



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MORFOFUNCIONAIS
MESTRADO EM CIÊNCIAS MORFOFUNCIONAIS

ANA KELY DE LOYOLA DIÓGENES

**AVALIAÇÃO DO XENOENXERTO DE PELE DE TILÁPIA NA SENSIBILIDADE
DOLOROSA EM PACIENTES COM QUEIMADURAS DE SEGUNDO GRAU
SUPERFICIAL E DA VALIDADE CONCORRENTE DE UM NOVO INSTRUMENTO
DE MENSURAÇÃO DA DOR EM QUEIMADOS**

FORTALEZA

2021

ANA KELY DE LOYOLA DIÓGENES

AVALIAÇÃO DO XENOENXERTO DE PELE DE TILÁPIA NA SENSIBILIDADE
DOLOROSA EM PACIENTES COM QUEIMADURAS DE SEGUNDO GRAU
SUPERFICIAL E DA VALIDADE CONCORRENTE DE UM NOVO INSTRUMENTO DE
MENSURAÇÃO DA DOR EM QUEIMADOS.

Dissertação apresentada a Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfofuncionais da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Morfofuncionais. Área de concentração: Neurociências.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Mariana Lima Vale.

FORTALEZA

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- D622a Diógenes, Ana Kely De Loyola.
Avaliação do xenoinxerto de pele de tilápia na sensibilidade dolorosa em pacientes com queimaduras de segundo grau superficial e da validade concorrente de um novo instrumento de mensuração da dor em queimados / Ana Kely De Loyola Diógenes. – 2021.
131 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfofuncionais, Fortaleza, 2021.
Orientação: Prof. Dr. Mariana Lima Vale.
1. Queimaduras. 2. Tilápia. 3. Xenoinxertos. I. Título.

CDD 611

ANA KELY DE LOYOLA DIÓGENES

AVALIAÇÃO DO XENOENXERTO DE PELE DE TILÁPIA NA SENSIBILIDADE
DOLOROSA EM PACIENTES COM QUEIMADURAS DE SEGUNDO GRAU
SUPERFICIAL E DA VALIDADE CONCORRENTE DE UM NOVO INSTRUMENTO DE
MENSURAÇÃO DA DOR EM QUEIMADOS.

Dissertação apresentada a Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfofuncionais da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Morfofuncionais. Área de concentração: Neurociências.

Aprovada em: 14 de janeiro de 2021

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^ª. Mariana Lima Vale (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

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

Prof^ª. Dr^ª. Fernanda Martins Maia Carvalho
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

Prof Carlos Roberto Koscky Paier (Suplente)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

AGRADECIMENTOS

Agradeço sempre em primeiro lugar à DEUS pelo invisível e singular apoio espiritual.

Aos meus pais, Cilene e Agostinho por sempre acreditarem no meu potencial, sem esse amor certamente não chegaria até aqui.

Ao meu irmão Luciano, pelo olhar de carinho e respeito diante das minhas vitórias;

À minha filha Maria Kelyane, um ser de luz que DEUS me confiou cuidar, amar e educar infinitamente.

À minha orientadora Mariana Vale, onde eu poderia render uma página inteira de agradecimentos, foram tantos momentos de aprendizado, paciência e confiança que jamais esquecerei e serei eternamente grata. A Sra é um grande exemplo para mim.

Ao professor Roberto César Lima Júnior, por ter acreditado o meu sonho de ingressar na pós graduação e ter me apresentado a minha orientadora, gratidão eterna.

Aos Professores Dra Antoniella Souza Gomes Duarte e Dr Francisco Vagnaldo Fechine pelas brilhantes considerações acertadas durante a participação na banca de qualificação.

Ao Dr Edmar Maciel Lima Junior, pelo aprendizado durante a prática clínica da pesquisa. Jamais esquecerei o abnegado trabalho e a maneira como o Sr tratava cada paciente. Tornou se uma referência ainda maior entre nós pesquisadores.

Aos meus companheiros de pesquisa clínica, Bruno Almeida Costa, Maria Flaviane Araújo, Cibele Leontsinis, Silva Junior, Camila Barroso, Alex Uchoa e aos profissionais funcionários do Centro de Queimados do Instituto Doutor José Frota (IjF), todos tornaram se amigos.

Ao Bruno Almeida Costa, sem sua ajuda não teria conseguido publicar com tanta rapidez os artigos, minha gratidão e admiração.

Ao Dr Francisco Vagnaldo Fechine, pelo tempo dedicado trabalho com os dados da pesquisa. De uma inteligência ímpar só tenho gratidão pela imensa contribuição.

À todos os pacientes envolvidos na pesquisa, sem a confiança deles seria impossível desenvolver nossa pesquisa. Foram histórias desafiadoras das quais cada palavra de obrigada tornava se revigorante e nos mantinha mais apaixonados pela pesquisa.

RESUMO

O uso da pele de Tilápia como curativo biológico é uma opção de baixo custo e oferece os requisitos de curativo oclusivo. Em estudos prévios obteve um bom resultado nos testes tensiométricos e de sensibilidade cutânea nas fases pré-clínica e clínica fase II em que a pele de Tilápia mostrou resultados melhores do que o tratamento convencional, principalmente na sintomatologia dolorosa. A dor causada pelas queimaduras é uma das principais características presentes durante todo o tratamento até a reestruturação da pele lesada. A busca pelo conforto dos pacientes queimados e de um método mais específico para a avaliação da dor faz-se necessário para a perspectiva de um melhor plano de cuidado e tratamento. O objetivo deste estudo foi caracterizar e avaliar a validade concorrente de um novo método de mensuração de dor em pacientes queimados e comparar o efeito da pele de Tilápia com a Sulfadiazina de prata em pacientes com queimadura de segundo grau superficial avaliando a sensibilidade dolorosa. Esse trabalho foi dividido em dois subprojetos, a saber: Parte I: Validade concorrente de um novo método de avaliação da dor em pacientes queimados o Von Frey Eletrônico (vFE). Parte II: Pele de Tilápia como curativo em pacientes com queimaduras de segundo grau superficial: avaliação da sensibilidade dolorosa. Trata-se de um estudo prospectivo, aberto, monocêntrico, aleatorizado, com controle ativo. Com duração de 19 meses o estudo ocorreu no ambulatório do Centro de Queimados do Instituto Doutor José Frota (IJF). Contou com a colaboração de 116 voluntários, sendo estes divididos de forma randomizada em grupo F1, tratados com a pele de tilápia e grupo F2, tratados com a pomada de sulfadiazina de prata a 1%. Os resultados da parte I mostraram que há uma correlação muito boa entre o vFE e Escala Visual Analógica (EVA) na intensidade global da dor. As características clínicas e demográficas não influenciam a avaliação da dor pelo teste de vFE. Ademais, houve correlação positiva entre a dor e o consumo de dipirona e ansiedade somente quando a avaliação foi feita pelo teste de vFE sendo esse mais sensível do que a EVA e assim conclui-se que o vFE pode ser usado como um instrumento de avaliação da dor em pacientes queimados. Os resultados da Parte II, avaliação de dor nos pacientes queimados e tratados com Pele de Tilápia, mostram que o tratamento de queimaduras com a Pele de Tilápia mostrou um menor índice global de dor do que a sulfadiazina de prata, acontecendo de forma mais precoce, a partir da visita 3, durando até o fim do tratamento. Não houve diferença na avaliação da ansiedade relacionada a procedimentos dolorosos (BSPAS) comparando os dois grupos. Adicionalmente, o tratamento de queimaduras com a Pele de Tilápia mostrou um menor consumo de dipirona, menor número de dias de total reepitelização e um menor número de curativos quando comparado com os pacientes tratados

com a sulfadiazina de prata. Podemos concluir que o xenoinxerto de pele de Tilápia é mais eficaz em diminuir a sensibilidade dolorosa em pacientes com queimaduras de 2º grau superficial quando comparado sulfadiazina de prata.

Palavras-chave: Queimaduras. Tilápia. Xenoinxertos.

ABSTRACT

The use of Tilapia skin as a biological dressing is a low-cost option and offers the requirements for occlusive dressing. In previous studies it obtained a good result in the tensiometric and skin sensitivity tests in the pre-clinical and clinical phase II phases in which the Tilapia skin showed better results than the conventional treatment, mainly in painful symptoms. The pain caused by burns is one of the main characteristics present throughout the treatment until the restructuring of the injured skin. The search for the comfort of burned patients and a more specific method for pain assessment is necessary for the perspective of a better care and treatment plan. The aim of this study was to characterize and evaluate the concurrent validity of a new method of measuring pain in burn patients and to compare the effect of Tilapia skin with silver Sulfadiazine in patients with superficial second degree burn by assessing painful sensitivity. This work was divided into two subprojects, namely: Part I: Concurrent validity of a new method for assessing pain in burned patients the Von Frey Eletrônico (vFE). Part II: Tilapia skin as a dressing in patients with superficial second degree burns: evaluation of painful sensitivity. This was a prospective, open, monocentric, randomized study with active control. The study lasted 19 months in the outpatient clinic of the Burn Center of the Instituto Doutor José Frota (IJF). It counted on the collaboration of 116 volunteers, who were randomly divided into group F1, treated with tilapia skin and group F2, treated with 1% silver sulfadiazine ointment. The results of part I showed that there is a very good correlation between vFE and Visual Analogue Scale (VAS) in the overall pain intensity. The clinical and demographic characteristics do not influence the assessment of pain by the vFE test. In addition, there was a positive correlation between pain, dipyrone consumption and anxiety only when the assessment was made by the vFE test, which is more sensitive than the EVA and thus it is concluded that the vFE can be used as an instrument for assessing the pain in burn patients. The results of Part II, pain assessment in burned patients treated with Tilapia Skin, show that the treatment of burns with Tilapia Skin showed a lower overall pain index than silver sulfadiazine, happening earlier, from visit 3, lasting until the end of treatment. There was no difference in the assessment of anxiety related to painful procedures (BSPAS) comparing the two groups. Additionally, the treatment of burns with Tilapia Skin showed a lower consumption of dipyrone, less days of total re-epithelialization and a lower number of dressings when compared to patients treated with silver sulfadiazine. We can conclude that Tilapia skin xenograft is more effective in reducing painful sensitivity in patients with superficial 2nd degree burns when compared to silver sulfadiazine.

Keywords: Tilapia. Biological Dressings.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Fotomicrografia de lâminas histológicas de pele.....	21
Figura 2 –	Fotomicrografia de lâmina histológica de pele delgada com anexos.....	23
Figura 3 –	Distribuição de fibras nervosas na epiderme.....	25
Figura 4 –	Receptores superficiais.....	26
Figura 5 –	Mecanorreceptores presentes no tecido subcutâneo.....	26
Figura 6 –	Vias ascendentes da dor.....	29
Figura 7 –	Estruturas e projeções, envolvidas no controle descendente da sensibilidade dolorosa.....	30
Figura 8 –	Classificação da queimadura quanto à extensão.....	32
Figura 9 –	Regra dos nove (porcentagem corporal).....	33
Figura 10 –	Determinação da superfície corporal queimada (SCQ) em % conforme Lund e Browder.....	33
Figura 11 –	Resposta inflamatória na fisiopatologia da dor no paciente queimado.....	36
Figura 12 –	Fases da cicatrização associada ao tipo de colágeno.....	37
Figura 13 –	Queimadura de 2º grau superficial.....	38
Figura 14 –	Aspecto histológico de uma queimadura de 2º grau superficial em pele de ratos.....	39
Figura 15 –	Comparação histológica entre a pele de Tilápia e a pele humana.....	46
Figura 16 –	Comparação do perfil de colágeno da pele de Tilápia e pele humana.....	47
Figura 17 –	Histologia da pele de rato com queimaduras de 2º grau superficial e profunda tratadas com curativo oclusivo de pele de Tilápia.....	48
Figura 18 –	Preparo e aplicação do xenoenxerto de pele de Tilápia.....	57
Figura 19 –	Protocolo de avaliação com o Von Frey Eletrônico.....	58
Figura 20 –	Fluxograma dos participantes.....	63
Figura 21 –	Correlação entre as medidas de avaliação global da intensidade da dor efetuadas pelo teste de Von Frey eletrônico (vFE) e pela escala visual analógica (EVA) em pacientes com queimadura de segundo grau superficial.....	69

Figura 22 –	Avaliação global da intensidade da dor efetuada pelo teste de Von Frey eletrônico e escala analógica visual (EVA), em pacientes com queimadura de segundo grau superficial estratificados de acordo com o consumo total de dipirona.....	72
Figura 23 –	Avaliação global da intensidade da dor nos pacientes tratados com Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia, efetuada pelo teste de Von Frey eletrônico.....	73
Figura 24 –	Avaliação global da intensidade da dor nos pacientes tratados com Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia, efetuada pela Escala visual analógica (EVA).....	75
Figura 25 –	As mensurações realizadas durante visitas por meio do teste de Von Frey eletrônico.....	76
Figura 26 –	Avaliação temporal da intensidade da dor, efetuada pela escala visual analógica (EVA), nos pacientes tratados com Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia de acordo com os dias de visita.....	77
Figura 27 –	Avaliação da ansiedade relacionada a procedimentos dolorosos nos pacientes tratados com Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia.....	78
Figura 28 –	Avaliação do consumo de dipirona dos pacientes tratados com Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia.....	79
Figura 29 –	Comparação entre o número de dias até a completa reepitelização dos grupos tratados com pele de Tilápia e sulfadiazina de prata.....	86
Figura 30 –	Comparação entre o número de curativos realizados nos pacientes tratados com Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia ao longo do tratamento.....	87

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Características demográficas e clínicas dos pacientes dos grupos Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia, verificadas na primeira avaliação (visita 1 – V1), antes do início dos tratamentos.....	64
Tabela 2 –	Características demográficas e clínicas dos pacientes verificadas na primeira avaliação (visita 1 – V1).....	65
Tabela 3 –	Avaliação global da intensidade da dor efetuada pelo teste de Von Frey eletrônico, correspondendo à área sob a curva das medições temporais do teste (em gramas) <i>versus</i> o tempo (em dias), em pacientes com queimadura de segundo grau superficial, estratificados conforme características demográficas e clínicas.....	67
Tabela 4 –	Avaliação global da intensidade da dor efetuada pela escala visual analógica (EVA), correspondendo à área sob a curva das medidas temporais do instrumento (zero a 10) <i>versus</i> o tempo (em dias), em pacientes com queimadura de segundo grau superficial, estratificados conforme características demográficas e clínicas.....	68
Tabela 5 –	Correlação entre as medidas de avaliação da intensidade da dor efetuadas pelo teste de von Frey eletrônico e pela escala visual analógica (EVA) e parâmetros clínicos.....	70
Tabela 6 –	Associação entre as medidas da intensidade global da dor obtidas pelo teste eletrônico de Von Frey e escala visual analógica (EVA) em pacientes com queimadura de segundo grau superficial ajustada para a influência de parâmetros demográficos e clínicos, mensurados no início do estudo.....	71
Tabela 7 –	Dados correspondentes à mediana, intervalo interquartil e valores mínimo e máximo das avaliações realizadas em 44 pacientes do grupo Sulfadiazina de Prata e 45 voluntários do grupo Pele de Tilápia.....	78
Tabela 8 –	dados correspondem à análise de 44 pacientes do grupo Sulfadiazina de Prata e 45 voluntários do grupo Pele de Tilápia.....	79
Tabela 9 –	Avaliação global da intensidade da dor efetuada pelo teste de Von Frey eletrônico conforme o consumo de dipirona.....	80

Tabela 10 –	Avaliação global da intensidade da dor estratificados conforme o gênero.....	81
Tabela 11 –	Avaliação global da intensidade da dor estratificados conforme a idade.....	81
Tabela 12 –	Avaliação global da intensidade da dor conforme a percentagem da área da superfície corporal total queimada (%ASCTQ).....	83
Tabela 13 –	Avaliação global da intensidade da dor conforme o número de segmentos corporais afetados.....	84
Tabela 14 –	Avaliação global da intensidade da dor conforme o mecanismo da queimadura.....	85
Tabela 15 –	Dados comparativos do número de dias da reepitelização e número de curativos.....	87

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

VFE	Von Frey Eletrônico
EVA	Escala Visual Analógica
BSPAS	<i>Burns Specific Pain Anxiety Scale</i>
CTQ	Centro de Tratamento de Queimados
IASP	<i>International Association for the Study of Pain</i>
PAG	Substância cinzenta periaquedutal
VPL	Ventral póstero-lateral
VPM	Ventral póstero-mediano
VPI	Ventral póstero-inferior
RVM	Bulbo rostroventromedial
LC	<i>Locus coeruleus</i>
SCQ	Superfície corporal queimada
EGF	Fator de crescimento epitelial
PDGF	Fator de crescimento derivado das plaquetas
EM	Escala numérica
ASC	Área sob a curva
IMC	Índice de massa corporal
%ASCTQ	Área da superfície corporal total queimada

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	18
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	20
2.1	Pele.....	20
2.1.1	<i>Anatomia/Histologia.....</i>	20
2.1.2	<i>Colágeno.....</i>	23
2.1.3	<i>Inervação da pele.....</i>	24
2.2	Sensibilidade/Dor (Fisiologia).....	27
2.3	Queimadura.....	31
2.3.1	<i>Classificação das queimaduras.....</i>	31
2.4	Agentes causadores e correlações quanto à classificação.....	34
2.5	Alterações morfofuncionais na pele queimada e dor da queimadura.....	34
2.6	Queimadura de segundo grau superficial.....	38
2.7	Aspectos histológicos da queimadura de segundo grau	38
2.8	Aspectos psicológicos da queimadura.....	40
2.9	Avaliação da dor no paciente queimado (métodos de avaliação descritos na literatura).....	40
3	TRATAMENTO DAS QUEIMADURAS.....	43
3.1	3Novos tratamentos.....	43
4	PELE DE TILÁPIA DO NILO (<i>OREOCHROMIS NILOTICUS</i>).....	45
5	PELE DE TILÁPIA COMO CURATIVO BIOLÓGICO PARA QUEIMADURAS.....	46
5.1	Estudos pré-clínicos e estudos clínicos prévios.....	46
6	JUSTIFICATIVA.....	50
7	OBJETIVOS.....	52
7.1	Geral.....	52
7.2	Específicos.....	52
8	DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	53
8.1	Descrição do Tipo/Caracterização do estudo.....	53
8.2	Grupos de tratamento.....	53
8.3	Crítérios de inclusão e exclusão.....	53

8.3.1	<i>Inclusão</i>	54
8.3.2	<i>Exclusão</i>	54
9	MATERIAIS E MÉTODOS	56
9.1	Procedimentos para a identificação dos sujeitos da pesquisa	
9.2	Produtos Sob Investigação	56
9.2.1	<i>Produto Teste – Pele de Tilápia-do-Nilo (Oreochromis niloticus) esterilizada</i>	56
9.2.2	<i>Produto comparador (controle ativo) – Sulfadiazina de Prata (Creme dermatológico 1mg/100mg/1%)</i>	56
	Tratamento dos Sujeitos da pesquisa	56
9.3	<i>Pele de Tilápia</i>	56
9.3.1	<i>Sulfadiazina de prata</i>	57
9.3.2	<i>Avaliação da dor</i>	57
9.4	<i>Von Frey Eletrônico</i>	57
9.4.1	<i>Escala Visual Analógica(EVA)</i>	57
9.4.2	<i>Burns Specific Pain Anxiety Scale (BSPAS)</i>	59
9.4.3	<i>Escalas De Impressão Clínica Global (CGI) e Escala De Impressão</i>	59
9.4.4	<i>Clínica Global – Severidade Da Doença (CGI-S)</i>	59
10	ANÁLISE ESTATÍSTICA	61
11	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	62
12	FLUXOGRAMA	63
13	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DOS PACIENTES DOS GRUPOS SULFADIAZINA DE PRATA E PELE DE TILÁPIA, VERIFICADAS NA PRIMEIRA AVALIAÇÃO (VISITA 1 – V1), ANTES DO INÍCIO DOS TRATAMENTOS	64
14	RESULTADOS PARTE I: VALIDADE CONCORRENTE DO VON FREY ELETRÔNICO COMO MÉTODO DE AVALIAÇÃO DA DOR EM PACIENTES QUEIMADOS	65
14.1	Características demográficas e clínicas da população estudada	65
14.2	Avaliação global da intensidade da dor efetuada pelo teste de von Frey eletrônico em pacientes com queimadura de segundo grau superficial estratificados conforme características demográficas e clínicas	66

14.3	Avaliação global da intensidade da dor efetuada pela Escala Analógica Visual em pacientes com queimadura de segundo grau superficial, estratificados conforme características demográficas e clínicas.....	67
14.4	Correlação entre as medidas da intensidade global da dor avaliada pelo eletrônico Von Frey e a escala visual analógica (EVA).....	69
14.5	Correlação entre as medidas de avaliação global da intensidade da dor efetuadas pelo teste de Von Frey eletrônico e pela escala visual analógica (EVA) e parâmetros clínicos verificados em pacientes com queimadura de segundo grau superficial.....	70
14.6	Associação entre as medidas da intensidade global da dor avaliada pelo eletrônico Von Frey e a escala visual analógica em pacientes com queimaduras de espessura parcial superficial, ajustada para a influência dos parâmetros demográficos e clínicos iniciais.....	71
14.7	Intensidade global da dor de acordo com Von Frey eletrônico e escala analógica visual (EVA), estratificada pelo consumo de dipirona em miligramas (mg).....	72
15	RESULTADOS PARTE II: PELE DE TILÁPIA (OREOCHROMIS NILOTICUS) COMO CURATIVO EM PACIENTES COM QUEIMADURAS DE SEGUNDO GRAU SUPERFICIAL: AVALIAÇÃO DA SENSIBILIDADE DOLOROSA.....	73
15.1	Avaliação global da intensidade da dor nos pacientes tratados com Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia, efetuada pelo teste de Von Frey eletrônico.....	73
15.2	Avaliação global da intensidade da dor nos pacientes tratados com Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia, efetuada pela escala visual analógica (EVA).....	74
15.3	Avaliação temporal da intensidade da dor, efetuada pelo teste de Von Frey eletrônico e Escala Visual Analógica nos pacientes tratados com Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia de acordo com os dias de visita.....	75

15.4	Avaliação da ansiedade relacionada a procedimentos dolorosos nos pacientes tratados com Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia.....	77
15.5	Avaliação do consumo de dipirona dos pacientes tratados com Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia.....	78
15.6	Avaliação global da intensidade da dor nos pacientes tratados com Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia, estratificados conforme o consumo total de dipirona.....	79
15.7	Avaliação global da intensidade da dor nos pacientes tratados com Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia, estratificados conforme o gênero.....	80
15.8	Avaliação global da intensidade da dor nos pacientes tratados com Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia, estratificados conforme a idade.....	81
15.9	Avaliação global da intensidade da dor nos pacientes tratados com Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia, estratificados conforme a percentagem da área da superfície corporal total queimada (%ASCTQ).....	82
15.10	1Avaliação global da intensidade da dor nos pacientes tratados com Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia, estratificados conforme o número de segmentos corporais afetados.....	83
15.11	Avaliação global da intensidade da dor nos pacientes tratados com Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia, estratificados conforme o mecanismo da queimadura.....	84
15.12	Números de dias até a completa reepitelização observado nos pacientes tratados com Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia.....	85
15.13	Número de curativos realizados nos pacientes tratados com Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia ao longo do tratamento.....	86
16	DISCUSSÃO.....	88
16.1	Parte I: Validade concorrente do Von Frey Eletrônico como método de avaliação da dor em pacientes queimados.....	89
16.2	Parte II: Pele de Tilápia (<i>Oreochromis niloticus</i>) como curativo em pacientes com queimaduras de segundo grau superficial: avaliação da sensibilidade dolorosa.....	92

17	CONCLUSÃO.....	98
	REFERÊNCIAS.....	99
	APÊNDICE A - FICHA CLÍNICA.....	107
	APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO E LIVRE ESCLARECIMENTO.....	108
	APÊNDICE C - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....	116
	APÊNDICE D – ARTIGO - CONCURRENT VALIDITY OF ELECTRONIC VON FREY AS AN ASSESSMENT TOOL FOR BURN ASSOCIATED PAIN.....	120
	ANEXO A - ESCALA VISUAL ANALÓGICA – EVA.....	129
	ANEXO B - <i>BURNS SPECIFIC PAIN ANXIETY SCALE (BSPAS)</i> – VERSÃO PORTUGUÊS BRASIL (ECHEVARRIA-GUANILO <i>ET AL</i>, 2011).....	130
	ANEXO C - ESCALAS DE IMPRESSÃO CLÍNICA GLOBAL (CGI) ESCALA DE IMPRESSÃO CLÍNICA GLOBAL – SEVERIDADE DA DOENÇA (CGI-S).....	131

1 INTRODUÇÃO

A cada ano, no Brasil, 2 milhões de pessoas sofrem queimaduras e o Sistema Único de Saúde (SUS) gasta cerca de 55 milhões anualmente para o tratamento destes pacientes (COSTA, 2016).

Avalia-se que no Brasil acontecem em torno de 1.000.000 de incidentes por queimaduras ao ano, sendo que 100.000 pacientes buscaram atendimento hospitalar e, destes, cerca de 2.500 pacientes irão a óbito direta ou indiretamente em função de suas lesões (BRASIL, 2017).

Após a lesão tecidual causada pela queimadura, classificar a lesão e escolher o curativo adequado faz toda diferença durante o tratamento, evitando possíveis infecções e favorecendo a cicatrização. A resposta do organismo à queimadura irá depender do agente etiológico, grau de comprometimento da lesão e a extensão da queimadura (OLIVEIRA *et al*, 2011). Durante muito tempo o creme contendo sulfadiazina de prata a 1% foi a escolha adequada para o tratamento de queimaduras. A combinação da sulfá com a prata tratava as infecções, principalmente em lesões mais profundas, impedindo dessa forma retardo no processo de cicatrização.

Avaliar a dor em pacientes queimados é de suma importância, pois completa o cuidado prestado ao paciente, tendo em vista que métodos usados para avaliar de forma subjetiva corroboram para aliviar o estresse quanto ao cuidado prestado, eficácia do tratamento e melhoria das condutas. OLIVEIRA *et al* (2013), acrescentam que a principal origem da dor são as lesões geradas pela queimadura e o grande número de procedimentos aos quais os pacientes são submetidos diariamente, como os curativos e os desbridamentos (OLIVEIRA *et al*, 2013). Autores como Kazanowski e Laccetti (2005) completam que a dor caracteriza-se por vários sinais e sintomas objetivos. Contudo, estes variam de pessoa para pessoa. Portanto, deve ser cuidadosamente avaliada, para um planejamento adequado das intervenções.

Atualmente existem diversos curativos direcionados a lesão por queimadura. Moser, Pereima, Pereima (2013) apontam que o curativo ideal deve prover um ambiente úmido, amplo espectro antimicrobiano, ter baixa toxicidade, ação rápida, não provocar irritação, não promover aderências e ser efetivo mesmo na presença de grande quantidade de exsudato. Dentre os curativos biológicos que mostram resultados surpreendentes estão a membrana amniótica humana (Branski *et al*, 2008) e a película de biocelulose (Araújo *et al*, 2017), demonstram que os avanços na tecnologia de preservação de tecidos levaram ao desenvolvimento de vários

revestimentos biológicos que quando aplicados, servem como curativo aderente e protegem a ferida enquanto mantém um ambiente úmido, reduzindo a dor e melhorando a reepitelização.

Nesse cenário, a pele de tilápia surge em meio à comunidade científica brasileira como um novo horizonte para o tratamento de queimaduras, onde através de estudos específicos envolvendo componentes existentes na pele, testes de resistência, testes alérgicos, testes experimentais em ratos e pilotos clínicos em humanos, a pele de tilápia mostrou-se eficiente na diminuição da dor e no menor tempo de cicatrização. A fase pré-clínica foi realizada, assim como um estudo clínico piloto de eficácia, em que a pele de Tilápia mostrou resultados melhores do que o tratamento convencional com sulfadiazina de prata. A dor aparece nesse estudo piloto, como um dos principais fatores diferenciais na hora da troca do curativo. O número menor de trocas, proporcionado pelo uso da pele de Tilápia, foi relatado pelos pacientes como um diferencial desse tipo de curativo, refletindo um menor sofrimento pelos indivíduos, quando comparado à sulfadiazina de prata. O uso da pele de Tilápia como xenoenxerto é uma opção de baixo custo, oferece os requisitos de curativo oclusivo, obteve um bom resultado nos testes tensiômetros, assim como no de hipersensibilidade cutânea. Atualmente, a avaliação da dor no paciente queimado é feita através de escalas visuais e questionários, tornando a avaliação subjetiva e com interferências afetivo-motivacionais. Essa subjetividade da dor pode vir a ser um viés na avaliação da eficácia do tratamento de queimaduras no que diz respeito ao alívio da dor provocada pelo curativo. Dessa forma, um método menos subjetivo é de interesse à pesquisa na dor de pacientes queimados. Ademais, a validação de uma nova ferramenta de avaliação de fácil execução pelo pesquisador e de fácil entendimento pelo paciente, será útil para as investigações futuras nesses tipos de estudos. Nesse sentido, no presente estudo, introduziu-se o Von Frey Eletrônico como um novo método de avaliação da sensibilidade dolorosa em pacientes queimados.

O objeto principal do estudo destaca-se por avaliar o efeito da pele de Tilápia como xenoenxerto no tratamento de queimaduras em pacientes com queimadura de segundo grau superficial, principalmente no que se refere à sensibilidade dolorosa. A avaliação da sensibilidade utilizou como instrumento a Escala Visual Analógica e o Von Frey Eletrônico. Este último passou por uma avaliação, mostrando-se válido como técnica de aferição da dor em pacientes queimados.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Pele

2.1.1 Anatomia/Histologia

A pele é um dos maiores órgãos, atingindo 16% do peso corporal. De uma forma geral Aires (2008) descreve que a pele desempenha também um papel importante na interação do organismo com elementos da mesma espécie e de espécies diferentes, por exemplo, eventuais predadores. Assim, a pele pode camuflar um organismo evitando que seja uma presa mais fácil, ou torná-lo mais atrativo para o acasalamento.

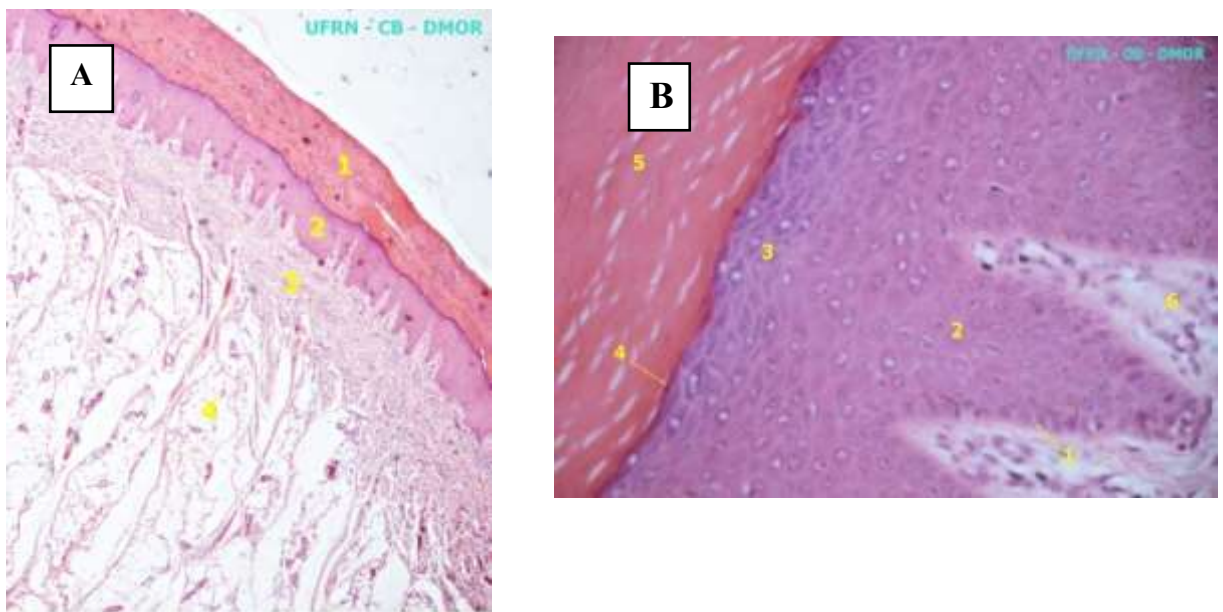
Histologicamente, compõe-se essencialmente de três grandes camadas de tecidos: a superior (a epiderme), a intermediária (derme ou cório), e a profunda (hipoderme ou tecido celular subcutâneo; Figura 1 A). A *epiderme* é constituída por epitélio estratificado cuja espessura apresenta variações topográficas desde 0,04 mm nas pálpebras até 1,6 mm nas regiões palmoplantares. Graças à camada queratinizada da epiderme, protege o organismo contra a desidratação e contra o atrito (JUNQUEIRA,2008). A segunda camada que compõe a pele, disposta imediatamente abaixo da epiderme, é a *derme* ou *cório*, que compreende denso estroma fibroelástico, no qual se situam as estruturas vasculares e nervosas, e os órgãos anexos da pele, as glândulas sebáceas e sudoríparas e os folículos pilosos. A terceira camada da pele, mais profunda, a *hipoderme*, compõe-se de tecido adiposo (RIVITTI, 2014).

O tecido conjuntivo, constituinte da epiderme e da derme, une os tecidos, servindo para conexão, sustentação e preenchimento. Ele é ainda responsável pela defesa do organismo, pela coagulação sanguínea, pela cicatrização e pelo transporte de gases, nutrientes e catabólitos. Como os demais tecidos, o tecido conjuntivo é composto por células e por matriz extracelular. As células do tecido conjuntivo propriamente dito são: as células mesenquimais, os fibroblastos, os plasmócitos, os macrófagos, os mastócitos, células adiposas e os leucócitos. A matriz extracelular geralmente é formada por uma parte fibrilar, com as fibras colágenas, as fibras reticulares e/ou as fibras elásticas, e por uma parte não fibrilar, a substância fundamental, com os glicosaminoglicanos, as proteoglicanas e as glicoproteínas (HAM; OVALLE; MONATARI, 2016).

Junqueira (2008) ressalta que a derme possui projeções, as papilas dérmicas que se encaixam em reentrâncias da epiderme, as cristas epidérmicas, aumentando a coesão entre essas duas camadas. A estrutura e a espessura variam de acordo com o local estudado, por exemplo,

locais como a palma das mãos, plantas dos pés e algumas articulações podem atingir até 1,5mm de espessura. Com isso, vista da derme para a superfície, podemos observar cinco camadas: basal, espinhosa, granulosa, lúcida e córnea (figura 1B). A camada basal é constituída por células prismáticas ou cubóides, basófilas, repousando sobre a membrana basal que separa a epiderme da derme. Essa camada, rica em células-tronco (*stem cells*) da epiderme, é também chamada de germinativa e apresenta intensa atividade mitótica, sendo responsável, junto com a camada seguinte (camada espinhosa), pela constante renovação da epiderme.

Figura 1 - Fotomicrografia de lâminas histológicas de pele



Legenda: A: pele espessa. Aumento 10x. 1 – queratina; 2-Epiderme; 3 – derme; 4 – tecido celular subcutâneo. B: Pele espessa. Aumento 40x. 1 – camada basal; 2 – camada espinhosa; 3 – camada granulosa; 4 – camada lúcida; 5 – Camada córnea (queratina); 6 – Conjunctivo frouxo. Fonte: Atlas virtual de histologia – UFRN (2008).

Fonte: Atlas virtual de histologia – UFRN (2008).

Calcula-se que a epiderme humana se renova a cada 15 a 30 dias, dependendo principalmente do local e da idade da pessoa. As células da camada basal contêm filamentos intermediários de queratina, que vão se tornando mais numerosos à medida que a célula avança para a superfície. A camada espinhosa é formada por células cubóides ou ligeiramente achatadas, de núcleo central, citoplasma com curtas expansões que contêm feixes de filamentos de queratina (tonofilamentos). Essas expansões citoplasmáticas se aproximam e se mantêm unidas com as das células vizinhas por meio de desmossomos, o que dá a cada célula um aspecto espinhoso. Ao microscópio eletrônico verificou-se que os tonofilamentos terminam inserindo-se nos espessamentos citoplasmáticos dos desmossomos. Os filamentos de queratina dos

desmosomas têm importante papel na manutenção da coesão entre as células da epiderme e na resistência ao atrito. Existem também nessa camada, células tronco dos queratinócitos. As mitoses ocorrem na camada basal, e, em um menor número, na camada espinhosa.

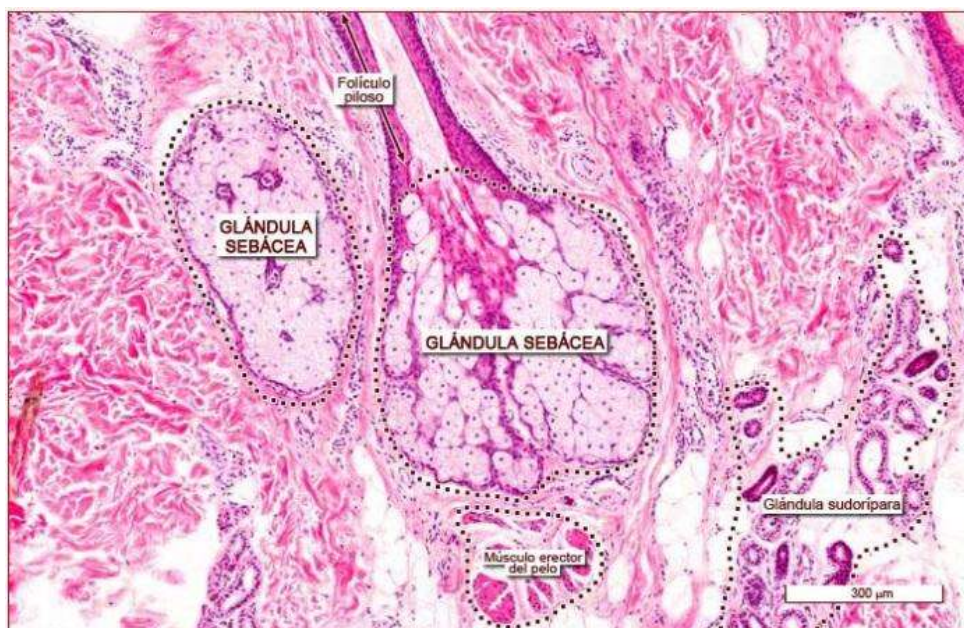
A camada Granulosa é composta por apenas 3-5 fileiras de células poligonais achatadas, núcleo central e citoplasma carregado de grânulos basófilos, chamados de grânulos de queratina-hialina, que não são envolvidos por membranas. Esses grânulos contêm uma proteína rica em histidina fosforilada e também proteínas contendo cistina. Os numerosos grupamentos fosfato dessa histidina são responsáveis pela basofilia da querato-hialina. Outra característica das células da camada granulosa, que só pode ser visualizada com o microscópio eletrônico, são os grânulos lamelares, com 0,1-0,3 μ m, que contém discos lamelares formado por bicamadas lipídicas e são envoltos por membrana. Esses grânulos se fundem com a membrana plasmática e expulsam seu conteúdo para o espaço intercelular da camada granulosa, onde o material lipídico se deposita, contribuindo para a formação de uma barreira contra a penetração de substâncias e para tornar a pele impermeável à água, impedindo a desidratação do organismo.

A camada lúcida, mais evidente na pele espessa, é constituída por uma delgada camada de células achatadas, eosinófilas e translúcidas, cujos núcleos e organelas citoplasmáticas foram digeridos por enzimas dos lisossomos e desapareceram. O citoplasma apresenta numerosos filamentos de queratina, compactados e envolvidos por material elétron-denso. Ainda se podem ver desmosomas entre as células.

A camada córnea tem espessura muito variável e é constituída por células achatadas, mortas e sem núcleo. O citoplasma dessas células apresenta-se repleto de queratina. A queratina contém seis polipeptídeos diferentes, com peso molecular entre 40 e 70kDa.

