoriedade de manutenção do sigilo é inerente a sua função.

Uma cópia dos exames laboratoriais realizados no pré e pós-estudo foi fornecida aos sujeitos de pesquisa.

4.21 Manuseio dos dados e manutenção dos registros

O pesquisador manteve todos os documentos relacionados com este estudo pelo tempo definido nas diretrizes do ICH-GCP. Os documentos serão conservados por um período mínimo de 5 anos.

4.22 Análise dos dados

Na análise dos resultados, utilizaram-se estatísticas descritivas tais como frequências absoluta e relativa, média e desvio-padrão. Para a avaliação dos tipos de tratamento, houve a utilização do teste exato de Fisher e teste não paramétrico de Mann-Whitney a fim de testar a média. O nível de significância estabelecido atingiu 0,05, e os dados foram tabulados e analisados utilizando os softwares: excel e *software* estatístico *Statistical Package for Social Science (SPSS)* versão 20.0.

5 RESULTADOS

Nesta pesquisa, houve a seleção de 24 participantes de pesquisa, aleatoriamente, submetidos a dois tipos de tratamento para as suas queimaduras: 12 pacientes tratados com o curativo espuma de prata e 12 pacientes tratados com pele de Tilápia-do-Nilo liofilizada. Não foram detectados eventos adversos.

Os dados demográficos dos participantes da pesquisa estão apresentados na tabela 1. Em relação ao gênero, dos vinte e quatro participantes de pesquisa, para o tratamento com a Tilápia-do-Nilo liofilizada, o sexo masculino foi predominante, com 66,7% da amostra. Para o tratamento com a pele de Tilápia-do-Nilo liofilizada, a faixa etária de 18 a 35 anos foi predominante, com 60,0% da amostra. Os pacientes com faixa etária de 36 a 50 anos correspondiam a 66,7% da amostra para o tratamento com espuma de prata.

Tabela 1 - Estatística descritiva do tratamento das queimaduras de 2º grau em adultos realizado no Instituto Doutor José Frota – IJF, Fortaleza-CE.

Características	Categoria	Tipo de Tratamento				Total	
		Pele da Tilápia-do-Nilo liofilizada		Espuma de Prata			
		N	%	N	%		
Gênero	Masculino	8	66,7%	4	33,3%	12	50,0%
	Feminino	4	33,3%	8	66,7%	12	50,0%
Faixa Etária	18 á 35	6	60,0%	4	40,0%	10	41,7%
	36 á 50	3	33,3%	6	66,7%	9	37,5%
	51 a 72	3	60,0%	2	60,0%	5	20,8%
Grau da queimadura	2º grau	12	50,0%	12	50,0%	24	100,0%
	Superficial (10% scq)	0	0	0	0	0	0

Fonte: Dados da pesquisa

Na Tabela 2, mostrou o comportamento dos produtos em relação à duração de cada tratamento usando o teste de *Mann-Whitney*. Pode se notar que os tempos mínimos e máximos foram iguais entre o tratamento com a pele de Tilápia-do-Nilo liofilizada e o material comparativo a espuma de prata. Outro destaque é que o tratamento com a pele de Tilápia-do-Nilo liofilizada apresentou uma média de dias de tratamento ($11,5 \pm 0,52$) menor que o material comparativo ($11,83 \pm 0,39$), embora não houvesse significância estatística ($p=0,10$).

Tabela 2 - Estatísticas descritivas do número de dias (completa reepitelização da ferida) em função do tratamento das queimaduras de 2º grau em adultos no Instituto Doutor Jose Frota – IJF, Fortaleza-CE.

	Categoria	Tipo de Tratamento		p-valor
		Pele da Tilápia-do-Nilo liofilizada	Espuma de Prata	
Número de dias (alta)	Mínimo	11	11	0,10
	Máximo	12	12	
	Média	11,5	11,83	
	Desvio Padrão	0,52	0,39	

Fonte: Dados da pesquisa

Na tabela 3, o resultado é que o paciente relatou dor menor que a pontuação 5 da escala visual analógica para ambos os tratamentos (pele de Tilápia-do-Nilo liofilizada e espuma de prata) durante a troca de curativos, sem haver diferença significativa (p-valor= 0,41) entre os grupos de acordo com teste exato de Fisher.

Tabela 3 - Estatística descritiva do valor da pontuação da Escala Visual Analógica para dor durante a troca do curativo em função do tipo de tratamento aplicado para queimaduras de 2º grau em adultos no Instituto Doutor Jose Frota – IJF, Fortaleza-CE.

			Tipo de Tratamento			p-valor
			Pele da Tilápia-do-Nilo liofilizada	Espuma de Prata	Total	
Dor (Durante a troca de curativo)	≤ 5 pontos	n	10	10	20	0,41
		%	83,33%	83,33%	83,33%	
	> 5 pontos	n	2	2	4	
		%	16,67%	16,67%	16,67%	
Total		n	12	12	24	
		%	100%	100%	100%	

Fonte: Dados da pesquisa

Após a troca de curativo, realizou-se a mensuração de pontuação pela Escala Visual Analógica para a dor. Na tabela 4, o destaque é que diminuiu a pontuação do registro do valor na escala analógica para a dor no tratamento com pele de Tilápia-do-Nilo liofilizada para 83,33%. No tratamento com espuma de prata aumentou o valor da escala analógica para a dor >5 41,67% na amostra. Pelo teste exato de Fisher, comprovou-se não haver diferença

estatística significativa (p -valor = 0,15) entre os grupos (Tilápia-do-Nilo liofilizada e espuma de prata).

Tabela 4 - Estatística descritiva do valor da pontuação da escala visual analógica para dor após a aplicação do curativo em função do tipo de tratamento aplicado nas queimaduras de 2º grau em adultos no Instituto Doutor Jose Frota – IJF, Fortaleza-CE.