As estruturas anexas derivadas do ectoderma, como pelos, unhas, glândulas sebáceas e sudoríparas, fixam-se na derme através de uma invaginação na epiderme (figura 2). A complexidade estrutural da pele, constituída por uma diversidade de células, com especificidades funcionais, confere a capacidade de executar diversas funções como: proteção contra agentes nocivos químicos, físicos e biológicos; síntese de vitamina D; papel importante no processo de cicatrização de feridas e percepção sensorial (ASSAD; BERZOTI, 2013)

Figura 2 - Fotomicrografia de lâmina histológica de pele delgada com anexos



Legenda: Pele delgada. Aumento 20x. Derme: tecido conjuntivo, vasos, folículo piloso e glândulas.
 Fonte: Histologia wordpress.com (2017).

2.1.2 Colágeno

O colágeno é um dos componentes que merece destaque devido a sua inteligente estrutura celular e participação abundante na formação, manutenção e cicatrização dos tecidos. Chattopadhyay e Ronald (2014) descrevem que com a ampla distribuição em tecidos conectivos moles e duros, o colágeno é a proteína animal mais abundante. In vitro, o colágeno natural pode ser formado em estruturas tridimensionais altamente organizadas que são intrinsecamente biocompatíveis, biodegradáveis, não tóxicas em aplicações exógenas e dotadas de alta resistência à tração. Esses atributos fazem do colágeno o material de escolha para aplicações de cicatrização e engenharia de tecidos.

A molécula de colágeno é responsável por cerca de 1/3 da proteína dos seres humanos e 3/4 do peso seco da pele. Até o momento, 29 tipos diferentes de colágeno foram descobertos e todos exibem uma estrutura terciária de hélice tripla. Os tipos I, II, III, V e XI possuem estruturas quaternárias fibrilares (SHOULDERS; RAINES, 2010).

Em geral o colágeno contém cerca de 30% de glicina, 12% de prolina, 11% de alanina, 10% de hidroxiprolina, 1% de hidroxilisina e pequenas quantidades de aminoácidos polares e carregados. A glicina, a prolina e a alanina são aminoácidos alifáticos e a lisina é um aminoácido com características básicas (PRESTES, 2013).

Devido a sua estrutura e rede entrelaçada de moléculas de aminoácidos, (GONÇALVES, 2015) afirma que o colágeno forma fibras insolúveis com alta força elástica, com capacidade de hidratação e reabsorção e baixa antigenicidade. A importância vital do colágeno como suporte para os animais exige uma variedade de características. Essas características incluem estabilidade térmica, resistência mecânica e capacidade de envolver-se em interações específicas com outras biomoléculas (SHOULDERS, 2010).

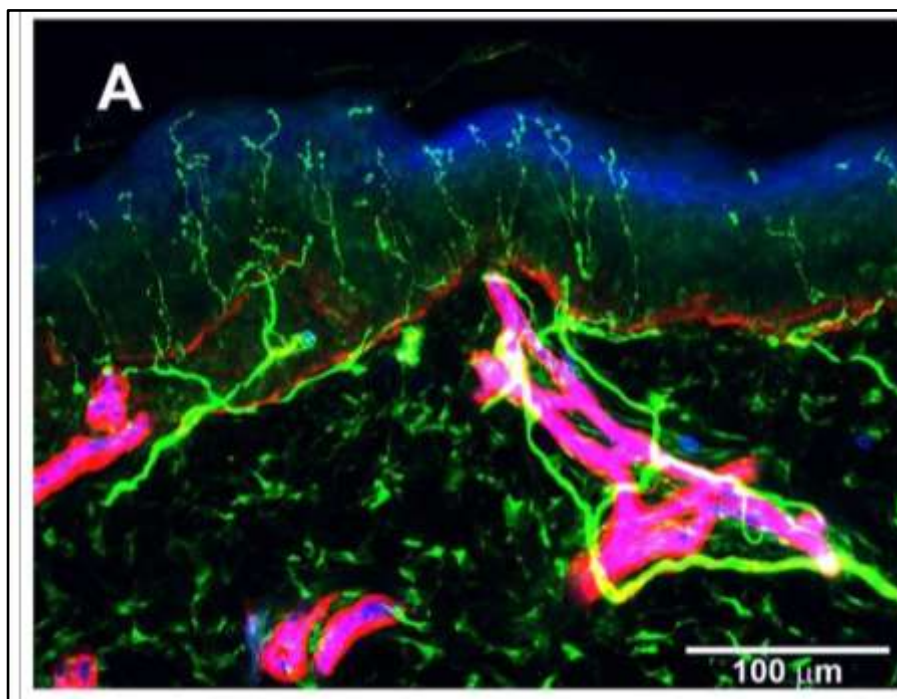
2.1.3 Inervação da pele

A pele possui tanto inervação motora como sensitiva. A inervação motora da pele é suprida pelo sistema nervoso autônomo, cujas fibras, adrenérgicas, provocam contração das células musculares lisas das paredes arteriolares (vasoconstrição), contraem o músculo eretor dos pelos, ativam o corpúsculo glômico e as células mioepiteliais das glândulas apócrinas (RIVITTI, 2014), tendo a função de controle da temperatura, sudorese, vasomotora, pilomotora e secretória.

A inervação sensitiva fica a cargo do sistema somestésico ou somatossensorial composto pelos nervos sensitivos periféricos e componentes do sistema nervoso central. Para Amthor (2017), o toque ou *sistema somatossensorial*, na maioria do corpo (abaixo da cabeça), é transmitido através da medula espinhal para o tálamo e, então, para uma faixa no lobo parietal imediatamente posterior ao sulco central onde existe um mapa do “toque” do corpo. Essa área do córtex é chamada de *córtex somatossensorial*. Desta forma, a pele é um órgão sensorial importante e, por isso, é ricamente inervada com diversos tipos de fibras aferentes.

Técnicas histológicas como imunohistoquímica ou imunofluorescência são capazes de evidenciar e analisar a presença das fibras nervosas na derme e epiderme, caracterizando a sua distribuição, calibre e profundidade. O uso de marcadores como PGP9.5 e NF200 são importantes para visualização através dessas técnicas (figura 3 e 4).

Figura 3 - Distribuição de fibras nervosas na epiderme



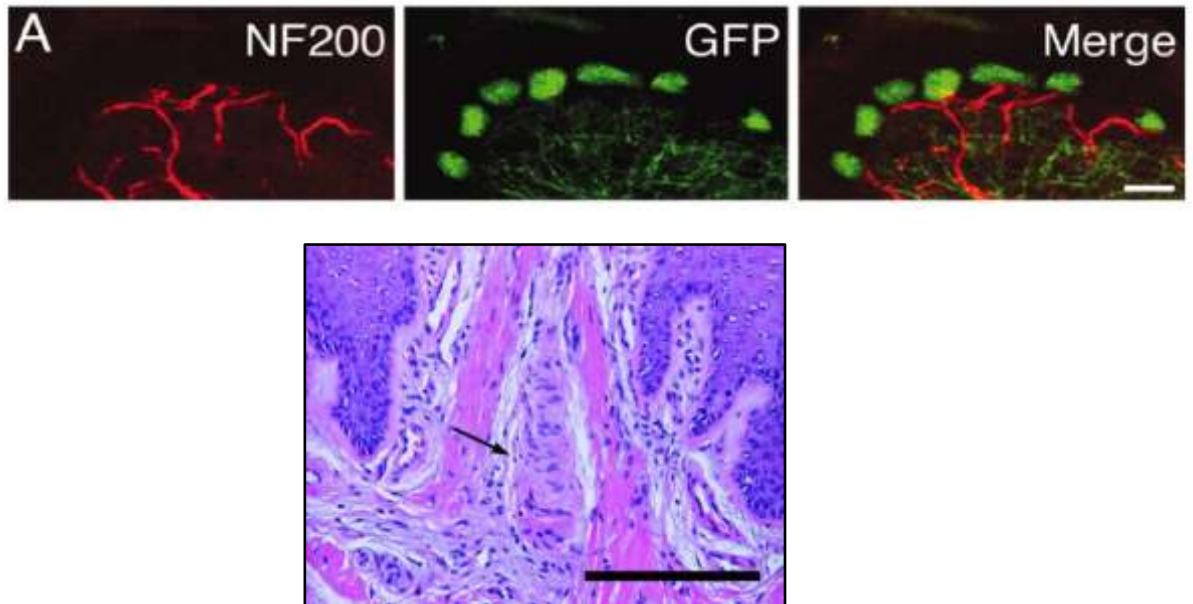
Legenda: Imagem de microscopia confocal de biópsia de pele humana mostrando a distribuição de fibras nervosas na epiderme. Em verde PGP9.5 (marcador de fibras nervosas); vermelho: colágeno tipo IV; azul: células endoteliais e epiteliais marcadas com aglutinina tipo I. Aumento 40x.
Fonte: Panoutsopoulou et al, (2015).

Os estímulos sensoriais na pele inicialmente são detectados pelos receptores sensoriais. Esses são ativados por uma variedade de estímulos: mecânicos, térmicos, químicos e de dor. A sua ativação envolve mecanismos de transdução e geração de potenciais receptores e potenciais de ação. Os potenciais de ação gerados pela ativação dos receptores periféricos percorrem as fibras periféricas promovendo a condução do estímulo da periferia até o sistema nervoso central onde este vai ser transmitido para centros superiores subcorticais e corticais (ASHMAWI; FREIRE, 2016).

As fibras somestésicas são classificadas de acordo com seu calibre, mielinização e velocidade de condução. As fibras de alta velocidade de condução são de grosso calibre e com bastante mielina (fibras A alfa e A Beta). As fibras de baixa velocidade de condução são de menor calibre e menos mielinizadas como as fibras A delta e as amielínicas do tipo C (AIRES, 2008).

Os dois principais tipos de mecanorreceptores na superfície da pele glabra são os corpúsculos de Meissner e de Merkel (Figura 4). Ambos estão associados a estruturas acessórias que lhes conferem suas características funcionais.

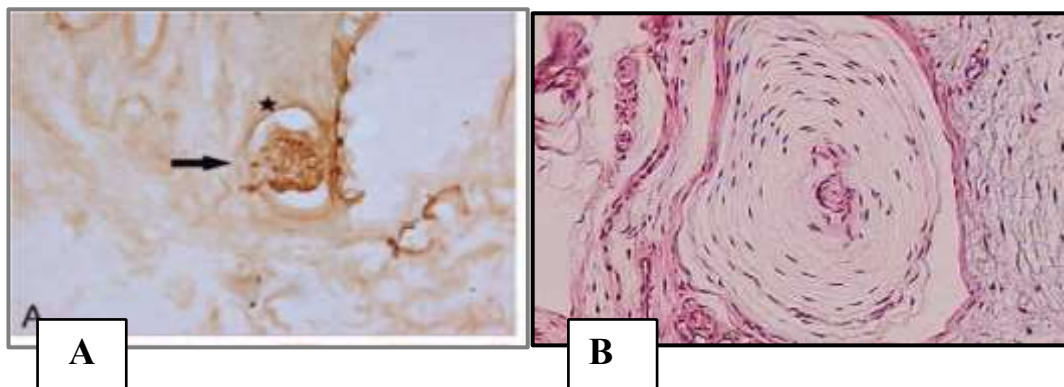
Figura 4 - Receptores superficiais



Legenda: (A) Fotomicrografia confocal de imunofluorescência de dupla marcação evidenciando o complexo de células de Merkel localizado na base da epiderme (verde, GFP – Proteína fluorescente verde) e innervado a partir de fibras originárias do plexo subepidérmico (vermelho, NF200 – Neurofilamento 200, marcador de axônios mielinizados). (B) Corte histológico evidenciando um Corpúsculo de Meissner em papila dérmica (seta). Coloração de hematoxilina / eosina de Mayer. Barra de escala = 200 μm .
Fontes: (A) [BOLAISET al\(2009\)](#); (B) [ANNINA et al\(2014\)](#).

O tecido subcutâneo, por sua vez, também contém dois tipos de mecanoreceptores: o corpúsculo de Pacini, e o corpúsculo de Ruffini. Enquanto os receptores mais superficiais (Meissner e Merkel) se organizam em campos receptivos pequenos, os campos receptivos proporcionados pelos corpúsculos de Pacini e Ruffini são relativamente maiores ([AIRES, 2008](#)) (Figura 5).

Figura 5 - Mecanoreceptores presentes no tecido subcutâneo



Legenda: (A) Corpúsculo de Ruffini, lâmina, aumento (100x); (B) Corpúsculo de Vater Pacini. Lâmina corte transversal aumento (100x).

Fontes: (A) [Sha, Linet al \(2017\)](#); (B): [UFPEL/Departamento de Morfologia\(2018\)](#).

Os corpúsculos de Meissner e Paccini são mais sensíveis a estímulos mecânicos vibratórios, fato que está associado a um tempo de adaptação mais curto para esses receptores. O receptor de Meissner, no entanto, permite uma melhor localização do estímulo, enquanto o segundo medeia uma sensação mais difusa, originada em tecidos mais profundos.

Com relação à histologia desses mecanorreceptores, pode-se observar que nos corpúsculos de Meissner a cápsula dos corpúsculos de Meissner é derivada do tecido conjuntivo fibroblástico endoneuro-perineuro. O aspecto mais profundo do corpúsculo é revestido por duas a quatro camadas de fibroblastos e matriz fibrilar. O ápice da cápsula está incompleto. Nessa região, fibrilas de colágeno da matriz interlamelar se estendem para a derme e ancoram o receptor ao aspecto basal da epiderme (PICCININ; SCHWARTZ, 2018). Os corpúsculos de Pacini são grandes receptores ovóides, com 1 a 2mm de comprimento por 0,1 a 0,7mm de diâmetro, cada receptor é constituído por uma única fibra amielínica, que percorre todo o comprimento do corpúsculo. A disposição das células nas lamelas faz com que o corte histológico de um corpúsculo de Pacini se assemelha a uma cebola cortada (GARTNER, 2017).

As células de Merkel localizam-se na parte profunda da epiderme, apoiadas na membrana basal e presas aos queratinócitos por meio de desmossomos, e contato com a base das células existe uma estrutura em forma de disco, onde se inserem fibras nervosas aferentes (conduzem impulsos para o sistema nervoso central) (JUNQUEIRA, 2008).

As terminações (corpúsculos) de Ruffini são terminações encapsuladas situadas na derme da pele, nos leitos ungueais, nos ligamentos periodontais e nas cápsulas articulares. A cápsula de tecido conjuntivo que envolve cada um destes receptores está ancorada em cada extremidade, o que aumenta sua sensibilidade à distensão e a pressão na pele e nas cápsulas articulares (GARTNER, 2007).

2.2 Sensibilidade/Dor (Fisiologia)

A definição da IASP (*International Association for the Study of Pain*) de que a dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a, ou semelhante àquela associada a dano tecidual real ou potencial. (IASP, definição atualizada em 2020), confirma que a dor não é apenas uma experiência puramente sensorial e fisiológica, mas também tem um impacto emocional, envolvendo experiências e formas de encarar individualmente a dor.

Ainda assim, a dor fornece um rápido aviso ao sistema nervoso para iniciar uma resposta motora e minimizar o prejuízo físico. A falta da capacidade de experimentar a dor como na rara condição de insensibilidade congênita à dor, anidrose, pode causar vários problemas

sérios para a saúde, tais como: automutilações, autoamputações e perda da visão (AXELROD; HILZ, 2003).

Meskley (2005) classifica a dor segundo seu mecanismo fisiopatológico, dividindo nos tipos: a) dor nociceptiva, b) dor inflamatória, c) dor neuropática e d) dor mista. A dor de predomínio nociceptivo, ou simplesmente dor nociceptiva, ocorre por ativação fisiológica de receptores de dor e está relacionada à lesão ou estímulo potencialmente lesivo de tecidos ósseos, musculares ou ligamentares. A dor inflamatória é aquela decorrente da ativação ou sensibilização de terminações nervosas nociceptivas pelo processo inflamatório e geralmente responde bem ao tratamento sintomático com analgésicos ou anti-inflamatórios não esteroides (AINES). Já a dor neuropática é definida como dor iniciada por lesão ou disfunção do sistema nervoso, sendo mais bem compreendida como resultado da ativação anormal da via da dor. A dor mista compreende não somente compressão de nervos e raízes (gerando dor neuropática), mas também de ossos, facetas, articulações e ligamentos (estruturas musculoesqueléticas), gerando dor nociceptiva/inflamatória.

Os receptores para temperatura e dor são parecidos com terminais de axônio sem qualquer outra estrutura em sua volta. Eles são comumente chamados de terminações nervosas livres. As terminações nervosas livres para temperatura têm canais iônicos que respondem a temperaturas específicas, enquanto outras geram potenciais de ação em resposta à força extrema na pele ou outros estímulos potencialmente danosos que são sentidos como dor (AMTHOR, 2017).

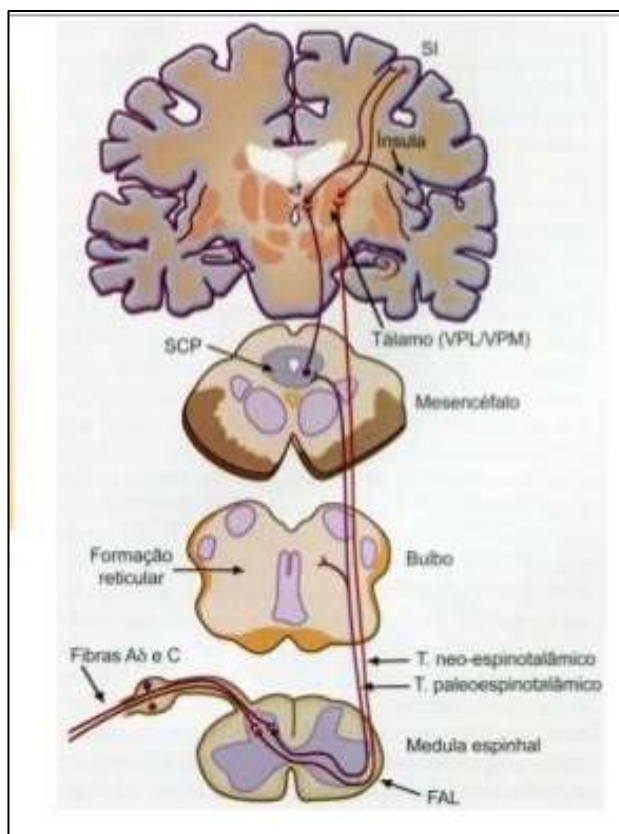
As terminações nervosas livres nociceptivas são associadas às fibras do tipo A-delta e C. As fibras A-delta são responsáveis pela primeira fase da dor (dor rápida), caracterizada pela velocidade de transmissão e intensidade, e são sensíveis a estímulos mecânicos e térmicos intensos. As fibras C produzem uma segunda fase de dor que se descreve como difusa e persistente (dor lenta) e formam, na periferia, receptores de alto limiar para estímulos mecânicos e térmicos. As vias de dor rápida e lenta seguem por caminhos separados a partir da sinapse na medula espinhal ou núcleo espinhal do trigêmeo, sendo a via neospinotalâmica responsável pela transmissão da dor rápida e a via paleoespinotalâmica responsável pela transmissão da dor do tipo lenta (BASBAUN, 2001).

Atualmente após diversos estudos envolvendo modelos experimentais e em humanos reconhecemos que o processo central da dor ocorre através de cinco vias ascendentes principais: trato espinotalâmico, espinoreticular, espinomesencefálico, cervicotalâmico e espino-hipotalâmico.

De modo geral, o trato neoespinotalâmico, classificado como transmissão de dor

rápida, tem poucas sinapses, sendo a primeira na medula, a segunda no plexo ventral posterior do tálamo (VPL/VPM) e a terceira no córtex somatossensorial primário SI. O trato paleoespinalâmico, responsável pela dor lenta, efetua várias sinapses incluindo estruturas bulbares, pontinas e mesencefálicas antes de alcançar os núcleos mediais do tálamo e então projeta- e para o córtex S e para a ínsula (KANDEL, 2014; LENT, 2008).(Figura 6)

Figura 6 - Vias ascendentes da dor



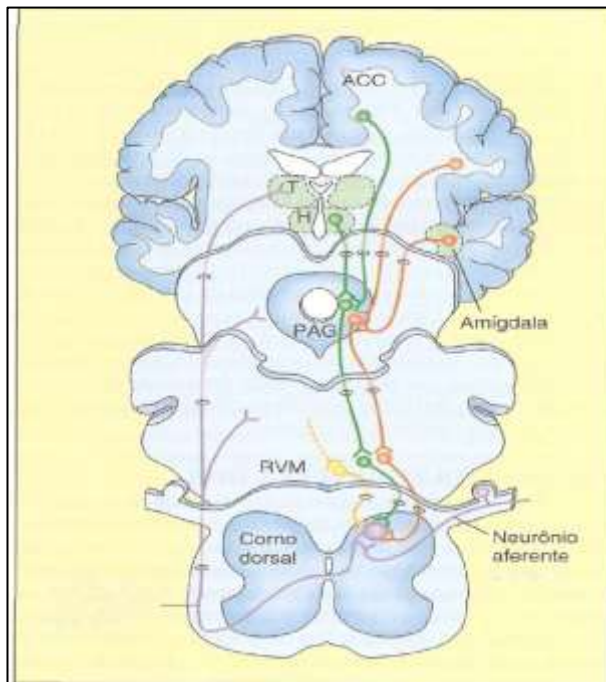
Legenda: Principais vias ascendentes ântero-laterais de transmissão da dor. Os tratos Neoespinalâmico e paleoespinalâmico têm origem nos axônios dos neurônios de segunda ordem do corno dorsal que prosseguem dentro da medula espinhal e ascendem pelo funículo ântero-lateral (FAL) para estruturas supra-espinhais.

Fonte: Lent (2008).

A dor é um processo modulado por estruturas centrais. Pode ser atenuada ou amplificada. Entre os anos de 1970 e 1980, diversos trabalhos comprovaram e deixaram claro o papel das estruturas do tronco encefálico na modulação das informações nociceptivas. As principais estruturas envolvidas nesse sistema descendente inibitório são a PAG, o bulbo rostroventromedial (RVM), que inclui o núcleo magno da rafe (NMR), e o *locus coeruleus* (LC). Essas estruturas quando ativadas enviam impulsos descendentes que inibem a transmissão dos sinais de dor no corno dorsal da medula espinhal (LENT, 2008).

Uma das primeiras hipóteses da existência de um sistema modulatório da dor foi proposta por Melzack e Wall, nos anos 1960 e denominada de “Teoria da Comporta”. De acordo com essa teoria, a atividade de neurônios nociceptivos do corno posterior da medula seria modulada, por intermédio de interneurônios inibitórios, pelo balanço entre as aferências nociceptivas veiculadas por fibras C e outras aferências, não-nociceptivas, transmitidas por fibras mielínicas $A\alpha$ e $A\beta$. Vários outros estudos mostram um sistema supressor da dor envolvendo estruturas do tronco encefálico conhecida como via descendente inibitória da dor. Nesse sistema a PAG quando ativada, produz efeito através de projeções excitatórias para o RVM ou o LC, isso porque estas possuem conexões diretas para a medula espinhal. Já os neurônios do RVM têm projeções descendentes, via funículo dorsolateral, e terminam formando sinapses inibitórias com neurônios nociceptivos de segunda ordem no corno dorsal da medula espinhal consequentemente inibindo a transmissão nociceptiva (Figura 7). França (2011) resume que a modulação da dor é um processo fisiológico importante, que utiliza uma rede de comunicação do SNC, que envolve liberação de peptídeos opióides, endocanabinoides, aminas e outros transmissores.

Figura 7 - Estruturas e projeções, envolvidas no controle descendente da sensibilidade dolorosa



Legenda: Projeções descendentes que inibem neurônios nociceptivos da medula espinhal tanto diretamente quanto por meio de interneurônios localizados nas camadas superficiais do corno posterior. ACC, córtex cingulado anterior; PAG, substância cinzenta periaquedutal; RVM, bulbo ventrolateral, T, tálamo.

Fonte: Aires (2008).

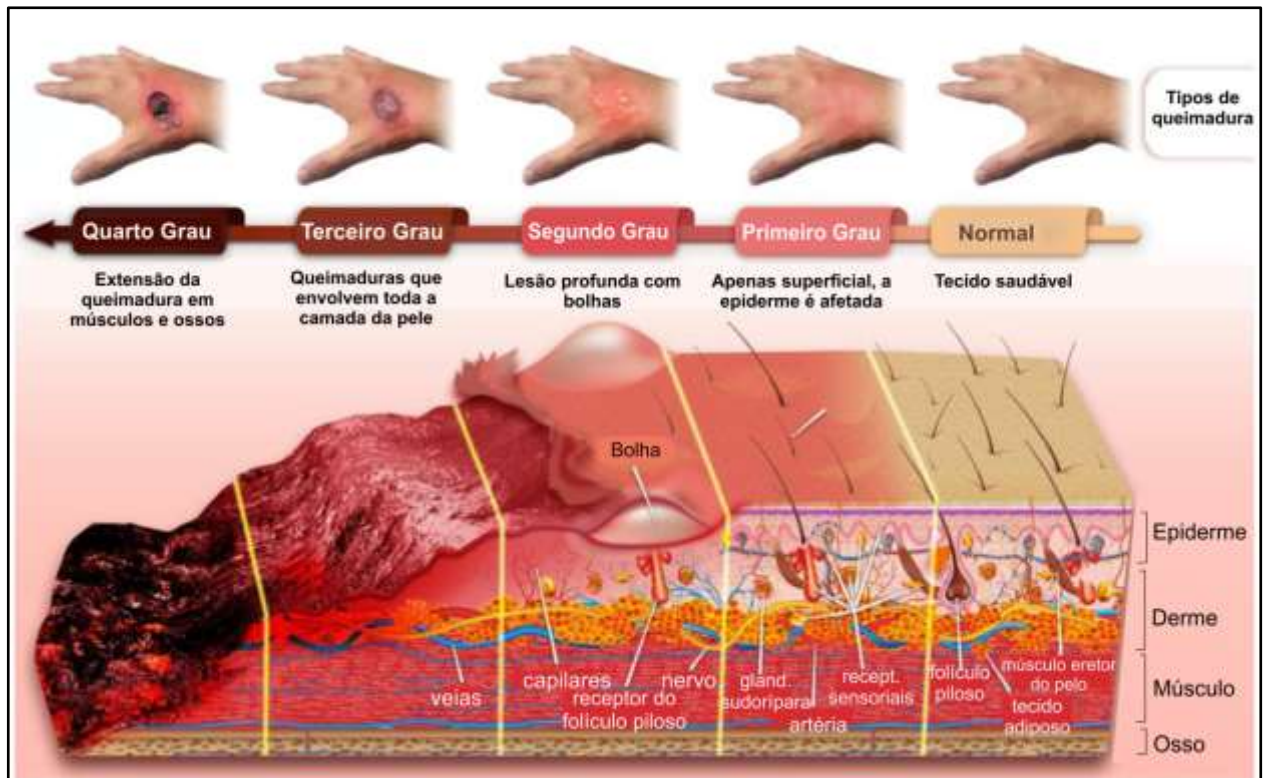
2.3 Queimadura

2.3.1 Classificação das queimaduras

As queimaduras são traumas térmicos causadas por uma ação isolada, não recorrente e que segue através de uma série ordenada de etapas da cicatrização (Kaganet *al*, 2013). Tais agravos podem ser classificados como queimaduras de primeiro grau, de segundo grau ou de terceiro grau (figura 8). Esta classificação é feita tendo-se em vista a profundidade do local atingido. Por sua vez, o cálculo da extensão do agravo é classificado de acordo com a idade (BRASIL,2012).

As lesões são classificadas em dois grupos de acordo com a quantidade de dano tecidual: queimaduras superficiais de espessura parcial (também conhecido como primeiro e segundo grau) ou queimaduras de espessura total (também conhecida como terceiro grau). Há também as queimaduras graves de espessura total (quarto grau) que ocorre quando se estendem para o músculo e osso (PBI, 2014). Ainda demonstrando o grau de comprometimento e as características dérmicas encontradas, Metsavaht (2017) acrescenta que as queimaduras de primeiro grau (espessura superficial) afetam somente a epiderme, sem formar bolhas, apresentam vermelhidão, dor, edema e descama em período de quatro a seis dias. As de segundo grau (espessura parcial-superficial e profunda), afeta a epiderme e parte da derme, forma bolhas ou flictenas. Nas superficiais a base da bolha é rósea, úmida e dolorosa e nas profundas a base da bolha é branca, seca, indolor e mais profunda, a restauração das lesões ocorre entre sete e 21 dias. As de terceiro grau (espessura total) afeta a epiderme, a derme e estruturas profundas.

Figura 8 - Classificação da queimadura quanto à extensão

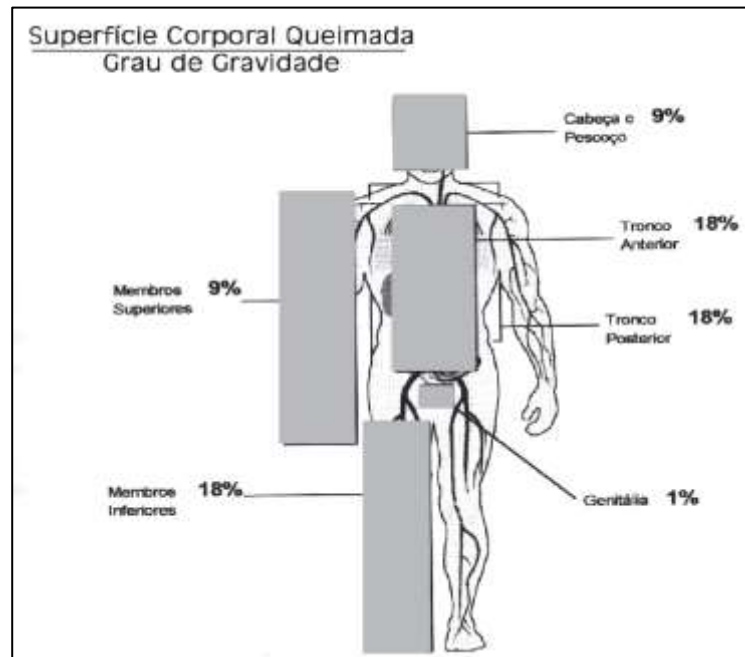


Legenda: Classificação de Lesões Graves de Queimaduras. Queimaduras de primeiro grau induzem a lesão da epiderme com vermelhidão e dor na pele. As queimaduras de segundo grau afetam a epiderme e parte das camadas da derme com a formação de bolhas. As queimaduras de terceiro grau destroem a camada mais profunda da pele, a hipoderme. As queimaduras de quarto grau envolvem lesões nos músculos, tendões e ossos

Fonte: MehdiFarokhi (2018).

A intensidade do trauma está relacionada à extensão da queimadura de acordo com a porcentagem da área corporal acometida. Inúmeros métodos foram desenvolvidos para o cálculo da área, sendo os mais utilizados na prática a regra dos nove, regra da palma da mão e o diagrama de Lund e Browder. No adulto é possível estimar a superfície corpórea queimada, pela regra dos nove, por meio da divisão do corpo em 11 segmentos de 9% cada, mais 1% da região genital/perianal (figura 9). Criada por Wallace e Pulaski, leva em conta a extensão atingida, a chamada superfície corporal queimada (SCQ). Para crianças, uma aproximação é feita através do aumento da região cefálica e redução dos membros inferiores (PERTELINI, 2014). Na regra da palma da mão, a face palmar da mão desde o punho até as extremidades dos dedos, possui uma superfície corpórea pouco menos que 1%, possibilitando a avaliação da superfície queimada aproximada, especialmente em lesões menos extensas. Já o diagrama de Lund e Browder (figura 10), define para cada parte do corpo uma porcentagem de superfície corpórea, levando em consideração as alterações de proporção entre crianças e adultos.

Figura 9 - Regra dos nove (porcentagem corporal)



Legenda: Ilustração da porcentagem da superfície corpórea queimada para a aplicação da regra dos nove.

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde; FIOCRUZ(2013).

Figura 10 - Determinação da superfície corporal queimada (SCQ) em % conforme Lund e Browder

Idade (anos) / Área	0 - 1	4	5 - 9	10 - 14	15	Adulto
Cabeça	19	17	13	11	9	7
Pescoço	2	2	2	2	2	2
Tronco anterior	13	13	13	13	13	13
Tronco posterior	13	13	13	13	13	13
Nádega direita	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Nádega esquerda	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Genitália	1	1	1	1	1	1
Braço	4	4	4	4	4	4
Antebraço	3	3	3	3	3	3
Mão	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Coxa	5,5	6,5	8	8,5	9	9,5
Perna	5	5	5,5	6	6,5	7
Pé	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5

Legenda: Tabela Ilustrativa da determinação da superfície corpórea desenvolvida por Lund e Browder.

Fonte: Diretrizes clínicas; FHEMG (2013).

2.4 Agentes causadores e correlações quanto à classificação

O calor pode ser originário de diferentes fontes, como: chama direta, contato com água ou outros líquidos ferventes, contato com superfície aquecida, corrente elétrica ou agentes químicos (MONTES, 2011). A progressão da queimadura nas primeiras 24hs torna-se extremamente importante para a classificação e cuidado prestado. Frente a isso uma queimadura por líquido quente, por exemplo, pode inicialmente parecer superficial, porém em doze horas ou mais a mesma lesão pode tornar-se de segundo grau superficial ou profunda. Diante dessa realidade, relacionar agentes causadores e classificação da queimadura dentre as primeiras horas de ocorrido não é uma prática confiável.

2.5 Alterações morfofuncionais na pele queimada e dor da queimadura

O efeito inicial e local, comum em todas as queimaduras, é a desnaturação de proteínas, com consequente lesão ou morte celular. Por este motivo, elas têm o potencial de desfigurar, causar incapacitações temporárias ou permanentes ou mesmo a morte (BRASIL, 2013).

WOLFRAM *et al* (2009) explicam que, dependendo da gravidade da queimadura, o processo de cicatrização pode resultar em diferentes consequências. Queimaduras superficiais recuperam dentro de duas semanas e podem causar cicatrizes mínimas. A reepitelização de queimaduras de espessura parcial é assegurada por migração dos queratinócitos dos anexos dérmicos da pele dentro de algumas horas da lesão.

Nesse contexto fisiopatológico, coagulação, estase e hiperemia são as três zonas reconhecidas de queimaduras. A zona de coagulação é onde ocorreu coagulação irreversível da proteína tecidual e, portanto, esta zona é irrecuperável. A zona de estase é caracterizada pela diminuição da perfusão tecidual. Assim, o objetivo do tratamento inicial, é melhorar o fluxo sanguíneo para essa área para evitar o aprofundamento da lesão. A terceira zona da hiperemia tem maior perfusão. Consequentemente não está em risco, a menos que existam fatores associados, como a infecção (HETTIARATCHY *et al*,2004).

O processo de cicatrização que se segue com a finalidade de cura das feridas pode ser dividido didaticamente em três fases que se superpõem: inflamatória, proliferativa e de remodelação.

Durante a primeira fase, ocorrem hemostasia, edema, migração de leucócitos e início da cascata de reparação tecidual.

Inicialmente, em resposta a agentes inflamatórios, há aumento do afluxo sanguíneo pela vasodilatação. Ainda na fase inflamatória, ocorre, primeiramente, a migração de neutrófilos dos vasos sanguíneos para a ferida, que será mediada pela ligação a selectinas super-expressas de endotélio ativado (JUNQUEIRA, 1999). Janeczko (2010) acrescenta que nas queimaduras, os vasos capilares, têm sua permeabilidade aumentada. Isso acontece porque durante a queimadura há a exposição de colágeno (responsável pelas propriedades físicas) no tecido afetado, fazendo com que a histamina seja liberada por células teciduais do tipo mastócitos. Esta e outras substâncias fazem com que sejam liberadas as prostaglandinas. Deste modo, esses mediadores inflamatórios aumentam a permeabilidade capilar, fazendo com que os líquidos saiam de dentro para fora dos vasos, ocasionando o que se chama de edema, um acúmulo de líquidos no espaço intersticial (espaço entre os vasos e as células dos tecidos). O aumento da permeabilidade vascular também contribui com o processo de migração de neutrófilos.

A presença de mediadores como prostaglandinas, bradicinina, citocinas, neuropeptídeos e do sistema complemento, dentre outros, também são os causadores ou amplificadores da dor que acompanha as queimaduras. Essas substâncias, quando liberadas pelo tecido lesionado, ativam e sensibilizam as terminações nervosas livres do tipo nociceptivas que estão presentes na pele lesionada e na pele adjacente à lesão. A sensibilização dessas fibras promove o fenômeno de sensibilização primária ou hiperalgesia, característica da dor inflamatória (METTHEW *et al*, 2016) (figura 11).

Figura 11 – Resposta inflamatória na fisiopatologia da dor no paciente queimado



A dor no paciente queimado é do tipo mista. Envolve fatores neuropáticos como dano direto às terminações nervosas e fatores inflamatórios liberados pelo tecido por alterações das proteínas pelo calor que sensibilizam as terminações nociceptivas. Os dois componentes (neuropático e inflamatório) somados resultam na dor experimentada pelo paciente queimado.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

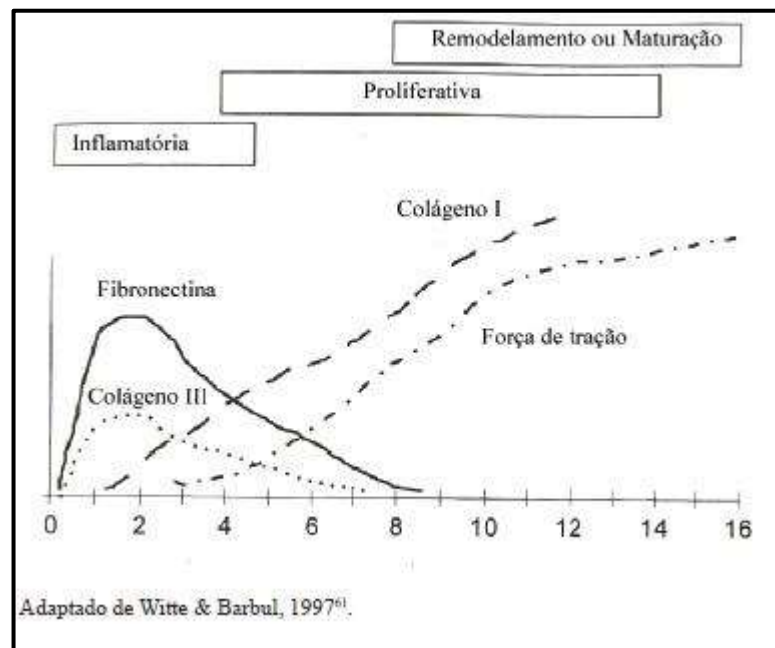
O segundo estágio do processo de cicatrização é a fase de proliferação, que se caracteriza por fibroplasia, angiogênese e reepitelização. Na fibroplasia ocorrerão migração e proliferação de fibroblastos, concomitante à síntese de novos componentes da matriz extracelular. Nesta fase migração e proliferação de fibroblastos se darão a partir das margens livres da ferida e de células mesenquimais, ao passo que os principais estímulos quimioatraentes e mitogênicos dos primeiros serão o fator de crescimento epitelial (Epithelial Growth Factor /EGF) e o fator de crescimento derivado das plaquetas (Platelet Derived Growth Factors – PDGF) (SINGER, 1999). A nova estrutura de fibronectina é denominada de fibronexus (KIERSZENBAUM, 2004). Assim, começa a deposição de colágeno na ferida que se liga à fibronectina em um sítio diferente da fibrina.

Concomitantemente aos fenômenos descritos, há formação de novos vasos a partir dos adjacentes à ferida. A reepitelização tem por função reestruturar as funções da epiderme que foram perdidas com a ocorrência da lesão: proteção mecânica, regulação da temperatura local, defesa contra microrganismos e barreira hídrica.

A terceira e última fase do processo de cicatrização é a de remodelação. Sendo o colágeno o principal componente da derme, esta etapa constitui-se da mudança do tipo de

colágeno que a compõem e de sua disposição. O colágeno tipo III, inicialmente mais abundante que o tipo I, vai sendo degradado mais ativamente com o decorrer do tempo, enquanto que o colágeno I vai tendo sua produção aumentada pelos fibroblastos (BROUGHTON, 2006). Campos, Borges-Branco e Groth (2007) mostram que a degradação do colágeno se inicia precocemente e é muito ativa durante o processo inflamatório, sua digestão ocorre em ambiente extracelular e é mediada por colagenases específicas. São conhecidos quatro tipos de colagenases: as séricas (elastase, catepsina C e proteinase neutra) e as metaloproteinas sendo portanto a atividade das colagenases controlada por citocinas liberadas principalmente por células inflamatórias, endoteliais, fibroblastos e queratinócitos. A formação da matriz extracelular é, pois, resultante de um balanço entre a deposição (síntese) e degradação de colágeno (Figura12) (Campos, Borges-Branco e Groth, 2007)

Figura 12 - Fases da cicatrização associada ao tipo de colágeno



Legenda: O gráfico mostra a fase Inflamatória da cicatrização e a prevalência de colágeno do tipo III, decrescendo ao entrar na fase proliferativa, dando lugar a proliferação do colágeno do tipo I, este permanecendo até a fase de maturação.

Fonte: Figura de Wide e barbul(1997) adaptada por Campos (2007).

2.6 Queimadura de segundo grau superficial

As queimaduras de segundo grau causam muita dor ao paciente porque as terminações nervosas ficam expostas. As queimaduras de espessura parcial superficial cicatrizam, no máximo, em duas semanas. A formação de bolhas é bastante comum (TELES, 2012). As lesões não evoluem para a destruição total dos elementos da pele, mantendo anexos dérmicos profundos que garantem a reepitelização através da resposta inflamatória fisiológica, que resulta na proliferação de fibroblastos, células endoteliais e queratinócitos que migram a partir da lâmina basal existente entre a epiderme e a derme, auxiliando na cicatrização e regeneração tecidual desde os anexos dérmicos mais profundo (NATIONAL ASSOCIATION OF EMERGENCY MEDICAL TECHNICIANS , 2017) (Figura 13).

Figura 13 - Queimadura de 2º grau superficial



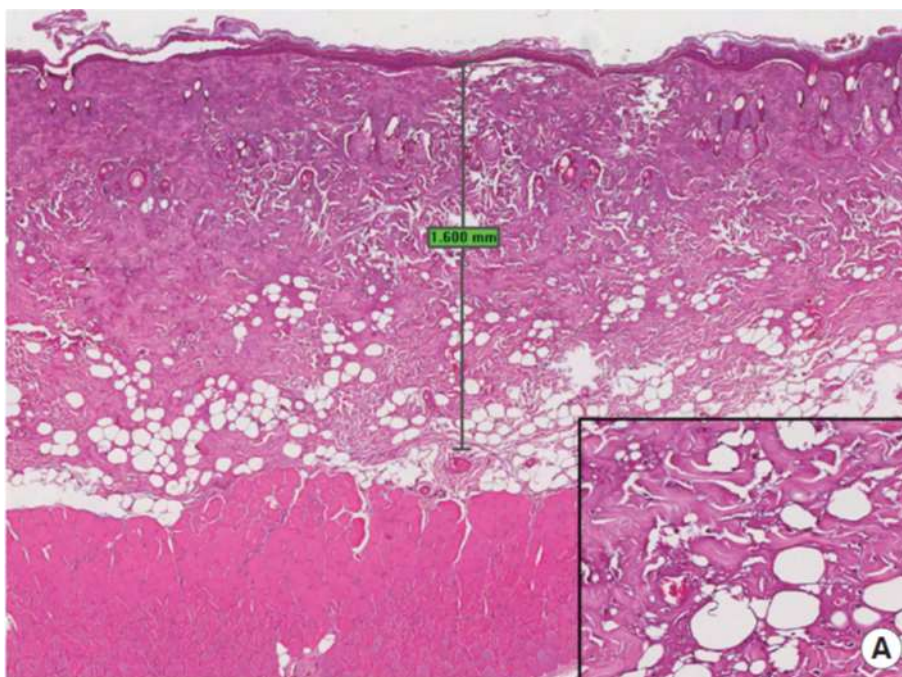
Legenda: Queimadura de espessura parcial superficial (segundo grau) no dorso da mão, após remoção de bolhas e limpeza local. Presença de folículos pilosos íntegros, mostrando que parte mais profunda da derme se encontra preservada e alta probabilidade de restauração sem intervenção cirúrgica.
Fonte: OLIVEIRA; FERREIRA (2017).

2.7 Aspectos histológicos da queimadura de segundo grau

As queimaduras de segundo grau possuem aspectos histológicos de caráter misto, no que diz respeito ao comprometimento parcial da epiderme ou da derme. Estudos experimentais em ratos como os de Zhengyang Cai *et al.*(2014), demonstraram características histológicas de estruturas da pele que foram lesadas de acordo com a duração em segundos das queimaduras provocadas. Na lesão de duração de exposição de 5 segundos, a pele mostra epiderme diminuída com coagulação térmica em toda a espessura da derme e na gordura subcutânea, com preservação do músculo esquelético subjacente (figura 14). Quando os autores

aumentaram a duração da queimadura para 10 segundos, a pele mostrou epiderme atenuada com coagulação térmica, dano positivo à espessura total da derme com envolvimento de a gordura subcutânea e o músculo esquelético subjacente. Na queimadura de 20 segundos, a pele mostra epiderme atenuada com área de degeneração, danos térmicos em toda a espessura da derme com envolvimento da gordura subcutânea e do subjacente músculo esquelético.

Figura 14 – Aspecto histológico de uma queimadura de 2º grau superficial em pele de ratos



Legenda. Queimadura de duração de 5 segundos. Epiderme atenuada com danos coagulativos em toda a espessura da derme e na gordura subcutânea, com preservação do músculo esquelético subjacente. Profundidade máxima de dano ao tecido: 1,6 mm. (A) Ampliação: visão geral do colágeno e adipócitos dérmicos mostrando dano (H&E; principal, $\times 20$; inserção, $\times 200$).

Fonte: Elijah Zhengyang Cai et al.(2014).

A lesão por queimadura é um dos mais intensos tipos de nocicepção conhecidos. Habitualmente os cuidados com uma queimadura típica envolvem uma série de procedimentos agressivos que vão estimular as fibras aferentes nociceptivas por dias, semanas ou até mesmo após a lesão inicial (NETO *et al*, 2011).

A dor pode ser considerada neuropática, pois está associada à lesão nervosa e pode também resultar de neuroinflamação concomitante com subsequente sensibilização central (YIN *et al*, 2016).

Após a lesão tecidual térmica, a dor acompanha todas as fases do tratamento. Vai desde a entrada do paciente na emergência, considerada fase inicial e que perdura até 72 horas após a queimadura, passando pela fase de limpeza e troca de curativos (podendo ser essas trocas

realizadas até três vezes por semana), passando pela fase de cicatrização, reabilitação até a maturação da cicatriz.

A dor terá início quando houver a excitação direta das terminações nervosas da pele pelo calor, devido à destruição das camadas superficiais da pele e, conseqüentemente, exposição das terminações nervosas sensitivas. O período de dor tem continuação na fase inflamatória da cicatrização onde mediadores inflamatórios produzidos por células imunes e proteínas plasmáticas terão um efeito direto sobre as terminações nervosas livres presentes na derme e epiderme, assim como provocam a sensibilização dessas terminações para estímulos de diversas naturezas. Tanto as terminações nervosas nociceptivas do leito da ferida estarão estimuladas, como as terminações presentes na pele são adjacente à borda da ferida estão sensibilizadas, aumentando o grau de percepção dolorosa da região da queimadura (ROSSI *et al*, 2000).

2.8 Aspectos psicológicos da queimadura

O paciente queimado traz, junto da lesão física, um conjunto de sentimentos que por vezes confundem se no momento de expressá-los. É notória, durante o acompanhamento, a ansiedade acerca do tratamento, a dor ao tempo de cicatrização e ao estigma de por vezes levar para sempre uma cicatriz. O histórico de dor individual também é um ponto importante a ser observado durante o tratamento, variando de leve a insuportável independente da área lesionada. Desta forma, Guimarães, Silva e Arraes (2012) mostram que a cultura e o tratamento hospitalar na unidade de tratamento para queimados evoluem mais rapidamente quando vão ao encontro da recuperação plena da pessoa vítima de queimaduras, nos âmbitos físicos e psicológicos.

A visão mais profunda dos profissionais envolvidos no cuidado e acompanhamento desses pacientes no que se refere ao comportamento individual diante da dor e dos procedimentos realizados, faz com que medidas de conforto sejam tomadas, evitando desta forma níveis extremos de ansiedade.

2.9 Avaliação da dor no paciente queimado (métodos de avaliação descritos na literatura)

A avaliação da dor em pacientes queimados é de suma importância por completar o cuidado prestado ao paciente, tendo em vista que métodos usados para avaliar de forma subjetiva corroboram para avaliar o estresse quanto ao cuidado prestado, eficácia do tratamento

e melhoria das condutas. OLIVEIRA *et al* (2013), acrescentam que a principal origem da dor são as lesões geradas pela queimadura e o grande número de procedimentos aos quais os pacientes são submetidos diariamente, como os curativos e os desbridamentos (OLIVEIRA *et al*, 2013). Autores como Kazanowski e Laccetti (2005) completam que a dor caracteriza-se por vários sinais e sintomas objetivos. Contudo, estes variam de pessoa para pessoa. Portanto, deve ser cuidadosamente avaliada, para um planejamento adequado das intervenções.

Em 1971, Melzack e Torgerson descreveram que a dor possuía três dimensões: sensitiva-discriminativa, afetiva-motivacional e cognitiva-avaliativa. Alguns questionários de avaliação de dor levam em consideração essas três dimensões.

A dimensão sensitiva-discriminativa refere-se às características temporais, espaciais, de pressão, de tensão, punção, térmicas e de intensidade da dor, determinada pela atividade das fibras (sistemas) espinhais de condução rápida do estímulo nociceptivo (exemplo: latejante, lancinante, cortante, pontada, cólica, queimor, dentre outras); a afetiva motivacional que se traduz por sentimentos de cansaço, de medo, punição e reações autonômicas advindas da atividade em estruturas do sistema límbico (cruel, maldita, apavorante, sufocante e amedrontadora); e a cognitivo-avaliativa -que se refere à avaliação global da situação vivenciada pelo indivíduo, fortemente influenciada por experiências anteriores com dor (exemplo: chata, insuportável, forte, maçante) (MELZACK, 1984).

Existem diversos instrumentos para a avaliação da dor e que podem classificá-la quanto a intensidade, dentre eles estão os instrumentos unidimensionais de autoavaliação da dor que incluem a escala visual analógica (EVA); Escala numérica(EN); Escala de faces; Escala descritiva ou qualitativa); os instrumentos unidirecionais de hetero avaliação da intensidade dor como a Échelle Douleur Inconfort Nouveau-Né(EDIN), neonatal infant pain scale(NIPS), premature Infant pain profile (NIPP), neonatal facial coding system(NFCS); objective pain scale(OPS); face, legs, activity,cry, consolability(FLACC); Face, legs, activity,cry, consolability-Revised(FLACC-R); Confort – B; Behavioral Pain Scale(BPS); Pain Assessment in advanced dementia(PAINAD); Algo Plus®; The Abbey Pain Scale. E os instrumentos multidimensionais de autoavaliação: Brief Pain Inventory (BPI); Douleur Neuropathique en 4 questions(DN4) (BATALHA, 2016).

Um dos métodos mais utilizados para a avaliação da dor trata-se da Escala Analógica Visual da Dor (EVA). Segundo Neto (2011), o método utilizado não precisa ser complicado, deve ser feito durante o procedimento, no repouso e durante a atividade física e anotando na papeleta junto aos sinais vitais, deve estar adequado às capacidades cognitivas do paciente e ser previamente explicado a ele pela equipe.

Almeida (2015) cita em uma Circular Normativa (Circular Normativa nº 9/DGCG de 14/6/2003) com indicações precisas acerca do registo sistemático da intensidade da dor em todos os doentes, de todos os serviços prestadores de cuidados de saúde, no mesmo local de registo dos outros sinais vitais, sugerindo para o efeito as seguintes escalas: “Escala Visual Analógica” (convertida em escala numérica para efeitos de registo), “Escala Numérica”, “Escala Qualitativa” e “Escala de Faces”. Contudo, estas escalas são apenas para utilização em doentes conscientes e colaborantes, com idade superior a três anos.

Segundo o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da dor crônica do Ministério da Saúde (2015), apesar dos grandes avanços tecnológicos, a escala visual analógica (EVA) ainda é o melhor parâmetro de avaliação da intensidade da dor. Solicita-se ao paciente que assinale a intensidade de seus sintomas em uma escala de 0 a 10, correspondendo o zero a ausência de dor e o 10 a pior dor imaginável.

Sendo assim, os diversos instrumentos de avaliação da dor em pacientes queimados consistem basicamente de escalas e questionários, em que se avaliam, de forma conjunta, tanto a parte sensitivo-discriminativa como a afetivo-motivacional.

No presente estudo propomos uma ferramenta de mensuração da dor através da avaliação da sensibilidade da pele no entorno da região da queimadura. Essa ferramenta não consiste de um questionário e sim da avaliação do limiar doloroso para um estímulo mecânico aplicado nas bordas da ferida. A ferramenta permite uma abordagem mais objetiva principalmente no que diz respeito aos aspectos sensitivo-discriminativo e de intensidade da dor da queimadura. Adicionalmente nos propusemos a validar esse instrumento, utilizando como padrão a EVA.

3 TRATAMENTO DAS QUEIMADURAS

Após a injúria tecidual causada pela queimadura, classificar a lesão e escolher o curativo adequado faz toda diferença durante o tratamento, evitando possíveis infecções e favorecendo a cicatrização. A resposta do organismo à queimadura irá depender do agente etiológico, grau de comprometimento da lesão e a extensão da queimadura (OLIVEIRA *et al*, 2011). Durante muito tempo o creme contendo sulfadiazina de prata à 1% foi a escolha adequada para o tratamento de queimaduras. A combinação da sulfa com a prata tratava as infecções, principalmente em lesões mais profundas, impedindo, dessa forma, retardo no processo de cicatrização.

Nos hospitais públicos de países como o Brasil ainda é rotina o tratamento oclusivo com a pomada de sulfadiazina de prata, tendo em vista que materiais sintéticos e biológicos possuem alto custo. Moser *et al* (2014) acrescentam que a utilização de curativos oclusivos a base de sulfadiazina de prata à 1%, esta sendo uma combinação do nitrato de prata com ácido sulfadiazídico fraco, dois agentes antibacterianos, este comercializado na forma de 1% creme ou solução aquosa .

Especificamente no CTQ do IJF (Instituto Doutor José Frota), temos a seguinte conduta, em relação aos curativos: nas queimaduras de segundo grau, é realizado diariamente o banho com clorexidina a 2% e o curativo é feito com o antimicrobiano tópico sulfadiazina de prata a 1%, até a completa reparação da lesão (2º grau superficial em torno de 12 dias e profundo entre 21 e 25 dias); nas lesões de terceiro grau, é realizado o desbridamento do tecido necrótico em várias etapas (desbridamento sequencial), feito o curativo com sulfadiazina de prata a 1%, até a preparação do leito da ferida para a enxertia (ALVES *et al*, 2015).

3.1 Novos tratamentos

Atualmente existem diversos curativos direcionados a lesão por queimadura. Moser, Pereima, Pereima (2013) apontam que o curativo ideal deve prover um ambiente úmido, amplo espectro antimicrobiano, ter baixa toxicidade, ação rápida, não provocar irritação, não promover aderências e ser efetivo mesmo na presença de grande quantidade de exsudato. Considerando a variedade de curativos existentes no mercado Heyneman *et al* (2016) utilizam o sistema de classificação que é baseado na aparência à temperatura ambiente: viscoso (cremes / géis / pomada) ou sólido (placa / folhas) enquanto o termocurativos biológicos referem-se a substituições temporárias da pele derivados de tecidos humanos ou animais, como a membrana

amniótica, membranas ou pele de porco. Esses materiais geralmente são pré-tratados antes da aplicação por congelamento, glicerolização ou outro método de processamento. Entre as novidades dos curativos viscosos, os géis de quitosana apresentaram um tempo de retenção satisfatório sobre as feridas. Quando tratadas com o gel de quitosana contendo sulfadiazina de prata apresentaram uma melhora na neovascularização e sob a reação inflamatória em queimaduras (NASCIMENTO *et al*, 2009).

Oliveira e Peripato (2017) resumem que existem outras coberturas, tão importantes quanto a prata, utilizadas em casos específicos em pacientes queimados, como o AGE, hidrogéis, matriz de regeneração dérmica, malha de algodão parafinado e malha de fibra de celulose. A malha de algodão parafinado mostrou-se eficiente, pois promove a reepitelização mais rápida no local doador de enxerto de pele parcial, com potencial para reduzir a dor e o tempo de internação hospitalar.

Dentre os curativos biológicos que mostram resultados surpreendentes estão a membrana amniótica humana (CHANDA *et al*, 1994) e a pele de Tilápia (AZEVEDO-SANTOS *et al.*, 2011). Bransk *et al* (2008) demonstram que os avanços na tecnologia de preservação de tecidos levaram ao desenvolvimento de vários revestimentos biológicos amnióticos no ponto de tratamento que, quando aplicados, servem como curativo aderente que protege a ferida enquanto mantém um ambiente úmido, reduz a dor e apóia a epitelização. A pele de tilápia surge em meio a comunidade científica brasileira como um novo horizonte para o tratamento de queimaduras, onde através de estudos específicos envolvendo componentes existentes na pele, testes de resistência (ALVES *et al*, 2015), testes alérgicos, testes experimentais em ratos (ALVES *et al*, 2015) e clínicos em humanos, a pele de tilápia mostrou-se eficiente na diminuição da dor e no menor tempo de cicatrização (estudo piloto fase II – dados não publicados).

4 PELE DE TILÁPIA DO NILO (*OREOCHROMIS NILOTICUS*)

Avaliando o contexto da realidade brasileira no que diz respeito ao tratamento de queimaduras na grande maioria dos centros de queimados dos hospitais públicos do país, a visão inicial observada pelo cirurgião plástico Marcelo Borges (UFPE) em utilizar a pele da Tilápia-do-Nilo (*Oreochromis niloticus*) surge como uma possibilidade para o tratamento em queimados, tendo em vista que esta é um produto de descarte e possui custo acessível.

A Tilápia-do-Nilo (*Oreochromis niloticus*) proveniente da bacia do rio Nilo, no leste da África, encontra-se amplamente disseminada nas regiões tropicais e subtropicais e surge no nordeste, destacando a região cearense através do açude Castanhão e de lá chega a Fortaleza onde pesquisadores do NPDM (Núcleo de Pesquisa e de Medicamentos) iniciaram o processo de estudo minucioso para enfim iniciar as etapas de esterilização química e de irradiação complementar para o uso da pele em queimaduras.

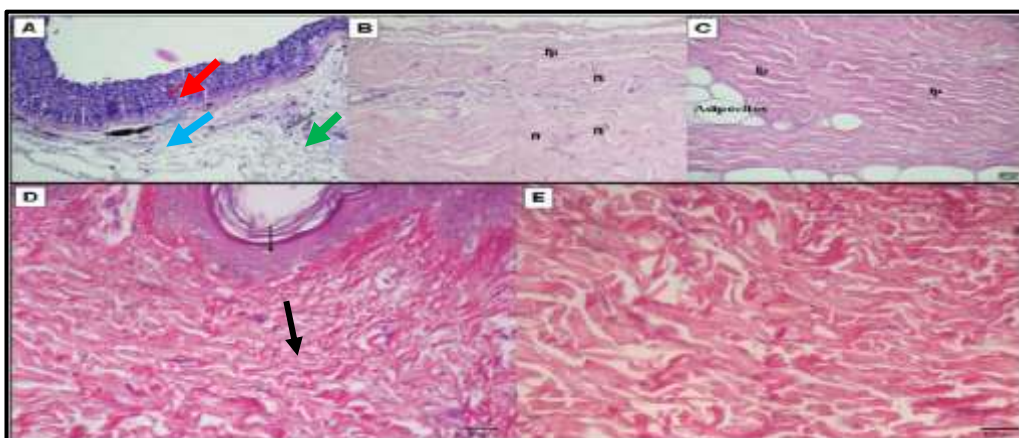
5 PELE DE TILÁPIA COMO CURATIVO BIOLÓGICO PARA QUEIMADURAS

5.1 Estudos pré-clínicos e estudos clínicos prévios

Os dados resultantes de estudos pré-clínicos histológicos demonstraram que as características microscópicas da pele da Tilápia são semelhantes à estrutura morfológica da pele humana (Figura 15).

Na análise microscópica da pele de Tilápia demonstrou a epiderme revestida por epitélio pavimentoso estratificado constituído, em diversos trechos, por poucas camadas celulares; a derme superficial era composta por tecido conjuntivo frouxo, permeado por vasos sanguíneos de calibres variados, com fibras colágenas paralelas e finas, além de melanóforos subepiteliais e melanofagos dispersos (Figura 16). Na derme profunda, observaram-se espessas fibras colágenas organizadas, compactadas, em disposição paralela/horizontal e transversal/vertical, perpendiculares à superfície da pele. Fragmentos de pele humana foram analisados sob microscopia ótica, que revelou um revestimento de epitélio pavimentoso estratificado hiperortoparaqueratinizado, com trechos de atrofia, sob o qual se visualizava tecido conjuntivo fibroso, com aumentada atividade colagênica, células inflamatórias mononucleares dispersas e vasos sanguíneos, por vezes, dilatados. Na derme superficial e na profunda, havia tecido conjuntivo fibroso denso não modelado, com as fibras colágenas dispostas em diferentes direções (ALVES *et al*, 2015).

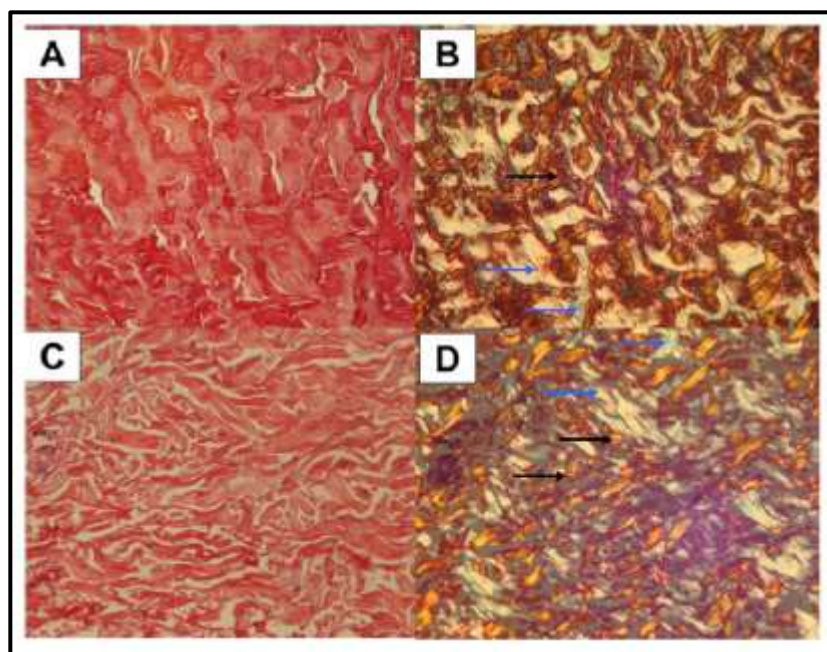
Figura 15 - Comparação histológica entre a pele de Tilápia e a pele humana



Legenda: Fotomicrografia de pele de tilápia (A, B e C) e pele humana (D e E). A. Epiderme (seta vermelha) e derme superficial (seta verde) com melanóforos subepiteliais (seta azul) (HE, 100x); B. Derme profunda mostrando fibras colágenas transversais (ft) (HE, 200x); C. Fibras colágenas paralelas na derme profunda e trecho de hipoderme com depósitos de adipócitos (HE, 400x); D. Epitélio pavimentoso estratificado hiper ceratinizado sob o qual há córion fibroso denso (seta preta) (HE, 200x); E. Região de derme profunda de pele humana exibindo fibras colágenas em diferentes direções (HE, 400x)

Fonte: Retirado e adaptado de Alves *et al*, (2015).

Figura 16 - Comparação do perfil de colágeno da pele de Tilápia e pele humana



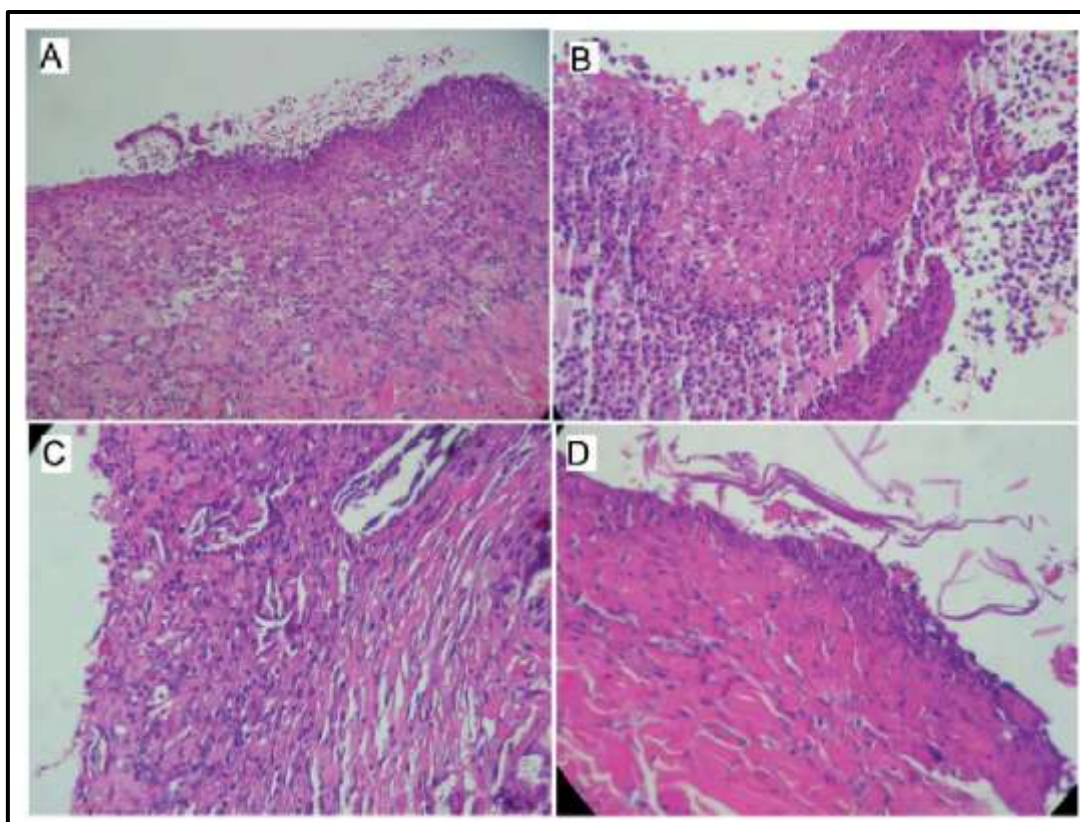
Legenda: Perfil de colágeno da pele de tilápia (A e B) e pele humana (C e D) sem (A e C) e com (B e D) polarização de luz (Picosirius Red, 400x), mostrando a distribuição de colágeno tipo I (amarelo-avermelhado) e tipo III (verde-esbranquiçado). Seta preta: colágeno tipo I. Seta azul: colágeno tipo III
 Fonte: Retirado de Alves *et al*, (2015).

Também foram realizados estudos *in vivo* com ratos (*Rattus norvegicus*) linhagem Wistar para demonstrar o uso da pele de Tilápia-do-Nilo (*Oreochromis niloticus*) como curativo biológico oclusivo no tratamento de queimaduras em ratos.

A pele da Tilápia foi aplicada em quatro grupos de 10 ratos, sendo dois grupos controles e dois com queimaduras de segundo grau superficial e profundo. Foi apresentando um resultado de não inferioridade do tratamento com a pele em relação ao tratamento convencional com o antimicrobiano sulfadiazina de prata do grupo controle, tendo boa aderência ao leito da ferida e não ocorreram alterações nos exames laboratoriais de função hepática, renal e hemograma (LIMA *et al*, 2017).

Os resultados obtidos nas etapas da fase pré-clínica (*in vitro* e *in vivo*), principalmente pela sua semelhança histológica e bons resultados obtidos em ratos, confirmaram que a pele da Tilápia pode ser uma boa opção de tratamento local das queimaduras e feridas (Figura 17).

Figura 17 - Histologia da pele de rato com queimaduras de 2º grau superficial e profunda tratadas com curativo oclusivo de pele de Tilápia



Fotomicrografias de pele de rato: (A): queimadura de 2º grau superficial não tratado, mostrando úlcera e denso infiltrado inflamatório leucocitário misto; (B): queimadura de 2º grau superficial tratado com sulfadiazina de prata. Evidenciando a úlcera recoberta por membrana fibrinolítica e denso infiltrado inflamatório leucocitário misto; (C): queimadura de 2º grau superficial tratado com curativo de pele de Tilápia evidenciando derme destituída de revestimento epitelial e com discreto infiltrado inflamatório mononuclear e (D): queimadura de 2º grau profunda tratado com curativo de pele de Tilápia evidenciando derme sem epitélio de revestimento e com discreto infiltrado inflamatório mononuclear. HE; A - 100x; B - 200x; C - 200x; D - 200x. Fonte: Adaptado de Lima J *et al.*, (2017).

Para a utilização da pele de Tilápia como curativo em queimaduras, o processo de esterilização faz-se necessário. Um estudo foi feito nesse sentido, onde as diferentes substâncias utilizadas no processo de esterilização da pele da Tilápia do Nilo, o qual é constituído por duas fases com clorexidina e três etapas com glicerol (50%, 75% e 100%), não modificaram a constituição histológica desta pele. Além dos processos químicos, a pele de Tilápia também passa por um processo de irradiação com raios gama (LIMA *et al.*, 2018). Bringel (2011) completa, que o valor de D10, usualmente expresso em kGy, é a dose de radiação necessária para reduzir a população microbiana inicial em 90%. Quanto às peles irradiadas (grupos com 15kGy, 25kGy, 35 kGy e 50 kGy), aparentemente, as peles apresentaram, de forma dose-dependente, maiores valores de deformação à tração e menor extensão à tração em quebra. Isto pode ser atribuído à disposição mais em paralelo das fibras colágenas, as quais, em amostras não irradiadas, apresentam-se, também, de forma transversal/vertical, provavelmente,

aumentando a extensão. Esta disposição mais paralela dos feixes colagênicos foi verificada nas doses de 25kGy e 35 kGy (LIMA *et al*, 2019).

Realizou-se um estudo para avaliação da microbiota dos peixes utilizados para extração das peles. Os microrganismos gram-negativos foram os mais prevalentes. Gram-positivo *Globicatella*, *Streptococcus* e *Enterococcus* também foram encontrados. Ao considerar a ausência de sinais infecciosos nos peixes e uma carga inferior a 100.000 CFU's, conforme padronizado para a Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), concluiu-se que os valores CFU's encontrados neste estudo são de microfloras normais e não infecciosas (LIMA *et al*, 2016).

Um estudo clínico (Fase I) para avaliar a segurança e o potencial de irritabilidade e sensibilização cutânea da pele de tilápia foi realizado em 2016 pela empresa Allergisa. O estudo demonstrou que a pele não causou irritação ou sensibilização significativa na pele dos sujeitos de pesquisa saudáveis, demonstrando segurança na sua utilização em seres humanos (dados não publicados).

Posteriormente foi realizado o estudo piloto (LIMA *et al*, 2019), em 2016, para avaliação da eficácia da pele da Tilápia como curativo biológico oclusivo no tratamento de queimaduras de 2º grau em adultos, em comparação com o tratamento convencional utilizado com sulfadiazina de prata. Os resultados obtidos foram positivos, a pele da Tilápia apresentou boa aderência no leito das feridas, reduzindo a dor e o sofrimento dos pacientes. Sua utilização reduziu o número de dias até a completa reepitelização, assim como o número de troca de curativos e conseqüentemente o número de anestésias e analgesias utilizadas, auxiliando no processo de cicatrização, diminuindo a perda de líquidos, demonstrando benefícios para os pacientes. Esse estudo embasou os estudos seguintes como o estudo em crianças com queimaduras de segundo grau superficial e parcial, onde o uso da pele de tilápia mostrou boa aderência ao leito da ferida, reduzindo o número de trocas de curativos necessárias, a quantidade de anestésicos utilizados e proporcionando benefícios para os pacientes e também para os profissionais de saúde, reduzindo a carga de trabalho geral (LIMA *et al*, 2019)

6 JUSTIFICATIVA

O uso da pele de Tilápia como curativo biológico é uma opção de baixo custo, oferece os requisitos de curativo oclusivo, obteve um bom resultado nos testes tensiométricos, assim como no de sensibilidade cutânea. A fase pré-clínica já foi realizada, assim como um estudo clínico piloto de eficácia, em que a pele de Tilápia mostrou resultados melhores do que o tratamento convencional com sulfadiazina de prata. A dor aparece no estudo clínico fase II, como um dos principais fatores diferenciais na hora da troca do curativo. O número menor de trocas, proporcionado pelo uso da pele de Tilápia, foi relatado pelos pacientes no estudo clínico como um diferencial desse tipo de curativo. Observou-se uma avaliação melhor do quesito dor e uso de analgésicos com a pele de Tilápia, refletindo um menor sofrimento pelos indivíduos tratados com esse tipo de curativo, quando comparado à sulfadiazina de prata.

Atualmente, a avaliação da dor no paciente queimado é feita através de escalas visuais e questionários, tornando a avaliação subjetiva e com interferências afetivo-motivacionais. Essa subjetividade da dor pode vir a ser um viés na avaliação da eficácia do tratamento de queimaduras no que diz respeito ao alívio da dor provocada pelo curativo. Dessa forma, um método menos subjetivo é de interesse à pesquisa na dor de pacientes queimados. Ademais, a validação de uma nova ferramenta de avaliação de fácil execução pelo pesquisador e de fácil entendimento pelo paciente, será útil para as investigações futuras nesses tipos de estudos.

7 OBJETIVOS

7.1 Geral

Caracterizar e avaliar a validade concorrente de um novo método de mensuração de dor em pacientes queimados e comparar o efeito da pele de Tilápia com a Sulfadiazina de prata em pacientes com queimadura de segundo grau superficial avaliando a sensibilidade dolorosa. Esse trabalho foi dividido em dois subprojetos, a saber: Parte I: Validade concorrente de um novo método de avaliação da dor em pacientes queimados. Parte II: Pele de Tilápia (*Oreochromis niloticus*) como curativo em pacientes com queimaduras de segundo grau superficial: avaliação da sensibilidade dolorosa.

7.2 Específicos

Parte I: Validade concorrente do Von Frey Eletrônico (VFE) como método de avaliação da dor em pacientes queimados:

- a) Avaliar o curso temporal da intensidade de dor pelo teste de VFE e Escala Visual Analógica (EVA) em pacientes com queimadura de segundo grau superficial tratados com sulfadiazina de prata;
- b) Correlação entre as medidas da intensidade global da dor avaliada pelo VFE e a EVA;
- c) Correlacionar as características clínicas e demográficas e a intensidade global de dor pelo teste de VFE e EVA;
- d) Correlacionar a intensidade global de dor pelo teste de VFE e EVA com o consumo de analgésicos e ansiedade associada a procedimentos dolorosos (BSPAS).

Parte II: Pele de Tilápia (*Oreochromis niloticus*) como curativo em pacientes com queimaduras de segundo grau superficial: avaliação da sensibilidade dolorosa.

- a) Comparar o efeito da pele de Tilápia com a sulfadiazina de prata sobre a intensidade global de dor avaliado pelo teste de VFE e pelo EVA;
- b) Avaliar o curso temporal da intensidade de dor nos pacientes tratados com sulfadiazina de prata e pele de Tilápia pelo teste de VFE e EVA

- c) Avaliar a ansiedade relacionada a procedimentos dolorosos nos pacientes tratados com sulfadiazina de prata e pele de Tilápia
- d) Avaliar o consumo de dipirona nos pacientes tratados com sulfadiazina de prata e pele de Tilápia
- e) Avaliar o tempo de reepitelização e número de curativos nos pacientes tratados com sulfadiazina de prata e pele de Tilápia

8 DELINEAMENTO DO ESTUDO

8.1 Descrição do Tipo/Caracterização do estudo

Trata-se de um recorte de um estudo Fase III, prospectivo, aberto, monocêntrico, aleatorizado, com controle ativo para avaliação da eficácia e segurança da pele de Tilápia do Nilo (*Oreochromis niloticus*) como xenoenxerto, no manejo de queimaduras de espessura parcial superficial comparado com o curativo oclusivo com sulfadiazina de prata, tendo como finalidade verificar o efeito do xenoenxerto com pele de Tilápia nos parâmetros de avaliação da dor (na sensibilidade dolorosa) em pacientes com queimaduras de segundo grau superficial. Adicionalmente, considerando-se apenas a coorte tratada com sulfadiazina de prata, avaliou-se a validade concorrente do Von Frey eletrônico (TvFE) como instrumento para a mensuração da dor em pacientes com queimaduras de segundo grau superficial, tomando-se como referência as medidas de uma escala visual analógica.

8.2 Grupos de tratamento

Pacientes que compareceram ao Centro de Tratamento de Queimados (CTQ) do Instituto Dr. José Frota através do ambulatório, estes foram aceitos no estudo somente diante da lesão compatível com o diagnóstico de queimadura de segundo grau superficial, com área não superior a 10% da superfície corporal, e que se enquadraram nos demais critérios de inclusão/exclusão da pesquisa. A seleção foi baseada na história médica e exame físico, realizados no processo de recrutamento.

Os 116 pacientes foram separados em dois grupos de modo randomizado: Grupo F1 (Tilápia), pacientes com queimaduras de 2º grau superficial tratados com curativos de pele de Tilápia; Grupo F2 (Sulfa) - pacientes com queimaduras de 2º grau superficial tratados com curativos de sulfadiazina de prata.

8.3 Critérios de inclusão e exclusão

8.3.1 Inclusão

a) Presença queimadura de segundo grau superficial com área não superior a 10% da superfície corporal;

- b) Injúria ocorrida no máximo há 72 horas;
- c) Sujeitos de pesquisa do sexo masculino ou feminino com idade igual ou superior a 18 e igual ou inferior a 60 anos de idade;
- d) Ausência de tratamento prévio para a queimadura atual;
- e) 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;
- f) Capaz de compreender a natureza e o objetivo do estudo, inclusive os riscos e os efeitos adversos e com 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.
- g) Pacientes ambulatoriais admitidos no estudo fase III advindos da emergência do Centro de Queimados do Instituto Doutor José Frota (CTQ/IJF).

8.3.2 Exclusão

- a) Sujeito de pesquisa que tenha hipersensibilidade conhecida ou a compostos relacionados; história de reações adversas sérias;
- b) 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 sujeito de pesquisa a risco adicional do que normalmente previsto;
- c) Dependência de drogas, inclusive álcool;
- d) Ter efetuado qualquer tratamento prévio para a lesão em questão que, a juízo do pesquisador principal, possa interferir nos objetivos do estudo;
- e) Tratamento dentro dos 3 meses prévios ao estudo com qualquer fármaco conhecido de ter um potencial tóxico bem definido nos grandes órgãos;
- f) O sujeito de pesquisa participou de qualquer estudo experimental ou ingeriu qualquer fármaco experimental dentro dos doze meses que antecedem o início deste estudo;
- g) O sujeito de pesquisa tem qualquer condição que o impede de participar do estudo segundo julgamento do investigador.
- h) Uso de analgésico, oral ou injetável, em um período inferior a seis horas antes da aferição com Von Frey eletrônico;

- i) Área apresentando incompatibilidade de aferição, por grande extensão;
- j) Incapacidade cognitiva de responder ou indicar sensibilidade durante o teste.