		Tipo de Tratamento			p-valor
		Pele da Tilápia-do-Nilo liofilizada	Espuma de Prata	Total	
Dor (Após a aplicação do curativo)	≤ 5 pontos	n	10	7	0,15
		%	83,33%	58,33%	
	> 5 pontos	n	2	5	
		%	16,67%	41,67%	
Total		n	12	12	
		%	100%	100%	

Fonte: Dados da pesquisa

A tabela 5 expressa os valores referentes a quantidade de substituições de curativos necessários à completa reepitelização, representada pela alta do paciente. Constatou-se que 83,33% pacientes tratados com a pele de Tilápia-do-Nilo liofilizada, não tiveram seus curativos substituídos em qualquer momento do tratamento. No caso do curativo com espuma de prata, mostra que 100% dos pacientes tiveram mais de uma substituição de curativos. Considerando o valor de $p= 0,59$, não há diferença estatística significativa nas substituições do curativo da pele de Tilápia-do-Nilo liofilizada em relação a espuma de prata.

Tabela 5 - Tabela cruzada do tipo de tratamento em função da variável: nº de substituição de curativos, do tratamento das queimaduras de 2º grau em adultos no Instituto Doutor Jose Frota – IJF, Fortaleza-CE.

		Tipo de Tratamento			p-valor
		Pele da Tilápia-do-Nilo liofilizada	Espuma de Prata	Total	
Número de substituições	0	N	10	0	0,59
		%	83,33%	0,00%	
	≥ 1	N	2	12	
		%	16,67%	100%	

Total	N	12	12	24
	%	100%	100%	100%

Fonte: Dados da pesquisa

A Tabela 6, expressa os valores referentes a quantidade de analgésicos utilizados durante o tratamento. Dos 24 pacientes, 41,67% dos pacientes do tratamento com pele da tilápia do Nilo liofilizada, fizeram uso de analgésico e 66,67% dos pacientes do tratamento com espuma de prata fizeram uso de analgésico. Não há diferença estatística significativa (p-valor= 0,16) no uso de analgésico

Tabela 6 - Estatística descritiva do número de uso de analgésico durante o tratamento das queimaduras de 2º grau em adultos no Instituto Doutor Jose Frota – IJF, Fortaleza-CE.

		Tipo de Tratamento			p-valor
		Pele da Tilápia-do- Nilo liofilizada	Espuma de Prata	Total	
Uso de Analgésico	0	n	7	4	11
		%	58,33%	33,33%	45,83%
Oral (dipirona)	>1	n	5	8	13
		%	41,67%	66,67%	54,17%
Total		n	12	12	24
		%	100%	100%	100%

Fonte: Dados da Pesquisa

Caso clínico1: Paciente tratado com curativo com pele da Tilápia-do-Nilo liofilizada



Figura 1 – Avaliação, limpeza da ferida e mensuração da dor pela escala visual analógica.



Figura 2 – Curativo com a pele da Tilápia-do-Nilo liofilizada no 1º atendimento clínico e mensuração da dor pela escala visual analógica.



Figura 3 – Avaliação do curativo com a pele da Tilápia-do-Nilo liofilizada após 5 dias.



Figura 4 – Avaliação do curativo com a pele da Tilápia-do-Nilo liofilizada após 10 dias.



Figura 5 - Completa reepitelização da ferida tratada com curativo da pele da Tilápia-do-Nilo liofilizada após 17 dias da retirada do curativo.

Caso clínico 2: Paciente submetido ao tratamento convencional com espuma de prata

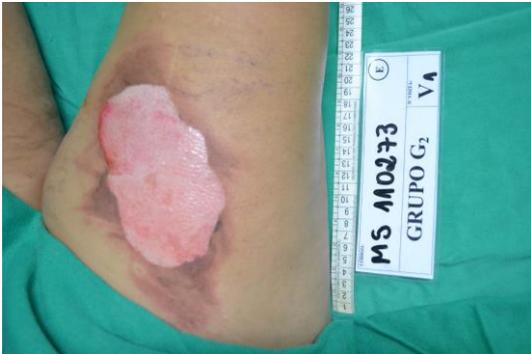


Figura 6 – Avaliação, limpeza da ferida e mensuração da dor pela escala visual analógica.

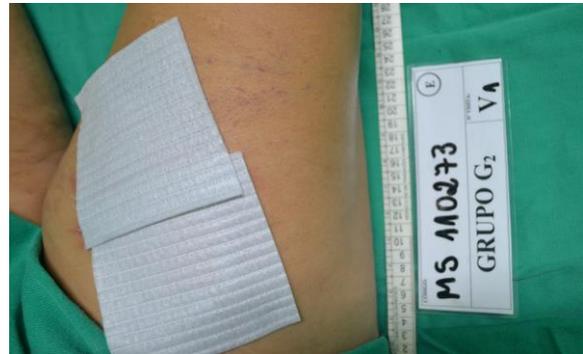


Figura 7 – Curativo com espuma de prata no 1º atendimento clínico e mensuração da dor pela escala visual analógica.



Figura 8 – Avaliação do curativo com espuma de prata na visita



Figura 9 – Avaliação do curativo com espuma de prata na visita 3.



Figura 10 – Completa reepitelização da ferida tratada com espuma de prata na visita 4.

6 DISCUSSÃO

O Ministério da Saúde refere-se à queimadura como um agravo significativo à saúde pública com cerca de 1 milhão de acidentados por queimadura ao ano. Avalia-se que o Sistema Único de Saúde (SUS) gasta cerca de 55 milhões anualmente com o tratamento desses pacientes. Grande massa da população acidentada é considerada pessoa de baixa renda e que busca atendimento público (BRASIL, 2012).

Muitos são os motivos causadores de queimaduras. Nesta pesquisa, 100% dos casos foram consequentes de líquidos superaquecidos. Estudos assinalam esse agente térmico como maior causador das lesões de queimaduras, seguido pelo fogo, atrito, agentes químicos e descarga elétrica, entre outros causadores (CRUZ, CORDOVIL, BATISTA 2012).

A maioria dos pacientes queimados foram do gênero masculino (66,7%) no grupo com tratamento da pele da Tilápia-do-Nilo liofilizada, resultado que expressa semelhantes achados em revisão sistemática que caracteriza o perfil epidemiológico dos queimados no Brasil, evidenciando que dentre os acometidos preponderou indivíduos do sexo masculino (SOUZA, 2016).

Os tratamentos de lesões por queimadura envolvem cuidados específicos locais e sistêmicos, que variam de acordo com a avaliação da localização corporal, a profundidade e extensão da lesão. É de grande importância a preservação de cuidados essenciais que visem à preservação da vida, como manter um fechamento adequado da ferida, e além da prevenção e controle das infecções, considerada um dos maiores agentes causadores de internação por queimaduras. Esses cuidados têm como objetivo propiciar um ambiente adequado para a reepitelização e o controle de microorganismos no leito dessas injúrias, uma vez que bactérias e fungos podem proliferar e, por esse motivo, retardar o processo de cicatrização (MOSER, PEREIMA, PEREIMA, 2013). Avaliando que a pele queimada é susceptível à contaminação, o curativo biológico deve oferecer, dentre outras características, propriedades que evitem a proliferação microbiana.

Elevados números de estudos têm sido realizados procurando encontrar curativos que reduzam os efeitos da contaminação nas lesões, favoreçam o processo cicatricial e ofereçam melhores resultados estéticos.

Em revisão integrativa sobre os curativos utilizados no tratamento da queimadura, os curativos foram didaticamente divididos em três categorias: curativos com prata, hidrogéis e outros curativos (TAVARES, SILVA, 2015).

Há registro desde o século XVII, que a prata passou a ser utilizada terapêuticamente para o tratamento de feridas. Várias propriedades deste material foram estudadas. A prata é biologicamente ativa na sua forma solúvel de Ag^+ ou Ag^0 *clusters*, que é a forma iônica da prata presente no nitrato de prata, sulfadiazina de prata e outros curativos combinados com prata (FARINA, 2018). Em curativos para tratamento de feridas em geral, o uso da prata no tratamento como agente antimicrobiano vem sendo utilizado para desinfecção desde a idade antiga, com referências da civilização grega utilizando moedas de prata associadas à conservação de água e líquidos armazenados (MOSER, PEREIMA, PEREIMA, 2013).

Para esta pesquisa, optou-se por utilizar o curativo espuma de prata, que exerce uma atividade bactericida duradoura no leito da ferida e menor toxicidade para os tecidos lesados na queimadura, mas com capacidade de recuperação. É considerado capaz de produzir excelentes respostas terapêuticas por acelerar a cicatrização pelo seu meio úmido ideal no processo de cicatrização (TAVARES, SILVA, 2015).

O tratamento com espuma de prata foi aplicado em 12 pacientes 50%, que, na avaliação clínica, estavam classificados com queimaduras de segundo grau superficial (10% scq).

É visto que estamos em busca de uma melhoria nas coberturas de lesões por queimaduras, diminuindo número de infecções, além de buscarmos, mesmo distantes de um substituto cutâneo temporário ideal. Buscamos alguma alternativa para essa cobertura melhora os resultados estéticos e funcionais dos pacientes. Nessa perspectiva, a pele de Tilápia-do-Nilo liofilizada é apontada como um produto promissor, considerando suas características morfológicas e a biocompatibilidade do material.

A pele humana (alógena) funciona como curativo biológico temporário, disponibilizada pelos bancos de pele. De acordo com as diretrizes da Organização Mundial de Saúde (OMS), é recomendado um banco de pele para cada município com mais de 500.000 habitantes embora isso não aconteça. No Brasil, atualmente, há apenas três bancos de pele, um no Rio Grande do Sul, outro no Paraná e em São Paulo, destinados não só a captar,

processar, armazenar as lâminas de pele, mas também realizar controle de qualidade e disponibilizá-las (CHEM et al., 2018). No entanto, o alto custo do processamento da pele homóloga armazenada e a escassez de doadores desse tecido, ainda constituem um grande problema nos centros especializados em transplantes de tecidos.

A produção de Tilápia representa 45,4% da produção total de peixes no Brasil, o que equivale à 68 mil toneladas (Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária). A produção cresceu 223% entre 2005 e 2015, evidenciando a fartura da matéria prima. A pele é subproduto de descarte e apenas 1% é empregado em artesanato. A sua resistência e sensibilidade para a confecção de acessórios, despertou nos pesquisadores a possibilidade de sua utilização como substituta da pele humana, no tratamento de pacientes queimados (LIMA, 2017).

É notória a necessidade desse material biológico ser submetido a protocolos científicos para a análise de seu comportamento biológico nos humanos, para avaliação de eficácia e biocompatibilidade como curativos. Pesquisas têm sido desenvolvidas com a pele de Tilápia-do-Nilo. Em relação aos aspectos histológicos, histoquímicos, propriedades tensiométricas e manuseio, o resultado é favorável quanto às características desse material.

A pele de Tilápia-do-Nilo possui feixes de colágeno compactados, longos e organizados, predominantemente do tipo I, garantindo satisfatória elasticidade, o que permite uma boa manipulação e adaptabilidade à troca de curativos (ALVES et al., 2015). Nesta pesquisa, o produto foi aplicado no tratamento de 12 pacientes acometidos por queimaduras de 2º. grau superficial (10% scq). A pesquisa foi analisada quanto ao seu protocolo e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

A pele animal pode conter micro-organismos com potencial efeito patogênico possibilitando infecções. Para o seu uso como curativo oclusivo, faz-se necessário um rigoroso protocolo de desinfecção e esterilização que não altere suas propriedades microscópicas e tensiométricas. As peles utilizadas neste estudo foram cedidas pelo Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM), da Universidade Federal do Ceará, responsável por todo o processamento de esterilização. Pesquisa recente indica que o uso de esterilização química e radioesterilização são efetivas para o preparo da pele de Tilápia do Nilo (LIMA *et al.*, 2017).

Em estudos com pele da tilápia, visto que sua eficácia é comprovada, foi feita a

pesquisa com a pele da tilápia liofilizada, com o intuito de facilitar a logística do transporte e armazenamento da mesma, visto que não é necessário manter em refrigeração. Ainda, pelo fato de que em seu processo de produção não há a adição de glicerol, apresenta mais duas possíveis vantagens: causar menos dor ao paciente em sua aplicação, pois o glicerol é responsável por causar desconforto quando em contato com a ferida facilitando seu processo de aplicação no paciente, por não ser necessário realizar as sucessivas lavagens, como exigido na Pele-de-Tilápia convencional, para retirada do glicerol, tornando o processo mais prático e rápido.