9 MATERIAIS E MÉTODOS

9.1 Procedimentos para a identificação dos sujeitos 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).

9.2 Produtos Sob Investigação

9.2.1 Produto Teste – Pele de Tilápia-do-Nilo (*Oreochromis niloticus*) esterilizada

Obs.: Patente registrada no INPI sob número BR 10 2015 021435 9. A pele de Tilápia esterilizada foi obtida do banco de pele animal da Universidade Federal do Ceará.

9.2.2 Produto comparador (controle ativo) – Sulfadiazina de Prata (Creme dermatológico 1mg/100mg/1%)

Sulfadiazina de Prata 10mg/g. Prati-Donaduzzi®.

9.3 Tratamento dos Sujeitos da pesquisa

Após o atendimento inicial do participante da pesquisa e avaliação inicial para verificação da qualidade da queimadura e cumprimento de todos os critérios de inclusão os pacientes foram alocados em um dos grupos e iniciaram o tratamento.

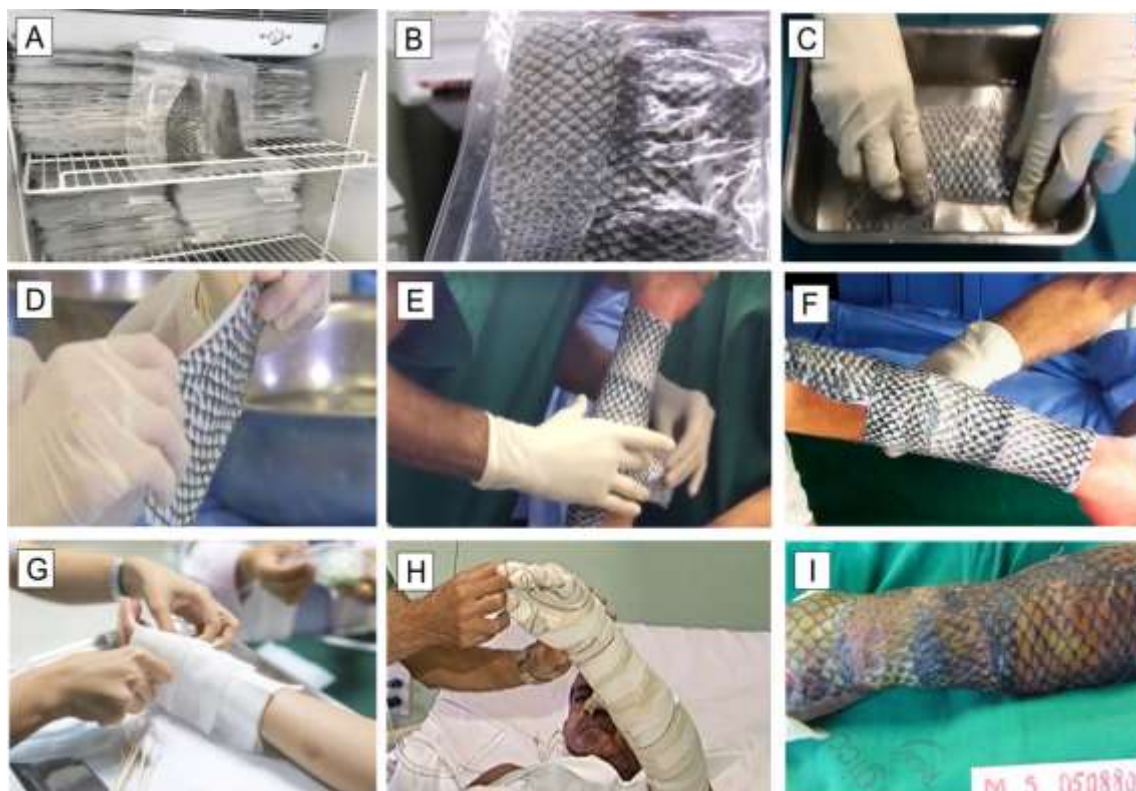
9.3.1 Pele de Tilápia

Grupo teste (F1): A lesão é lavada com água corrente e clorexidina degermante a 2%, as bordas da lesão e enxugada e em seguida é aplicado o curativo com a pele da tilápia, depois coberto com gaze ELOS e atadura (FIGURA 18).

9.3.2 Sulfadiazina de prata

Grupo controle (F2): A lesão é lavada com água corrente e clorexidine degermante a 2%, enxugada e em seguida é aplicado o curativo com creme de sulfadiazina de prata, coberto com gaze ELOS e atadura. Estes pacientes realizam troca de curativos a cada visita.

Figura 18 – Preparo e aplicação do xenoenxerto de pele de Tilápia



(A) banco de pele animal – pele de Tilápia armazenada no refrigerador (B) pele esterilizada e embalada pronta para uso; (C) processo de hidratação em soro fisiológico; (D) pele hidratada e recortada; (E e F) aplicação sobre a área de queimadura; (G) cobertura secundária com elos; (H) finalização com atadura e (I) aspecto do xenoenxerto após 3 dias de aplicação mostrando aderência sobre a área da pele queimada.

Fonte: Arquivo grupo de pesquisa pele de Tilápia.

9.4 Avaliação da dor

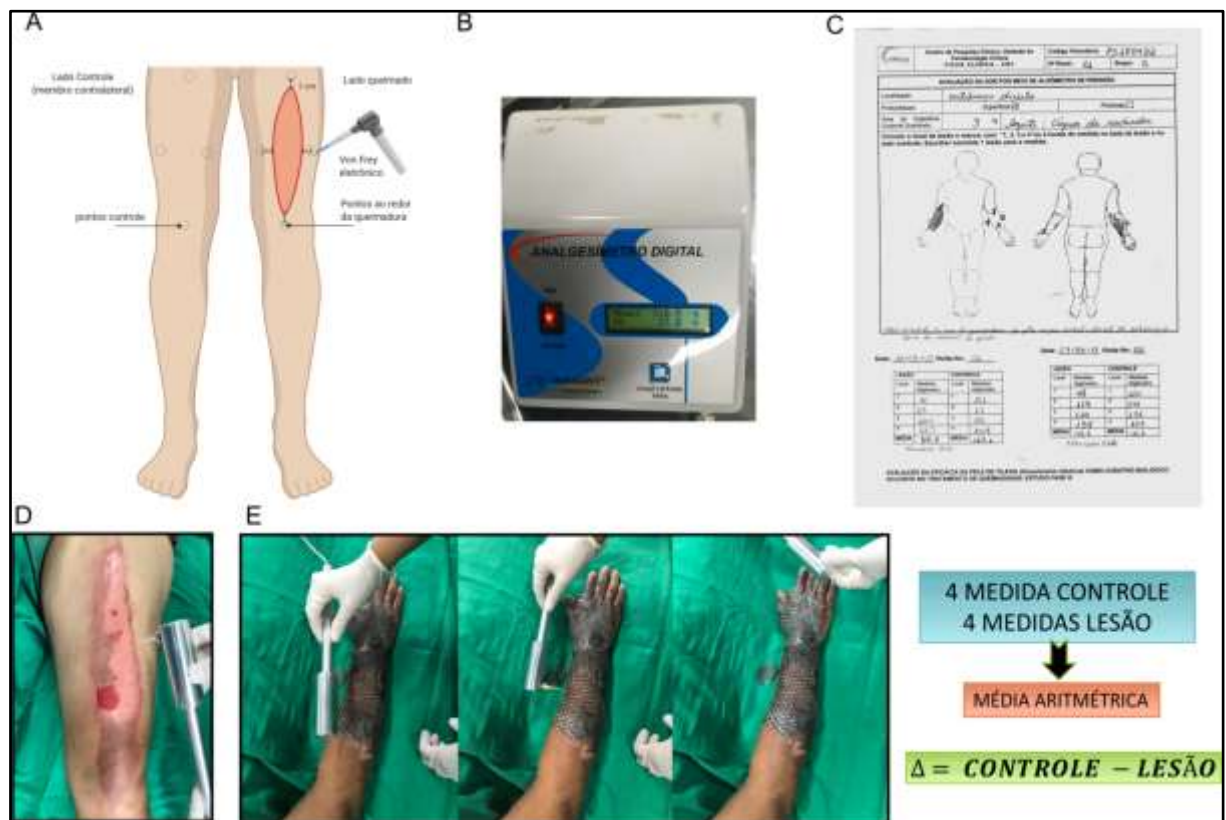
9.4.1 Von Frey Eletrônico

A avaliação da dor foi realizada de modo quantitativo através da aferição do limiar de dor com o equipamento Von Frey Eletrônico (Insight Equipamentos LTDA, São Paulo, Brasil). O equipamento é um transdutor de força, que registra, em gramas, a pressão aplicada perpendicularmente na pele o suficiente para promover uma sensação de desconforto no paciente. Para tanto, o paciente foi instruído a avisar o momento em que o estímulo começasse

a incomodar, instante em que o teste era imediatamente interrompido e a pressão equivalente registrada (Figura 19).

O teste foi aplicado num ponto de pele sã situado a 1 cm da borda da queimadura e noutro ponto distante, geralmente em pontos correspondentes de áreas não queimadas (como por exemplo no membro contralateral ao lado queimado) a qual foi considerada a medida de referência. As medidas de referência (ou controle) foram realizadas no membro contralateral, na região dorsal, quando a queimadura apresentava-se no tórax, na região lombar, no caso de queimaduras abdominais, e assim por diante. Para cada região foram feitas 4 aferições, obtendo-se uma média dessas aferições. A intensidade da dor foi, então, computada pela diferença entre a medida de referência (no lado contralateral) e a medida na borda da queimadura. Os valores das aferições foram anotados em uma ficha a cada visita do paciente (APÊNDICE I). Essa avaliação foi feita antes da aplicação dos curativos e a cada visita para realização dos mesmos.

Figura 19 - Protocolo de avaliação com o Von Frey Eletrônico



Legenda: Determinação do limiar de dor usando o Eletrônico Von Frey. Na (A) Área queimada, demonstração dos 4 pontos escolhidos ao redor da lesão (LESÃO), distanciando-se 1 cm do leito da ferida, o processo é então repetido em uma região semelhante do lado saudável contralateral do corpo (CONTROLE); (B) Von Frey eletrônico; (C) Ficha clínica de anotação das medidas aplicadas durante o teste; (D) Aplicação do Von Frey 1cm da superfície da queimadura sem curativo; (E) Aplicação do Von Frey na queimadura tratada com a pele de Tilápia.

Fonte: Elaborado pela autora.

9.4.2 Escala Visual Analógica(EVA)

Segundo o Protocolo Clínico de Diretrizes do Ministério da saúde (2014), apesar dos grandes avanços tecnológicos, a escala visual analógica (EVA), (ANEXO I) ainda é o melhor parâmetro de avaliação da intensidade da dor. Solicita-se ao paciente que assinale a intensidade de seus sintomas em uma escala de 0 a 10, correspondendo o zero a ausência de dor e o 10 a pior dor imaginável (BRASIL, 2014).

Durante as visitas programadas pela equipe de pesquisadores, a EVA foi aplicada antes e após a troca de curativo.

9.4.3 Burns Specific Pain Anxiety Scale (BSPAS)

O instrumento “Burns Specific Pain Anxiety Scale (BSPAS)”, como mais um os métodos qualitativos, foi realizado durante a 3ª vista, esta relativa à segunda troca de curativo (V3) e na visita final. A BSPAS (ANEXO II) é uma escala de 9 itens proposta para avaliar a ansiedade relacionada à dor inerente aos procedimentos aos quais os pacientes queimados são submetidos, como a aplicação e remoção de curativos e cuja versão para o português do Brasil já teve a sua validade e confiabilidade comprovadas (ECHEVARRIA, 2009). Byers *et al* (2001) explicam que a prevenção e o tratamento da ansiedade em pacientes com queimaduras é muito importante porque, se não for tratada, leva a problemas como privação do sono, depressão e falta de cooperação do paciente com a equipe médica. Portanto, controlar a ansiedade pela dor e a dor decorrente da ansiedade é de grande importância durante o procedimento de curativo.

9.4.4 Escalas De Impressão Clínica Global (CGI) e Escala De Impressão Clínica Global – Severidade Da Doença (CGI-S)

A impressão clínica global (CGI) é um instrumento que permite ao clínico pontuar a gravidade da doença, a mudança no quadro clínico ao longo do tempo e a eficácia da medicação utilizada, levando em consideração a condição clínica do paciente e a gravidade dos efeitos colaterais (WILLIAMS J, 2000). Na avaliação da gravidade, variam de 1 (normal – sem sinais da doença) a 7 (entre os pacientes mais graves). Na avaliação da mudança ao longo do tempo variam de 1 (grande melhora) a 7 (grande piora), ambos pela impressão do avaliador. Dentre a avaliação da eficácia da pele de tilápia inseridas no contexto “Medidas de Desfechos Secundários”, definiram-se os seguintes desfechos: o número de vezes em que houve

necessidade da troca de curativo oclusivo e utilização de anestésicos ou analgésicos para este procedimento ao longo do tratamento; escores da escala de impressão clínica global (CGI-S, CGI-I) e avaliação global realizada pelo paciente. Consideram-se, ainda, como desfechos secundários o tempo necessário, em minutos, para remoção e colocação do curativo a cada troca; a impressão do paciente acerca da sua função física, analisada pela facilidade de movimento durante o período de uso do curativo e mensurada na segunda visita por meio de uma escala de Likert de 5 pontos (1- de forma nenhuma é fácil de se movimentar, 2- é ligeiramente fácil de se movimentar, 3- é moderadamente fácil de se movimentar, 4- é bastante fácil de se movimentar, 5- é extremamente fácil de se movimentar); a impressão da equipe responsável pela troca 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 é fácil de remover/aplicar, 2- é ligeiramente fácil de remover/aplicar, 3- é moderadamente fácil de remover/aplicar, 4- é bastante fácil de remover/aplicar, 5- é extremamente fácil de remover/aplicar) (ANEXO III). A escala foi pontuada pelo médico coordenador do estudo na admissão e durante o tratamento com o intuito de avaliar a gravidade da queimadura.

10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis quantitativas (contínuas e discretas) foram inicialmente analisadas pelo teste de Shapiro-Wilk para verificar a normalidade da distribuição. Para a estatística descritiva, calcularam-se a média e o desvio padrão (dados paramétricos) ou a mediana, intervalo interquartil e valores mínimo e máximo (dados não paramétricos). Para avaliar de forma global a intensidade da dor mensurada tanto pelo teste de von Frey eletrônico (em gramas) como pela escala visual analógica (EVA, com escores variando de zero a 10) ao longo do período de tratamento, calculou-se a área sob a curva (ASC) das medições temporais de cada instrumento *versus* o tempo (em dias), utilizando-se, para tanto, o método dos trapézios.

Comparações pontuais entre os grupos Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia foram feitas mediante o uso do teste *t* para variáveis não emparelhadas (dados paramétricos) ou do teste *U* de Mann-Whitney (variáveis não paramétricas). Um modelo de análise de variância para dois fatores de classificação foi usado para comparar o efeito dos dois tratamentos (fator 1: Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia) na intensidade global da dor, medida pelo teste de Von Frey eletrônico, considerando a estratificação (fator 2) conforme o gênero, idade (≤ 40 anos; > 40 anos), percentagem da área da superfície corporal total queimada ($\leq 2,5\%$; $> 2,5\%$), número de segmentos corporais afetados (1 ou 2 segmentos), mecanismo da queimadura (escaldadura ou outros mecanismos) e consumo de dipirona (≤ 2000 mg; > 2000 mg), sendo complementada pelo teste de comparações múltiplas de Bonferroni, para verificar diferenças entre os grupos em cada estrato, bem como entre os estratos dentro de cada grupo.

Variáveis categóricas, por sua vez, foram expressas como frequência absoluta e relativa enquanto as variáveis ordinais foram expressas como mediana, intervalo interquartil e valores mínimo e máximo. Comparações entre os dois tratamentos no que se refere às variáveis categóricas foram efetuadas pelo teste exato de Fisher. Para comparar os dois grupos em relação às variáveis ordinais, utilizou-se o teste *U* de Mann-Whitney.

Em todas as análises, empregaram-se testes bicaudais, estabelecendo-se o nível de significância em 0,05 (5%), considerando-se, por conseguinte, como estatisticamente significativo um valor *P* menor que 0,05. Os *softwares* GraphPad Prism versão 8.0 (GraphPad Software, San Diego, California, USA) e IBM SPSS Statistics versão 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) foram utilizados para a realização dos procedimentos estatísticos. O primeiro *software* também foi usado para a elaboração dos gráficos.

11 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Todas as etapas do estudo clínico fase III foram aprovadas por escrito, de acordo com a legislação aplicável pelo Comitê de Ética em Pesquisa aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) através da emissão do Parecer Consubstanciado.

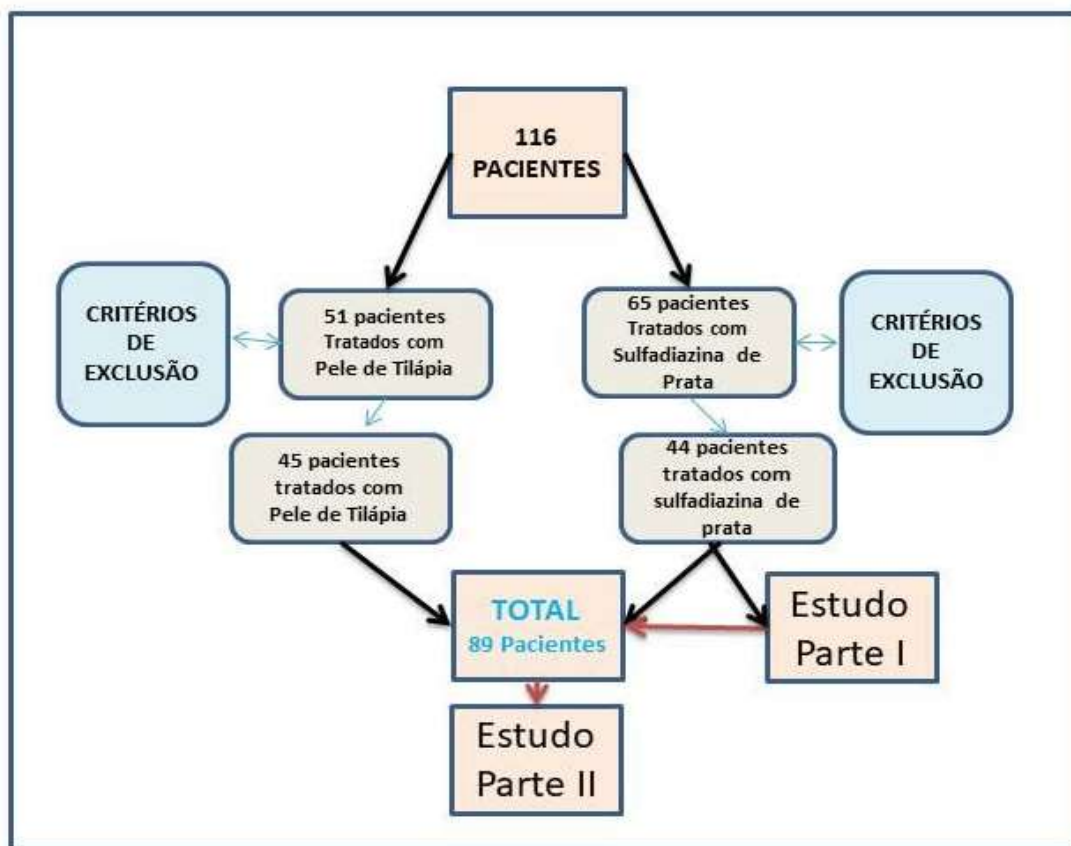
No Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE II), os sujeitos de pesquisa receberam uma explanação da natureza e dos objetivos do estudo. O sujeito de pesquisa também foi esclarecido que é livre para se retirar a qualquer momento do estudo sem ser obrigado a fornecer o motivo de fazê-lo e sem que isto cause qualquer prejuízo no seu atendimento junto ao centro de pesquisa. Depois de esclarecidas todas as dúvidas restantes, os que tiveram de acordo, os participantes da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). 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.

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). Foi aprovado com número (Nº Protocolo 2.632.299) (APÊNDICE III)

12 FLUXOGRAMA

O estudo clínico fase III fechou com o total de 116 pacientes, 51 destes tratados com a Pele de Tilápia, entrando seis destes nos critérios de exclusão, restando 45 pacientes ao final. Dos 65 pacientes tratados com o creme de sulfadiazina de prata à 1%, 21 foram excluídos dentro dos critérios do estudo, restando 44. Totalizando 89 pacientes de ambos os grupos demonstrado no fluxograma (Figura 20)

Figura 20 - Fluxograma dos participantes



Fonte: Elaborado pela autora.

13 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DOS PACIENTES DOS GRUPOS SULFADIAZINA DE PRATA E PELE DE TILÁPIA, VERIFICADAS NA PRIMEIRA AVALIAÇÃO (VISITA 1 – V1), ANTES DO INÍCIO DOS TRATAMENTOS

Ao todo foram incluídos 89 pacientes, sendo 44 do grupo sulfadiazina de prata e 45 do grupo pele de Tilápia. O teste t para variáveis não emparelhadas foi usado para comparar os grupos Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia em relação à idade, índice de massa corporal (IMC), percentual da superfície corporal queimada e intensidade da dor, enquanto o teste de Mann-Whitney foi utilizado para realizar a mesma comparação em relação à impressão clínica global. A análise das demais variáveis foi realizada pelo teste exato de Fisher. Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos no que concerne às características demográficas e clínicas analisadas (Tabela 1).

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos pacientes dos grupos Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia, verificadas na primeira avaliação (visita 1 – V1), antes do início dos tratamentos

Característica	Sulfadiazina de Prata	Pele de Tilápia	Significância
Número de participantes	44	45	-
Idade (anos): média ± DP	39,73 ± 10,23	37,18 ± 12,24	P = 0,2898 ^a
Gênero			
Masculino	19 (43,18%)	27 (60,00%)	P = 0,1395 ^b
Feminino	25 (56,82%)	18 (40,00%)	
IMC (kg/m ²): média ± DP	24,79 ± 3,11	25,65 ± 8,15	P = 0,5173 ^a
Percentagem da área da superfície corporal total queimada: média ± DP	2,83 ± 1,86	2,78 ± 1,91	P = 0,8973 ^a
Segmentos corporais afetados			
Um segmento	36 (81,82%)	41 (91,11%)	P = 0,2297 ^b
Dois segmentos	8 (18,18%)	4 (8,89%)	
Impressão clínica global (gravidade da queimadura): mediana (IQ)	3 (3 – 4)	3 (3 – 4)	P = 0,9999 ^c
Mecanismo da lesão			
Escaldadura	37 (84,09%)	39 (86,67%)	P = 0,7722 ^b
Outros	7 (15,91%)	6 (13,33%)	

DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal; IQ: intervalo interquartil; EVA: escala visual analógica; ^ateste t para dados não emparelhados; ^bteste exato de Fisher; ^cteste de Mann-Whitney.

Fonte: elaborado pela autora

14 RESULTADOS PARTE I: VALIDADE CONCORRENTE DO VON FREY ELETRÔNICO COMO MÉTODO DE AVALIAÇÃO DA DOR EM PACIENTES QUEIMADOS

14.1 Características demográficas e clínicas da população estudada

Ao todo foram incluídos nesta parte do estudo 44 pacientes, aqueles que após os critérios de exclusão tiveram o tratamento a base de sulfadiazina de prata. A idade foi de uma média de 39,7 anos com 43,18% do sexo masculino e 56,82% do sexo feminino, índice de massa corporal (IMC) de 24,7(kg/m²), Percentagem da área da superfície corporal total queimada de 2,83%, tendo como 81,82% um segmento corporal afetado, impressão clínica global (gravidade da queimadura) mediana (IQ) igual a 3 e mecanismo da lesão 84,09% por escaldadura (tabela 2).

Tabela 2 – Características demográficas e clínicas dos pacientes verificadas na primeira avaliação (visita 1 – V1)

Características demográficas e clínicas	
Número de participantes	44
Idade (anos): média ± DP	39,73 ± 10,23
Gênero	
Masculino	19 (43,18%)
Feminino	25 (56,82%)
IMC (kg/m ²): média ± DP	24,79 ± 3,11
Percentagem da área da superfície corporal total queimada: média ± DP	2,83 ± 1,86
Segmentos corporais afetados	
Um segmento	36 (81,82%)
Dois segmentos	8 (18,18%)
Impressão clínica global (gravidade da queimadura): mediana (IQ)	3 (3 – 4)
Mecanismo da lesão	
Escaldadura	37 (84,09%)
Outros	7 (15,91%)

DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal; IQ: intervalo interquartil.

Fonte: elaborado pela autora

14.2 Avaliação global da intensidade da dor efetuada pelo teste de von Frey eletrônico em pacientes com queimadura de segundo grau superficial estratificados conforme características demográficas e clínicas

A avaliação global da intensidade da dor efetuada pelo teste de Von Frey eletrônico, correspondendo à área sob a curva das medições temporais do teste (em gramas) *versus* o tempo (em dias) foi realizada em pacientes com queimadura de segundo grau superficial, estratificados conforme características demográficas e clínicas. A intensidade da dor avaliada pelo teste de Von Frey eletrônico envolveu a determinação da diferença entre o limiar de nocicepção verificado na pele sã e na borda da queimadura, expressa em gramas. Os resultados mostram que não houve diferenças estatísticas entre os sexos, entre a idade (estratificada em menores e maiores de 40 anos), índice de massa corporal, percentagem da área queimada, mecanismo da queimadura, número de segmentos corporais afetados e impressão clínica global (Tabela 3).

Tabela 3 – Avaliação global da intensidade da dor efetuada pelo teste de Von Frey eletrônico, correspondendo à área sob a curva das medições temporais do teste (em gramas) *versus* o tempo (em dias), em pacientes com queimadura de segundo grau superficial, estratificados conforme características demográficas e clínicas

Gênero				
Masculino (n=19) Média ± DP	Feminino (n=25) Média ± DP	Significância (teste <i>t</i>)	Diferença de médias	IC 95%
15,00 ± 9,75	18,62 ± 11,54	P = 0,2774	-3,62	-10,26 a 3,02
Idade				
≤ 40 anos (n=25) Média ± DP	> 40 anos (n=19) Média ± DP	Significância (teste <i>t</i>)	Diferença de médias	IC 95%
16,06 ± 10,45	18,37 ± 11,47	P = 0,4904	-2,31	-9,00 a 4,39
Índice de massa corporal				
< 25 kg/m ² (n=26) Média ± DP	≥ 25 kg/m ² (n=18) Média ± DP	Significância (teste <i>t</i>)	Diferença de médias	IC 95%
16,38 ± 10,71	18,03 ± 11,25	P = 0,6265	-1,65	-8,41 a 5,12
Percentagem da área da superfície corporal total queimada				
≤ 2,5% (n=27) Média ± DP	> 2,5% (n=17) Média ± DP	Significância (teste <i>t</i>)	Diferença de médias	IC 95%
15,91 ± 11,00	18,88 ± 10,63	P = 0,3814	-2,97	-9,76 a 3,81

Mecanismo da queimadura				
Escaldadura (n=37) Média ± DP	Outros (n=7) Média ± DP	Significância (teste <i>t</i>)	Diferença de médias	IC 95%
17,04 ± 11,05	17,14 ± 10,43	P =0,9820	-0,10	-9,22 a 9,02
Número de segmentos corporais afetados				
1 segmento (n=36) Média ± DP	2 segmentos (n=8) Média ± DP	Significância (teste <i>t</i>)	Diferença de médias	IC 95%
17,01 ± 11,19	17,25 ± 9,72	P =0,9563	-0,24	-8,88 a 8,41
Impressão clínica global – gravidade da queimadura				
≤ 3 escores (n=31) Média ± DP	> 3 escores (n=13) Média ± DP	Significância (teste <i>t</i>)	Diferença de médias	IC 95%
17,79 ± 12,12	15,31 ± 6,96	P =0,4945	2,48	-4,79 a 9,75

Legenda : DP: desvio padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95% da diferença de médias.
Fonte: Elaborado pelo autor.

14.3 Avaliação global da intensidade da dor efetuada pela Escala Analógica Visual em pacientes com queimadura de segundo grau superficial, estratificados conforme características demográficas e clínicas

A avaliação global da intensidade da dor efetuada pela escala visual analógica (EVA), correspondendo à área sob a curva das medidas temporais do instrumento (zero a 10) versus o tempo (em dias) foi realizada em pacientes com queimadura de segundo grau superficial, estratificados conforme características demográficas e clínicas. A intensidade da dor avaliada pela EVA foi realizada mediante o emprego de uma escala com escores variando de zero a 10, denotando, respectivamente, ausência de dor e dor extrema. O teste *t* para dados não emparelhados foi usado para comparar os dois estratos de cada característica mostrou que não houve diferenças estatísticas entre os sexos, entre a idade (estratificada em menores e maiores de 40 anos), índice de massa corporal, percentagem da área queimada, mecanismo da queimadura, número de segmentos corporais afetados e impressão clínica global (Tabela 3).

Tabela 4 – Avaliação global da intensidade da dor efetuada pela escala visual analógica (EVA), correspondendo à área sob a curva das medidas temporais do instrumento (zero a 10) versus o tempo (em dias), em pacientes com queimadura de segundo grau superficial, estratificados conforme características demográficas e clínicas

Gênero				
Masculino (n=19) Média ± DP	Feminino (n=25) Média ± DP	Significância (teste <i>t</i>)	Diferença de médias	IC 95%
15,00 ± 9,75	18,62 ± 11,54	P = 0,2774	-3,62	-10,26 a 3,02
Idade				
≤ 40 anos (n=25) Média ± DP	> 40 anos (n=19) Média ± DP	Significância (teste <i>t</i>)	Diferença de médias	IC 95%
16,06 ± 10,45	18,37 ± 11,47	P = 0,4904	-2,31	-9,00 a 4,39
Índice de massa corporal				
< 25 kg/m ² (n=26) Média ± DP	≥ 25 kg/m ² (n=18) Média ± DP	Significância (teste <i>t</i>)	Diferença de médias	IC 95%
16,38 ± 10,71	18,03 ± 11,25	P = 0,6265	-1,65	-8,41 a 5,12
Percentagem da área da superfície corporal total queimada				
≤ 2,5% (n=27) Média ± DP	> 2,5% (n=17) Média ± DP	Significância (teste <i>t</i>)	Diferença de médias	IC 95%
15,91 ± 11,00	18,88 ± 10,63	P = 0,3814	-2,97	-9,76 a 3,81
Mecanismo da queimadura				
Escaldadura (n=37) Média ± DP	Outros (n=7) Média ± DP	Significância (teste <i>t</i>)	Diferença de médias	IC 95%
17,04 ± 11,05	17,14 ± 10,43	P = 0,9820	-0,10	-9,22 a 9,02
Número de segmentos corporais afetados				
1 segmento (n=36) Média ± DP	2 segmentos (n=8) Média ± DP	Significância (teste <i>t</i>)	Diferença de médias	IC 95%
17,01 ± 11,19	17,25 ± 9,72	P = 0,9563	-0,24	-8,88 a 8,41
Impressão clínica global – gravidade da queimadura				
≤ 3 escores (n=31) Média ± DP	> 3 escores (n=13) Média ± DP	Significância (teste <i>t</i>)	Diferença de médias	IC 95%
17,79 ± 12,12	15,31 ± 6,96	P = 0,4945	2,48	-4,79 a 9,75

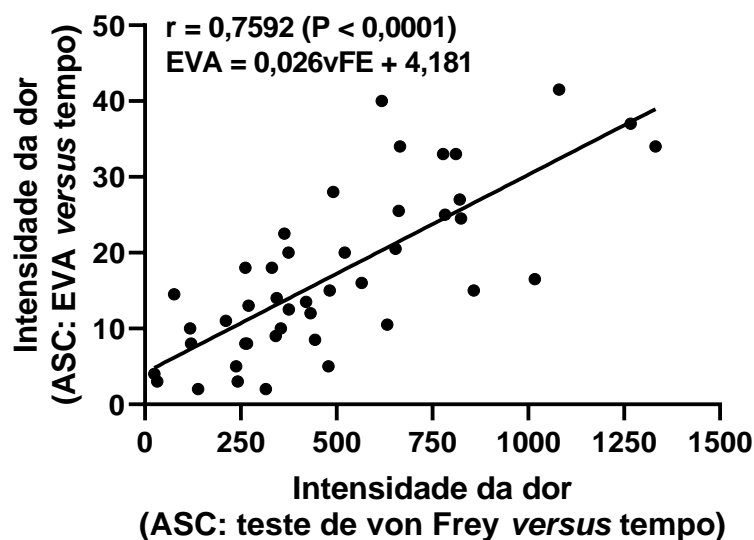
DP: desvio padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95% da diferença de médias.

Fonte: elaborado pela autora

14.4 Correlação entre as medidas da intensidade global da dor avaliada pelo eletrônico Von Frey e a escala visual analógica (EVA)

A correlação entre as medidas da intensidade global da dor avaliada pelo eletrônico von Frey e a escala visual analógica (EVA) em pacientes com queimaduras de espessura parcial superficial mostrou que para ambos os instrumentos, a intensidade global da dor correspondeu à área sob a curva (ASC) das medidas de dor versus o tempo em que foram obtidas em dias entre as medidas da intensidade global da dor pelo teste eletrônico de Von Frey e a EVA. Constatou-se uma correlação linear positiva classificada como muito boa, estatisticamente significativa, entre as medidas de intensidade global da dor efetuadas pelo teste de von Frey eletrônico e pela escala visual analógica (EVA): $r = 0,7592$; intervalo de confiança de 95% – 0,5969 a 0,8619; $P < 0,0001$. Equação da reta que denota o relacionamento funcional entre vFE e EVA: $EVA = 0,026vFE + 4,181$ (Figura 21).

Figura 21 – Correlação entre as medidas de avaliação global da intensidade da dor efetuadas pelo teste de Von Frey eletrônico (vFE) e pela escala visual analógica (EVA) em pacientes com queimadura de segundo grau superficial



Para ambos os instrumentos, a intensidade global da dor correspondeu à área sob a curva (ASC) das medições temporais versus o tempo (em dias). Escala visual analógica (EVA): $r = 0,7592$; intervalo de confiança de 95% – 0,5969 a 0,8619; $P < 0,0001$. Equação da reta que denota o relacionamento funcional entre vFE e EVA: $EVA = 0,026vFE + 4,181$.

Fonte: Elaborada pela autora.

14.5 Correlação entre as medidas de avaliação global da intensidade da dor efetuadas pelo teste de Von Frey eletrônico e pela escala visual analógica (EVA) e parâmetros clínicos verificados em pacientes com queimadura de segundo grau superficial

Foi feita a correlação entre as medidas de avaliação da intensidade da dor efetuadas pelo teste de von Frey eletrônico e pela escala visual analógica (EVA) e parâmetros clínicos como a percentagem da área da superfície corporal total queimada, número de dias até a completa reepitelização da queimadura, número de curativos realizados ao longo do tratamento, consumo de analgésicos mensurado pela quantidade de dipirona utilizada pelo paciente e ansiedade associada a procedimentos dolorosos avaliada pelo instrumento Burns Specific Pain Anxiety Scale (BSPAS) Para ambos os instrumentos, a intensidade da dor foi mensurada na visita 4 (Tabela 4). Dentre os dados analisados, tiveram correlação significativa apenas o consumo de analgésicos e a ansiedade associada a procedimentos dolorosos (BSPAS).

Tabela 5 - Correlação entre as medidas de avaliação da intensidade da dor efetuadas pelo teste de von Frey eletrônico e pela escala visual analógica (EVA) e parâmetros clínicos

Característica	Instrumento	Coefficiente de correlação de Pearson (r)	Intervalo de confiança de 95%	Significância
Percentagem da área da superfície corporal total queimada (%)	von Frey eletrônico	0,0160	-0,2823 a 0,3114	P = 0,9181
	EVA	0,0764	-0,2256 a 0,3650	P = 0,6219
Número de dias até a completa reepitelização	von Frey eletrônico	0,1810	-0,1225 a 0,4535	P = 0,2398
	EVA	0,0845	-0,2179 a 0,3720	P = 0,5857
Número de curativos	von Frey eletrônico	-0,0288	-0,3230 a 0,2704	P = 0,8526
	EVA	-0,0395	-0,3325 a 0,2604	P = 0,7989
Consumo de dipirona (mg)	von Frey eletrônico	0,4105	0,1293 a 0,6305	P = 0,0056
	EVA	0,1590	-0,1447 a 0,4353	P = 0,3026
Ansiedade associada a procedimentos dolorosos (escores – BSPAS)	von Frey eletrônico	0,4232	0,1445 a 0,6397	P = 0,0042
	EVA	0,1901	-0,1131 a 0,4610	P = 0,2164

Legenda: Os dois parâmetros seguintes: escores BSPAS ($r = 0,4232$; $P = 0,0042$) e quantidade de dipirona consumida ($r = 0,4105$; $P = 0,0056$), não foi identificada correlação linear estatisticamente significativa entre o EVA e qualquer característica clínica ou demográfica.

Fonte: Elaborada pela autora.

14.6 Associação entre as medidas da intensidade global da dor avaliada pelo eletrônico Von Frey e a escala visual analógica em pacientes com queimaduras de espessura parcial superficial, ajustada para a influência dos parâmetros demográficos e clínicos iniciais

A análise de regressão linear múltipla foi utilizada para avaliar tal associação usando como covariáveis: gênero, idade, porcentagem da área da superfície corporal total queimada, número de segmentos corporais afetados, impressão clínica global (gravidade da queimadura), mecanismo da queimadura. Para ambos os instrumentos, a intensidade global da dor correspondeu à área sob a curva (ASC) das medições temporais *versus* o tempo (em dias). Os dados correspondem à análise de 44 pacientes. Após o ajuste para os parâmetros iniciais, observou-se que as covariáveis avaliadas não afetaram significativamente a associação entre as medidas do teste eletrônico de Von Frey e da EVA (Tabela 5).

Tabela 6 - Associação entre as medidas da intensidade global da dor obtidas pelo teste eletrônico de Von Frey e escala visual analógica (EVA) em pacientes com queimadura de segundo grau superficial ajustada para a influência de parâmetros demográficos e clínicos, mensurados no início do estudo

Parâmetro	B	Erro padrão (B)	β	Significância	Intervalo de confiança de 95% (B)
Gênero (masculino = 0; feminino = 1)	3,951	2,258	0,183	P = 0,0886	-0,628 to 8,531
Idade (anos)	-0,053	0,109	-0,050	P = 0,6312	-0,273 to 0,168
Porcentagem da área da superfície corporal total queimada (%)	1,137	0,905	0,195	P = 0,2173	-0,699 to 2,972
Número de segmentos corporais afetados (1 ou 2 segmentos)	0,195	3,793	0,007	P = 0,9593	-7,497 to 7,886
Mecanismo da queimadura (escaldadura = 0; outros = 1)	-4,235	3,114	-0,145	P = 0,1824	-10,551 to 2,081
Impressão clínica global – gravidade da queimadura (≤ 3 escores = 0; > 3 escores = 1)	-3,242	3,122	-0,138	P = 0,3060	-9,574 to 3,090
Área sob a curva (ASC) do teste de von Frey eletrônico (g) <i>versus</i> tempo (dias)	0,027	0,003	0,778	P < 0,0001	0,020 to 0,034

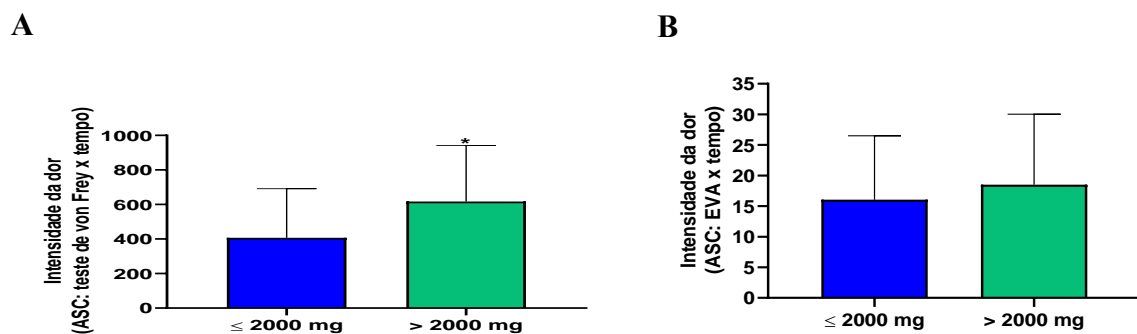
Legenda: Área sob a curva (ASC) das medições temporais *versus* o tempo (em dias)

Fonte: Elaborada pela autora.

14.7 Intensidade global da dor de acordo com Von Frey eletrônico e escala analógica visual (EVA), estratificada pelo consumo de dipirona em miligramas (mg)

Constatou-se que a intensidade global da dor verificada nos pacientes que necessitaram de maior analgesia (acima de 2000 mg de dipirona: $617,18 \pm 323,77$) foi significante maior (* $P = 0,0280$) do que a observada nos voluntários que demandaram menor quantidade de analgésico (abaixo de 2000 mg de dipirona: $407,32 \pm 284,12$). A diferença entre as médias foi igual a -209,86, com intervalo de confiança de 95% de -396,00 a -23,73. Avaliação global da intensidade da dor efetuada pela escala visual analógica (EVA), correspondendo à área sob a curva (ASC) das medidas temporais do instrumento (zero a 10) *versus* o tempo (em dias), em pacientes com queimadura de segundo grau superficial estratificados de acordo com o consumo total de dipirona: ≤ 2000 mg (26 pacientes) ou > 2000 mg (18 voluntários). Não foi constatada diferença estatisticamente significante ($P = 0,4687$) entre a intensidade global da dor verificada nos pacientes que necessitaram de maior analgesia (acima de 2000 mg de dipirona: $18,50 \pm 11,54$) e a observada nos voluntários que demandaram menor quantidade de analgésico (abaixo de 2000 mg de dipirona: $16,06 \pm 10,43$). A diferença entre as médias foi igual a -2,44, com intervalo de confiança de 95% de -9,18 a 4,30 (Figura 22).

Figura 22 - Avaliação global da intensidade da dor efetuada pelo teste de Von Frey eletrônico e escala analógica visual (EVA), em pacientes com queimadura de segundo grau superficial estratificados de acordo com o consumo total de dipirona



Legenda: Intensidade global da dor de acordo com von Frey eletrônico (A) e escala analógica visual (EVA; B), estratificada pelo consumo de dipirona em miligramas (mg), consumo total de dipirona: ≤ 2000 mg (26 pacientes) ou > 2000 mg (18 pacientes). * $P = 0,028$ (teste t não pareado). As barras correspondem à área sob a curva (ASC) das medições temporais do teste (em gramas) versus o tempo (em dias) para o teste de von Frey e a área sob a curva (ASC) das medidas temporais do instrumento (zero a 10) versus o tempo (em dias), para a escala visual analógica (EVA).

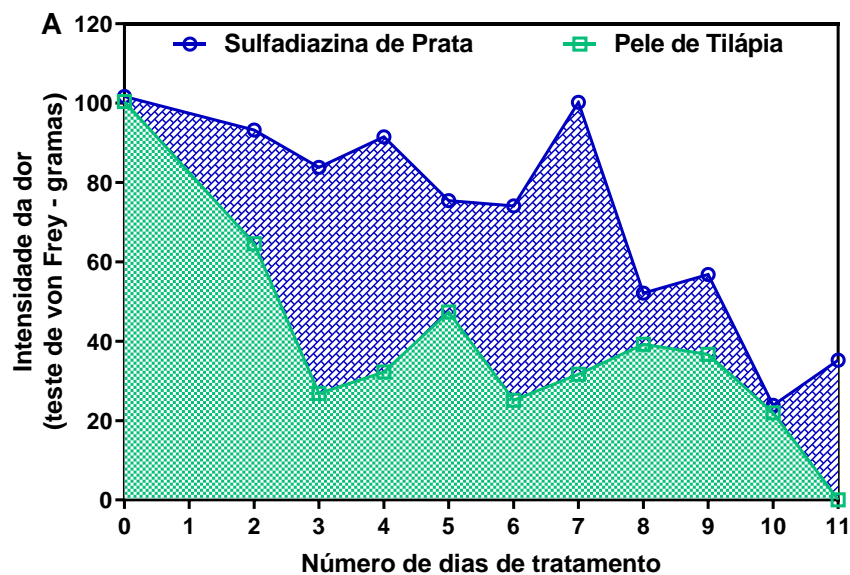
Fonte: Elaborada pela autora.

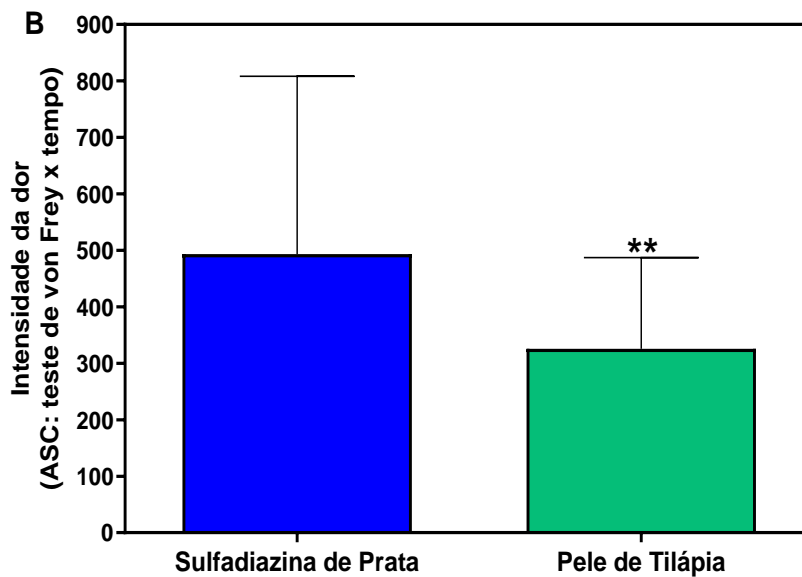
15 RESULTADOS PARTE II: PELE DE TILÁPIA (OREOCHROMIS NILOTICUS) COMO CURATIVO EM PACIENTES COM QUEIMADURAS DE SEGUNDO GRAU SUPERFICIAL: AVALIAÇÃO DA SENSIBILIDADE DOLOROSA

15.1 Avaliação global da intensidade da dor nos pacientes tratados com Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia, efetuada pelo teste de Von Frey eletrônico

A avaliação global da intensidade da dor mostrou a diferença significativa entre a ASC, medida pelo teste de Von Frey, dos grupos sulfadiazina e pele de Tilápia. Em B, os dados correspondem à média e desvio padrão das medições efetuadas em 44 pacientes do grupo Sulfadiazina de Prata e 45 voluntários do grupo Pele de Tilápia. O teste *t* para dados não emparelhados foi usado para comparar os dois grupos de tratamento. Constatou-se que a intensidade global da dor verificada nos pacientes tratados com Pele de Tilápia foi significativamente menor (**P=0,0021) que a observada nos sujeitos tratados com Sulfadiazina de Prata (Figura 23).

Figura 23 - Avaliação global da intensidade da dor nos pacientes tratados com Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia, efetuada pelo teste de Von Frey eletrônico



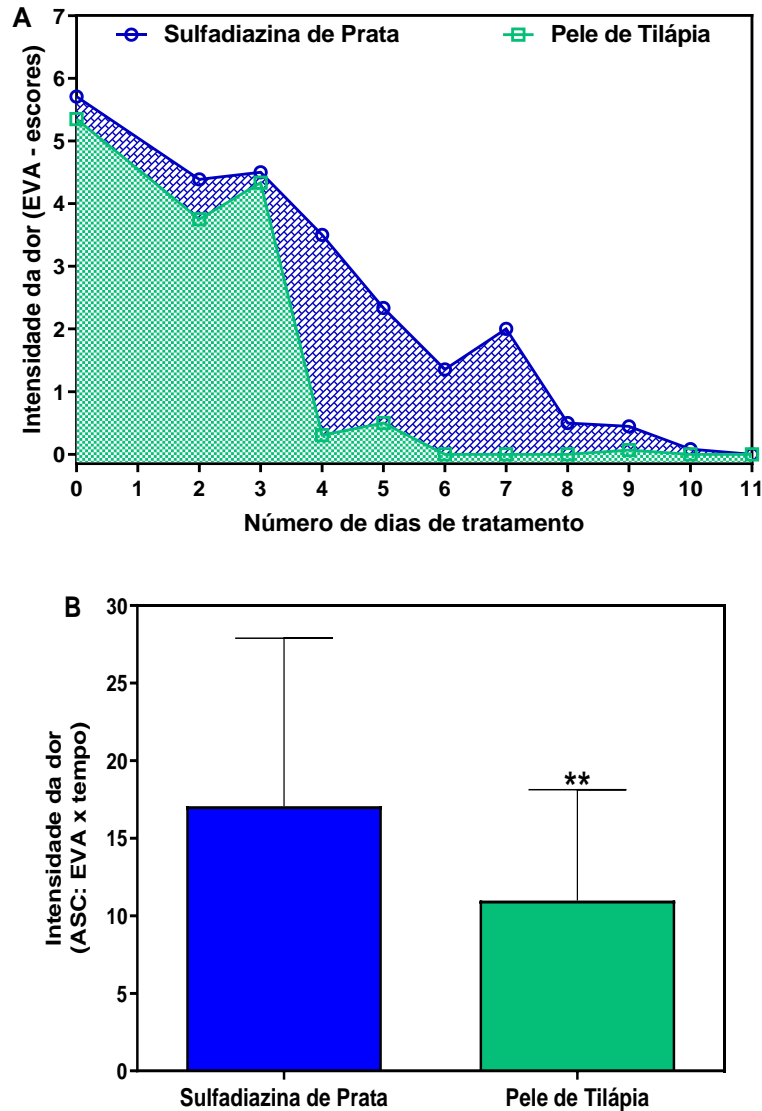


Legenda: Correspondendo à área sob a curva (ASC) das medições temporais do teste (em gramas) *versus* o tempo (em dias): A – representação gráfica da ASC média; B – valores da ASC média.
 Fonte: Elaborada pela autora.

15.2 Avaliação global da intensidade da dor nos pacientes tratados com Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia, efetuada pela escala visual analógica (EVA)

A avaliação global da intensidade da dor mostrou a diferença entre a ASC, medida Escala Visual Analógica, dos grupos sulfadiazina e pele de Tilápia. Em B, os dados correspondem à média e desvio padrão das medições efetuadas em 44 pacientes do grupo Sulfadiazina de Prata e 45 voluntários do grupo Pele de Tilápia. O teste *t* para dados não emparelhados foi usado para comparar os dois grupos de tratamento. Constatou-se que a intensidade global da dor verificada nos pacientes tratados com Pele de Tilápia foi significativamente menor (**P=0,0024) que a observada nos sujeitos tratados com Sulfadiazina de Prata (Figura 24).

Figura 24 -Avaliação global da intensidade da dor nos pacientes tratados com Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia, efetuada pela Escala visual analógica (EVA)



Legenda: Escala visual analógica (EVA), correspondendo à área sob a curva (ASC) das medições temporais do instrumento (zero a 10) versus o tempo (em dias). A – representação gráfica da ASC média; B – valores da ASC média.
Fonte: Elaborada pela autora.

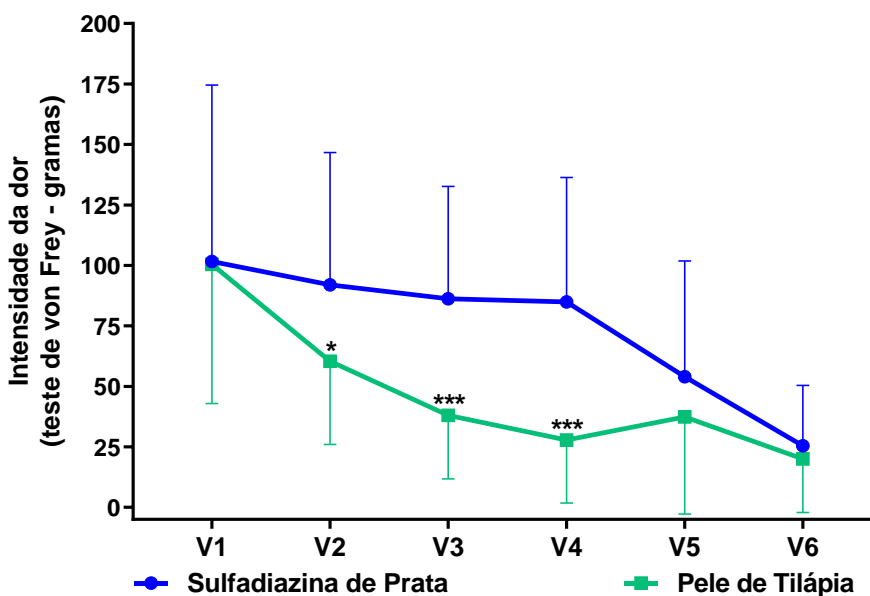
15.3 Avaliação temporal da intensidade da dor, efetuada pelo teste de Von Frey eletrônico e Escala Visual Analógica nos pacientes tratados com Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia de acordo com os dias de visita

As mensurações foram realizadas nas visitas 1 (V1 – pré-tratamento), 2 (V2), 3 (V3), 4 (V4), 5 (V5) e 6 (V6) por meio do teste de Von Frey eletrônico, que envolveu a

determinação da diferença entre o limiar de nocicepção verificado na pele sã e na borda da queimadura, expressa em gramas. Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 14 a 30 pacientes do grupo Sulfadiazina de Prata e em 21 a 27 voluntários do grupo Pele de Tilápia. Em cada visita, comparações entre os dois grupos foram feitas pelo teste t para dados não emparelhados. Os resultados com o teste de Von Frey mostram que no grupo Pele de Tilápia a intensidade da dor foi significativamente menor a partir da V2 até a V4. V5 e V6 correspondem ao período final de cicatrização onde não houve diferença entre os grupos (Figura 25).

A análise desses mesmos parâmetros, feita através do outro instrumento, Escala Visual Analógica, mostra um resultado diferente onde a diferença entre os grupos aparece somente nas visitas 3 e 4 (figura 26).

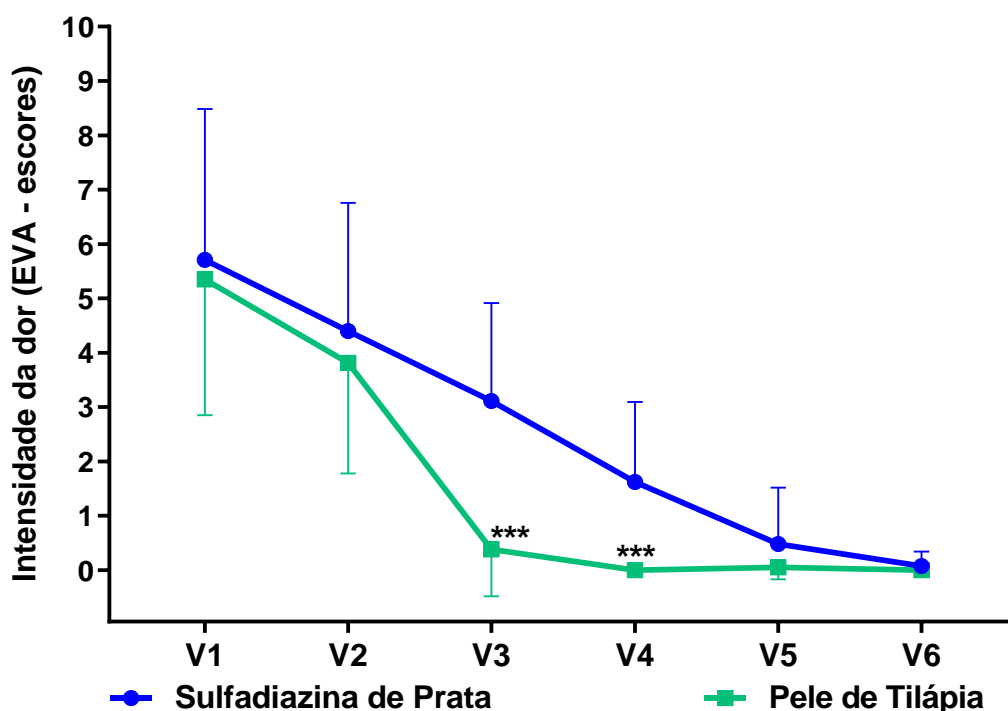
Figura 25 - As mensurações realizadas durante visitas por meio do teste de Von Frey eletrônico



Legenda: O símbolo ***($P < 0,001$) e * ($P < 0,05$) denota diferenças estatisticamente significantes em relação ao grupo Sulfadiazina de Prata na mesma visita. As mensurações foram realizadas nas visitas 1 (V1 – pré-tratamento), 2 (V2), 3 (V3), 4 (V4), 5 (V5) e 6 (V6) por meio do teste de von Frey eletrônico. (teste t para dados não emparelhados).

Fonte: Elaborada pela autora.

Figura 26 – Avaliação temporal da intensidade da dor, efetuada pela escala visual analógica (EVA), nos pacientes tratados com Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia de acordo com os dias de visita

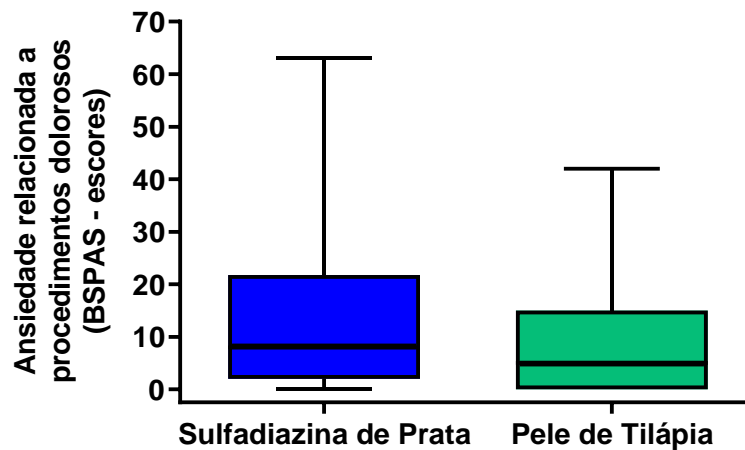


Legenda: O símbolo ***($P<0,001$) denota diferenças estatisticamente significantes em relação ao grupo Sulfadiazina de Prata na mesma visita. As mensurações foram realizadas nas visitas 1 (V1 – pré-tratamento), 2 (V2), 3 (V3), 4 (V4), 5 (V5) e 6 (V6) mediante a aplicação de uma escala com escores variando de zero a 10. O símbolo ***($P<0,001$) denota diferenças estatisticamente significantes em relação ao grupo Sulfadiazina de Prata na mesma visita (teste t para dados não emparelhados).
Fonte: Elaborada pela autora.

15.4 Avaliação da ansiedade relacionada a procedimentos dolorosos nos pacientes tratados com Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia

A avaliação da ansiedade relacionada a procedimentos dolorosos nos pacientes tratados com Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia foi realizada durante a visita 3 (V3), usando o instrumento *Burns Specific Pain Anxiety Scale* (BSPAS). Não foi constatada diferença estatisticamente significativa ($P=0,0834$) entre os grupos no que se refere à ansiedade relacionada a procedimentos dolorosos mensurada em V3 (Figura 27, Tabela 7).

Figura 27 - Avaliação da ansiedade relacionada a procedimentos dolorosos nos pacientes tratados com Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia



Legenda: BSPAS (*Burns Specific Pain Anxiety Scale*) foi realizada na visita 3 (V3). Os dados correspondem à mediana, intervalo interquartil e valores mínimo e máximo das avaliações realizadas em 44 pacientes do grupo Sulfadiazina de Prata e 45 voluntários do grupo Pele de Tilápia. O teste U de Mann-Whitney foi usado para comparar os dois grupos de tratamento.

Fonte: Elaborada pela autora.

Tabela 7 - Dados correspondentes à mediana, intervalo interquartil e valores mínimo e máximo das avaliações realizadas em 44 pacientes do grupo Sulfadiazina de Prata e 45 voluntários do grupo Pele de Tilápia

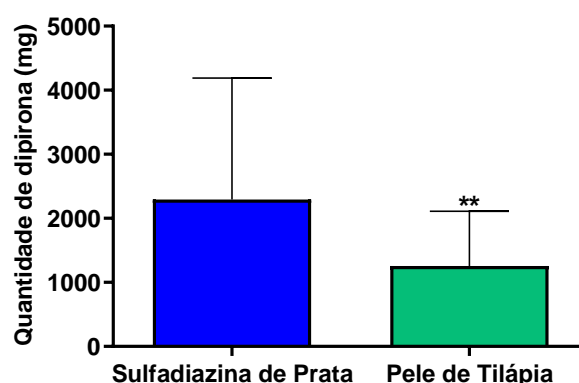
Parâmetro	Sulfadiazina de Prata		Pele de Tilápia		Significância (teste U de Mann-Whitney)
	Mediana	Intervalo interquartil	Mediana	Intervalo interquartil	
Avaliação da ansiedade relacionada a procedimentos dolorosos em V3 (BSPAS – escores)	8,00	2,00 a 21,75	5,00	0,00 a 15,00	P = 0,0834

Fonte: Elaborada pela autora.

15.5 Avaliação do consumo de dipirona dos pacientes tratados com Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia

A avaliação do consumo de dipirona, comparando os tratamentos com sulfadiazina de prata e pele de Tilápia, mostrou que a quantidade de dipirona necessária para a analgesia dos pacientes tratados com Pele de Tilápia foi significativamente menor (**P=0,0012) que a necessária para a analgesia dos sujeitos tratados com Sulfadiazina de Prata (Figura 28, Tabela 8).

Figura 28 - Avaliação do consumo de dipirona dos pacientes tratados com Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia



Legenda: Os dados correspondem a quantidade de dipirona consumida em mg necessária para a analgesia. A média e desvio padrão das medições foram efetuadas nos 44 pacientes do grupo Sulfadiazina de Prata e 45 do grupo Pele de Tilápia. O teste t para dados não emparelhados foi usado para comparar os dois grupos de tratamento. **P=0,0012 (Valor significativamente menor)

Fonte: Elaborada pela autora.

Tabela 8 - dados correspondem à análise de 44 pacientes do grupo Sulfadiazina de Prata e 45 voluntários do grupo Pele de Tilápia

Analgésico	Sulfadiazina de Prata Média ± DP	Pele de Tilápia Média ± DP	Significância (teste t)	Diferença de médias	IC 95%
Dipirona (mg)	2295,45 ± 1893,43	1255,56 ± 856,94	P = 0,0012	1039,89	422,97 a 1656,83

DP: desvio padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95% da diferença de médias.

Fonte: Elaborada pela autora.

15.6 Avaliação global da intensidade da dor nos pacientes tratados com Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia, estratificados conforme o consumo total de dipirona

A intensidade da dor mensurada pelo teste de Von Frey eletrônico envolveu a determinação da diferença entre o limiar de nocicepção verificado na pele sã e na borda da queimadura, expressa em gramas. Constatou-se que, entre os pacientes que necessitaram de maior analgesia (acima de 2000 mg de dipirona), a intensidade global da dor verificada no grupo tratado com Pele de Tilápia foi significativamente menor (P=0,0483) que a observada no grupo tratado com Sulfadiazina de Prata (Tabela 9). Ademais, no grupo Sulfadiazina de Prata, a intensidade global da dor verificada nos pacientes que necessitaram de maior analgesia (acima de 2000 mg de dipirona) foi significante maior (P = 0,0112) do que a observada nos voluntários que demandaram menor quantidade de analgésico (abaixo de 2000 mg de dipirona).

Tabela 9 - Avaliação global da intensidade da dor efetuada pelo teste de Von Frey eletrônico conforme o consumo de dipirona

Consumo de dipirona	Sulfadiazina de Prata Média ± DP (n)	Pele de Tilápia Média ± DP (n)	Significância*	Diferença de médias	IC 95%
≤ 2000 mg	407,32 ± 284,12 (26)	317,35 ± 167,38 (38)	P = 0,2918	89,97	-49,91 a 229,84
> 2000 mg	617,18 ± 323,77 (18)	370,89 ± 125,09 (7)	P = 0,0483	246,29	1,50 a 491,09
Significância*	P = 0,0112	P = 0,9999			
Diferença de médias	-209,86	-53,54			
IC 95%	-378,37 a -41,36	-279,57 a 172,51			

DP: desvio padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95% da diferença de médias; *Teste de comparações múltiplas de Bonferroni.

Legenda: Os dados correspondem à média e desvio padrão das medições efetuadas nos pacientes pertencentes a cada estrato dos grupos Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia Correspondendo à área sob a curva (ASC) das medições temporais do teste (em gramas) *versus* o tempo (em dias). A análise de variância para dois fatores de classificação foi usada para avaliar o efeito dos tratamentos e do consumo de dipirona na intensidade global da dor, complementada pelo teste de comparações múltiplas de Bonferroni, para verificar diferenças entre os grupos em cada estrato, bem como entre os estratos dentro de cada grupo.

Fonte: Elaborada pela autora.

15.7 Avaliação global da intensidade da dor nos pacientes tratados com Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia, estratificados conforme o gênero

A intensidade da dor mensurada pelo teste de Von Frey eletrônico envolveu a determinação da diferença entre o limiar de nocicepção verificado na pele sã e na borda da queimadura, expressa em gramas. A análise de variância para dois fatores de classificação foi usada para avaliar o efeito dos tratamentos e do gênero na intensidade global da dor, complementada pelo teste de comparações múltiplas de Bonferroni, para verificar diferenças entre os grupos em cada estrato, bem como entre os estratos dentro de cada grupo. Constatou-se que, entre os homens, a intensidade global da dor verificada no grupo tratado com Pele de Tilápia foi significativamente menor (P=0,0292) que a observada no grupo tratado com Sulfadiazina de Prata(Tabela 10).

Tabela 10 - Avaliação global da intensidade da dor estratificados conforme o gênero

Gênero	Sulfadiazina de Prata Média ± DP (n)	Pele de Tilápia Média ± DP (n)	Significância*	Diferença de médias	IC 95%
Masculino	507,21 ± 317,59 (19)	318,90 ± 147,60 (27)	P = 0,0292	188,31	15,99 a 360,63
Feminino	482,50 ± 319,27 (25)	335,85 ± 184,37 (18)	P = 0,1268	146,65	-31,24 a 324,54
Significância*	P = 0,9999	P = 0,9999			
Diferença de médias	24,71	-16,95			
IC 95%	-150,44 a 199,85	-192,06 a 158,15			

DP: desvio padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95% da diferença de médias; *Teste de comparações múltiplas de Bonferroni.

Legenda: Os dados correspondem à média e desvio padrão das medições efetuadas nos pacientes pertencentes a cada estrato dos grupos Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia efetuada pelo teste de von Frey eletrônico, correspondendo à área sob a curva (ASC) das medições temporais do teste (em gramas) *versus* o tempo (em dias).

Fonte: Elaborada pela autora.

15.8 Avaliação global da intensidade da dor nos pacientes tratados com Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia, estratificados conforme a idade

A intensidade da dor mensurada pelo teste de Von Frey eletrônico envolveu a determinação da diferença entre o limiar de nocicepção verificado na pele sã e na borda da queimadura, expressa em gramas. Constatou-se que, entre os pacientes com idade menor ou igual a 40 anos, a intensidade global da dor verificada no grupo tratado com Pele de Tilápia foi significativamente menor ($P=0,0261$) que a observada no grupo tratado com Sulfadiazina de Prata (Tabela 11).

Tabela 11 - Avaliação global da intensidade da dor estratificados conforme a idade

Idade	Sulfadiazina de Prata Média ± DP (n)	Pele de Tilápia Média ± DP (n)	Significância*	Diferença de médias	IC 95%
≤ 40 anos	482,00 ± 331,89 (25)	309,16 ± 166,11 (30)	P = 0,0261	172,84	17,32 a 328,36
> 40 anos	507,87 ± 299,80 (19)	358,72 ± 151,82 (15)	P = 0,1797	149,15	-49,21 a 347,50
Significância*	P = 0,9999	P = 0,9999			

Diferença de médias	-25,87	-49,56			
IC 95%	-200,65 a 148,92	-231,17 a 132,05			

DP: desvio padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95% da diferença de médias; *Teste de comparações múltiplas de Bonferroni.

Legenda: Os dados correspondem à média e desvio padrão das medições efetuadas nos pacientes pertencentes a cada estrato dos grupos Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia efetuada pelo teste de von Frey eletrônico, correspondendo à área sob a curva (ASC) das medições temporais do teste (em gramas) *versus* o tempo (em dias).. A análise de variância para dois fatores de classificação foi usada para avaliar o efeito dos tratamentos e da idade na intensidade global da dor, complementada pelo teste de comparações múltiplas de Bonferroni, para verificar diferenças entre os grupos em cada estrato, bem como entre os estratos dentro de cada grupo.

Fonte: Elaborada pela autora.

15.9 Avaliação global da intensidade da dor nos pacientes tratados com Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia, estratificados conforme a percentagem da área da superfície corporal total queimada (%ASCTQ)

A intensidade da dor mensurada pelo teste de Von Frey eletrônico envolveu a determinação da diferença entre o limiar de nocicepção verificado na pele sã e na borda da queimadura, expressa em gramas. Constatou-se que, entre os pacientes com percentagem da área da superfície corporal total queimada maior que 2,5%, a intensidade global da dor verificada no grupo tratado com Pele de Tilápia foi significativamente menor ($P=0,0044$) que a observada no grupo tratado com Sulfadiazina de Prata (Tabela 12).

Tabela 12 - Avaliação global da intensidade da dor conforme a percentagem da área da superfície corporal total queimada (%ASCTQ)

%ASCTQ	Sulfadiazina de Prata Média ± DP (n)	Pele de Tilápia Média ± DP (n)	Significância *	Diferença de médias	IC 95%
≤ 2,5%	479,40 ± 329,81 (27)	374,00 ± 155,21 (28)	P = 0,2377	105,40	-47,26 a 258,07
> 2,5%	515,04 ± 298,67 (17)	246,10 ± 142,29 (17)	P = 0,0044	268,94	74,81 a 463,07
Significância*	P = 0,9999	P = 0,1944			
Diferença de médias	-35,64	127,90			
IC 95%	-210,88 a 139,60	-46,13 a 301,92			

DP: desvio padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95% da diferença de médias; *Teste de comparações múltiplas de Bonferroni.

Legenda: Os dados correspondem à média e desvio padrão das medições efetuadas nos pacientes pertencentes a cada estrato dos grupos Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia efetuada pelo teste de von Frey eletrônico, correspondendo à área sob a curva (ASC) das medições temporais do teste (em gramas) *versus* o tempo (em dias). A análise de variância para dois fatores de classificação foi usada para avaliar o efeito dos tratamentos e da percentagem da área da superfície corporal total queimada na intensidade global da dor, complementada pelo teste de comparações múltiplas de Bonferroni, para verificar diferenças entre os grupos em cada estrato, bem como entre os estratos dentro de cada grupo.

Fonte: Elaborada pela autora.

15.10 Avaliação global da intensidade da dor nos pacientes tratados com Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia, estratificados conforme o número de segmentos corporais afetados

A intensidade da dor mensurada pelo teste de Von Frey eletrônico envolveu a determinação da diferença entre o limiar de nociceção verificado na pele sã e na borda da queimadura, expressa em gramas. Constatou-se que, entre os pacientes com acometimento de 1 segmento corporal, a intensidade global da dor verificada no grupo tratado com Pele de Tilápia foi significativamente menor (P=0,0091) que a observada no grupo tratado com Sulfadiazina de Prata (Tabela 13).

Tabela 13 - Avaliação global da intensidade da dor conforme o número de segmentos corporais afetados

Segmentos corporais afetados	Sulfadiazina de Prata Média ± DP (n)	Pele de Tilápia Média ± DP (n)	Significância *	Diferença de médias	IC 95%
1 segmento	488,34 ± 321,04 (36)	320,55 ± 165,81 (41)	P = 0,0091	167,79	36,44 a 299,15
2 segmentos	514,88 ± 306,29 (8)	378,25 ± 108,94 (4)	P = 0,7570	136,63	-215,54 a 488,80
Significância*	P = 0,9999	P = 0,9999			
Diferença de médias	-26,54	-57,70			
IC 95%	-251,32 a 198,25	-358,95 a 243,55			

DP: desvio padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95% da diferença de médias; *Teste de comparações múltiplas de Bonferroni.

Legenda: Os dados correspondem à média e desvio padrão das medições efetuadas nos pacientes pertencentes a cada estrato dos grupos Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia efetuada pelo teste de von Frey eletrônico, correspondendo à área sob a curva (ASC) das medições temporais do teste (em gramas) *versus* o tempo (em dias). A análise de variância para dois fatores de classificação foi usada para avaliar o efeito dos tratamentos e do número de segmentos corporais afetados na intensidade global da dor, complementada pelo teste de comparações múltiplas de Bonferroni, para verificar diferenças entre os grupos em cada estrato, bem como entre os estratos dentro de cada grupo

Fonte: Elaborada pela autora.

15.11 Avaliação global da intensidade da dor nos pacientes tratados com Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia, estratificados conforme o mecanismo da queimadura

A intensidade da dor mensurada pelo teste de Von Frey eletrônico envolveu a determinação da diferença entre o limiar de nocicepção verificado na pele sã e na borda da queimadura, expressa em gramas. Constatou-se que, entre os pacientes cuja queimadura foi provocada por escaldadura, a intensidade global da dor verificada no grupo tratado com Pele de Tilápia foi significativamente menor ($P=0,0222$) que a observada no grupo tratado com Sulfadiazina de Prata (Tabela 14).

Tabela 14 - Avaliação global da intensidade da dor conforme o mecanismo da queimadura

Mecanismo da queimadura	Sulfadiazina de Prata Média ± DP (n)	Pele de Tilápia Média ± DP (n)	Significância *	Diferença de médias	IC 95%
Escaldadura	475,07 ± 325,02 (37)	325,77 ± 169,54 (39)	P = 0,0222	149,30	18,05 a 280,55
Outros	588,81 ± 254,81 (7)	325,08 ± 104,99 (6)	P = 0,124	263,73	-54,45 a 581,93
Significância*	P = 0,5480	P = 0,9999			
Diferença de médias	-113,74	0,69			
IC 95%	-349,47 a 121,99	-250,11 a 251,50			

DP: desvio padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95% da diferença de médias; *Teste de comparações múltiplas de Bonferroni.

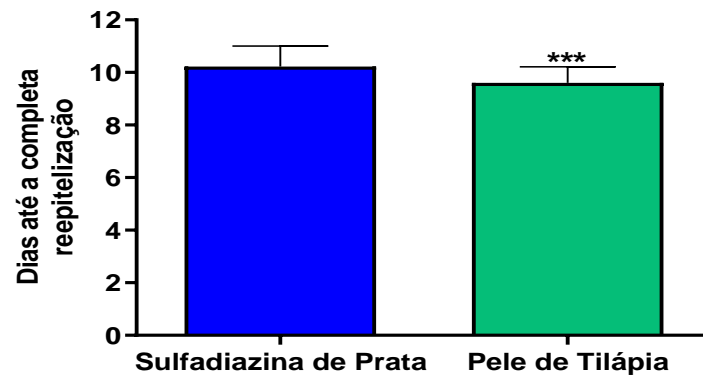
Legenda: Os dados correspondem à média e desvio padrão das medições efetuadas nos pacientes pertencentes a cada estrato dos grupos Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia efetuada pelo teste de von Frey eletrônico, correspondendo à área sob a curva (ASC) das medições temporais do teste (em gramas) *versus* o tempo (em dias). A análise de variância para dois fatores de classificação foi usada para avaliar o efeito dos tratamentos e do mecanismo da queimadura na intensidade global da dor, complementada pelo teste de comparações múltiplas de Bonferroni, para verificar diferenças entre os grupos em cada estrato, bem como entre os estratos dentro de cada grupo.

Fonte: Elaborada pela autora.

15.12 Números de dias até a completa reepitelização observado nos pacientes tratados com Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia

Número de dias de até a completa reepitelização através dos dados expressos como média e desvio padrão das observações realizadas nos 44 pacientes do grupo Sulfadiazina de Prata e 45 do grupo Pele de Tilápia. Constatou-se que o número dias até a completa reepitelização verificado no grupo Pele de Tilápia foi significativamente menor ($***P < 0,0001$) que o observado no grupo Sulfadiazina de Prata (Figura 29).

Figura 29 - Comparação entre o número de dias até a completa reepitelização dos grupos tratados com pele de Tilápia e sulfadiazina de prata



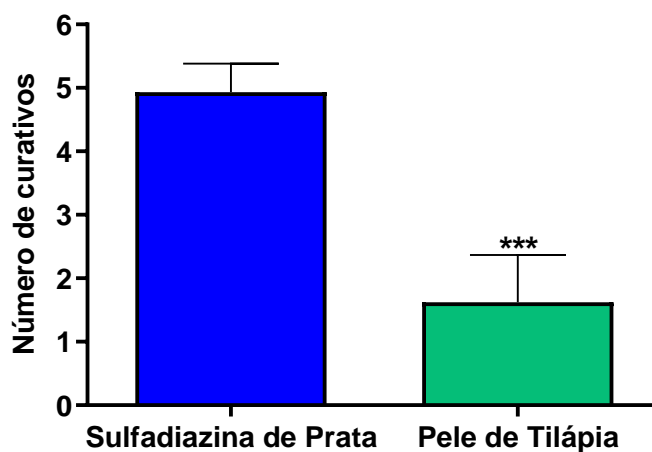
Legenda: O número de dias de cicatrização até a completa reepitelização foram realizados através dos dados expressos como média e desvio padrão das observações realizadas nos 44 pacientes do grupo Sulfadiazina de Prata e 45 do grupo Pele de Tilápia. O teste t para dados não emparelhados foi usado para comparar os dois grupos de tratamento. (***) $P < 0,0001$, Significativamente menor.

Fonte: Elaborada pela autora.

15.13 Número de curativos realizados nos pacientes tratados com Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia ao longo do tratamento

Ao longo do tratamento constatou-se que o número de curativos realizados nos pacientes tratados com Pele de Tilápia foi significativamente menor (***) $P < 0,0001$) que o número de curativos realizados nos voluntários tratados com Sulfadiazina de Prata (Figura 30, Tabela 15).

Figura 30 - Comparação entre o número de curativos realizados nos pacientes tratados com Sulfadiazina de Prata e Pele de Tilápia ao longo do tratamento



Legenda: Os dados correspondem à média e desvio padrão das observações realizadas em 44 pacientes do grupo Sulfadiazina de Prata e 45 voluntários do grupo Pele de Tilápia. O teste t para dados não emparelhados foi usado para comparar os dois grupos de tratamento. (**P < 0,0001), Significativamente menor.

Fonte: Elaborada pela autora.

Tabela 15 - Dados comparativos do número de dias da reepitelização e número de curativos

Parâmetro	Sulfadiazina de Prata Média ± DP	Pele de Tilápia Média ± DP	Significância (teste t)	Diferença de médias	IC 95%
Número de dias até a completa reepitelização	10,23 ± 0,77	9,60 ± 0,62	P < 0,0001	0,63	0,33 a 0,92
Número de curativos	4,93 ± 0,45	1,62 ± 0,75	P < 0,0001	3,31	3,05 a 3,57

Dados correspondentes à análise dos 44 pacientes do grupo Sulfadiazina de Prata e 45 voluntários do grupo Pele de Tilápia, referentes ao número de dias até a completa reepitelização e comparação entre o número de curativos realizados.

Fonte: Elaborada pela autora.

16 DISCUSSÃO

O presente estudo realizou, em dois momentos, a análise da percepção dolorosa em pacientes com queimaduras de segundo grau superficial tratados com o curativo convencional, utilizado no SUS, a base de sulfadiazina de prata e com o curativo inovador biológico da pele de Tilápia. A primeira parte do estudo procurou demonstrar a validade concorrente de um novo método de avaliação da dor, o teste de Von Frey eletrônico, que avalia a sensibilidade da pele aos estímulos mecânicos que supostamente nos diz algo diferente comparando com um instrumento já validado e comumente usado nos estudos de dor, a EVA (Escala visual analógica). Então a primeira parte deste estudo procurou demonstrar a validade concorrente desse método para então na segunda etapa realizar o estudo comparativo entre os dois tipos de curativos.