Em que pese todo o processo de preparo da pele de Tilápia-do-Nilo, esse tratamento tem duração de tempo menor que os meios utilizados atualmente, visto que o tratamento mais popular é feito à base de prata, pois requer uma aplicação frequente, demandando troca de curativos e causando dor ao paciente frequentemente. Em relação à pele de Tilápia-do-Nilo, esta se molda e adere à ferida, criando uma espécie de tampão, evitando não só a contaminação de fora para dentro, mas também a perda de líquido. Além disso, a pele se fixa na queimadura até sua cicatrização.

Os resultados desta pesquisa evidenciaram que a média de dias de tratamento dos pacientes com a pele de Tilápia-do-Nilo liofilizada ($11,5 \pm 0,52$) foi menor que nos pacientes tratados com espuma de prata ($11,83 \pm 0,39$), mas sem significância estatística (p -valor= 0,10).

Em relação ao relato dos pacientes para a dor sentida antes do curativo e após o curativo, a mensuração ocorreu via escala visual analógica para a dor, que é gradativa de zero (ausência de dor) até 10 (maior dor já sentida). O que se observa nos resultados é que, ao ser questionado sobre a dor sentida durante a limpeza inicial e o processo de aplicação dos curativos, em ambos os grupos, os pacientes apontaram pontuação menor que cinco na escala analógica para dor. Como não houve diferença significativa entre os grupos, pode-se afirmar que a dor era intensa para a maioria dos pacientes (83,33%) na etapa primeira da renovação de cada curativo.

O relato dos profissionais que trabalham diretamente com pacientes queimados é de que a dor de uma queimadura é usualmente descrita pelos pacientes como algo inexplicável. A manifestação de dor provoca estresse nos pacientes, nos profissionais e nos familiares. Nesta pesquisa, porém, ao finalizar o processo clínico da aplicação do curativo, 83,33% dos pacientes do grupo da pele de Tilápia-do-Nilo liofilizada referiam sentir menos

dor, certificada pela sua indicação na escala visual analógica para a dor, de pontuação igual ou inferior a cinco. Pode-se concluir que esse é um efeito satisfatoriamente positivo de per si. Ao ser comparado com o material do estudo (espuma de prata) em que apenas 58,33% dos pacientes relataram sentir menos dor, confirmada pela sua indicação na escala visual analógica para a dor, de pontuação igual ou inferior a cinco, fica comprovado, então, não haver diferença estatística significativa entre os grupos (p-valor= 0,15).

Já no relato de dor sentida após a aplicação do curativo, apresenta que 83,33% dos pacientes com tratamento com pele da Tilápia-do-Nilo Liofilizada referiram dor menor que cinco e 41,6% do tratamento com espuma de prata apresentaram dor maior que cinco. É notório que a pele da tilápia apresenta menos dor após a troca de curativo.

O relato dos profissionais relacionado ao curativo com tratamento da pele da Tilápia-do-Nilo liofilizada através da escala global realizada pelo profissional, é que o curativo é bastante fácil de aplicar e retirar, ajudando na logística, pois promove um menor tempo para troca do curativo, otimizando o tempo de trabalho, além de diminuir a exposição da lesão por queimadura do paciente.

Dependendo da quantidade de exsudato, avalia-se a troca de curativo. No entanto, quanto mais troca houver, maior o risco de infecção, maior o custo do tratamento e o pior, maior a possibilidade de o paciente sentir dor. Considerando esses aspectos, ressalta-se que, nos casos tratados com a pele de Tilápia-do-Nilo liofilizada, houve menor número de substituição de curativo. Em 10 casos (83,33%) com o uso da pele de Tilápia-do-Nilo liofilizada, não houve necessidade de substituição de nenhum curativo, enquanto com a espuma de prata, houve a necessidade de pelo menos uma substituição de curativos nos 12 (100%) pacientes. Deve-se ressaltar que a menor frequência da substituição de curativos otimiza o tempo da equipe profissional, permitindo sua dedicação para o atendimento à alta demanda de pacientes nos serviços públicos de referência.

O uso de analgésicos utilizados pelos pacientes com tratamento da pele da Tilápia-do-Nilo liofilizada foi 41,67, sendo menor comparada com a o do tratamento da espuma de prata que foi 66,67% da amostra. Visto que o uso dessas medicações de forma inadequada pode prejudicar o paciente durante o seu tratamento. A pele da Tilápia-do-Nilo liofilizada provoca menos dor durante o tratamento, assim diminuindo o uso de medicações de forma inadequada. A avaliação da dor através do uso de medicação ajuda no desfecho do tratamento

da lesão e possíveis intervenções necessária.

7 CONCLUSÃO

Com base nos resultados desta pesquisa, pode-se concluir:

A pele de Tilápia-do-Nilo liofilizada é eficaz como curativo biológico oclusivo no tratamento de queimaduras de 2º grau em adultos. Para todos os desfechos avaliados, não houve diferença estatística significativa entre ambos os grupos testados. Os pacientes tratados com o curativo com a pele de Tilápia-do-Nilo liofilizada apresentaram média de dias de tratamento ($11,5 \pm 0,52$) foi menor que nos pacientes tratados com espuma de prata ($11,83 \pm 0,39$), para a completa cicatrização ou reepitelização da ferida. Após a troca do curativo, 83,33% dos pacientes tratados com pele de Tilápia-do-Nilo relataram diminuição dos eventos relacionados a dor, em comparação aos 58,33% dos tratados com espuma de prata. Quanto à necessidade de substituição dos curativos, em 83,33% dos casos com uso da pele de Tilápia-do-Nilo liofilizada, não houve a necessidade de substituição de nenhum curativo enquanto para a espuma de prata, em 100% dos casos, houve pelo menos uma substituição. O número de analgésicos acima de 01 comprimido utilizados no tratamento com pele da Tilápia-do-Nilo liofilizada foi 41,67% em comparação a 66,67% no tratamento com espuma de prata. Estudo apresenta que o curativo Tilápia-do-Nilo liofilizada apresenta menos dor, consequência das menores substituições, diminuído o número de infecções e uso de analgésico.

Diante dos achados deste estudo, confirma-se a eficácia de pele de Tilápia-do-Nilo liofilizada no tratamento de queimaduras de 2º grau em adultos, comparativamente ao curativo à base de espuma de prata. É sugerido que haja novos estudos elaborados para a sedimentação dessa eficácia terapêutica.