Essa pesquisa foi a primeira a avaliar de forma comparativa os dois tipos de curativos sobre a perspectiva da intensidade global de dor, avaliado pelo teste de Von Frey eletrônico e pela Escala Visual Analógica (EVA). Outros parâmetros também foram avaliados e correlacionados com a intensidade de dor, como: a ansiedade relacionada a procedimentos dolorosos, o consumo de dipirona, o tempo de reepitelização e número de curativos.

Dos 89 pacientes incluídos no estudo, 44 foram tratados com sulfadiazina de prata e 45 com a pele de tilápia. A idade média dos dois grupos, para ambos o sexo prevaleceu 38 anos, essa idade coincide com a média ocupacional do adulto ativo (SANTOS *et al*, 2017). O gênero prevalente foi o masculino, a frequência de 46% do sexo masculino e 43% do sexo feminino, esse resultado em frente ao perfil dos selecionados entra em concordância com vários estudos, entre eles o estudo envolvendo pacientes queimados realizado por SILVA *et al*, (2017), onde o sexo masculino representa maior exposição ocupacional e doméstica, devido suas atitudes de risco frente às ocorrências que podem ser influenciadas por características intrínsecas ao gênero e a fatores culturais; enquanto as mulheres apresentam maior comportamento de vigilância.

O índice de massa corporal (IMC) prevalente foi de 25 (Kg/m²), segundo a Organização mundial de saúde (OMS) valores de 25 a 29 são considerados pré-obesos ou obesos quando relacionados a doenças pré-existentes. Diante dessa perspectiva e não havendo essa relação, o valor prevalente de 25 foi considerado normal. Tendo em vista estudos como os de (SILVA; COLOMBO-SOUZA, 2017), o objetivo principal de calcular o IMC em pacientes queimados é identificar os possíveis riscos nutricionais que esta população poderia desenvolver durante todo o processo de cicatrização.

A porcentagem de área corporal queimada totalizou 2,7% equivalente aos dois grupos, essa média encontra se relacionada diretamente com o total de segmentos afetados, prevalecendo um segmento (>80%), tendo em vista que na queimadura de segundo grau superficial a superfície corpórea queimada (SCQ) e profundidade da queimadura são informações importantes para se definir a gravidade, o tratamento e o prognóstico dessas lesões, (MORAIS; DAGA; PRESTES, 2016).

Nos dados relativos à impressão clínica global (CGI), mostrou que não houve diferença significativa entre os dois grupos, indicando uma mediana calculada em 3(3- é considerada moderadamente fácil de se movimentar).

O mecanismo da lesão prevalente foi por escaldadura mostrou uma frequência de 37% dos pacientes tratados com sulfadiazina de prata e, 39% tratados com a pele da tilápia, mostrando que a maioria dos eventos que levaram a lesão estavam relacionados à atividades rotineiras do pacientes, sejam eles no ambiente doméstico ou no ambiente laboral e, em ambos os casos, envolvendo líquidos quentes, como a água ou café.

16.1 Parte I: Validade concorrente do Von Frey Eletrônico como método de avaliação da dor em pacientes queimados

O presente estudo propõe um novo método de avaliação da dor em pacientes queimados, baseado na sensibilidade da pele ao redor da área queimada a um estímulo mecânico. O método utiliza o Von Frey Eletrônico (VFE), dispositivo que mede, em gramas, a força crescente aplicada na superfície da pele até causar desconforto no paciente, o que indica que o limiar nociceptivo foi atingido. O objetivo foi detectar se existia uma correlação significativa entre os dados de avaliação de dor obtidos com a Escala Visual Analógica (EVA) (já estabelecida como uma ferramenta eficaz) e VFE, permitindo a determinação da validade concorrente desta última para a avaliação da dor na queimadura. Além disso, pretendeu-se comparar as correlações entre EVA e VFE com vários parâmetros clínicos, como ansiedade relacionada à dor (medida pelo BPSAS) e uso de analgésico (medido pela quantidade de dipirona usada).

O VFE foi comparado com a EVA por meio de medidas de dor obtidas de 44 pacientes com queimaduras de segundo grau superficial tratados com curativos de sulfadiazina de prata. Uma correlação positiva muito boa e significativa entre os dois métodos foi detectada. Considerando que a EVA é um instrumento amplamente utilizado e repetidamente validado para avaliar a dor em pacientes com queimaduras, (MAHAR *et al*, 2011), isso sugere a VFE como

uma nova ferramenta válida para a avaliação da dor na queimadura.

Embora existam fatores intrínsecos ao paciente ou à doença que possam interferir na avaliação da dor e, principalmente, na correlação entre os diferentes instrumentos de avaliação da dor, após o ajuste dos resultados dos parâmetros clínicos e demográficos iniciais, concluiu-se que essas variáveis não afetam a associação entre as medidas de dor de VFE e EVA, aumentando a precisão da correlação encontrada.

Além disso, quando se analisou a correlação linear entre os dois métodos e as características clínicas e demográficas dos pacientes, observou-se que o método VFE apresenta correlação positiva significativa e moderada com a quantidade de dipirona utilizada e também com os escores da BSPAS. De fato, quando os valores da intensidade global da dor obtidos com VFE e EVA foram estratificados pelo consumo de dipirona, apenas a VFE apresentou medidas significativamente mais altas quando foi utilizada uma quantidade maior de analgésicos. O exposto demonstra que o VFE é mais sensível que o EVA em relação à detecção de maior necessidade de analgésicos e ansiedade associada à queimadura. Em nosso estudo, idade, IMC e ATSC não se correlacionaram com a intensidade global da dor, medida por VFE e EVA. Outros estudos de dor em pacientes com queimaduras não conseguiram demonstrar uma correlação entre a gravidade da dor e os parâmetros demográficos (EVERETT JJ, 1994; CHOINIÈRE M, 1990). Em um estudo recente, apenas uma das escalas avaliadas correlacionou-se com a BSPAS, assim como com o consumo de opióides (WIBBENMEYER *et al.*, 2000).

O fato de o estímulo mecânico ser aplicado à pele saudável nas bordas da ferida e não diretamente na lesão não altera ou diminui os resultados. Sabe-se que as queimaduras causam danos diretos nas terminações nervosas cutâneas e induzem uma reação inflamatória local (Morgan M *et al.*, 2018). Uma liberação prolongada ou intensa de mediadores de dor pode resultar em neurônios "hiperexcitáveis" e subsequente hiperalgesia, que pode ser primária, dentro da área do tecido lesado, bem como secundário, no tecido não lesionado adjacente (Laycock Het al, 2013; Widgerow AD, Kalaria S, 2012; James DL, Jowza M, 2017). A aplicação do filamento EVF na borda da ferida (e não na ferida) diminui o medo e a ansiedade do paciente em relação ao método, além disso, pode permitir a avaliação da dor em pacientes tratados com curativos oclusivos, onde a exposição total da ferida geralmente não é possível.

Atualmente, não entendemos por que a EVA não apresentou correlação positiva com a quantidade de dipirona utilizada e com os escores da BSPAS, como o VFE. Essa diferença pode ocorrer porque, enquanto a EVA avalia a dor espontânea no momento da pergunta do examinador, o VFE avalia a dor provocada pela estimulação mecânica na pele.

Assim, o VFE imita, por exemplo, o desconforto causado por trocas de curativos, fricção de roupas ou simples movimento do membro afetado. A dor provocada por estímulos mecânicos em pacientes com queimaduras tende a causar um manejo da dor mais difícil e pior ansiedade (GRIGGS *et al*, 2017). Assim, hipotetizamos que as modalidades de avaliação sensorial que avaliam especificamente tendem a apresentar uma correlação mais significativa com a quantidade de analgésicos utilizados e os escores da BSPAS.

Para avaliar a dor, vários sistemas de pontuação foram desenvolvidos. Embora existam evidências sugerindo que em pacientes com queimaduras utilizam-se escalas com faces e escalas de cores, a maioria dos estudos aplica a escala numérica de 11 pontos ou a EVA (MAHAR, 2011; SUMMER *et al*, 2007; MARCO; MARCO, 2008). Medidas para avaliar a ansiedade, como o Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE) e as BSPAS são úteis e também frequentemente aplicadas (MAHAR *et al*, 2011). Além disso, existem escalas observacionais comportamentais validadas para uso em pacientes incapazes de se expressar de forma eficaz (por exemplo, a escala de dor COMFORT e o escore FLACC, para crianças pequenas) (CASTRO; LEAL; SAKATA RK, 2013; MARCO; MARCO, 2008). A maioria desses métodos passou por validação repetida e teve bom desempenho em diferentes populações de pacientes, (GRIGGS *et al*, 2017) sendo métodos, portanto subjetivos, influenciados por fatores emocionais e inclinados a qualquer viés de resposta (por exemplo, paciente não entendendo como usar a escala de dor) (FILLINGIM, 2005) ou viés de observador (no caso de escalas de observação comportamental) (GEDALIAHU *et al*, 2016).

Para melhor abordar as diferenças entre as ferramentas correlatas, é importante entender que, enquanto a EVA é um método de autorrelato para avaliar a dor, a VFE pertence à categoria Teste Quantitativo Sensorial (QST). O QST refere-se a um grupo de métodos em que as respostas perceptivas dos pacientes aos estímulos sensoriais quantificáveis são avaliadas para caracterizar a função somatossensorial ou disfunção (TENA *et al*, 2012; CRUZ-ALMEIDA; FILLINGIM, 2014). O uso de modalidades QST, incluindo VFE para avaliação clínica da dor neuropática crônica já é estabelecido na literatura (SCHESTATSKY *al*, 2011; ROLKE *et al*, 2006). Tanto os filamentos de von Frey (VFF) quanto o VFE estão incluídos na categoria QST. O VFF é um conjunto de 20 monofilamentos plásticos de espessura progressivamente crescente, que aplicam uma força que varia de 0,008 a 300 gramas na superfície do corpo.

Os sistemas VFE operam sob princípios semelhantes de VFF, exceto que um único filamento é aplicado com força crescente até que uma resposta de retirada seja eliciada ou a dor seja relatada pelo paciente (MACHIN; KATO; ADAMI, 2019; DEUIS; DVORAKOVA; VETTER, 2017). Em um estudo recente, EVF mostrou uma reprodutibilidade muito boa,

semelhante à VFF, quando aplicada a voluntários sadios e a pacientes cirúrgicos (TENA *et al*, 2012). A principal vantagem do VFE em relação ao VFF é que uma força crescente é aplicada por um único filamento, resultando em diminuição significativa do tempo de exame (DEUIS; DVORAKOVA; VETTER I, 2017; TENA *et al*, 2012). Mesmo assim, até onde sabemos, não existe registro em nenhuma literatura médica de validação do uso de VFE para avaliação de dor em queimadura em humanos.

Uma possível limitação deste estudo é o pequeno número de casos (N = 44) analisados. A replicação de nossos achados com outras amostras clínicas é necessária antes que generalizações possam ser feitas com algum grau de confiança. De fato, a confiabilidade interobservador e teste-reteste precisam ser estabelecidas para confirmar a adequação da VFE. Este estudo restringiu-se a demonstrar a validade concorrente de VFE para avaliação da dor em queimaduras, mas acredita-se que estudos futuros poderão provar sua validade preditiva em relação aos resultados do tratamento da queimadura e validar seu uso para outros tipos de dor. Finalmente, mesmo que o VFE necessite de equipamento especializado e treinamento, é um método clinicamente viável à beira do leito que pode diminuir a influência da resposta e do viés do observador (FILLINGIM, 2005; CRUZ; FILLINGIM, 2014).

16.2 Parte II: Pele de Tilápia (*Oreochromis niloticus*) como curativo em pacientes com queimaduras de segundo grau superficial: avaliação da sensibilidade dolorosa

A segunda parte do estudo realizou uma análise comparativa entre os grupos de voluntários tratados de forma randomizada com os curativos de Sulfadiazina de Prata, totalizando 44 pacientes e Pele de Tilápia, 45 pacientes, ambos os grupos apresentando queimaduras de segundo grau superficial, verificadas na primeira avaliação (visita 1 – V1), antes do início dos tratamentos.

Na avaliação temporal da intensidade da dor nos pacientes de ambos os grupos efetuadas pelo Von Frey eletrônico, foi constatada que nos pacientes tratados com a pele de tilápia houve uma diminuição significativa da dor observada à partir do segundo dia de tratamento comparado com os pacientes tratados com a sulfadiazina de prata, o que segue decrescentemente até a retirada total do curativo. A percepção global avaliada pelo método do Von Frey eletrônico admite que o próprio paciente relacione, durante o teste, o seu limiar doloroso, permitindo que o pesquisador observe, de forma mais precisa, a sensibilidade à dor da área próxima à queimadura quando estimulada. O que observamos com o grupo tratado com pele de Tilápia é que a pele em torno da queimadura apresenta um maior limiar de dor

comparado à sulfadiazina, sugerindo que esses pacientes suportam mais os estímulos mecânicos na pele próxima à lesão. Levando em consideração as atividades de vida diárias, esse efeito permite uma melhor qualidade de vida ao paciente em tratamento com a pele da Tilápia, pois o toque e distensão da pele durante a movimentação do corpo não causa tanto incômodo quando comparado ao grupo sulfadiazina. Isso é observado principalmente de 48 a 72h após a aplicação da pele de Tilápia.

Quando a avaliação da dor era feita através da EVA observou-se uma diferença na área sob a curva e também na cinética dos dias de visita, onde as diferenças entre os grupos apareceu somente na visita 3 (correspondendo a 96 horas após o curativo). Isso mostra uma maior capacidade do teste de Von Frey em detectar diferenças sutis na sensibilidade dolorosa, de forma mais precoce e objetiva, diminuindo o viés emocional. Essa realidade condiz com os estudos de Costa *et al*, (2017), que afirmam que na escala utilizada para mensurar dor (EVA), é possível perceber que os escores máximos (obtidos pelas médias dos escores de dor durante sete dias de tratamento) estão concentrados nos períodos imediatamente antes do banho e curativo e imediatamente depois do banho e curativo. Neste estudo, foi constatado um aumento da dor relatada pelos pacientes avaliados após o curativo, momento em que foi aplicada a EVA.

A avaliação da intensidade temporal da dor realizada com o Von Frey Eletrônico durante os dias de visitas, mostra claramente uma diminuição em gramas da dor nos pacientes tratados com a pele da tilápia, esse resultado era esperado, pois além dos relatos verbais de diminuição do desconforto após a aplicação do primeiro curativo por parte dos pacientes, durante as visitas apenas o curativo secundário era retirado para avaliação no caso do grupo tratado com a pele de tilápia, ao contrário do grupo tratado com a sulfadiazina de prata e esses necessitavam retirar os curativos primário e secundário e ainda passar por uma limpeza para retirada de possíveis depósitos e acúmulos de fibrina e sulfa, causando inevitavelmente mais dor e desconforto. Castro *et al* (2013) completam que o cuidado ao paciente que sofreu um trauma térmico envolverá mudanças diárias de curativos e possivelmente desbridamento.

A intensidade temporal da intensidade da dor efetuada pela escala visual analógica, demonstra através do gráfico de ambos os grupos de tratamento uma queda gradativa dos escores de intensidade da dor nos pacientes tratados com a pele de Tilápia.

Durante a avaliação da dor pudemos observar também até que ponto a ansiedade poderia interferir tanto na avaliação ao estímulo doloroso e como o paciente sentia se diante de todo processo do tratamento.

A avaliação da ansiedade relacionada a procedimentos dolorosos utilizando o instrumento *Burns Specific Pain Anxiety Scale* (BSPAS) foi realizado na segunda troca (V3),

coincidindo com a abertura do curativo secundário dos pacientes tratados com a pele de tilápia. Comparando os dois grupos não houve diferença significativa nos relatos. Pudemos observar que independente do tratamento escolhido a ansiedade esteve presente em cada troca de curativo, de forma moderada ou leve, relacionada a dor ou não, porém nos pacientes tratados com a pele de tilápia a ansiedade apresentava-se de forma controlada pois o paciente tinha conhecimento de que não passaria por estímulo doloroso, como a lavagem e troca de curativo primário.

A dor da queimadura, em um primeiro momento, é fruto da estimulação direta, maciça e prolongada dos nociceptores presentes nos tecidos lesados. A analgesia da dor nesta fase é importante (READY; EDWARDS, 1995). Durante o tratamento de ambos os grupos o uso de analgésico era permitido e orientado desde que o paciente não pudesse suportar o incômodo e não fizesse uso até seis horas antes do retorno para avaliação e troca de curativo. A dipirona foi a droga utilizada e constatou-se que a quantidade necessária para a analgesia dos pacientes tratados com Pele de Tilápia foi significativamente menor que a necessária para a analgesia dos sujeitos tratados com Sulfadiazina de Prata. Houve uma correlação positiva entre a dor e o consumo de dipirona, onde no grupo Tilápia houve tanto a diminuição da dor como um menor consumo de analgésico. O instrumento com melhor precisão para detectar essa correlação foi o Von Frey eletrônico, como descrito anteriormente. A diminuição do desconforto ocasionou a diminuição do consumo de analgésico, não sendo necessário até mesmo após o primeiro dia de aplicação da pele, ao contrário dos tratados com a sulfadiazina de prata, que necessariamente passaram por processo de lavagem e às vezes desbridamento da ferida, sendo necessário o uso de analgésico para aliviar o desconforto após a troca de curativo.

A população do estudo envolveu de forma equivalente os dois gêneros. Observando as diferenças entre os tratamentos, quando comparados os dois gêneros, observamos uma diminuição da intensidade da dor nos pacientes que foram tratados com a pele da Tilápia do gênero masculino. Muitos estudos avaliam as diferenças na sensibilidade dolorosa entre os sexos, entre eles os de Dellarozza *et al* (2016); Maurer, (2016). Estes sugerem que a participação dos hormônios gonadais na modulação neurológica da dor pode representar uma importante causa dessa diferença na presença de dor entre os gêneros. Nesses estudos o gênero masculino apresentou uma maior resistência à dor. Em estudos mais aprofundados sobre gênero, Fillingim *et al.*(2017) afirmam que o gênero de um indivíduo não tem influência direta na dor, mas que as diferenças de gênero na dor refletem os efeitos de outros processos biológicos e psicossociais (p. ex.: hormônios sexuais, respostas inflamatórias, papéis de gênero, enfrentamento da dor).

Na avaliação global da intensidade da dor, estratificados conforme a idade constatou-se que, entre os pacientes com idade menor ou igual a 40 anos, a intensidade global da dor verificada no grupo tratado com Pele de Tilápia foi significativamente menor que a observada no grupo tratado com Sulfadiazina de Prata. Nos pacientes saudáveis considerados adultos jovens a preservação da massa muscular pode estar ligada a uma maior resistência à dor, contrariamente a perda natural de massa muscular após os 40 anos contribui para uma maior sensibilidade a dor (FILLINGIM *et al*,2017).

Avaliação global da intensidade da dor conforme a percentagem da área da superfície corporal total queimada (% ASCTQ) concluiu que entre os pacientes com percentagem da área da superfície corporal total queimada maior que 2,5%, a intensidade global da dor verificada no grupo tratado com Pele de Tilápia foi significativamente menor que a observada no grupo tratado com Sulfadiazina de Prata. Desta forma, mesmo com uma área maior a 2,5% os pacientes tratados com a pele de Tilápia beneficiaram-se quanto a intensidade de diminuição da dor. Assim como na avaliação global da intensidade da dor conforme o número de segmentos corporais afetados constatou-se que, entre os pacientes com acometimento de 1 segmento corporal, a intensidade global da dor verificada no grupo tratado com Pele de Tilápia foi significativamente menor que a observada no grupo tratado com Sulfadiazina de Prata.

Na avaliação global da intensidade da dor, estratificados conforme o mecanismo da queimadura, constatou-se que, entre os pacientes cuja queimadura foi provocada por escaldadura, a intensidade global da dor verificada no grupo tratado com Pele de Tilápia foi significativamente menor que a observada no grupo tratado com Sulfadiazina de Prata. Dentre as maiores causas de queimaduras, os acidentes por escaldadura obteve maior índice, a maioria ocorridas em meio domiciliar ou rotineiramente laboral. Diversos estudos comprovam essa realidade, como os de Mola et al (2018) e Arruda (2017), estes completam que os líquidos quentes e chamas são os agentes etiológicos da maioria das queimaduras. A pele de Tilápia é comprovada como um tratamento adequado nas queimaduras de segundo grau superficiais ocasionadas por escaldadura, tendo em vista a diminuição da intensidade da dor nos pacientes tratados por esse curativo.

Após randomização do paciente recém-chegado, era realizado o procedimento de preparação da pele para o curativo, após limpeza da área queimada a pele de Tilápia ou gases contendo pomada a base de sulfadiazina de prata eram aplicadas. O retorno do paciente era marcado a cada três dias para as coberturas com a pele de Tilápia, e em dias alternados para os tratados com sulfa. Constatou-se que o número de curativos realizados nos pacientes tratados

com Pele de Tilápia foi significativamente menor que o número de curativos realizados nos voluntários tratados com Sulfadiazina de Prata. Essa diferença demonstrou resultados positivos no que diz respeito à manipulação da pele lesada, e conseqüentemente a diminuição da dor e ansiedade do paciente. A diminuição de custos com materiais nos pacientes tratados com a pele de Tilápia também está incluída nesse parâmetro.

A completa reepitelização da pele após o tratamento com a pele de Tilápia, foi observada por volta do 8° a 10° dia à partir do início do tratamento. Entre os dois grupos tratados, constatou-se que o número de dias até a completa reepitelização verificado no grupo Pele de Tilápia foi significativamente menor que o observado no grupo Sulfadiazina de Prata.

Diante dos nossos resultados, vimos que apesar da pele da Tilápia ser mais eficiente na diminuição da dor e da ansiedade dos pacientes, comparando com os pacientes tratados com o curativo tradicional com o creme de sulfadiazina de prata, o período de cicatrização não pareceu ser muito diferente apesar de ter apresentado diferença estatística entre os grupos. A diferença de cicatrização de, em média 12 horas, sugere que a diminuição da dor e do consumo de analgésicos não é devido a uma cicatrização mais rápida, mas provavelmente devido ao efeito oclusivo que a pele proporciona, ou então a um efeito analgésico/anti-inflamatório, favorecendo desta forma a prevenção de infecções por manipulação e conforto durante o tratamento.

Durante todo estudo pudemos observar na prática que as queimaduras são lesões de caráter físico e emocional, com isso a dor foi cuidadosamente abordada nesse estudo. Tentamos demonstrar que o Von Frey Eletrônico é um método confiável e prático de aferição da dor e que a pele de Tilápia como xenoenxerto, comparado com o método convencional, o creme de sulfadiazina de prata à 1%, demonstrou que a pele contribuiu para diminuição da dor, principalmente durante as atividades do cotidiano, desta forma reduzindo o consumo de analgésico. A redução do número de curativos também mostrou-se um fator favorável para a redução da dor, da ansiedade, dos custos e do trabalho da equipe envolvida.

Alguns fatores como a necessidade de treinamento da equipe para o manuseio correto do VFE ou mesmo adquirir o referido instrumento, podem ser considerados limitantes no nosso estudo. Outro fator, nesse sentido, é o fato da pele de Tilápia ser um curativo do tipo oclusivo e o creme de sulfadiazina de prata à 1% não. Desta forma, estudos adicionais precisam ser realizados para entender o mecanismo, em que uma possível hipótese do mecanismo de diminuição da dor da queimadura refere-se ao possível efeito anti-inflamatório e/ou analgésico que a pele possa estar induzindo, além do simples efeito oclusivo. Assim, futuros estudos experimentais e clínicos já estão sendo conduzidos na investigação desses mecanismos e contribuirão para acrescentar resultados ainda mais confiáveis a nossa pesquisa.

17 CONCLUSÃO

a) A respeito da validade concorrente do Von Frey eletrônico na avaliação de pacientes queimados tratados com sulfadiazina de prata, podemos concluir que:

b) Há uma correlação muito boa entre o Von Frey Eletrônico e EVA na intensidade global da dor;

c) As características clínicas e demográficas não influenciam a avaliação da dor pelo teste de Von Frey;

d) Houve correlação positiva entre a dor e o consumo de dipirona e ansiedade somente quando a avaliação foi feita pelo teste de Von Frey sendo esse mais sensível do que a EVA;

e) O Von Frey eletrônico pode ser usado como um instrumento de avaliação da dor em pacientes queimados.

f) A respeito da avaliação de dor nos pacientes queimados e tratados com Pele de Tilápia, podemos concluir que:

g) O tratamento de queimaduras com a Pele de Tilápia mostrou um menor índice global de dor do que a sulfadiazina de prata, acontecendo de forma mais precoce, a partir da visita 3 durando até o fim do tratamento;

h) Não houve diferença na avaliação da ansiedade relacionada a procedimentos dolorosos comparando os dois grupos;

i) O tratamento de queimaduras com a Pele de Tilápia mostrou um menor consumo de dipirona, menor número de dias de total reepitelização e um menor número de curativos.

REFERÊNCIAS

AIRES, M. **Fisiologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

ALMEIDA, V.L. **A avaliação da dor no doente cirúrgico com alterações cognitivas**. 2015.

Disponível em:

<http://www.repositorio.ipv.pt/bitstream/10400.19/3052/1/ALMEIDA%2C%20VeraLuciaBarbosa%20DM.pdf>. Acesso em: 22 maio 2019.

ALVES, A. P. N.N. et al. Avaliação microscópica, estudo histoquímico e análise de propriedades tensiométricas da pele de tilápia do Nilo. **Rev. Bras. Queimaduras**, v.14, n. 3, p. 203-210, 2015.

ALVES NETO, O. et al. **Dor: Princípios e prática**. São Paulo: Grupo A, 2011.

AMTHOR, F. **Neurociência Para Leigos**. 2. ed. [S.l.]: Starlin Alta Editora e Consultoria Eireli, 2017.

ARAÚJO, M.H.H.P.O. et al. Uso do Ácido Hialurônico e da Película de Biocelulose no tratamento tópico de queimadura. **Revista Brasileira de Queimaduras**, Goiânia, v.16, n.2, p.135-138, set. 2017. Disponível em: <http://www.rbqueimaduras.com.br/details/375/pt-BR/uso-do-acido-hialuronico-e-da-pelicula-de-biocelulose-no-tratamento-topico-de-queimadura>. Acesso em: 16 maio 2019.

ASHMAWI, H.; FREIRE, G. Sensibilização periférica e central. **Rev. Dor**, São Paulo, v. 17, 2016. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1806-00132016000500031&script=sci_arttext&tlng=pt. Acesso em: 22 ago. 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**, v. 9, p. 915-919, 2011. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-62252011000400024. Acesso em: 22 ago. 2018.

BRANSKI, L.K.; HERNDON, D.N.; CELIS, M.M. et al. Amnion in the treatment of pediatric partial-thickness facial burns. **Burns**, v. 34, p. 393–9, 2008. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0305417907001519?via%3Dihub>. Acesso em: 22 abr. 2019.

BATALHA, LM. **Avaliação da dor: Manual de estudo**. Coimbra: Escola superior de enfermagem de Coimbra, 2016. Disponível em:

<https://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKewierezwgsLiAhWsGbkGHdSJBukQFjAAegQIABAC&url=https%3A%2F%2Frepositorio.ese.nfc.pt%2Fprivate%2Findex.php%3Fprocess%3Ddownload%26id%3D120681%26code%3Dfd5f4159798001777d637a7194e68c721a1609f9&usq=AOvVaw1GKCOLzShFQ7SB4UAqAUum>. Acesso em: 24 abr. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Cartilha para tratamento de emergência das queimaduras**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 20 p. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cartilha_tratamento_emergencia_queimaduras.pdf. Acesso em: 22 ago. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 604 p. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Livros/LivroPCDT_VolumeIII.pdf. Acesso em: 22 ago. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Queimados**. Departamento de Atenção Especializada. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017. <http://portalms.saude.gov.br/component/content/article/842-queimados/40990-queimados>. Acesso em: 22 ago. 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Portaria SAS/MS nº 1083, de 02 de outubro de 2012**. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas/Dor Crônica. /Revoga a Portaria nº 859/SAS/MS, de 04 de novembro de 2002. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/novembro/23/Dor-Cronica---PCDT-Formatado---com-escala-de-dor-LANSS.pdf>. Acesso em: 22 ago. 2018.

BRINGEL, F. A. **Morphofunctional evaluation of human skin preserved in glycerol and exposed to gamma radiation: a study in athymic mice**. 2011. 48f. Tese (Doutorado em ciências) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/85/85131/tde-10082011-182943/publico/tese.pdf>. Acesso em: 20 nov. 2019.

BYERS, J.F.; BRIDGES, S.; KIJEK, J.; LABORDE, P. Burn patients' pain and anxiety experiences. **J Burn Care Rehabil.**, v. 22, p. 144–9, 2001. Disponível em: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=11302603>. Acesso em: 22 abr. 2019.

BROUGHTON, V. **Book Review: Essential Thesaurus Construction**. London: Facet Publishing, 2006. 296p.

CASTRO, R.J.A.; LEAL, P.C.; SAKATA, R.K. Pain management in burn patients. **Brazilian J Anesthesiol.**, v. 63, n. 1, p. 149–53, 2013.

CHANDA, J.; RAO, S.B.; MOHANTY, M.; MURALEEDHARAN, C.V.; ARTHUR, V.L.; BHUVANESHWAR, G.S.; VALIATHAN, M.S. Use of glutaraldehyde-gentamicin-treated bovine pericardium as a wound dressing. **Biomaterials**, v. 15, p. 68-70, 1994. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0142961294902003?via%3Dihub>. Acesso em: 22 set. 2019.

CHATTOPADHYAY, S.; RONALD, T. Collagen-Based Biomaterials for Wound Healing. NIH Public Access. **Biopolymers**, v. 101, n. 8, p. 821–833, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4203321/pdf/nihms575649.pdf>. Acesso em: 21 mar. 2019.

CHOINIÈRE, M.; MELZACK, R.; GIRARD, N.; RONDEAU, J.; PAQUIN, M.J. Comparisons between patients' and nurses' assessment of pain and medication efficacy in severe burn injuries. **Pain.**, v. 40, n. 2, p. 143-52, 1990. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/030439599090065L>. Acesso em: 20 maio 2019.

COSTA, G.O.P.; SILVA, J.A.; SANTOS, A.G. Perfil clínico e epidemiológico das queimaduras: evidências para o cuidado de enfermagem. **CiêncSaúde**, v. 8, n. 3, p. 146-55, 2016.

CRUZ-A, Y.; FILLINGIM, R. B. Can quantitative sensory testing move us closer to mechanism-based pain management? **Pain Med.**, v. 15, n. 1, p. 61–72, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3947088/>. Acesso em: 24 ago. 2019.

DEUIS, J.R.; DVORAKOVA, L.S.; VETTER, I. Methods Used to Evaluate Pain Behaviors in Rodents. **Front Mol Neurosci.**, v. 10, n. 284, 2017.

DELLAROZA, M.S.G.; FURUYA, R.K.; CABRERA, M.A.S. et al. Caracterização da dor crônica e métodos analgésicos utilizados por idosos da comunidade. **RevAssocMed Bras.**, v. 54, p. 36-41, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v54n1/18.pdf>. Acesso em: 21 jul. 2019.

ECHEVARRÍA-GUANILO, M.E. **Validação da Burns Specific Pain Anxiety Scale – BSPAS e da ImpactofEventScale – IES para brasileiros que sofreram queimaduras.** 2009. 185p. Tese (Doutorado em enfermagem) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009. Disponível em: <http://pct.capes.gov.br/teses/2009/33002010120P5/TES.PDF>. Acesso em: 23 abr. 2019.

EVERETT, J.J.; PATTERSON, D.R.; MARVIN, J.A.; MONTGOMERY, B.; ORDONEZ, N.; CAMPBELL, K. Pain assessment from patients with burns and their nurses. **J BurnCareRehabil.**, v. 15, n. 2, p. 194-8, 1994. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8195264>. Acesso em: 21 jul. 2019.

FILLINGIM R: Pain measurement in humans. In: HOLDCROFT, A.; JAGGAR, S. (Eds): **Core Topics in Pain.** Cambridge: Cambridge University Press, 2005. p. 71-78. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15570802>. Acesso em: 24 ago. 2019.

FILLINGIM, R.B. Individual differences in pain: understanding the Mosaic that makes pain personal. **Pain.**, v. 158, p. S11-8, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5350021/>. Acesso em: 18 jul. 2018.

GUIMARÃES, M.A.; SILVA, F.B.; ARRAIS, A. A atuação do psicólogo junto a pacientes na Unidade de Tratamento de Queimados. **RevBras Queimaduras**, v. 11, n. 3, p. 128-134, 2012. Disponível em: <http://rbqueimaduras.org.br/how-to-cite/118/pt-BR>. Acesso em: 20 ago. 2019.

HETTIARATCHY, S.; DZIEWULSKI, P. ABC of burns: pathophysiology and types of burns. **Br med j.**, v. 328, n. 453, p. 1427–9, 2004. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC421790/>. Acesso em 20 jan. 2019.

INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN. **Pain Terms, A Current List with Definitions and Noterou Usage**. Seattle: IASP Press, 2020. Disponível em: <https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/Content.aspx?ItemNumber=1673>. Acesso em : 30 dez. 2019.

JAMES, D.L.; JOWZA, M. Principles of Burn Pain Management. **ClinPlastSurg.**, v. 44, n. 4, p. 737–47, 2017. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0094129817300871>. Acesso em: 28 jul. 2019.

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

KANDEL, E.R.; SCHWARTZ, J.H.; JESSELL, T.M. **Princípios da Neurociência**. 5. ed. São Paulo: Manole, 2014.

KAZANOWSKI, M.; LACCETTI, M. **Dor: fundamentos, abordagem clínica, tratamento**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A, 2005.

KIERSZENBAUM AL. **Histologia e biologia celular: uma introdução à patologia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. p.168-70.

LENT R. **Neurociência da Mente e do Comportamento**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

LIMA, J *et al.* Characterization of the microbiota of the skin and oral cavity of *Oreochromis Niloticus*. **J. Health Biol Sci.**, v. 4, n. 3, p. 193-197, 2016. Disponível em: <https://periodicos.unichristus.edu.br/jhbs/article/view/767>. Acesso em: 22 jul. 2019.

LIMA, J. *et al.* Uso da pele de tilápia (*Oreochromis niloticus*), como curativo biológico oclusivo, no tratamento de queimaduras. **Rev. Bras Queimaduras**, v.16, n.1, p.10-17, 2017. Disponível em: <http://www.rbqueimaduras.org.br/details/341/pt-BR/uso-da-pele-de-tilapia--oreochromis-niloticus---como-curativo-biologico-occlusivo--no-tratamento-de-queimaduras>. Acesso em: 21 maio 2018.

LIMA, J. *et al.* Innovate Burn Tratmente Using Tilápia Skin As a Xenograft : A Phase II Randomized Controled Trial. **Jornal os BurnCare e Research**, v. 1, n. 1, 2019. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04202289>. Acesso em: 21 nov. 2019.

LIMA J. *et al.* Pediatric Burn Treatment Using Tilapia Skin as a Xenograft for Superficial-Partial Thickness Wounds: a Pilot Study. **J Burn Care Res.**, v. 10, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31504615>. Acesso em: 20 nov. 2019.

MAHAR, P.D.; WASIAK, J.; LOUGHLIN, C.J.O.; CHRISTELIS, N.; ARNOLD, C.A.; SPINKS, A.B. *et al.* Frequency and use of pain assessment tools implemented in randomized controlled trials in the adult burns population: A systematic review. **Burns**, v. 38, n. 2, p. 147–54, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22032806>. Acesso em: 21 maio 2018.

MACHIN, H.; KATO, E.; ADAMI, C. Quantitative sensory testing with Electronic von Frey Anaesthesiometer and von Frey filaments in non-painful cats: a pilot study. **Vet Anaesth Analg.**, v. 46, n. 2, p. 251-254, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30709737>. Acesso em: 21 set. 2019.

MARCO, C.A.; MARCO, A.P. Assessment of pain. **Emerg Dep Analg Na Evidence- Based Guid.**, v. 101, n. 1, p. 10–8, 2008. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1197/j.aem.2006.04.020>. Acesso em: 20 dez. 2018.

MAURER, A.J.; LISSOUNOV, A.; KNEZEVIC, I. *et al.* Pain and sex hormones: a review of current understanding. **Pain Manag.**, v. 6, p. 285-96, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.2217/pmt-2015-0002>. Acesso em: 24 jun. 2018.

MELZACK, R.; TORGERSON, W.S. On the language of pain. **Anesthesiology**, v. 34, n. 1, p. 50-9, 1971. Disponível em: <https://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=1942256>. Acesso em: 20 jul. 2018.

MELZACK R. Concepts of pain measurement. In: MELZACK, R. **Pain measurement and assessment**. New York: Raven Press, 1983. p.1-5. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039610905703819>. Acesso em: 21 maio 2018.

MERSKEY H. Terms and taxonomy: paper tools at the cutting edge of study. In: MERSKEY, H.; LOESER, J.D.; DUBNER, R. (Eds.). **The paths of pain 1975–2005**. Seattle: IASP Press, 2005. p. 329–37. Disponível em: https://journals.lww.com/pain/Citation/2008/12000/New_pain_terminology__A_work_in_progress.3.aspx. Acesso em: 21 maio 2108.

METSAVAHT, L. **Queimaduras e suas cicatrizes**. 2017. Disponível em: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20179401>. Acesso em: 19 fev. 2019.

MONTANARI, T. **Histologia: texto, atlas e roteiro de aulas práticas**. 3. ed. Porto Alegre: Edição do Autor, 2016.

MORAIS, I.H.; DAGA, H.; PRESTES, M.A. Crianças queimadas atendidas no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba: perfil epidemiológico. **Rev Bras Queimaduras**, v. 15, n. 4, p. 256-260, 2016. Disponível em: <http://www.rbqueimaduras.com.br/details/323/pt-BR>. Acesso em: 20 ago. 2018.

MORGAN, M.; DEUIS, J.R.; FRØSIG-JØRGENSEN, M.; LEWIS, R.J.; CABOT, P.J.; GRAY, P.D. Burn Pain: A Systematic and Critical Review of Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment. **PainMed.**, v. 19, n. 4, p. 708-734, 2018. Disponível em: <https://academic.oup.com/painmedicine/article/19/4/708/4201745>. Acesso em: 21 jan. 2018.

MOSER, H.H. *et al.* Uso de curativos impregnados com prata no tratamento de crianças queimadas internadas no Hospital Infantil Joana de Gusmão. **Rev Bras Queimaduras**, v. 13, n. 3, p. 147-53, 2014. Disponível em: <http://www.rbqueimaduras.com.br/details/214/pt-BR/uso-de-curativos-impregnados-com-prata-no-tratamento-de-criancas-queimadas-internadas-no-hospital-infantil-joana-de-gusmao>. Acesso em: 22 jul. 2018.

NASCIMENTO, E.G.; SAMPAIO, T.B.; MEDEIROS, A.C.; AZEVEDO, E.P. Evaluation of chitosan gel with 1% silver sulfadiazine as an alternative for burn wound treatment in rats. **Acta Cir Bras.**, v. 24, n. 6, p. 460-5, 2009. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-86502009000600007. Acesso em: 25 maio 2019.

OLIVEIRA et al. Controle da dor em crianças vítimas de queimaduras. **Revista saúde**, v.7, n.3, p.56-64, 2013. Disponível em: <http://revistas.ung.br/index.php/saude/article/view/1551/1323>. Acesso em: 24 jul. 2018.

OLIVEIRA, B.G.; GOUVEIA, G.B.; AZEVEDO, E.S. Atualidades em curativos de grandes queimados. In: MALAGUTTI, W.; KAKIHARA, C.T. **Curativos, estomias e dermatologia: uma abordagem multiprofissional**. São Paulo: Martinari, 2011. p.549-59.