REFERÊNCIAS

ALVES APNN, Lima Verde MEQ, Ferreira Júnior AE, Silva PGB, Feitosa VP, Lima Júnior EM, et al. **Avaliação microscópica, estudo histoquímico e análise de propriedades tensiométricas da pele de tilápia do Nilo.** Rev Bras Queimaduras. 2015;14(3):203-10.

APD. Comparação das peles de tilápia do nilo, pacu e tambaqui: Histologia, composição e resistência. Arch Zootec. 2013;62(237):21-32.

ARRUDA, Fabiano Calixto Fortes de et al. **Análise epidemiológica de 2 anos na Unidade de Queimados do Hospital de Urgências Governador Otávio Lage de Siqueira, Goiânia, Brasil.** Goiânia, GO, 2018.

AZEVEDO-SANTOS, V. M.; RIGOLIN-SÁ, O.; PELICICE, F. M. Growing, losing or introducing? Cage aquaculture as a vector for the introduction of non-native fish in Furnas Reservoir, Minas Gerais, Brazil. Neotropical Ichthyology, 9: 915-919, 2011.

BANDA MJ; KNIGHTON DR; HUNT TK; WERB Z. Isolation of a nonmitogenic angiogenesis factor from wound fluid. Proc Natl Acad Sci U S A. 79:7773–7777, 1982.

BIONDO-SIMÕES MLP. Cicatrização. In: Silva Júnior OC, Zucoloto S, Beer Júnior A. Modelos experimentais de pesquisa em cirurgia. São Paulo, Robe, 1998. cap.23, p.265-75.

BOLGIANI, A.; SERRA, MCVF & LIMA JÚNIOR, EM. Evaluacion Inicial Pré Hospitalaria y Hospitalaria de las Quemaduras, pp 3-19. In: Quemaduras Conduitas Clínica e Quirúrgicas, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Cartilha para tratamento de emergência das queimaduras.** Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 20 p.: il. (Série F. Comunicação e Educação em Saúde).

BUEHLER AM, Cavalcanti AB, Suzumura EA, Carballo MT, Berwanger O. Como avaliar criticamente um ensaio clinico de alocação aleatória em terapia intensiva. Rev Bras Ter Intensiva. 2009;21(2):219-25.

BURR HS, HARVEY SC, TAFFEL M. Bio-eletrics correlates of wounds healing. Yale J Biol Med, 1938; 11:10.

CHANDA J, RAO SB, MOHANTY M, MURALEEDHARAN CV, ARTHUR VL, BHUVANESHWAR GS, VALIATHAN MS. Use of glutaraldehyde-gentamicin-treated bovine pericardium as a wound dressing. Biomaterials 1994;15:68-70.

CHEM EM, Pretto I, Damo AF, Santos S. O papel dos bancos de pele no tratamento de queimados non Brasil. Rev Plastiko's. 2018;37-9.

CARREL A. The treatment of wounds. J A M A, 1910; 55:2148-50.

CARVALHO, E.D. Avaliação dos impactos da piscicultura em tanques-rede nas represas dos grandes tributários do alto Paraná (Tietê e Paranapanema): o pescado, a ictiofauna agregada e as condições limnológicas. Relatório Científico (FAPESP). Botucatu, SP. 2006. 46p..

CASTAGNOLLI, N. Aquicultura para o ano 2000. Brasília: CNPq, 1996. 95p.

CRUVINEL, Wilson de Melo et al. Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, p. 434-447, 2010.

CRUZ BF, Cordovil PBL, Batista KNM. **Perfil epidemiológico de pacientes que sofreram queimaduras no Brasil: revisão de literatura.** Rev Bras Queimaduras. 2012;11(4):24650.

DANILLA, S. Epidemiologia das Queimaduras na América Latina. In: Tratamento de Queimaduras no Paciente Agudo. Lima Júnior, EM; Novaes; FN; Piccolo, NS & Serra MCV editores, 2ª. Edição, São Paulo: Atheneu Editora, 2008.

DIEGELMANN RF, COHEN LK, KAPLAN AM. The role of macrophages in wound repair: a review. Plast Reconstr Surg, 1981; 68:107-13.

FARINA JR JA. Novas tecnologias no tratamento de quimaduras. Rev Plastiko's. 2018; 215:47-9.

FERREIRA E, LUCAS R, ROSSI L, ANDRADE D. Curativo do paciente queimado: uma revisão de literatura. *Rev Esc Enferm USP*. 2003;37(1):44-51.

FISHEL RS, BARBUL A, BESCHORNER WE, WASSERKRUG HL, EFRON G. Lymphocyte participation in wound healing. Morphologic assessment using monoclonal antibodies. *Ann Surg*. 1987;206(1):25-32.

FRANCO MLRS, FRANCO NP, GASPARINO E, DORADO DM, PRADO ME, VESCO APD. Comparação das peles de tilápia do nilo, pacu e tambaqui: Histologia, composição e resistência. *Arch Zootec*. 2013;62(237):21-32.

GARCIA, L. P. (2009). Liofilização aplicada a alimentos. 46 f. Monografia (Química e Alimentos). Universidade Federal de Pelotas, Pelotas.

GOMES FSL, BORGES EL. Coberturas. In: Borges EL, Saar SRC, Lima VLAN, Gomes FSL, Magalhães MBB, eds. *Feridas: como tratar*. Belo Horizonte: Coopmed; 2001. p.97- 120.

GOMES, RD; SERRA, MCVF; PELLON, MA. Queimaduras. Rio de Janeiro: Revinter; 1995
GOMES DR, SERRA MC, MACIEIRA L. QUEIMADURAS NO BRASIL. In: *Condutas atuais em queimaduras*. Rio de Janeiro: Revinter, 2001. p.1-3.

HANSBROUGH JF, ZAPATA-SIRVENT RL, COOPER ML. Effects of topical antimicrobial agents on the human neutrophil respiratory burst. *Arch Surg* 1991;126(5):603-8.

HERSON, MR. Enxertos Homólogos. In: *Tratamento de Queimaduras no Paciente Agudo*.