OLIVEIRA A.F; FERREIRA L.M. Procedimentos no atendimento para queimaduras nas mãos na fase aguda. **Revista Brasileira de cirurgia plástica**, v. 32, n. 2, 2017. Disponível em: <http://www.rbcp.org.br/details/1844/procedimentos-no-atendimento-para-queimaduras-nas-maos-na-fase-aguda>. Acesso: 21 mar. 2019.

OLIVEIRA A.P; PERIPATO L.A. A cobertura ideal para tratamento em paciente queimado: uma revisão integrativa da literatura. **Rev Bras Queimaduras**, v. 16, n. 3, p. 188-93, 2017. Disponível em: <http://www.rbqueimaduras.com.br/details/392/pt-BR/a-cobertura-ideal-para-tratamento-em-paciente-queimado--uma-revisao-integrativa-da-literatura> .Acesso em: 30 maio 2019.

PERTELINE et al. **Emergências Clínicas**. São Paulo: Martinari, 2014.

PICCININ, M; SCHWARTZ, J. **Histology**. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518980/>. Acesso: 01 mar. 2019.

PRESTES, R. C. **Colágeno e seus derivados: características e aplicações em produtos cárneos**. **CientCiêncBiolSaúde**, v. 15, n. 1, 2013. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/122273>. Acesso em: 21 maio 2019.

READY, L.B.; EDWARDS, W.T. Tratamento dador aguda. **Rj. Revinter.**, v. 81, 1995.

ROLKE, R.; MAGERL, W.; CAMPBELL, K.A.; SCHALBER, C.; CASPARI, S. et al. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. **Eur J Pain.**, v. 10, p. 77–88, 2006. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/j.ejpain.2005.02.003>. Acesso em: 22 agosto.2019.

ROSSI, L.A.; CAMARGO, C.; SANTOS, C.M.N.M.; BARRUFFIN, R.C.P.; CARVALHO, E.C. A dor da queimadura: terrível para quem sente, estressante para quem cuida. **Rev Latino-AmEnferm.**, v. 8, n. 3, p. 18-26, 2000. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692000000300004. Acesso em: 23 ago. 2018.

SANTOS, M.A.; FRAGA, L.O.T.; AGUIAR, R.S.; ALBUQUERQUE, N.M.Q.; RIBEIRO R.F.F., BORGES, K.S. et al. Perfil epidemiológico da violência envolvendo queimaduras no Brasil: um recorte de 2009-2015. **RevBras Queimaduras**, v. 16, p. 1-28, 2017. Disponível em: <http://www.rbqueimaduras.com.br/content/imagebank/pdf/v16n2s1.pdf>. Acesso em: 22 jul. 2018.

SCHESTATSKY, P.; STEFANI, L.C.; SANCHES, P.R.; PEREIRA, D.; LUCENA, I.; TORRES, S. et al. Validation of a Brazilian quantitative sensory testing (QST) device for the diagnosis of small fiber neuropathies. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 69, n. 6, p. 943-948, 2011. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-82X2011000700019&script=sci_arttext&tlng=es. Acesso em: 22 jul. 2018.

SINGER, A.D.; CLARK, R.A.F. Cutaneous wound healing. **New Engl J Med.**, v. 341, p. 738-46, 1999. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199909023411006>. Acesso em: 22 jul. 2018.

SHOULDERS, M. Collagen tabilistrustructure and sty.nih public. **Rev Biochem.**, v. 78, p. 929–958, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2846778/pdf/nihms177264.pdf>. Acesso em: 28 mar. 2019.

SILVA, J.F.M.; ARRUDA, F.C.F.; MEIRELLES, R.P.C.; VALADÃO JÚNIOR, W.J. Perfil epidemiológico dos pacientes internados na unidade de queimaduras do hospital de urgências governador Otávio Lages de Siqueira - HUGOL. **RevBras Queimaduras**, v. 26, p. 1-16, 2017. Disponível em: <http://www.rbqueimaduras.com.br/content/imagebank/pdf/v16n2s1.pdf>. Acesso em: 22 jul. 2018.

SILVA, J.P.; COLOMBO-SOUZA, P. Perfil alimentar de pacientes internados por queimaduras em hospital público especializado. **RevBras Queimaduras**, v. 16, n. 1, p. 3-9, 2017. Disponível em: <http://www.rbqueimaduras.org.br/details/340/pt-BR/perfil-alimentar-de-pacientes-internados-por-queimaduras-em-hospital-publico-especializado>. Acesso em: 22 maio 2018.

SUMMER, G.J.; PUNTILLO, K.A.; MIASKOWSKI, C.; GREEN, P.G.; LEVINE, J.D. Burn Injury Pain: The Continuing Challenge. **J Pain.**, v. 8, n. 7, p. 533–48, 2007. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1526590007005123>. Acesso em: 22 jul. 2018.

TELES, R. et al. Tratamento de queimadura de segundo grau superficial em face e pescoço com heparina tópica: estudo comparativo, prospectivo e randomizado. **RevBrasCirPlást.**, v. 27, n. 3, p. 383-6, 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbcp/v27n3/09.pdf>. Acesso em: 24 maio 2018.

TENA, B.; ESCOBAR, B.; ARGUIS, M.J.; CANTERO, C.; RIOS, J.; GOMAR, C. Reproducibility of electronic von Frey and von Frey monofilamentstesting. **Clin J Pain.**, v. 28, n. 4, p. 318-23, 2012. Disponível em: https://journals.lww.com/clinicalpain/Abstract/2012/05000/Reproducibility_of_Electronic_von_Frey_and_von.6.aspx. Acesso em: 23 jul. 2018.

WIBBENMEYER, L.; SEVIER, A.; LIAO, J.; WILLIAMS, I.; LATENSER, B.; LEWIS, R.; KEALEY, P.; ROSENQUIST, R. Evaluation of the usefulness of two established pain assessment tools in a burn population. **J BurnCare Res.**, v. 32, n. 1, p. 52-60, 2011. Disponível em :<https://academic.oup.com/jbcr/article-abstract/32/1/52/4588161>. Acesso em: 21 ago. 2018.


WIDGEROW, A.D.; KALARIA, S. Pain mediators and wound healing - Establishing the connection. **Burns.**, v. 38, n. 7, p. 951–9, 2012. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0305417912001830>. Acesso em: 23 mai.2018.

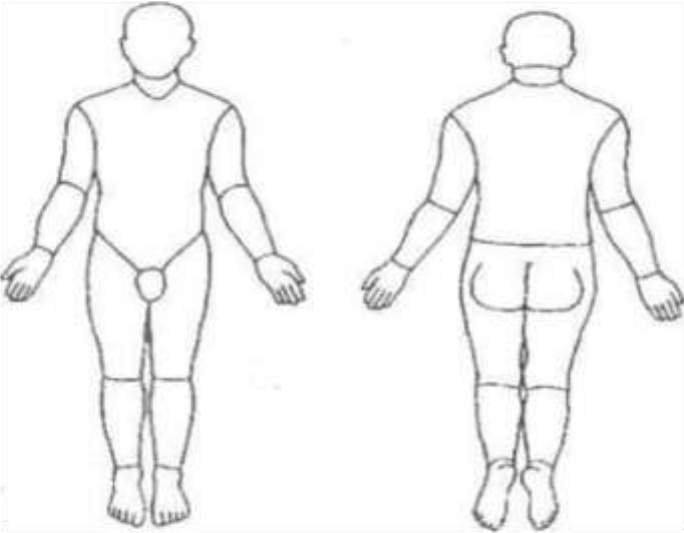
WILLIAMS, J.B.W. Mental Health Status, Functioning and Disabilities Measures. In: RUSH, A.J. **Handbook of psychiatric measures**. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000. p. 100-102.

WOLFRAM et al. Hypertrophic scars and keloids. Review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management. **DermatolSurg**, v. 35, p. 171–81, 2009. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.2165/00128071-200304040-00003>. Acesso em 22 ago. 2018.

YIN, K.*et al*, I. Transcriptomic and behavioural characterisation of a mouse model of burn pain identify the cholecystokinin 2 receptor as an analgesic target. **Mol. Pain**, v. 12, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27573516>. Acesso em: 22 mar. 2019.

APÊNDICE A - FICHA CLÍNICA

	Centro de Pesquisa Clínica: Unidade de Farmacologia Clínica FICHA CLÍNICA - CRF	Código Voluntário:	
		Nº Rand.:	Grupo:

AVALIAÇÃO DA DOR POR MEIO DE ALGÔMETRO DE PRESSÃO			
Localização			
Profundidade	Superficial <input type="checkbox"/>	Profunda <input type="checkbox"/>	
Área de Superfície Corporal Queimada	%		
Circular o local da lesão e marcar com "1, 2, 3 e 4" os 4 locais de medida no lado da lesão e no lado controle. Escolher somente 1 lesão para a medida.			
			

Data: ___/___/___ Visita No: _____

Data: ___/___/___ Visita No: _____

LESÃO		CONTROLE	
Local	Medidas Algômetro	Local	Medidas Algômetro
1		1	
2		2	
3		3	
4		4	
MÉDIA		MÉDIA	

LESÃO		CONTROLE	
Local	Medidas Algômetro	Local	Medidas Algômetro
1		1	
2		2	
3		3	
4		4	
MÉDIA		MÉDIA	

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO E LIVRE ESCLARECIMENTO



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

DADOS SOBRE A PESQUISA

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: "AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA PELE DE TILÁPIA (*Oreochromis niloticus*) COMO CURATIVO BIOLÓGICO OCLUSIVO NO TRATAMENTO DE QUEIMADURAS: ESTUDO FASE III".

LOCAIS DA PESQUISA: NÚCLEO DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ (NPDM-UFC); CENTRO DE TRATAMENTO DE QUEIMADOS DO INSTITUTO DR. JOSÉ FROTA (CTQ-JF).

NOME DO INVESTIGADOR PRINCIPAL: EDMAR MACIEL LIMA JUNIOR

INFORMAÇÕES AO PARTICIPANTE DA PESQUISA

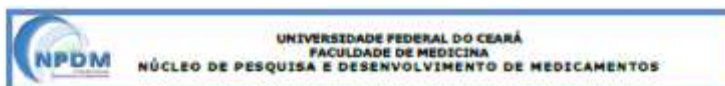
Você está sendo convidado a participar de um estudo de pesquisa clínica e o documento que se segue tem por objetivo explicar por que a pesquisa está sendo realizada e o que ela envolverá.

A pesquisa clínica será conduzida por um médico(a) Centro de Tratamento de Queimados (CTQ) do Instituto Dr. José Frota (IJF). O estudo tem como objetivo avaliar a eficácia da utilização da pele de tilápia-do-Nilo (*Oreochromis niloticus*), como curativo, na cicatrização de feridas produzidas por queimaduras.

Antes que você decida fazer parte deste estudo é importante que você leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos.

Esta página e as próximas contêm informações sobre a sua participação no estudo. O médico (a) do estudo discutirá com você e responderá qualquer dúvida que você possa ter. A participação no estudo é voluntária e depende exclusivamente da sua vontade e você está livre para retirar-se do mesmo a qualquer momento.

Estas informações servem para protegê-lo(a). Isto faz parte dos padrões de ética adotados no Brasil e no mundo para a realização de quaisquer estudos com seres humanos. O termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) é um documento que explica o que vai ser realizado durante o estudo. Você somente poderá participar do estudo se você concordar e assinar este termo, portanto, se após a explicação do estudo restar alguma dúvida, não assine o TCLE antes que esta dúvida seja devidamente esclarecida.



DESENHO DO ESTUDO E OBJETIVOS

Este estudo visa investigar se o uso da pele de tilápia-do-Nilo (*Oreochromis niloticus*), como curativo possui efeito positivo sobre a cicatrização de feridas produzidas por queimaduras quando comparado àqueles produzidos pela terapia já utilizada no sistema público de saúde (sulfadiazina de prata), quanto ao número de trocas de curativos e anestésias ou analgésias utilizadas até a cura da lesão.

Para que possamos avaliar realmente se o uso da pele de tilápia-do-Nilo traz algum benefício quando comparado com o tratamento convencional, você participará em um dos seguintes grupos de tratamento, que será escolhido por sorteio, e permanecerá durante todo o estudo:

Grupo	TRATAMENTO
Teste	Pele de Tilápia-do-Nilo (<i>Oreochromis niloticus</i>) esterilizada
Controle	Sulfadiazina de Prata - Creme dermatológico 10 mg/g

Serão realizadas avaliações e questionários médicos para verificar os efeitos do tratamento que você utilizará. Estes questionários serão comparados nos períodos: antes, durante e após o tratamento.

EU POSSO PARTICIPAR DO ESTUDO?

Para participar do estudo você passará por uma avaliação clínica com um médico(a), que irá inicialmente avaliar o grau e a profundidade de sua queimadura, checar sua saúde de modo geral e verificar se você se enquadra nos critérios para participação no estudo.

O QUE EU TEREI DE FAZER?

Se concordar em participar, você será acompanhado pela equipe de pesquisadores e será solicitado a comparecer aproximadamente 7 (sete) vezes para participar do estudo da seguinte forma:

Primeira Consulta - Visita 1: Nesta consulta o estudo será explicado a você em detalhes. Uma vez que você achar que entendeu toda a informação recebida, e após decidir fazer parte do estudo, será solicitado a assinar este termo de consentimento informado (ver última página). Nesta consulta, após a assinatura do consentimento informado será avaliada a sua condição de saúde. Você será examinado por um médico(a) para verificar se você se enquadra nos critérios para participação. O médico irá avaliar o grau e a profundidade da sua queimadura e lhe perguntará se você teve ou tem alguma doença e se você faz uso de algum medicamento. Uma pessoa treinada da equipe irá medir o seu peso e altura, seu pulso, sua temperatura e sua pressão arterial. O médico irá aplicar alguns questionários e irá realizar um sorteio para saber em qual grupo de tratamento você irá participar (teste ou controle) e, em seguida, irá preparar e aplicar o curativo de acordo com o grupo. Sua queimadura será fotografada.



Será solicitado que você compareça ao Centro de Tratamento de Queimados do UF em dois dias para nova avaliação e, se necessário, troca do curativo.

Tratamento: Estas visitas irão acontecer a cada 2 (dois) dias até a cicatrização da ferida. A equipe do estudo irá realizar uma revisão da avaliação clínica, sinais, verificar se você poderá continuar participando do estudo. Será perguntado se você tomou algum medicamento e se tem alguma queixa. O médico fará perguntas para preencher os questionários que avaliarão o tratamento. Seu curativo será verificado e, caso necessário (dependendo do grupo de estudo ou da condição do curativo), será trocado. Sua queimadura será fotografada.

Você pode entrar em contato com a equipe de pesquisadores em qualquer momento para esclarecimento de dúvidas e/ou na ocorrência de quaisquer queixas.

Final do Tratamento: Nesta consulta você terá o seu curativo retirado, o que costuma ocorrer em aproximadamente 10 a 12 dias após a queimadura. A equipe do estudo irá realizar nova avaliação, sinais vitais e verificar se você poderá continuar participando do estudo. O médico fará nova avaliação e perguntas para preenchimento dos questionários do tratamento. Será perguntado se você tomou algum medicamento e se tem alguma queixa. Será solicitado que você compareça para uma nova visita em 7 (sete) dias. Sua queimadura será fotografada.

Aita do Estudo: A equipe do estudo irá realizar nova avaliação, sinais vitais e verificar se você poderá continuar participando do estudo. O médico fará nova avaliação e perguntas para preenchimento dos questionários do tratamento. Será perguntado se você tomou algum medicamento e se tem alguma queixa.

QUAIS AS MINHAS RESPONSABILIDADES?

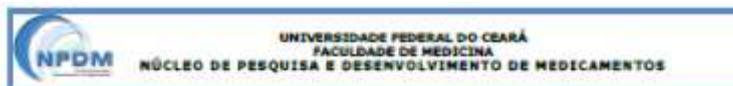
É condição indispensável, para participação no estudo, que não tenha participado de outro estudo clínico com medicamentos (remédios) nos últimos 03 meses.

Algumas regras deverão ser seguidas para sua participação no estudo: a) não pode ser dependente de drogas ou álcool; b) não ter doenças que o médico avalie como impedimento para a sua participação; c) para as mulheres, não pode estar grávida ou amamentando e deverá utilizar um método contraceptivo seguro durante a participação no estudo; d) não ter história de alergia aos produtos do estudo ou a compostos relacionados; e) não ter história de reações adversas (efeitos não desejáveis) sérias a medicamentos.

Espera-se em relação a sua participação no estudo: a) comparecer as visitas do estudo; b) retornar ao Centro de Tratamento de Queimados na data, horário e local combinado, para realização das visitas com consulta e avaliação de aita, independentemente de haver sido interrompida sua participação no estudo ou de sua desistência, por qualquer motivo.

TEREI ALGUM BENEFÍCIO?

A participação neste estudo tem objetivo de submetê-lo a um tratamento para queimaduras. Consequentemente, se espera que a participação no estudo resulte em benefício em função deste



tratamento. Além disto, ao participar deste Estudo você estará colaborando com a pesquisa brasileira de novos tratamentos, especialmente para queimaduras, desta forma, poderá beneficiar no futuro muitas pessoas que apresentem o mesmo tipo de lesão.

Este estudo foi submetido e aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, credenciado pelo Conselho Nacional de Saúde, e está de acordo com as normas da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Resolução 466/12) que assegura proteção aos indivíduos envolvidos em pesquisas biomédicas.

Se você tiver quaisquer dúvidas sobre os seus direitos como participante de pesquisa ou sobre a ética do estudo, favor contatar o Comitê de Ética em Pesquisa citado abaixo:

Comitê de Ética em Pesquisa (COMPE) da Universidade Federal do Ceará
Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000 – Rodolfo Teófilo.
Telefone: (85) 3366-6344/ 3366-6346, horário de atendimento 2ª às 6ª feiras das 8h00 às 14h00.

QUAIS OS POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS?

Qualquer remédio / curativo pode causar reações imprevisíveis, como hipersensibilidade (alergia).

Em um estudo já realizado, a pele de titânia foi aplicada em pele humana para avaliar se causava irritação ou alergia. 93,1% dos participantes da pesquisa não apresentaram nenhum tipo de reação. Tais resultados demonstraram que a pele não causou irritação ou sensibilização significativa na pele dos participantes de pesquisa saudáveis, demonstrando segurança na sua utilização.

Também foi realizado Estudo com 20 pacientes com queimaduras de 2º grau superficial e nenhuma delas apresentou reações relacionadas ao tratamento.

COM QUEM PODEREI ENTRAR EM CONTATO, MESMO FORA DE HORA, SE NÃO ME SENTIR BEM DURANTE O TRATAMENTO?

Caso surja alguma Interoportunidade, deverá procurar Centro de Tratamento de Queimados (CTQ) do Instituto Dr. José Frota (IJF) (Fone 3255-5076) e solicitar que contate os médicos responsáveis pelo ensaio clínico ou então entre em contato diretamente com os mesmos nos telefones ao final deste termo.

Você deve entrar em contato com o médico(a) do estudo imediatamente se você tiver: um efeito colateral, uma lesão física ou um sintoma e/ou queixa ou se você for internado por qualquer outro motivo.

EU SEREI DE ALGUMA FORMA, RESSARCIDO PELAS DESPESAS DECORRENTES DA PARTICIPAÇÃO NESTE ESTUDO?

Não há ressarcimento para sua participação no estudo. Os medicamentos e curativos serão fornecidos gratuitamente, e todos os procedimentos deste estudo não terão custos para você.

No caso de necessidade de despesa de deslocamento da residência para as consultas, você deverá comunicar aos pesquisadores para que possam viabilizar esses gastos.



O QUE ACONTECERÁ SE EU NÃO QUISER PARTICIPAR DO ESTUDO?

Nada. Você continuará sendo tratado com a mesma atenção que lhe foi dada até o momento.

POSSO DESISTIR DO ESTUDO A QUALQUER MOMENTO?

Sim, você é totalmente livre para desistir de participar em qualquer momento do estudo, não devendo temer quaisquer consequências negativas. A sua participação é voluntária. Contudo, se você quiser desistir pedimos que informe o médico do estudo, e você deve agendar uma consulta para o propósito de acompanhamento e avaliação de seu estado geral. Apenas comunique ao responsável pelo estudo sobre sua vontade de desistir.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O investigador principal do estudo é o Dr. Edmar Maciel Lima Junior, que poderá ser encontrado no endereço Rua Barão do Rio Branco, 1816 – 7º andar – Centro. Telefone: 99111-5979.

Em caso de novas informações que possam influenciar sua decisão de continuar no estudo, você será informado o mais cedo possível.

COMO AS INFORMAÇÕES SOBRE MIM SERÃO PROTEGIDAS PARA MANTER MINHA PRIVACIDADE?

De acordo com as leis brasileiras, seus registros médicos relacionados ao estudo serão mantidos sob o máximo sigilo permitido. Você somente será identificado por duas iniciais do seu nome e um número específico para este estudo.

Somente o(a) médico(a) do estudo, equipe do estudo e órgãos regulatórios poderão ter acesso às suas informações, garantindo dessa forma a confidencialidade dos seus dados.

Toda a informação obtida a partir da sua participação neste estudo será tratada de forma confidencial, ficando sua identidade, sob todas as hipóteses, mantida em sigilo. Se algum dos registros tiver que ser copiado, qualquer informação extraída não conterá o seu nome ou endereço.

A sua queimadura será fotografada várias vezes durante a sua participação no estudo. O pesquisador se certificará que estas fotos não permitam sua identificação.

Todos os materiais e informações coletadas serão utilizados somente para esta pesquisa.

SE EU NÃO ME SENTIR BEM OU DESENVOLVER PROBLEMAS DE SAÚDE, PODEREI SER RETIRADO DO ESTUDO?

Sim. A sua participação no estudo pode terminar mais cedo do que o previsto caso os médicos responsáveis pelo estudo, por alguma circunstância, julguem necessário.

Independente de seu desejo e consentimento, sua participação no ensaio clínico poderá ser interrompida, em função: a) da ocorrência de eventos adversos; b) da ocorrência de qualquer doença que, a critério médico, prejudique a continuação de sua participação no estudo; c) do não



cumprimento das normas estabelecidas; d) de qualquer outro motivo que, a critério médico, seja do interesse de seu próprio bem-estar ou dos demais participantes; e) da suspensão do Estudo como um todo.

Caberá ao médico(a) pesquisador responsável, a qualquer momento, proceder a sua exclusão, se você não estiver em condições de continuar como participante deste estudo.

COMO EU PODEREI VERIFICAR OS RESULTADOS DESTA ESTUDO?

O médico do estudo poderá lhe informar sobre os resultados. Estes resultados poderão ser publicados em jornais médicos, porém seu nome não será mencionado.

CONTATOS E PERGUNTAS

O protocolo deste estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Ceará, e foi considerado pelo Comitê de acordo com as Boas Práticas Clínicas e com as leis nacionais relativas à proteção das pessoas participantes de pesquisas biomédicas.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa – Endereço Rua Coronel Nunes de Melo, 1000, telefone: (85) 3366-8344/ 3366-8346.

ASSINATURAS - CONSENTIMENTO DO PARTICIPANTE

Declaro ter lido este termo de consentimento livre e esclarecido, e ter sido informado pelo médico(a) abaixo assinado a respeito do estudo, bem como das possíveis vantagens, desvantagens e eventos adversos ou riscos previstos.

Declaro que não fiquei com nenhuma dúvida e que o presente termo representa minha vontade, sendo certo que não estou assinando enganado, iludido, com falsa ideia, ou com intenção de prejudicar outras pessoas. Declaro, ainda, que não estou assinando este termo sob pressão física ou psicológica; que não estou assinando sob ameaça e que, com a assinatura deste termo, não tenho a intenção de esconder ou fingir a participação nesse estudo.

Minha participação é absolutamente voluntária. Eu posso deixar o estudo a qualquer momento sem que eu sofra quaisquer desvantagens ou consequências negativas. Não estou obrigado a fornecer as razões para tal decisão. Enquanto estiver participando do estudo, seguirei as instruções do médico(a) investigador.

Fui informado que, para que os cuidados médicos em casos de eventuais danos à minha saúde comprovadamente causados pelo produto sob investigação estejam disponíveis a mim, eu devo seguir todas as instruções e recomendações médicas, e não devo fazer nada que cause ou contribua para esta lesão.

Concordo que meus dados médicos sejam examinados por órgãos normativos, membros do Comitê de Ética envolvido e pelos membros da equipe de pesquisa. Esses dados serão mantidos em sigilo.



Ficou claro para mim o objetivo do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas.

Eu recebi uma via deste termo de consentimento livre e esclarecido do médico(a), li e o entendi perfeitamente, não tendo mais perguntas a fazer nesse momento.

Assumo exclusiva responsabilidade pela veracidade do conteúdo de todas as informações por mim prestadas neste termo, incluindo minha história médica.

Ao assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, eu não renunciei qualquer direito legal que eu venha a ter ao participar deste Estudo.

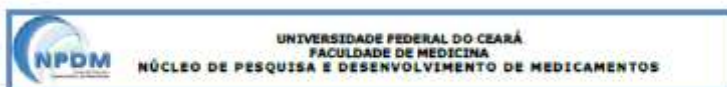
Sob as condições mencionadas acima, concordo em participar deste estudo.

Eu, _____ (nome do participante),
na data de ____/____/____ assino e declaro que é de livre e espontânea vontade que participo do estudo acima citado. Declaro também que li e entendi este Termo de Consentimento, não restando nenhuma dúvida em relação ao estudo. Fui informado sobre o objetivo e procedimentos do estudo, bem como das possíveis vantagens, desvantagens, eventos adversos e riscos previstos. Estou ciente que eu posso deixar de participar deste estudo a qualquer momento, sem nenhuma penalização.

Assinatura do participante

Nome de quem está obtendo o TCLE	Assinatura
----------------------------------	------------

Nome Testemunha (quando aplicável)	Assinatura
------------------------------------	------------

**TELEFONES PARA CONTATO**

UNIDADE DE FARMACOLOGIA CLÍNICA	(85) 3366.8033
CENTRO DE TRATAMENTO DE QUEIMADOS DO IJF	(85) 3255.5076
Edmar Maciel Lima Junior (Investigador Principal)	(85) 3261.9524 (85) 99111.5979
Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes	(85) 3366.8033
Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes	(85) 3366.8201
Prof. Dr. Francisco Vagnalo Fachine Jamaru	(85) 3366.8033
Andréa Vieira Pontes Rohleder	(85) 3366.8033
Kelly Rose Tavares Neves	(85) 3366.8033

APÊNDICE C - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

INSTITUTO DR. JOSÉ FROTA -
IJF/ PREFEITURA DE
FORTALEZA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA PELE DE TILÁPIA (*Oreochromis niloticus*) COMO CURATIVO BIOLÓGICO OCLUSIVO NO TRATAMENTO DE QUEIMADURAS: ESTUDO FASE III

Pesquisador: Edmar Madel Lima Junior

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 65403417.2.3001.5047

Instituição Proponente: Instituto Dr. José Frota - IJF/ Prefeitura de Fortaleza

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.632.299

Apresentação do Projeto:

Trata-se da apreciação EMENDA I, a Versão 1.0 do Protocolo "AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA PELE DE TILÁPIA (*Oreochromis niloticus*) COMO CURATIVO BIOLÓGICO OCLUSIVO NO TRATAMENTO DE QUEIMADURAS: ESTUDO FASE III"

Incorporando as alterações da EMENDA I, a versão 1.1. O projeto inicial refere-se ao tratamento da queimadura. De acordo com evidências, 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. Os casos 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. 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. 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

Endereço: Rua Barão do Rio Branco, nº 1818
Bairro: Centro CEP: 60.005-081
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3255-5093 Fax: (85)3255-5093 E-mail: cep@ifj@outlook.com

INSTITUTO DR. JOSÉ FROTA -
IJF/ PREFEITURA DE
FORTALEZA



Continuação do Písear: 2.632.290

a 266 dias. O estudo em questão encontra-se na terceira fase e caracteriza-se como prospectivo, aberto, monocêntrico, aleatório, com controle ativo, e apresenta-se com o propósito de avaliar a eficácia da pele de tilápia-do-Nilo como curativo biológico, comparada com o curativo convencional com sulfadiazina de prata, no manejo da queimadura de 2º grau superficial. Os resultados obtidos nas etapas da fase pré-clínica (in vitro e in vivo), principalmente pela sua semelhança histológica e bons resultados obtidos em ratos, confirmaram que a pele da tilápia pode ser uma boa opção de tratamento local das queimaduras e feridas. Em testes de irritabilidade realizados os resultados demonstraram que a pele não causou irritação ou sensibilização significativa na pele dos sujeitos de pesquisa saudáveis, demonstrando segurança na sua utilização em seres humanos. Em 2016 um estudo piloto para avaliação da eficácia da pele da Tilápia como curativo biológico oclusivo no tratamento de queimaduras de 2º grau em adultos foi realizado, em comparação com o tratamento convencional utilizado com sulfadiazina de prata. Os resultados obtidos foram positivos, a pele da Tilápia apresentou boa aderência no leito das feridas, reduzindo a dor e o sofrimento dos pacientes. Sua utilização reduziu o número de dias até a completa re-epitelização, assim como o número de troca de curativos e consequentemente o número de anestésias e analgesias utilizadas, auxiliando no processo de cicatrização, diminuindo a perda de líquidos, demonstrando benefícios para os pacientes.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a eficácia da utilização da pele de tilápia-do-Nilo (*Oreochromis niloticus*), como curativo biológico oclusivo, no manejo/tratamento de queimaduras de espessura parcial superficial.

Objetivos Secundários

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 durante as trocas de curativo e durante acompanhamento do estudo;

Comparar os dois tratamentos quanto ao número de trocas de curativo ao longo do estudo, à quantidade de anestésicos e analgésicos administrados durante as trocas, à impressão clínica global realizada pelo investigador, à avaliação global realizada pelo paciente, ao tempo para aplicação e remoção do curativo, à impressão da equipe acerca da facilidade de remoção e aplicação do curativo, à avaliação do paciente em relação à sua função física durante o uso do curativo,

Endereço: Rua Barão do Rio Branco, nº 1818
Bairro: Centro CEP: 60.025-091
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3255-5093 Fax: (85)3255-5093 E-mail: cepi@outlook.com

INSTITUTO DR. JOSÉ FROTA -
IJF/ PREFEITURA DE
FORTALEZA



Continuação do Protocolo 2.032.290

ao grau de ansiedade relacionada à dor no paciente queimado;

Avaliar a segurança e tolerabilidade da utilização da pele de tilápia-do-Nilo (*Oreochromis niloticus*) como curativo biológico oclusivo;

Estimar os custos diretos e determinar a relação custo-efetividade da pele de tilápia como opção terapêutica na queimadura de segundo grau superficial em comparação com o curativo de sulfadiazina de prata a 1%.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Como risco o pesquisador afirma que qualquer remédio ou curativo pode causar reações imprevisíveis, como hipersensibilidade (alergia) e que em um estudo previamente realizado, a pele de tilápia foi aplicada em pele humana para avaliar se causava irritação ou alergia, 93,1% dos participantes da pesquisa não apresentaram nenhum tipo de reação. Com tal resultados afirmam que a pele não causou irritação ou sensibilização significativa na pele dos participantes de pesquisa saudáveis, demonstrando segurança na utilização. Em outro estudo com 20 pacientes com queimaduras de 2º grau superficial e nenhuma delas apresentou reações relacionadas ao tratamento. Embora tenha apresentado resultados negativos para o risco de complicações com o uso do produto proposto o pesquisador não apontou as atitudes possíveis nos casos de efeitos adversos, conforme a resolução 466/12. Como benefícios aponta que a participação neste estudo tem objetivo de avaliar um tratamento alternativo para queimaduras e que a participação no estudo resultará em benefício para a vítima, em função deste tratamento e também para a ciência.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é bastante relevante cujos resultados positivos em fases anteriores, e pretende avaliar do uso da pele de tilápia no tratamento de queimaduras de segundo grau em comparação com o medicamento atualmente usado. Pretende ainda diminuir a dor, o número de cirurgias, o uso de medicamentos, de procedimentos, diminuindo o sofrimento do paciente e o tempo de internação. A Emenda apresentada visa a melhor adequação do protocolo clínico para satisfazer o seu devido cumprimento, atendendo ao melhor andamento do estudo.

Endereço: Rua Barão do Rio Branco, nº 1816
Bairro: Centro CEP: 60.025-061
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3255-5093 Fax: (85)3255-5093 E-mail: cep@outlook.com

**INSTITUTO DR. JOSÉ FROTA -
IJF/ PREFEITURA DE
FORTALEZA**



Continuação do Parecer: 2.632.299

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos necessários para a execução da pesquisa foram apresentados.

Recomendações:

Não existem recomendações de ajuste do projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não existem pendências ou inadequações.

Considerações Finais a critério do CEP:

Solicita-se o (a) pesquisador (a) que ao término do estudo envie para o CEP/IJF, o relatório final da pesquisa (resultados, discussão e conclusão) via Plataforma Brasil como notificação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	Carta_encaminhamento_e_Emenda_1.pdf	15/03/2018 12:45:27	Edmar Maciel Lima Junior	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROCOLO_F3_PELAPIA_v1_1_de_12_03_18.pdf	15/03/2018 12:41:26	Edmar Maciel Lima Junior	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	3_TCLE_Fase3.pdf	06/03/2017 11:01:34	Edmar Maciel Lima Junior	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 03 de Maio de 2018

Assinado por:
Márcia Maria Pinheiro Dantas
(Coordenador)

Endereço: Rua Barão do Rio Branco, nº 1818.
Bairro: Centro CEP: 60.025-001
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3255-5093 Fax: (85)3255-5093 E-mail: cepijf@outlook.com

Página 04 de 04

APÊNDICE D – ARTIGO - CONCURRENT VALIDITY OF ELECTRONIC VON FREY AS AN ASSESSMENT TOOL FOR BURN ASSOCIATED PAIN

BURNS 46 (2020) 1328–1336



Concurrent validity of electronic von Frey as an assessment tool for burn associated pain



Ana Kely de Loyola Diógenes^a, Francisco Vagnaldo Fechine^b,
 Bruno Almeida Costa^b, Maria Flaviane Araújo do Nascimento Soares^c,
 Marina Becker Sales Rocha^b, Manoel Odorico de Moraes Filho^b,
 Edmar Maciel Lima Júnior^c, Mariana Lima Vale^{a,b,d,*}

^a Graduate Program in Morphofunctional Sciences, School of Medicine, Federal University of Ceará (UFC), Rua Delmiro de Farias, Rodolfo Teófilo, Postal code: 60430170, Fortaleza, CE, Brazil

^b Drug Research and Development Center (NPDm), Federal University of Ceará (UFC), Rua Cel. Nunes de Melo, 1000 – Rodolfo Teófilo, Postal code: 60430-275, Fortaleza, CE, Brazil

^c Burn Treatment Center, Dr. José Frota Institute, Rua Barão do Rio Branco, 1816 – Centro, Postal code: 60025-061, Fortaleza, CE, Brazil

^d Graduate Program in Pharmacology, School of Medicine, Federal University of Ceará (UFC), Rua Cel. Nunes de Melo 1127 – Rodolfo Teófilo, Postal code: 60430-275, Fortaleza, CE, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

Electronic von Frey
 Burns
 Pain assessment
 Visual Analog Pain Scale
 Pain threshold

ABSTRACT

An important challenge in pain assessment is the inability of an evaluator to corroborate, using objective signs or indicators, the subjective pain report of a patient. In this scenario, the Electronic von Frey (EVF) anaesthesiometer rises as a valuable Quantitative Sensory Testing modality for pain evaluation. Although EVF showed good reproducibility when applied to healthy areas in humans, its use for evaluation of burn-related pain threshold has not yet been validated. The present study demonstrated the concurrent validity of EVF by determining its correlation with the traditionally used Visual Analog Scale (VAS). EVF was compared to VAS through pain measurements obtained from 44 patients with superficial partial thickness burns treated with silver sulfadiazine. A very good and significant positive correlation between both methods was detected. Baseline clinical and demographic parameters did not significantly affect the association between EVF and VAS. Additionally, EVF had significant and moderate positive correlation with the amount of analgesic used and with the Burns Specific Pain Anxiety Scale scores. Regular pain assessment is essential for the establishment of an appropriate treatment plan; thus, it is critical that we continue to refine our pain assessment skills to avoid chronic pain and psychological trauma in burn patients.

© 2020 Elsevier Ltd and ISBI. All rights reserved.

* Corresponding author at: Drug Research and Development Center, Federal University of Ceará (UFC), Rua Cel. Nunes de Melo 1000 – Rodolfo Teófilo, Postal code: 60430-275, Fortaleza, CE, Brazil.

E-mail addresses: anakely31@alu.ufc.br (A.K.d.L. Diógenes), vagnaldofechine@ufc.br (F.V. Fechine), brunoalmeidacosta@alu.ufc.br (B.A. Costa), flavianearaujo@unimedcesara.com.br (M.F.A.d.N. Soares), marinabecker@hotmail.com.br (M.B.S. Rocha), odorico@ufc.br (M.O.d. Moraes Filho), edmar@peledetilapia.com.br (E.M. Lima Júnior), mariana.vale@pq.cnpq.br (M.L. Vale).

<https://doi.org/10.1016/j.burns.2020.02.004>

0305-4179/© 2020 Elsevier Ltd and ISBI. All rights reserved.

1. Introduction

Accounting for an estimated 180,000 deaths annually [1], burns constitute a major public health problem, with a substantial physical, psychological and socioeconomic burden. Although significant progresses in burn care have occurred [2], burn pain is still inadequately treated globally. Its intrinsic complexity and characteristic high intensity, together with the lack of specific education of health care professionals, maintain burn pain as a continuing challenge for the multidisciplinary team [3].

In addition, prolonged acute burn pain leads to pain centralization and to an increased incidence of persistent pain, which may affect up to 52% of burn survivors. It may also contribute significantly to the development of depression, anxiety, post-traumatic stress disorder (PTSD) and suicidal ideation at time of discharge from burn unit, impeding successful functional recovery and reducing integration into society [4–6]. A diminished trust in the medical team, negatively affecting the wound treatment outcome and decreasing compliance with rehabilitation therapies, is an additional factor that shows the imperative importance of providing appropriate burn pain management [3,7].

Although burn depth has been used to classify or predict pain following burn injury [8] and mean total body surface area (TBSA) directly correlates with pain intensity [9], different individuals do not feel the same pain from the same wound. Genetic predisposition, past experiences, personality type, level of anxiety, mental health disorders, previous analgesic use, nature of trauma, healing trajectory and various host factors make the pain experience unique to each individual [5,7,10]. Such variability demands effective and personalized pain assessment tools to allow proper pain control in every patient [5].

Pain assessment necessitates tools that are valid and reliable, as well as an ability to communicate. The three most commonly used methods to quantify the pain intensity are Visual Analog Scales (VASs), numerical rating scales, and verbal rating scales [11]. An important challenge in pain assessment is the inability of an evaluator to corroborate, using objective signs or indicators, the subjective pain report of a patient [12]. In this scenario, the Electronic von Frey (EVF) anaesthesiometer rises as a valuable quantitative sensory testing modality for evaluation of pain based on measurement of the mechanical sensory thresholds [13]. Although EVF has been used to evaluate pain behaviors in cats [13], dogs [14] and rodents [15,16] and showed good reproducibility when applied to healthy areas in humans [17], EVF use for evaluation of burn-related pain threshold in humans has not yet been validated. The primary aim of the present study was to evaluate the concurrent validity of the EVF as an instrument to measure the overall pain intensity in patients with superficial partial thickness burns, using as reference the scores of the VAS.

2. Methods

2.1. Participants

The study participants were recruited from the patient population undergoing treatment at the Dr. José Frota

Institute's Burn Treatment Center (CTQ/IJF, Fortaleza, Ceará, Brazil) from April 2017 to October 2018. The Institutional Review Boards at the Federal University of Ceará (UFC, Fortaleza, Ceará, Brazil) approved the study protocol and informed consent. The latter was obtained from each participant before any study procedure was performed and after detailed explanation of the study conditions. Both female and male participants were included. Inclusion criteria were: age ≥ 18 and ≤ 60 years; the presence of dermatological wounds caused by superficial partial thickness burns affecting up to 15% of the TBSA; the absence of previous treatment for the current burn and the absence of other significant diseases that could impact the volunteer's participation in the study. Exclusion criteria included analgesic intake until 6h prior to tests' application; difficulty or incapacity to understand the tests' procedure and a burn wound area incompatible with proper EVF performance. Incompatible areas were defined as lesions which, due to their extent and shape, did not allow the four measurements to be made around it. Apart from having a distance of around 1cm from the wound edge, the four measurements should be approximately equidistant (Fig. 1).

2.2. Initial procedures

After enrollment in the study, participants were clinically evaluated (physical examination, vital signs and anthropometric data). Following cleaning of the lesion with tap water and 2% chlorhexidine gluconate, evaluation for the study parameters (VAS and EVF measurements) was performed. After this, a thin layer of silver sulfadiazine cream 1% (SSDC) was applied and covered with gauze and bandage.

2.3. Outcome assessment

Clinical evaluation and pain assessment were performed at baseline and every 48h until complete reepithelialization, defined as healing of $\geq 95\%$ of the lesion. In the first patient visit, baseline measurements were performed before preparation of the first dressing. In the subsequent visits, VAS and EVF were applied after removal of the secondary dressing (i.e., gauze and bandage) from the wound bed.

2.3.1. Visual Analog Scale measurements

The VAS was assessed on a 10cm horizontal line. The patients were informed that the left end of the scale (with a "0") represented "no pain" and that the right end of the scale (with a "10") represented the "most severe pain imaginable." Study participants were asked to make a mark on the line that represented their current pain intensity, and the VAS scores were determined by measuring the distance from the mark to the "no pain" end of the line. When assessing the pain level during the following visits, the patients were not informed of the previous VAS results [18].

2.3.2. Electronic von Frey measurements

In addition, the mechanical pain threshold (MPT) was determined using the EVF (Digital Analgesimeter; Insight Equipamentos Ltda., São Paulo, Brazil). An internal load cell is attached to a rigid tip of 0.7mm in diameter and connected to the electronic system, thereby allowing the test results to be

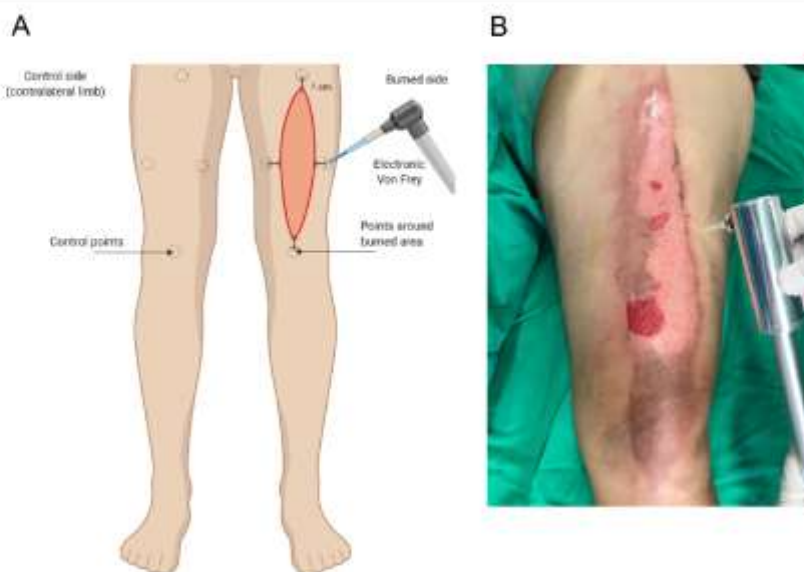


Fig. 1 - Pain threshold determination using the Electronic von Frey. In the burned area, 4 different points around the lesion, distancing 1 cm from the wound bed, are chosen (A; burned side). The tip is applied perpendicularly to the skin surface in each of the points, increasing the strength applied at a constant rate and exerting gradual pressure until the patient verbalizes the discomfort. (B) When the participants give a verbal signal that the pressure feels unpleasant, the measurement recorded is taken as the pain threshold of that point. The mean of the pain thresholds of the 4 points around the lesion is taken as the pain threshold of the area. This process is then repeated in a similar region of the contralateral healthy side of the body (A; control side).

digitally recorded. The system, therefore, measures and displays the test readings in grams, based upon the amount of pressure applied from 0.1 to 1000g [17].

In the burned area, 4 different points around the lesion were chosen. Each point had a distance of around 1 cm from the wound bed. The tip was applied perpendicularly to the skin surface in each of these points, with the application rate controlled entirely by the observer (Fig. 1). Examiners were previously instructed to initiate contact of the tip with the patient's skin with a light touch and then increase the strength applied at a constant rate, exerting gradual pressure until the patient verbalized the discomfort. At least four measurements were made around the lesion, choosing points approximately equidistant from each other. An average of the four measurements was calculated. The same procedure was repeated in a similar region of the contralateral healthy side of the body. In each area, the mean of the 4 measurements was taken as the MPT of that area. Afterwards, the difference between the MPT of the control side and the MPT of the injured side was defined, establishing the delta MPT ($\Delta\text{MPT} = \text{MPT of control area} - \text{MPT of injured area}$), a measure of threshold variation which is equal to the patient's pain intensity at a specific point in time. In patients with multiple burned areas, only one of the wounds was chosen for pain evaluation with the EVF. Preference was given to the larger lesion or to a lesion located in the upper or lower extremities, due to easier assessment and definition of contralateral control area. Apart from being previously trained for appropriate calibration for EVF application, the examiners

were blinded to the VAS scores of each patient (i.e., VAS application was performed by a different consultant).

2.3.3. Medication use and pain-related anxiety measurements
In order to audit analgesic intake, apart from the medication prescription (dipyrone and/or tramadol), the patients received a daily record card. They were asked to take the medication as needed, respecting instructions in the prescription, and to register the amount of medication taken and the date on the card. Upon returning for clinical evaluation, the remaining medication was checked and compared to the daily record card. No specific quantity of analgesic was chosen as a limit for analysis.

For pain-related anxiety evaluation, one-time application of the Burns Specific Pain Anxiety Scale (BSPAS) was performed in the fourth day of treatment, before the second dressing change. The Brazilian version of the 9-item BSPAS has shown statically acceptable levels of reliability and validity for pain-related anxiety evaluation in burn patients and can be useful to identify risk of decreased functional capacity after discharge [19]. Each item in the BSPAS is scored on a 10cm visual analog line with two reference points given values of 0 and 10, with 0 corresponding to "not at all" and 10 corresponding to "the worst imaginable way". The total score is calculated by adding up the scores for all items, with a maximum of 90 points [20]. The higher the final score, the higher the level of anxiety manifested about the performance of painful procedures during the patient's hospitalization [21].

Table 1 – Baseline demographic and clinical characteristics of the study participants.

Demographic and clinical characteristics	
Sample size	44
Age (years): mean ± SD	39.73 ± 10.23
Gender	
Male	19 (43.18%)
Female	25 (56.82%)
BMI (kg/m ²): mean ± SD	24.79 ± 3.11
Percentage of total body surface area burned: mean ± SD	2.83 ± 1.86
Number of body segments burned	
1 segment	36 (81.82%)
2 segments	8 (18.18%)
Global clinical impression (burn severity): median (IQR)	3 (3–4)
Mechanism of burn	
Scald	37 (84.09%)
Others	7 (15.91%)

SD: standard deviation; BMI: body mass index; IQR: interquartile range.

2.4. Statistical analysis

The continuous and discrete variables were initially analyzed by the Shapiro–Wilk test to verify the normality of the distribution. For descriptive statistics, the mean and standard deviation (parametric data) or the median, interquartile range and minimum and maximum values (non-parametric data) were calculated. To assess the overall pain intensity measured by both the EVF (in grams) and VAS (with scores ranging from 0 to 10) over the treatment period, it was calculated the area under the curve (AUC) of the temporal measures of each instrument versus the time (in days), using the trapezoids method. In order to identify and remove outlying values and to avoid inconsistent results due to such outliers observations, the two main variables, namely the measures of global pain intensity obtained by the EVF and the VAS, were analyzed by the Tukey method, which defines as outliers those measures that are less than $Q1 - 1.5 \times IQR$ and higher than $Q3 + 1.5 \times IQR$, where $Q1$ and $Q3$ correspond, respectively, to the first and third quartiles, while IQR denotes the interquartile range ($IQR = Q3 - Q1$).

The evaluation of the concurrent validity of the EVF as an instrument to measure the global pain intensity in patients with superficial partial thickness burns, using as reference the scores of the VAS, involved the analysis of the linear correlation between the measurements of the two instruments by calculating Pearson's linear correlation coefficient (r), as well as by determining the equation denoting the functional relationship between the two measurements by means of linear regression analysis, considering that the criterion of the normality of the distribution was verified for the two variables. In addition, multiple linear regression analysis was used to evaluate the association between the measurements of the two instruments adjusted for the influence of baseline demographic and clinical parameters. The covariates defined were gender, age, percentage of TBSA burned, number of body segments burned (1 or 2 segments),

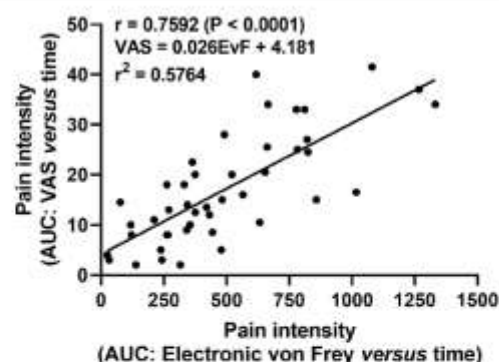


Fig. 2 – Correlation between overall pain intensity assessed by the Electronic von Frey test (EVF) and the Visual Analog Scale (VAS) in patients with superficial partial thickness burns. For both instruments, the overall pain intensity corresponded to the area under the curve (AUC) of pain intensity versus the time (in days). Pain intensity evaluated by the EVF involved determination of the difference between the mechanical pain threshold (MPT) verified in healthy skin and the edge of the burn, expressed in grams (pain intensity = $\Delta MPT = MPT$ of control area – MPT of injured area). Pain assessment with the VAS was performed using a scale with scores ranging from 0 to 10, denoting, respectively, absence of pain and extreme pain. Pearson's linear correlation coefficient (r) was used to measure the degree and signal of the linear correlation between the two modalities of pain evaluation. A very good linear correlation ($r = 0.7592$; 95% confidence interval: 0.5969–0.8619; $P < 0.0001$) was found between measurements of overall pain intensity by the EVF and VAS. Linear regression analysis was used to determine the equation that denotes the functional relationship between EVF and VAS ($VAS = 0.026EvF + 4.181$). The coefficient of determination (r^2) was equal to 0.5764, indicating 57.64% of variability in VAS scores is accounted for by the EVF test.

Clinical Global Impression – Severity (CGI-S) scale scores (≤ 3 points; > 3 points), mechanism of burn (scald, others). Pearson's linear correlation coefficient (r) was also used to quantify the linear correlation between measurements of each instrument and demographic and clinical parameters.

Considering the stratification of study participants according to the consumption of analgesics (dipyrone: ≤ 2000 mg; > 2000 mg), comparisons between the two strata were made using the unpaired t-test. In addition to the statistical significance, the difference of means and its respective 95% confidence interval were also determined. Categorical variables, on the other hand, were expressed as absolute and relative frequency, while ordinal variables were expressed as median and interquartile range.

In all analyzes, two-tailed tests were applied and the significance level was set at 0.05 (5%). GraphPad Prism version 8.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) and IBM SPSS Statistics version 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) were used to perform statistical procedures. The first software was also used to plot the graphics.

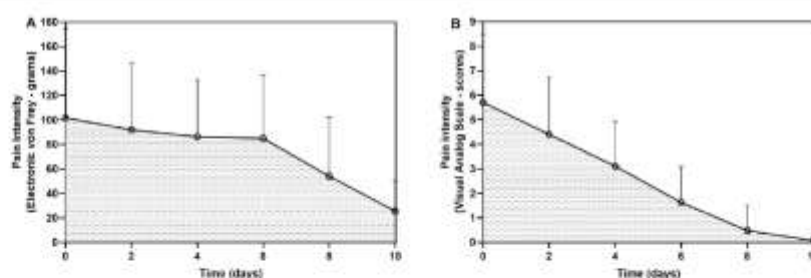


Fig. 3 – Graphical representation of temporal progression of pain intensity throughout burn treatment assessed by the electronic von Frey (EVF; A) and the visual analog scale (VAS; B). Each point corresponds to an average of the pain intensity measurements on a given day and the hatched region denotes the area under the curve. The error bars indicate the variability of the pain intensity measures, calculated as the standard deviation. Pain intensity evaluated by the EVF involved determination of the difference between the mechanical pain threshold (MPT) verified in healthy skin and the edge of the burn, expressed in grams (pain intensity = Δ MPT = MPT of control area - MPT of injured area). Pain assessment with the VAS was performed using a scale with scores ranging from 0 to 10, denoting, respectively, absence of pain and extreme pain.

3. Results

3.1. Patient characteristics

Forty-four patients with a mean age of 39.73 years old were included for analysis in the study. Besides age, Table 1 describes other demographic and clinical characteristics of the study participants, including gender, body mass index (BMI), percentage of TBSA burned, number of body segments affected, score on the CGI-S scale before initiation of treatment, and mechanism of burn.

3.1.1. Correlation between methods

The correlation between overall pain intensity assessed by the EVF and the VAS in patients with superficial partial thickness burns is shown in Fig. 2. For both instruments, the overall pain intensity corresponded to the AUC of the pain intensity measurements versus the time in which they were obtained (in days). Pain intensity assessment by the EVF involved determination of the difference between the nociception threshold verified on healthy skin and on the edge of the burn (i.e. pain intensity = Δ MPT). Pain evaluation by the VAS

was performed using a scale with scores ranging from 0 to 10, denoting, respectively, absence of pain and extreme pain. Pearson's linear correlation coefficient (r) was used to measure the degree and signal of the linear correlation between the two modalities of evaluation of pain intensity. It was found a statistically significant ($P < 0.0001$) and very good linear correlation ($r = 0.7592$; 95% confidence interval: 0.5969–0.8619), between the measurements of overall pain intensity by the EVF and VAS. The equation denoting the functional relationship between the two pain assessment methods is $VAS = 0.026EVF + 4.181$. A graphical representation of the temporal progression of pain intensity, as assessed by the EVF and VAS, is shown in Fig. 3.

3.1.2. Other correlations

Correlation between overall pain intensity obtained with each method and clinico-demographic characteristics of study participants is shown in Table 2. It was verified a moderate, statistically significant linear correlation between measurements of overall pain intensity by EVF and the following two parameters: BSPAS scores ($r = 0.4232$; $P = 0.0042$) and amount of dipyrone consumed ($r = 0.4105$; $P = 0.0056$). Conversely, no

Table 2 – Correlation between clinico-demographic characteristics and the overall pain intensity measured by the Electronic von Frey and the Visual Analog Scale in patients with superficial partial thickness burns.

Characteristic	Instrument	Pearson's correlation coefficient (r)	95% confidence interval	Significance
Age (years)	EVF	0.0978	-0.2050 to 0.3836	$P = 0.5276$
	VAS	0.0597	-0.2414 to 0.3504	$P = 0.7001$
Body mass index (kg/m^2)	EVF	0.2717	-0.0274 to 0.5262	$P = 0.0744$
	VAS	0.1427	-0.1610 to 0.4218	$P = 0.3553$
Percentage of total body surface area burned	EVF	0.0160	-0.2823 to 0.3114	$P = 0.9181$
	VAS	0.0764	-0.2256 to 0.3650	$P = 0.6219$
Analgesic consumption (dipyrone - mg)	EVF	0.4105	0.1293–0.6305	$P = 0.0056$
	VAS	0.1590	-0.1447 to 0.4353	$P = 0.3026$
Anxiety associated with painful procedures (Burns Specific Pain Anxiety Scale scores)	EVF	0.4232	0.1445–0.6397	$P = 0.0042$
	VAS	0.1901	-0.1131 to 0.4610	$P = 0.2164$

EVF: Electronic von Frey, VAS: Visual Analog Scale.

Table 3 – Association between overall pain intensity assessed by the Electronic von Frey (EVF) and the Visual Analog Scale (VAS) adjusted for the influence of baseline clinico-demographic parameters. Multiple linear regression analysis was performed, using as covariates: gender, age, total body surface area burned, number of body segments burned, Global Clinical Impression – Burn Severity scale, and mechanism of burn. The covariates assessed did not significantly affect the association between EVF and VAS measurements. Data regarding the multiple linear regression model, including its equation, is indicated.

Parameter	B	Standard error (B)	β	Significance	95% confidence interval (B)
Gender (male=0; female=1)	3.951	2.258	0.183	$P=0.0886$	−0.628 to 8.531
Age (years)	−0.053	0.109	−0.050	$P=0.6312$	−0.273 to 0.168
Percentage of total body surface area burned (%)	1.137	0.905	0.195	$P=0.2173$	−0.699 to 2.972
Number of body segments burned (1 or 2 segments)	0.195	3.793	0.007	$P=0.9593$	−7.497 to 7.886
Mechanism of burn (scald=0; others=1)	−4.235	3.114	−0.145	$P=0.1824$	−10.551 to 2.081
Global clinical impression – burn severity (≤ 3 scores=0; >3 scores=1)	−3.242	3.122	−0.138	$P=0.3060$	−9.574 to 3.090
Area under the curve (AUC) of electronic von Frey test (g) versus time (days)	0.027	0.003	0.778	$P < 0.0001$	0.020–0.034
Constant	1.889	5.401		0.7286	−9.065 to 12.843
Model	R	R ²	Adjusted R ²	F	Significance
	0.8048	0.6477	0.5792	9.4541	$P < 0.0001$
Equation	VAS = 3.951Gender − 0.053Age + 1.137%TBSA + 0.195Segments − 4.235Mechanism − 3.242Impression + 0.027EvF + 1.889				

Bold values correspond to significant results.

statistically significant linear correlation was identified between the VAS and any clinical or demographic characteristic.

3.1.3. Influence of baseline clinico-demographic factors

Considering the correlation coefficient (r) between EVF and VAS pain assessment was 0.7592, the coefficient of determination (r^2), which represents the proportion of the total variability of the dependent variable that is explained by the regression model, was equal to 0.5764. This value suggests 57.64% of the variability in VAS scores is accounted for by the EVF test, the only independent variable in the model. Thus, the model cannot explain the remaining 42.36% of the variability in VAS, which may be due to the influence of other variables. In fact, there must be many factors with potential to influence the relationship between VAS and EVF, including baseline clinical and demographic characteristics.

Therefore, a multiple linear regression analysis was performed to evaluate the functional relationship between the measurements of the two instruments adjusted for the

influence of baseline clinical and demographic characteristics (i.e., gender, age, percentage of TBSA burned, number of body segments burned, CGI-S scores, and mechanism of burn). Inclusion of the baseline characteristics improved the explanatory power of the model ($R=0.8048$; $R^2=0.6477$; adjusted $R^2=0.5792$). However, only EVF remained significantly correlated with VAS ($\beta=0.027$; $\beta=0.778$; $P < 0.0001$). In conclusion, EVF is a significant predictor of VAS, independently of baseline characteristics (Table 3).

3.2. Analgesic consumption

Finally, the overall pain intensity values obtained with EVF and VAS were stratified by the consumption of dipyrone: ≤ 2000 mg (26 patients) or > 2000 mg (18 patients) (Fig. 4). The unpaired t-test was used to compare the two strata. It was found that the overall pain intensity assessed by EVF in patients who received above 2000 mg of dipyrone (617.18 ± 323.77) was significantly greater ($P=0.0280$) than the observed in volunteers who demanded below 2000 mg of dipyrone (407.32 ± 284.12). The difference between the means was -209.86 , with a 95%

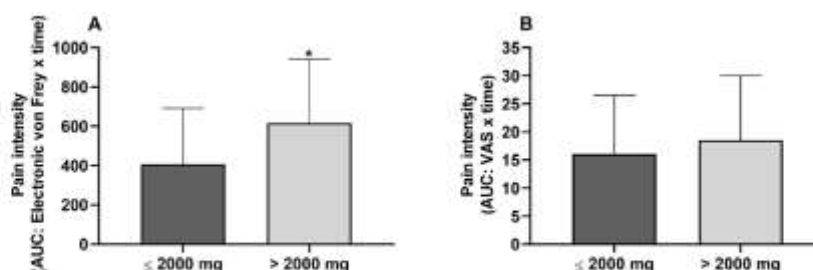


Fig. 4 – Overall pain intensity according to electronic von Frey (A) and Visual Analog Scale (VAS; B), stratified by consumption of dipyrone in milligrams (mg). * $P=0.028$ (unpaired t-test).

confidence interval of -396.00 to -23.73 . Conversely, there was no statistically significant difference ($P=0.4678$) of the overall pain intensity assessed by VAS in patients receiving greater analgesia (18.50 ± 11.54) and lower amount of analgesics (16.06 ± 10.43). The difference between the means was -2.44 , with a 95% confidence interval of -9.18 to 4.30 .

4. Discussion

The present study proposes a new method of evaluating pain in burn patients, based on the sensitivity of the skin around the burned area to a mechanical stimulus. The method uses the EVF, a device that measures, in grams, the increasing force applied on the surface of the skin until it causes a discomfort to the patient, which indicates the nociceptive threshold was reached. We aimed to detect if a significant correlation between pain evaluation data obtained with the VAS (already established as an effective tool) and EVF existed, allowing for determination of concurrent validity of the latter for burn pain assessment. In addition, we intended to compare the correlations of VAS and EVF with various clinical parameters, such as pain-related anxiety (as measured by BPSAS) and analgesic use (as measured by the amount of dipyrone used).

EVF was compared to VAS through pain measurements obtained from 44 patients with superficial partial thickness burns treated equally with SSDC dressings. A very good and significant positive correlation between both methods was detected. Considering VAS is a widely used and repeatedly validated instrument to evaluate pain in burn patients [22], this suggests EVF as a valid new tool for burn pain assessment.

In order to assess pain intensity with the EVF, it was decided not to use the absolute values verified at the edge of the burn but instead a relative measure with healthy skin (i.e., the Δ MPT). The aim was to reduce the influence of individual factors in the results, such as the varying somatosensory response to mechanical stimuli and the different levels of pain tolerance. Furthermore, AUC of EVF and VAS measures versus the day of treatment was calculated to obtain a value of overall pain intensity for the whole treatment period. Thus, the two instruments were compared using a global parameter, avoiding repeated comparisons at each patient visit. AUC is often used to provide a global measure of temporally assessed phenomena, including global evaluation of pain intensity using VAS [23,24] and EVF [25].

Even though there are factors intrinsic to the patient or to the disease which may interfere in pain evaluation and especially in the correlation between different pain assessment tools, after adjusting the results for baseline clinical and demographic parameters, it was concluded that those covariates did not significantly affect the association between the pain measurements of EVF and VAS, increasing the accuracy of the correlation found. It can be hypothesized that other factors may be responsible for the remaining variability not explained by the model hereby presented, such as factors related to participants (e.g., differences in individual response to painful stimuli, differences in level of understanding of the method applied) and examiners (e.g., differences in EVF handling and VAS application). In addition, there are inherent differences between the evaluated instruments: while EVF measures pain

thresholds in the skin, which is assessed by mechanical stimulation of skin [13,16], VAS is a question answered by the patient without a physical stimulus [18,22].

Indeed, it is challenging to demonstrate strong correlations between instruments evaluating subjective phenomena such as pain, whose measurement is, at least in part, dependent on the response of the subject under examination. In a study evaluating the concurrent validity of a hand-held pressure algometer in measuring MPT in different cervical regions of dizzy patients using as criterion a numerical rating scale, correlation coefficients of less than 0.7 were reported. In the same study, after adjusting for gender and age using multiple linear regression analysis, coefficients of determination of less than 0.2 were reported [26].

In the present study, when the linear correlation between each tool and the clinico-demographic characteristics of patients were analyzed, it was observed the EVF method had a significant and moderate positive correlation with the quantity of dipyrone used and also with the BSPAS scores. Indeed, when overall pain intensity values obtained with EVF and VAS were stratified by the consumption of dipyrone, only EVF presented significantly higher measures when a greater amount of analgesic was used. Thus, EVF is more useful than VAS regarding the detection of greater analgesic needs or increased pain anxiety levels in burn patients. Additionally, age, BMI and TBSA did not correlate well with overall pain intensity, as measured by EVF and VAS. Other studies of pain in burn patients failed to demonstrate a correlation between pain severity and demographic parameters [27–29]. In a recent study by Wibbenmeyer et al., only one of the evaluated scales correlated with BSPAS, as well as with opioid consumption [30].

The fact the mechanical stimulus is applied to healthy skin at the borders of the wound and not directly on the lesion does not alter or diminish the results. It is well-known burns cause direct damage to cutaneous nerve endings and induce a local inflammatory reaction [31]. A prolonged or intense release of pain mediators may result in 'hyperexcitable' neurons and subsequent hyperalgesia, which can be both primary, within the damaged tissue area, as well as secondary, in the adjacent uninjured tissue [4,10,32]. Also, the application of the EVF filament at the edge of the wound (and not on the wound) decreases patient's fear and anxiety about the method. Additionally, it may allow for pain evaluation in patients treated with occlusive dressings, where total wound exposure is generally not possible.

Currently, we do not understand why the VAS did not show a positive correlation with the amount of dipyrone used and BSPAS scores as EVF did. This difference may occur because, while VAS evaluates spontaneous pain at the time of the question asked by the examiner, EVF evaluates the pain evoked by mechanical stimulation in the skin. Thus, EVF mimics, for example, the discomfort caused by dressing changes, friction of clothes or simple movement of the affected limb. Pain provoked by mechanical stimuli in burn patients tends to cause more difficult pain management and worse anxiety [33]. Considering the exposed, tools relying on mechanical stimuli for assessment of pain intensity tend to present more significant correlation with the amount of analgesics used and BSPAS scores. As a consequence, sole EVF application could be sufficient to determine dosing of pain

medication throughout burn treatment, with no need for other pain assessment methods. Nevertheless, further studies are needed to confirm this assertive.

In order to trend pain, several scoring systems have been developed. Even though there is evidence suggesting burn-injured patients prefer faces and color scales, most studies apply either the 11-point numerical rating scale or the VAS [22,34,35]. Measures to assess anxiety, such as the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) and the BSPAS, are helpful and also frequently applied [22]. Besides, there are behavioral observational scales validated for use in patients unable to express themselves adequately (e.g., the COMFORT pain scale and FLACC score, for young children) [7,35]. Although most of those methods have undergone repeated validation and have performed well in different patient populations [33], these are highly subjective qualitative methods, influenced by emotional factors and inclined to either response bias (e.g., patient not understanding how to use the pain scale) [36] or observer bias (in the case of behavioral observational scales) [37].

EVF belongs to the 5T quantitative sensory testing category, a group of methods in which the patients' perceptual responses to quantifiable sensory stimuli are assessed in order to characterize somatosensory function or dysfunction [17,38]. The use of quantitative sensory testing modalities, including EVF, for clinical evaluation of chronic neuropathic pain is already established in the literature [35–37]. Both the von Frey filaments (VFF) and the EVF are included in the quantitative sensory testing category. The VFF are a set of 20 plastic monofilaments of progressively increasing thickness, which apply a force ranging from 0.008 to 300 g on the body surface. EVF systems operate under similar principles of VFF, except that a single, unbending filament is applied with increasing force until a withdrawal response is elicited or pain is reported by the patient [13–17]. In a recent study, EVF showed an excellent reproducibility, similar to that of VFF, when applied to healthy volunteers and surgical patients [17]. The main advantage of EVF compared to VFF is that an increasing force is applied by a single filament, resulting in significantly decreased examination time [16,17]. In another study, EVF demonstrated high between-day repeatability of pain responses to mechanical stimuli in healthy volunteers with cutaneous freeze injury [25]. Even so, as far as we know, there is no register in any medical literature of validation of the use of EVF for evaluation of burn pain in humans.

A possible limitation of this study is the small number of cases ($N=44$) analyzed. The replication of our findings with other clinical samples is necessary before generalizations can be made with some degree of confidence, and inter-observer and test-retest reliability have to be further established to confirm the adequacy of EVF. Our study only demonstrated concurrent validity of EVF for burn pain evaluation, but we believe future studies may prove its predictive validity regarding burn treatment outcomes and even validate its use for other types of pain. Finally, even though EVF requires specialized equipment and training, it is a clinically feasible bedside method which can decrease the influence of response and observer bias [36,38].

In conclusion, the present study demonstrated the concurrent validity of EVF, a type of quantitative sensory testing, as a method for burn pain evaluation. It was done by determining its correlation with the traditionally used VAS

in patients with superficial partial thickness burns treated with SSDC. Regular pain assessment is essential to guide the analgesic management and check the response to each pharmacological and non-pharmacological approach, thus establishing an appropriate treatment plan [3,33]. Taking into consideration adequate pain control is based on accurate pain assessment, we must continue to refine our pain assessment skills in order to avoid chronic pain and psychological trauma in burn patients.

Conflicts of interest

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors. The authors have no conflicts of interest to report.

Acknowledgments

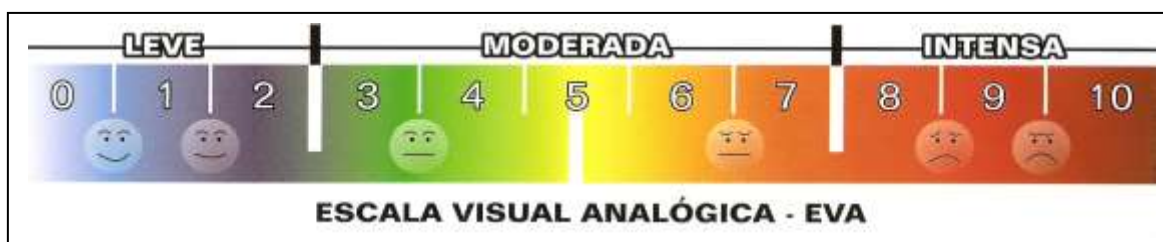
The authors would like to express their appreciation to all of the patients who participated in this trial and made this research possible. Special thanks to Priscilla de Albuquerque Ribeiro Godinho who assisted with the EVF training.

REFERENCES

- [1] World Health Organization. Burns. 2018 Available at: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/burns> (accessed 10 June).
- [2] Smolle C, Cambiaso-Daniel J, Forbes AA, Wurzer P, Hundeshagen G, Branski LK, et al. Recent trends in burn epidemiology worldwide: a systematic review. *Burns* 2017;43(2):249–57.
- [3] Richardson P, Mustard L. The management of pain in the burns unit. *Burns* 2009;35(7):921–36.
- [4] Laycock H, Valente J, Bantel C, Nagy I. Peripheral mechanisms of burn injury-associated pain. *Eur J Pharmacol* 2013;716(1–3):169–78.
- [5] Retrouvey H, Shahrokhi S. Pain and the thermally injured patient – a review of current therapies. *J Burn Care Res* 2015;36(2):315–23.
- [6] Dauber A, Osgood PF, Breslau AJ, Vernon HL, Carr DB. Chronic persistent pain after severe burns: a survey of 358 burn survivors. *Pain Med* 2002;3(1):5–17.
- [7] Castro RJA, Leal PC, Sakata RK. Pain management in burn patients. *Braz J Anesthesiol* 2013;63(1):149–53.
- [8] Castana O, Anagnostos G, Rempelos G, Adalopoulou A, Kokkinakis C, Giannakidou M, et al. Pain response and pain control in burn patients. *Ann Burns Fire Disasters* 2009;22(2):88–9.
- [9] Browne AL, Hons B, Clin M, Andrews R, Clin M, Schug SA, et al. Persistent pain outcomes and patient satisfaction with pain management after burn injury. *Clin J Pain* 2011;27(2):136–45.
- [10] Widgerow AD, Kalaria S. Pain mediators and wound healing – establishing the connection. *Burns* 2012;38(7):951–9.
- [11] Berde CB, Edwards RR, Elbaridi N, Lazaridou A. Pain assessment. In: Benzon HT, Raja SN, Fishman SC, Liu SS, Cohen SP, editors. *Essentials of pain medicine*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 39–45.
- [12] Tait RC, Chibnall JT, Kalauokalani D. Provider judgments of patients in pain: seeking symptom certainty. *Pain Med* 2009;10(1):11–34.

- [13] Machin H, Kato E, Adami C. Quantitative sensory testing with electronic von Frey anaesthesiometer and von Frey filaments in non-painful cats: a pilot study. *Vet Anaesth Analg* 2019;46(2):251–4.
- [14] Moore SA, Hettlich BF, Wain A. The use of an electronic von Frey device for evaluation of sensory threshold in neurologically normal dogs and those with acute spinal cord injury. *Vet J* 2013;197(2):216–9.
- [15] Deus JR, Dvorakova LS, Vetter I. Methods used to evaluate pain behaviors in rodents. *Front Mol Neurosci* 2017;10:284.
- [16] Vivancos GG, Verri Junior WA, Cunha TM, Schivo IRS, et al. An electronic pressure-meter nociception paw test for rats. *Braz J Med Biol Res* 2004;37:391–9.
- [17] Tena B, Escobar B, Arguis MJ, Cantero C, Rios J, Gomar C. Reproducibility of electronic von Frey and von Frey monofilaments testing. *Clin J Pain* 2012;28(4):318–23.
- [18] Jensen MP, Chen C, Brugger AM. Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain. *J Pain* 2003;4(7):407–14.
- [19] Echevarria-Guanilo ME, Dantas RAS, Farina Junior JA, Faber AW, et al. Reliability and validity of the Brazilian-Portuguese version of the Burns Specific Pain Anxiety Scale (BSPAS). *Int J Nurs Stud* 2011;48:47–55.
- [20] Taal LA, Faber AW, van Loey NE, Reyniers CL, Hofland HW. The abbreviated burn specific pain anxiety scale: a multicenter study. *Burns* 1999;25:493–7.
- [21] Taay LA, Faber AW. The burn specific pain anxiety scale: introduction of a reliable and valid measure. *Burns* 1997;23(2):147–50.
- [22] Mahar PD, Wasiaak J, Loughlin CJO, Christelis N, Arnold CA, Spinks AB, et al. Frequency and use of pain assessment tools implemented in randomized controlled trials in the adult burns population: a systematic review. *Burns* 2011;38(2):147–54.
- [23] McGraw-Tatum M, Groover MT, George NE, Urse JS, Heh V. A prospective, randomized trial comparing liposomal bupivacaine vs fascia iliaca compartment block for postoperative pain control in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2017;32(7):2181–5.
- [24] Etcheson JL, Gwam CU, George NE, Walia N, et al. Opiate pain medication consumption in cigarette smokers following total hip arthroplasty. *Joints* 2018;6(3):157–60.
- [25] Chassaign C, Schmidt J, Eschallier A, Cardot JM, Dubray C. Hyperalgesia induced by cutaneous freeze injury for testing analgesics in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61(4):389–97.
- [26] Knapstad MK, Nordahl SHG, Naterstad IF, Ask T, Skouen JS, Goplen FK. Measuring pressure pain threshold in the cervical region of dizzy patients – the reliability of a pressure algometer. *Physiother Res Int* 2018;23(4):e1736.
- [27] Everett JJ, Patterson DR, Marvin JA, Montgomery B, Ordonez N, Campbell K. Pain assessment from patients with burns and their nurses. *J Burn Care Rehabil* 1994;15(2):194–8.
- [28] Weinberg K, Birdsall C, Vail D, Marano MA, Petrone SJ, Mansour EH. Pain and anxiety with burn dressing changes: patient self-report. *J Burn Care Rehabil* 2000;21(2):155–6.
- [29] Choiniere M, Melzack R, Girard N, Rondeau J, Paquin MJ. Comparisons between patients' and nurses' assessment of pain and medication efficacy in severe burn injuries. *Pain* 1990;40(2):143–52.
- [30] Wibbenmeyer L, Sevier A, Liao J, Williams I, Latenser B, Lewis 2nd R, et al. Evaluation of the usefulness of two established pain assessment tools in a burn population. *J Burn Care Res* 2011;32(1):52–60.
- [31] Morgan M, Deus JR, Frøsig-jørgensen M, Lewis RJ, Cabot PJ, Gray PD. Burn pain: a systematic and critical review of epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Pain Med* 2018;19(4):708–34.
- [32] James DL, Jowza M. Principles of burn pain management. *Clin Plast Surg* 2017;44(4):737–47.
- [33] Griggs C, Goverman J, Bittner EA, Levi B. Sedation and pain management in burn patients. *Clin Plast Surg* 2017;44(3):535–40.
- [34] Summer GJ, Puntillo KA, Miaskowski C, Green PG, Levine JD. Burn injury pain: the continuing challenge. *J Pain* 2007;8(7):533–48.
- [35] Marco CA, Marco AP. Assessment of pain. *Emerg Dep Analg: An Evidence-Based Guide* 2008;101(1):10–8.
- [36] Fillingim R. Pain measurement in humans. In: Holdcroft A, Jaggar S, editors. *Core topics in pain*. Cambridge: Cambridge University Press; 2005. p. 71–8.
- [37] Gedaliahu B, Dekel S, Gori A, Vasarri A, Sorella MC, Nino GDI, et al. Medical evidence influence on inpatients and nurses pain ratings agreement. *Pain Res Manag* 2016;2016:9267536.
- [38] Cruz-Almeida Y, Fillingim RB. Can quantitative sensory testing move us closer to mechanism-based pain management? *Pain Med (United States)* 2014;15(1):61–72.

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 suggestionar o paciente.

**ANEXO B - *BURNS SPECIFIC PAIN ANXIETY SCALE (BSPAS)* – VERSÃO PORTUGUÊS
BRASIL (ECHEVARRIA-GUANILO *ET AL.*, 2011)**

Leia cuidadosamente todas as declarações. Gostaríamos que você avaliasse cada declaração quanto à intensidade de sua experiência. Você fará isso assinalando na barra de avaliação a intensidade da reação que vivenciou. Você colocará uma marcana linha de avaliação que vaide “Isso não descreve o que acontece comigo” que corresponde a zero até “Isso descreve bem o que acontece comigo” que corresponde a dez. A linha tem exatamente dez centímetros. Você marcará um valor entre zero e dez na barra de intensidade.

1. De repente, eu posso me sentir inseguro sobre a minha cura quando eu vejo minhas queimaduras.
2. Na verdade, eu estou constantemente pensando na minha dor.
3. Eu não consigo relaxar durante os cuidados (limpeza das queimaduras, banhos, curativos e fisioterapia).
4. Por causa da dor, eu me sinto nervoso e sem tranquilidade.
5. Muitas vezes, a dor é tão forte que eu preciso parar todas as atividades.
6. Eu sinto que meus músculos se contraem quando os cuidados (limpeza das queimaduras, banhos, curativos e fisioterapia) realmente começam.
7. Tenho medo da dor durante e logo após os cuidados (limpeza das queimaduras, banhos, curativos e fisioterapia).
8. A cada procedimento (cuidado) pelo qual tenho que passar, novamente me preocupo com a dor que possivelmente irei sentir.
9. A dor pode ser tão forte que eu tenho medo de perder o controle sobre mim mesmo.

ANEXO C - ESCALAS DE IMPRESSÃO CLÍNICA GLOBAL (CGI)**ESCALA DE IMPRESSÃO CLÍNICA GLOBAL – Severidade da doença (CGI-S)**

Considerando sua experiência com este tipo de problema, qual o grau de severidade da doença deste paciente no momento?

1. () Não avaliado
2. () Não está doente
3. () Muito leve
4. () Leve
5. () Moderada
6. () Acentuada
7. () Grave
8. () Extremamente grave

ESCALA DE IMPRESSÃO CLÍNICA GLOBAL – Melhora da doença (CGI-I)

Comparado ao estado inicial, como se encontra o paciente neste momento? (Aponte a melhoria global mesmo que esta não tenha decorrido completamente ao tratamento).

1. () Não avaliado
2. () Muito melhor
3. () Moderadamente melhor
4. () Levemente melhor
5. () Sem alterações
6. () Levemente pior
7. () Moderadamente pior
8. () Muito pior