IURK LK, OLIVEIRA AF, GRAGNANI A, FERREIRA LM. Evidências no tratamento de queimaduras. *Rev Bras Queimaduras*. 2010; 9(3):95-9

JOHSON RM, RICHARD R. Partial-thickness Burn: identification and management. *Adv Skin Wound Care*. 2003;16(4):178-87

KAVANAGH S; JONG A. Nursing Committee of the International Society for Burn Injuries. Care of burn patients in the hospital. *Burns*. 2004;30(8):A2-6.

KNIGHTON DR, SILVER LA, HUNT TK. Regulation of wound healing angiogenesis: effect of oxygen gradients and inspired oxygen concentration. *Surgery*, 1981; 90:262-70.

KUMAR, V; ABBAS, AK & ASTER, JC. Inflamação e Reparo (pp 29-74) In: *Patologia Básica Robbins*, 9ª. Edição, Elsevier Editora Ltda., São Paulo, 2013.

LIMA JÚNIOR EM, Bandeira TJPG, de Miranda MJB, Ferreira GE, Parente EA, Piccolo NS, et al. **Characterization of the microbiota of the skin and oral cavity of *Oreochromis niloticus***. *J Health Biol Sci*. 2016;4(3):193-7.

LIMA JÚNIOR, EM; NOVAES; FN; PICCOLO, NS & Serra MCV editores, 2ª. Edição, São Paulo: Atheneu Editora, 2008.

LIMA JÚNIOR, EM; NOVAES; FN; PICCOLO, NS; SERRA MCV editores, 2ª. Edição, São Paulo: Atheneu Editora, 2013.

LIMA JÚNIOR EM; NOVAES FN; PICCOLO NS; SERRA MCV editores. *Tratamento de Queimaduras no Paciente Agudo*, 2ª. Edição, São Paulo: Atheneu Ed., 2008.

LIMA JÚNIOR EM, Piccolo NS, Miranda MJB, Ribeiro WLC, Alves APNN, Ferreira GE, et al. **Uso da pele de tilápia (*Oreochromis niloticus*), como curativo biológico oclusivo, no tratamento de queimaduras**. *Rev Bras Queimaduras*. 2017;16(1):10-7.

LIMA JÚNIOR EM. *Rotina de atendimento ao queimado*. Fortaleza: Gráfica LCR; 2009.

LIMA JÚNIOR EM. *Tecnologias inovadoras: uso da pele da Tilápia do Nilo no tratamento de queimaduras e feridas*. *Rev Bras Queimaduras*. 2017;16(1):1-2

LINDE LG. *Reabilitação de crianças com queimaduras*. In: Tecklin JP, ed. *Fisioterapia pediátrica*. 3ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2002. p.384-422.

LUNDGREN GEG; ZEDERFELDT BH. Influence of low oxygen pressure on wound healing. *Acta Chir Scand*, 1969; 135:555-8.

MARTINS, C.M, et al. **Avaliação do tempo de cicatrização e o uso de analgésicos em pacientes pediátricos queimados com aplicação da pele da tilápia como curativo biológico oclusivo no tratamento de queimaduras: ensaio clínico fase ii com crianças.** Encontros Universitários da UFC. Fortaleza-Ce, 3.,2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. Seminário discute uso do álcool gel para prevenir queimaduras. Disponível em: http://www.portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/noticias_detalhe.cfm?co_seq_noticia=7032 Acesso em 6 de fevereiro de 2015.

MIRANDA, MARCELO JOSÉ BORGES DE; BRANDT, CARLOS TEIXEIRA. Xenoenxerto (pele da Tilápia-do-Nilo) e hidrofibra com prata no tratamento das queimaduras de II grau em adultos. **Disciplinarum Scientia. Série: Ciências da SaúdeBrazil**, Recife, PE, Brasil, 2019.

MOSER H, PEREIRA RR, PEREIRA MJL. Evolução dos curativos de prata no tratamento de queimaduras de espessura parcial. *Rev Bras Queimaduras*. 2013;12(2):60-7.

NESTOR A, TURRA K. **Perfil epidemiológico dos pacientes internados vítimas de queimaduras por agentes inflamáveis.** *Rev Bras Queimaduras*. 2014;13(1):44-50. Prefeitura de Fortaleza. Secretaria de saúde de Fortaleza. Disponível em: <http://www.sms.fortaleza.ce.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=433&Itemid=7>.

ORGILL D; DEMLING RH. Current concepts and approaches to wound healing. *Crit Care Med*, 1988; 16:899-907

PICCOLO, MTS; PICCOLO, NS; PICCOLO, MS; DAHER, RP; DAHER, SP. Cicatrização e Cicatrizes, pp 591-606. In: *Tratamento de Queimaduras no Paciente Agudo* (Lima Júnior, EM; Novaes; FN; Piccolo, NS & Serra MCV editores), 2ª. Edição, São Paulo: Atheneu Editora, 2008

PICCOLO N. Tratamento de queimaduras no mundo e realidade brasileira. *Rev Plástico's*. 2018;215:44-6.

PIRES RAJ. Análise de 781 crianças com queimaduras internadas no Hospital Infantil Joana Gusmão - Florianópolis-SC [Monografia]. Florianópolis: Curso de Graduação em Medicina, UFSC; 2003. 41p

RAGONHA ACO, FERREIRA E, ANDRADE D, ROSSI LA. Avaliação microbiológica de coberturas com sulfadiazina de prata a 1%, utilizadas em queimaduras. Rev Latino-am de Enferm. 2005;13(4):514-21.

REVISTA BRASILEIRA DE QUEIMADURAS. JOURNAL OF THE BRAZILIAN BURN SOCIETY. Vol. 14. Num 3, 2015 <http://sbqueimaduras.org.br/queimaduras-conceito-e-causas/>.

ROSA, Paloma Horbach da et al. **TRATAMENTO DE QUEIMADURAS NO SERVIÇO DE EMERGÊNCIA: O ENFERMEIRO INSERIDO NESSE CONTEXTO.** Disciplinarum Scientia. Série: Ciências da SaúdeBrazil, SANTA MARIA, 2018.

RYAN CM, Lee A, Kazis LE, Schneider JC, Shapiro GD, Sheridan RL, et al.; **Multicenter Burn Outcome Group. Recovery trajectories after burn injury in young adults: does burn size matter?** J Burn Care Res. 2015;36(1):118-29.

SANTOS, Amanda N. dos; FERRO, Giovanna M; NEGRÃO, Mariana M. C. Abordagem de cicatrizes por queimaduras com microagulhamento: revisão da literatura. **Abordagem de cicatrizes por queimaduras com microagulhamento: revisão da literatura**, [S. l.]. Rev Bras Queimaduras. 2016;15(2):116-21.

SERRANO, LG. Reposición Cutánea: Heteroinjertos, Homoinjertos y Autoinjertos. In: Quemaduras Conduas Clínica e Quirúrgicas. Lima Júnior, EM; Novaes; FN; Piccolo, NS & Serra MCV editores, 2ª. Edição, São Paulo: Atheneu Editora, 2013

SEVERINO, Antônio Joaquim. **Metodologia do trabalho científico.** 2. ed. São Paulo: Cortez Editora, 2017. 348 p.

SILVA, Eugênia Telis de Vilela et al. **SECAGEM POR LIOFILIZAÇÃO: MÉTODO DE OPERAÇÃO E RELEVÂNCIA NA ÁREA DE ALIMENTOS**, [S. l.], 2013. Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica. **Queimaduras: diagnóstico e tratamento inicial.** Projeto Diretrizes. São Paulo; 2008.

SILVA, José Antônio Cordero da et al. **Perfil dos pacientes atendidos por queimaduras em um hospital de referência no norte do Brasil.** Perfil dos pRev Bras Queimaduras, [S. l.], 2015;14(3):197-202.

SOUZA CO. Caracterização do perfil epidemiológico dos queimados do Brasil: revisão sistemática da literatura. Monografia. Salvador: Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia; 2016.

SOUZA, Marcelo Torres de; NOGUEIRA, Mário Círio; CAMPOS, Estela Márcia Saraiva. **Fluxos assistenciais de médios e grandes queimados nas regiões e redes de atenção à saúde de Minas Gerais** Cad. Saúde Colet., 2018, Rio de Janeiro, 26 (3): 327-335.

TANG J, SAITO T. Biocompatibility of Novel Type I Collagen Purified from Tilapia Fish Scale: An In Vitro Comparative Study. Biomed Res Int. 2015;2015:139476.

TAVARES WS, SILVA RS. Curativos utilizados no tratamento de queimaduras: uma revisão integrativa. Rev Bras Queimaduras. 2015;14(4):300-6.

YAMAGUCHI , Shana Kimi Farias et al. **Liofilização de produtos lácteos: Uma revisão** , [S. l.], 2016.

WARD R.S., SAFLLE J.R.. Topical agents in burn and wound care. Phys Ther. 1995;75(6):526-38.

WYATT D & MCGOWAN DN. Comparison of hydrocolloid dressing and silver sulfadiazine cream in the outpatient management of second degree burns. J Trauma 1990; 30(7):857- 65.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(PARA VOLUNTÁRIOS COM IDADE IGUAL OU MAIORES DE 18 ANOS E INFERIOR OU IGUAL 60 ANOS)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA PELE DA TILÁPIA (ORECHROMIS NILOTICUS) LIOFILIZADA COMO CURATIVO BIOLÓGICO EM QUEIMADURAS DE II GRAU SUPERFICIAL E PROFUNDA: ESTUDO CLÍNICO, RANDOMIZADO E CONTROLADO, que está

sob a responsabilidade do (a) pesquisador (a) DIANA CARLA PEREIRA DA SILVA, endereço: R. VEREADOR TERTULIANO DE MELO, CASA 3. JAGUARIBARA, CEP: 63490-000. Tel.: (88) 999101008, email:dianakarla07@gmail.com. Também participa desta pesquisa o pesquisador: MANOEL ODORICO DE MORAES FILHO, Telefone para contato: e-mail: (pesquisador e orientador).

Todas as suas dúvidas podem ser esclarecidas com o responsável por esta pesquisa. Apenas quando todos os esclarecimentos forem dados e você concorde com a realização do estudo, pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

Você estará livre para decidir participar ou recusar-se. Caso não aceite participar, não haverá nenhum problema, desistir é um direito seu, sendo possível retirar o consentimento em qualquer fase da pesquisa sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Descrição da pesquisa:

Justificativa: a pesquisa de novos procedimentos para tratamento de queimaduras é importante, pois as queimaduras acometem uma grande parcela da população, além dos danos causados por esse fenômeno.

Objetivo: Avaliar a eficácia do uso da pele da tilápia liofilizada como curativo biológico no tratamento de queimaduras de segundo grau superficial e profundo em adultos.

Detalhamento dos procedimentos da coleta de dados: a participação no referido estudo será no sentido de ser incluído na pesquisa para tratamento da queimadura

Forma de acompanhamento: será acompanhada a evolução do tratamento das queimaduras,

sendo incluído em grupo de tratamento com Sulfadiazina com prata ou com pele de Tilápia liofilizada.

Esclarecimento do período de participação do voluntário na pesquisa, início, término e número de visitas para a pesquisa: Será acompanhado no tratamento da queimadura até a completa cicatrização da ferida.

RISCOS diretos: podem ocorrer possíveis alergias na pele durante a utilização do curativo para tratamento da queimadura. Em casos de qualquer sinal ou sintoma que não seja esperado, o pesquisador pode decidir administrar medicações as quais considere necessárias para o bem estar dos voluntários da pesquisa.

BENEFÍCIOS diretos e indiretos: redução da dor, menor troca dos curativos, possibilidade de curativos expostos, menor tempo de tratamento.

Todas as informações desta pesquisa são confidenciais e divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não há identificação dos voluntários do estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa (dados pessoais e da avaliação do tratamento) ficarão armazenados em pastas de arquivo, no Hospital Instituto José Frota, (ENDEREÇO) pelo período mínimo de 5 anos.

Nada lhe será pago nem cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em caso de dano comprovadamente decorrente da participação, conforme decisão judicial ou extrajudicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (ENDEREÇO)

(assinatura do pesquisador)

**APÊNDICE B – CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO
VOLUNTÁRIO (A)**

Eu, _____, CPF _____,
abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA PELE DA TILÁPIA (ORECHROMIS NILOTICUS) LIOFILIZADA COMO CURATIVO BIOLÓGICO EM QUEIMADURAS DE II GRAU SUPERFICIAL E PROFUNDA: ESTUDO CLÍNICO, RANDOMIZADO E CONTROLADO, como voluntário

(a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo (a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu tratamento.

Local e data ___ / ___ / ___

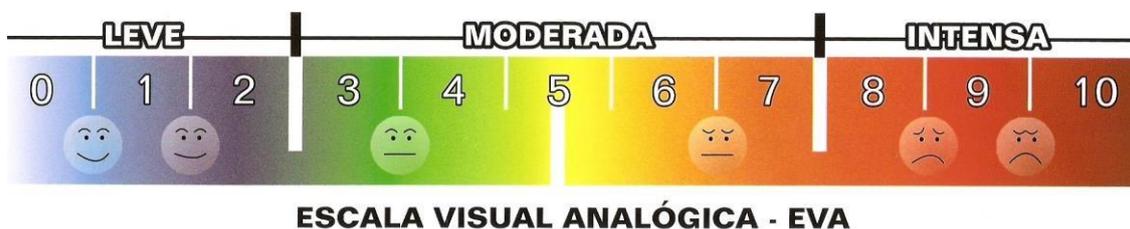
Assinatura do participante: _____

Impressão digital (opcional)

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

ANEXO A - ESCALA VISUAL ANALÓGICA – EVA



A Escala Visual Analógica – EVA consiste em auxiliar na aferição da intensidade da dor no paciente, é um instrumento importante para verificarmos a evolução do paciente durante o tratamento e mesmo a cada atendimento, de maneira mais fidedigna. Também é útil para podermos analisar se o tratamento está sendo efetivo, quais procedimentos têm surtido melhores resultados, assim como se há alguma deficiência no tratamento, de acordo com o grau de melhora ou piora da dor. A EVA pode ser utilizada no início e no final de cada atendimento, registrando o resultado sempre na evolução. Para utilizar a EVA o atendente deve questionar o paciente quanto ao seu grau de dor sendo que **0** significa **ausência total de dor** e **10** o nível de **dor máxima** suportável pelo paciente. Dicas sobre como interrogar o paciente:

- Você tem dor?
- Como você classifica sua dor? (deixe ele falar livremente, faça

observações na pasta sobre o que ele falar) **Questione-o:**

- a) Se não tiver dor, a classificação é **zero**.
- b) Se a dor for moderada, seu nível de referência é **cinco**.
- c) Se for intensa, seu nível de referência é **dez**.

OBS.: Procure estabelecer variações de melhora e piora na escala acima tomando cuidado para não sugerir ao paciente.

ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UFC - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ /



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA PELE DE TILÁPIA (*Oreochromis niloticus*) LIOFILIZADA COMO XENOENXERTO EM QUEIMADURAS DE ESPESSURA PARCIAL SUPERFICIAL EM ADULTOS: ESTUDO CLÍNICO FASE II RANDOMIZADO E CONTROLADO

Pesquisador: Edmar Maciel Lima Junior

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 03883518.8.0000.5054

Instituição Proponente: Departamento de Fisiologia e Farmacologia - Universidade Federal do

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.285.193

Apresentação do Projeto:

A referida emenda foi elaborada com o intuito de adequar o Protocolo Clínico para a versão 1.1 de 04 de abril de 2019 e a versão 1.2 do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de 04 de abril de 2019.

Objetivo da Pesquisa:

A referida emenda tem por objetivo adequar o Protocolo Clínico para a versão 1.1 de 04 de abril de 2019, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 1.2 de 04 de abril de 2019, incorpora estas alterações.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Já descritos no parecer anterior emitido por este CEP, número 3.066.374.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Já descritos no parecer anterior emitido por este CEP, número 3.066.374.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram devidamente anexados:

PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1333805_E1.pdf

EMENDA_I_de_04_04_19.pdf

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

UF: CE

Município: FORTALEZA

CEP: 60.430-275

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comepe@ufc.br

UFC - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ /



Continuação do Parecer: 3.285.193

Carta_Encaminhamento_EMENDA_1.pdf

PROTOCOLO_PELAPIA_LIOFILIZADA_ADULTOS_v1_1_de_04_04_19.pdf

TCLE_Estudo_Pele_Liofilizada_versao_1_2.pdf

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1333805_E1.pdf	10/04/2019 16:09:10		Aceito
Outros	EMENDA_I_de_04_04_19.pdf	10/04/2019 16:07:59	Edmar Maciel Lima Junior	Aceito
Outros	Carta_Encaminhamento_EMENDA_1.pdf	10/04/2019 16:05:28	Edmar Maciel Lima Junior	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROTOCOLO_PELAPIA_LIOFILIZADA_ADULTOS_v1_1_de_04_04_19.pdf	10/04/2019 16:05:06	Edmar Maciel Lima Junior	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Estudo_Pele_Liofilizada_versao_1_2.pdf	10/04/2019 16:04:54	Edmar Maciel Lima Junior	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	03/12/2018 16:08:00	Edmar Maciel Lima Junior	Aceito
Outros	Curriculos_Lattes_Edmar_Maciel_Lima_Junior.pdf	03/12/2018 16:03:02	Edmar Maciel Lima Junior	Aceito
Outros	_CARTA_APRECIACAO_CEP.pdf	03/12/2018 16:02:04	Edmar Maciel Lima Junior	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	autorizacao_institucional_NPDM.pdf	03/12/2018 15:59:42	Edmar Maciel Lima Junior	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AUTORIZACAO_DA_INSTITUICAO_IJF.pdf	03/12/2018 15:59:26	Edmar Maciel Lima Junior	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_concordancia_pesquisadores.pdf	03/12/2018 15:58:47	Edmar Maciel Lima Junior	Aceito
Declaração de Pesquisadores	_DECLARACAO_PESQUISADORES_Edmar.pdf	03/12/2018 15:58:34	Edmar Maciel Lima Junior	Aceito
Orçamento	_ORCAMENTO.pdf	03/12/2018	Edmar Maciel Lima	Aceito

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comepe@ufc.br

UFC - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ /



Continuação do Parecer: 3.285.193

Orçamento	_ORCAMENTO.pdf	15:58:18	Junior	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	03/12/2018 15:57:30	Edmar Maciel Lima Junior	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 25 de Abril de 2019

Assinado por:
FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE **Município:** FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comepe@ufc.br